Publicació científica del
Col·legi de Farmacèutics de Barcelona

Circular FARMACÈUTICA

Vol 81 / Número Especial 2023

Especial Premis i Beques

Foto: Mariona Roca.

Circular81 Sumari

Editorial 3
M.R. Ballester

Beca col·legial 2019/22
Pilot d'una intervenció complexa per millorar la iniciació al tractament farmacològic 4
C. Corral, M.M. Gil, I. Aznar, M. T. Peñarrubia, M. C. Gallardo, C. Carbonell, A. Sánchez, M. Iracheta, M. Rubio

Beca col·legial 2021/22
Impacte d'una intervenció multidisciplinar basada en la revisió centrada en la persona en pacients institucionalitzats 10
A.M. de Andrés, M. Sevilla, A. Álvarez, H. Alfaro, S. Baró, M. Escriu, A. Carrasco, M. Rubio, M.P. Burbano, L.M. Pérez, M. Aballí, M. Inzitari

Premi 2022 TFG
Organoides en la recerca de la COVID-19 17
L. Caballero

PREMI 2022 AL MILLOR ARTICLE PUBLICAT en una revista d'accés obert a 2021
Qui pateix la pobresa farmacèutica i quines són les seves necessitats? Evidència a Catalunya 23
M. Rubio, S. Marqués, M.T. Peñarrubia, R.M. Urbanos, C. Borrell, J. Bosch, A. Sánchez, I. Aznar

PREMI 2022 AL MILLOR PROJECTE COMUNITARI
Puntuació de risc genètic de gravetat de COVID-19 en pacients positius per SARS-CoV-2. 33
A. Camps, M. Pinsach, I. Roman, R. Ramos, R. Martí, R. Elosua, I. Subirana, C. Solà, M. Puigmulé, A. Pérez, R. Brugada, J. Marrugat

Vol. 81, núm. Especial Premis i Beques. Abril 2023
Directora i Directora Científica: M. Rosa Ballester Verneda.
Comitè editorial: Anna Bach Faig, Guillermo Bagaría 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: Marta Palau.
Correcció lingüística: Natàlia Reynoso Renzi.
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 Q0866002I. 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 avís 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 terceres 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

Tal com vam anunciar al número de Beques i Premis de l'any passat, el compromís del COFB amb la promoció, difusió i reconeixement de la recerca de la professió farmacèutica, s'ha traduït a l'edició del 2022 en una **convocatòria de beques** per dotar econòmicament dos projectes de recerca i una **convocatòria de premis** per difondre i guardonar econòmicament treballs portats a terme l'any 2021, dividits en tres categories: i) *millor article* publicat en una revista d'accés obert (indexada a DOAJ) i amb revisió per parells, ii) *millor projecte comunitari* i iii) millor TFG realitzat per alumnes de les Universitats que imparteixen el grau de Farmàcia a Catalunya (UB i URL).

Per tant, aquest és el primer any que fem difusió dels treballs premiats en aquestes tres categories de la convocatòria 2022 de premis que considerem que han estat mereixedors dels respectius premis destacant per la qualitat, novetat, multidisciplinarietat de l'equip i l'impacte social que han tingut en el seu àmbit.

A banda, també us presentem un dels dos projectes guanyadors a la convocatòria de beques l'any 2019, que va ser objecte de pròrroga degut a la pandèmia i que va permetre a l'equip investigador multidisciplinari portar a cap un estudi pilot per avaluar la factibilitat de la intervenció IMA *(Initial Medication Adherence)* i establir les bases per dissenyar el posterior assaig clínic controlat i aleatoritzat.

El projecte becat l'any 2020, que també publiquem en aquest número va demostrar com l'aplicació de la metodologia de prescripció centrada en la persona (PCP) per part d'un equip multidisciplinari (metge-farmacèutic-infermera) ha demostrat ser útil tant en la reducció del nombre de fàrmacs com dels tractaments amb més risc de produir efectes adversos en persones d'edat avançada, institucionalitzades en residències.

Esperem que trobeu interessant aquest número i us animem a estar atents a les convocatòries d'enguany de beques i de premis.

Moltes felicitats a tots i a totes per la vostra participació i per la qualitat de la vostra feina.

Beca Col·legial 2019/2022

Pilot d'una intervenció complexa per millorar la iniciació al tractament farmacològic

C. Corral
Graduada en Infermeria i màster en Salut Pública, Unitat de Docència, Recerca i Innovació (UDRI-PSSJD), Institut de Recerca Sant Joan de Déu (IRSJD)

M.M. Gil
Doctora en Farmàcia, UDRI-PSSJD, IRSJD, Xarxa de Recerca en Cronicitat, Atenció Primària i Promoció de la Salut (RICAPPS)

I. Aznar
Doctor en Farmàcia, UDRI-PSSJD, IRSJD, CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP)

M.T. Peñarrubia
Metgessa de família a l'ABS Bartomeu Fabrés Anglada, DAP Costa Ponent, Institut Català de la Salut (ICS), IDIAP Jordi Gol, CIBERESP

M.C. Gallardo
Infermera a l'ABS Bartomeu Fabrés Anglada, DAP Costa Ponent, ICS, IDIAP Jordi Gol

C. Carbonell
Graduada en Farmàcia, UDRI-PSSJD, IRSJD, IDIAP Jordi Gol, CIBERESP

A. Sánchez
Graduada en Farmàcia, màster en Economia de la Salut, UDRI-PSSJD, IRSJD, CIBERESP

M. Iracheta
Farmacèutica, vocal de la delegació de la *Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria* (SEFAC)

D. Planchuelo
Metge de família. CAP Roger de Flor, EAP Dreta de l'Eixample, tutor clínic d'atenció primària, Universitat Autònoma de Barcelona, Universitat Internacional de Catalunya

A. Serrano
Doctor en Medicina, especialista en Psiquiatria, adjunt a la Direcció de Salut Mental, Parc Sanitari Sant Joan de Déu (PSSJD). IRSJD, CIBERESP

M. Rubio
Doctora en Farmàcia, cap del Departament de Qualitat i Seguretat del pacient, Parc Sanitari Sant Joan de Déu (PSSJD), IRSJDI, CIBERESP

Paraules clau:
Adherència
Pilot
Intervenció Complexa
Cardiovascular
Diabetis
Atenció Primària

INTRODUCCIÓ

El problema de la no iniciació

La falta d'adherència als tractaments farmacològics és un problema de salut pública conegut i àmpliament estudiat[1]. En els últims anys, ha augmentat l'interès per l'adherència primària, també anomenada iniciació de la medicació[2–4], que es produeix en el moment "en què el pacient pren la primera dosi d'un nou tractament prescrit"[5]. Les dificultats d'adherència a l'inici del tractament es produeixen quan es comença tard o no s'arriba a iniciar el tractament prescrit. La prevalença de no iniciació en tractaments farmacològics depèn del fàrmac i del context, però generalment és alta i pot arribar fins al 42,2% en alguns casos[3,4]. Es tracta d'un punt comú en les prescripcions fetes en l'àmbit de l'atenció primària (AP)[6–8].

La falta d'adherència a tractaments cardiovasculars i antidiabètics empitjora el control de la malaltia, els resultats clínics tant a curt com a llarg termini i la despesa sanitària[9–14]. A Catalunya, un 18% dels tractaments prescrits no s'inicien en haver passat un mes, i fins al 16% no es comencen passats tres mesos[8]. En medicaments per tractar les malalties cardiovasculars i la diabetis, la prevalença de no iniciació oscil·la entre el 6% (inhibidors de l'enzim conversiu d'angiotensina (IECA)) i el 9% (antiagregants plaquetaris)[8,15]. A més, es calcula que quan aquests tractaments es comencen, en el 16%

dels casos només es dispensa una sola vegada[8].

La intervenció IMA

La intervenció IMA *(Initial Medication Adherence)* va ser dissenyada amb l'objectiu de millorar l'adherència al tractament farmacològic des de bon començament per fomentar la iniciació així com la qualitat de la implementació del tractament (gestió del tractament de principi a fi) i la persistència farmacològica (adequació de la durada)[5], i, per tant, millorar els resultats clínics dels pacients amb malalties cardiovasculars o diabetis amb una nova prescripció d'un tractament antihipertensiu, hipolipemiant, antiagregant o antidiabètic oral o injectable.

Aquesta intervenció es va dissenyar a partir del Model Teòric d'Adherència Inicial a la Medicació que explica que la decisió d'iniciar una nova prescripció farmacològica la determinen principalment la percepció del pacient sobre els riscos i els beneficis de la patologia i del tractament, els coneixements en salut, la preferència per opcions no-farmacològiques i la relació amb el metge prescriptor i altres professionals sanitaris (farmacèutic i infermera)[16,17]. Conseqüentment, la intervenció IMA promou l'alfabetització en salut i la presa de decisions compartides entre els professionals sanitaris i el pacient[18–20]. La presa de decisions compartides es duu a terme en el moment de la prescripció en la consulta del metge de família (MF), amb l'objectiu de millorar els coneixements en salut del pacient i arribar a una decisió conjunta. A més, els farmacèutics comunitaris (FC) i les infermeres d'atenció primària (IAP) duen a terme un suport informatiu en cas d'una nova prescripció farmacològica amb el propòsit d'alinear els missatges entre professionals sanitaris d'AP que rep el pacient.

Objectius

Avaluar la factibilitat i aplicabilitat de la intervenció IMA i la factibilitat d'avaluar-la utilitzant un disseny pragmàtic que aprofiti les dades de registres sanitaris.

METODOLOGIA

Context

L'estudi es va dur a terme a 4 àrees bàsiques de salut del Baix Llobregat (província de Barcelona). Van participar-hi 5 Centres d'Atenció Primària (CAPs), tots dins l'àrea metropolitana de Barcelona, 2 en el grup control (GC) (pràctica clínica habitual), i 3 en el grup intervenció (GI) (intervenció IMA). Setze farmàcies comunitàries de les àrees bàsiques de salut (ABS) dels CAP del GI també van participar-hi.

Disseny

Es va dur a terme el pilotatge d'un assaig clínic controlat aleatoritzat pragmàtic amb assignació per conglomerats i 2 branques paral·leles, basat en registres sanitaris o Real World Data (RWD). L'estudi pilot va començar durant la pandèmia de la COVID-19.

Els professionals es van formar en la intervenció al febrer del 2020, però al març es va haver d'aturar per causa del col·lapse del sistema sanitari durant el primer confinament. La intervenció es va adaptar al nou context i finalment, entre novembre del 2020 i gener del 2021, es va portar a terme l'estudi.

Subjectes d'estudi

Professionals: Professionals dels CAPs del GC i GI (metges i infermeres), i farmacèutics de les farmàcies comunitàries de l'ABS dels CAPs del GI. En total, van accedir a participar 34 metges (19 en el GI i 15 en el GC), 17 infermeres (3 en el GI i 14 en el GC) i 16 farmàcies comunitàries en el GI.

Pacients: Tots aquells pacients majors d'edat als que els metges participants van realitzar una nova prescripció (definits com aquells pacients que no havien tingut activa una prescripció del mateix fàrmac o d'un fàrmac del mateix grup farmacoterapèutic en els 6 mesos previs) d'un o més dels fàrmacs de l'estudi (antihipertensius, hipolipemiants, antiagregants orals i antidiabètics orals i injectables) durant el període d'estudi.

Intervenció

Intervenció IMA: Els professionals sanitaris (MF, FC i IAP) reben una formació de 3 hores sobre els problemes en el moment de la iniciació, les habilitats de comunicació i la presa de decisions compartides. A més, la intervenció inclou eines de suport a la decisió. La primera d'aquestes eines són uns díptics que contenen informació basada en l'evidència sobre les malalties estudiades i els tractaments corresponents i que promouen la participació activa del pacient. També hi ha disponible un escriptori virtual, amb *links* a pàgines fiables que contenen informació mèdica addicional. Així mateix, en el cas dels tractaments antiagregants i de les insulines, els FC tenen una

Taula 1. Taxes de registres de paràmetres clínics en història clínica

		Abans de prescripció		Després de prescripció	
Diagnòstic (paràmetres clínics)	Prescripcions N	Registres complets per prescripció	>1 registre incomplet per prescripció	Registres complets per prescripció	>1 registre incomplet per prescripció
Diabetis (glucosa i glicada)	191	109 (57,07%)	82 (42,93%)	103 (53,93%)	88 (46,07%)
Dislipèmia (HDL, LDL, colesterol total)	199	81 (40,70%)	118 (59,30%)	52 (26,13%)	147 (73,87%)
Hipertensió (TAS, TAD)	406	129 (31,77%)	277 (68,23%)	245 (60,34%)	161 (39,66%)
Risc cardiovascular (REGICOR)	901	59 (6,55%)	842 (93,45%)	133 (14,76%)	768 (85,24%)

HDL: Lipoproteïnes d'Alta Intensitat; LDL: Lipoproteïnes de Baixa Densitat; TAS: Tensió Arterial Sistòlica; TAD: Tensió Arterial Diastòlica; REGICOR: Registre Gironí del COR

alerta de primera dispensació a la farmàcia que els ajuda a reconèixer una prescripció nova i podria millorar la fidelitat de les farmàcies comunitàries a la intervenció. L'annex 1 mostra el programa de la formació i explica en més detall les eines de la intervenció de l'estudi pilot.

Control: Els pacients dels centres control van rebre el tractament habitual tant als centres d'AP com a les farmàcies comunitàries.

Recollida de dades

El període d'estudi va ser de 3 mesos, amb 5 mesos de seguiment abans i després de la data d'entrada dels pacients. Totes les variables van ser recollides de la base de dades de registres sanitaris pseudonimitzada del Sistema d'Informació pel Desenvolupament de la Investigació a l'Atenció Primària (SIDIAP). Les variables recollides van ser prescripció i dispensació (facturació farmacèutica), indicadors clínics de patologies cardiovasculars i diabetis (tensió arterial, colesterol total, LDL i HDL, glicèmia basal, hemoglobina glicada, i risc cardiovascular segons REGICOR), costos sanitaris directes (visites a AP, especialitzada i tests diagnòstics) i costos indirectes (dies de baixa laboral).

Mesures de resultats

La variable principal de l'estudi era la no iniciació. Com a variables secundàries es van estimar altres tipus d'adherència, paràmetres clínics i ús de serveis (costos):

- *No iniciació (variable principal):* Els nous fàrmacs prescrits que no apareixien en els registres de facturació un mes després de la data d'inclusió es van considerar no iniciats.
- *Dispensació única:* Es va considerar dispensació única si només hi havia una dispensació durant el període de seguiment.
- *Adherència secundària*: Es va calcular la Taxa Mitjana de possessió com la fracció entre el nombre d'unitats de fàrmac dispensades i nombre d'unitats de fàrmac necessàries per cobrir el període de tractament en els 5 mesos posteriors a la primera prescripció.
- *Indicadors clínics:* nivell de tensió arterial, nivell de colesterol (colesterol total, LDL, HDL), glicèmia basal, hemoglobina A1C i RCV segons SCORE i/o REGICOR.
- *Costos:* incloent costos directes sanitaris (visites a atenció primària, derivacions a atenció especialitzada, tests diagnòstics) i costos indirectes (dies de baixa laboral) durant els 5 mesos previs (ajust) i posteriors a la data d'entrada.

Taula 2. Valors dels registres per paràmetres clínics

Diagnòstic i paràmetres clínics	Nombre de registres	Mitjana (DE)	Min	Max
Diabetis				
Glucosa (mg/dl)	847	119,84 (48,21)	62	486
Glicada (%)	368	7,10 (1,61)	4,3	15,3
Dislipèmia				
HDL (mg/dl)	433	55,89 (15,17)	21	106
LDL (mg/dl)	432	114,61 (40,86)	31	244
Colesterol total (mg/dl)	681	200,21 (52,30)	70	489
Hipertensió				
TAS (mmHg)	797	138,17 (20,25)	85	230
TAD (mmHg)	798	81,55 (12,65)	45	129
Risc cardiovascular				
Risc cardiovascular (REGICOR %)	159	5,95 (3,67)	0,66	20,43

HDL: Lipoproteïnes d'Alta Intensitat; LDL: Lipoproteïnes de Baixa Densitat; TAS: Tensió Arterial Sistòlica; TAD: Tensió Arterial Diastòlica; REGICOR: Registre Gironí del COR

Anàlisis

Es va dur a terme una primera aproximació a l'anàlisi de l'assaig clínic. Es va fer una anàlisi descriptiva per grups de la taxa de no iniciació mitjançant percentatges i freqüències, així com de l'ús de serveis, pèrdues de productivitat i costos totals mitjançant la presentació de mitjanes i desviacions estàndard. Es va avaluar la disponibilitat i qualitat dels indicadors clínics a la història clínica informatitzada tenint en compte el tipus de tractament prescrit i les guies de pràctica clínica, 5 mesos abans i després de la prescripció.

Estudi qualitatiu

Es va realitzar un estudi qualitatiu amb l'objectiu d'avaluar la factibilitat de la intervenció IMA explorant l'experiència dels professionals que van participar en l'estudi pilot. Es va seguir un criteri de mostreig de conveniència per a convidar a participar, per telèfon i per correu electrònic, a tots els professionals del GI. En total 12 MF, 10 FC i 3 IAP van accedir a ser entrevistats.

Es van fer entrevistes individuals semiestructurades per explorar les percepcions sobre els components de la intervenció i la presa de decisions compartides. Les entrevistes telefòniques (10-20 minuts) es van adaptar als horaris laborals dels professionals. La informació recollida (dades narratives) van ser analitzades posteriorment. Les entrevistes es van transcriure literalment per la persona entrevistadora que va pseudonimitzar les entrevistes, eliminant qualsevol referència a noms de persones, centres, ciutats, etc. L'anàlisi temàtica de contingut de les dades narratives es va realitzar deductiva i inductivament. Primer, dues investigadores expertes en recerca qualitativa van realitzar l'anàlisi individualment i, posteriorment, es va triangular fins a generar un marc explicatiu.

Consideracions ètiques

El pilot i l'estudi qualitatiu van obtenir l'aprovació del comitè ètic d'investigació (CEI) de la IDIAP Jordi Gol amb el número 19/198-P. Tots els professionals van signar un consentiment informat i totes les dades personals dels participants van passar a ser anònimes.

RESULTATS

Pilot d'una intervenció complexa

Durant el període del pilot es van realitzar 901 prescripcions de tractaments antihipertensius, hipolipemiants, antiagregants orals o antidiabètics (orals i injectables) a 604 pacients (314 en el GI i 290 en el GC). Un 45,06%, van ser de tractaments antihipertensius. Un 50,83% de les prescripcions es van dur a terme a dones i els pacients tenien una edat mitjana de 62,60 anys.

Disponibilitat i qualitat de les dades a la història clínica informatitzada

Les taxes de registre van estar per sota del 50% en gairebé tots els casos (Taula 1), variant entre el 6,55% (risc cardiovascular) i el 57,07% (diabetis) en registres abans de la prescripció i el 14,76% (risc cardiovascular) i el 60,34% (hipertensió) en registres posteriors a la prescripció. Tots els valors dels registres estaven dins dels rangs normals (Taula 2).

No iniciació i adherència

Es va dur a terme una aproximació de l'anàlisi de l'assaig clínic i es van calcular les taxes d'iniciació. A la Taula 3 es presenten els percentatges de prescripcions iniciades i no començades i adherència secundària en funció del grup. La taxa de no iniciació després de tres mesos va ser de l'11,49% en el GC i del 9,87% en el GI. No obstant això, la taxa de dispensació única al cap de tres mesos va ser d'un 17,47% en el GC i d'un 19,31% en el GI. L'adherència secundària va ser de 72,33% i 70,52% en el GC i GI, respectivament.

Ús de serveis, pèrdues de productivitat i costos totals

Com a part de l'aproximació de l'anàlisi de l'assaig clínic es va obtenir una estimació de l'ús de serveis, pèrdues de productivitat (dies de baixa laboral) i costos totals durant els cinc mesos posteriors a la intervenció (Taula 4). En el GC s'observa una mitjana de 5,84 visites al MF després de la prescripció, 4,30 dies de baixa laboral i una despesa total de 837,48 €, i en el GI, una mitjana de 7,03 visites al MF després de la prescripció, 14,33 dies de baixa laboral i una despesa total de 1.022,37 €.

Estudi qualitatiu

Els resultats que es presenten a continuació combinen les respostes de tots els professionals.

Implantació i factibilitat

Durant la formació, tots els grups de professionals van tenir la percepció que la intervenció podia ser difícil d'implantar. Aquesta sensació va augmentar després de la pandèmia de la COVID-19. No obstant això, i un cop instaurada, la percepció va canviar amb la sensació que en general era fàcil de portar a terme. A més, molts dels participants van comentar que l'havien incorporat a la seva pràctica clínica habitual.

En el context de la pandèmia, alguns MF veien la consulta telefònica com una barrera per realitzar la intervenció IMA, especialment si el pacient tenia dificultats idiomàtiques. De totes maneres, coincidien en el fet que precisament, per causa d'aquesta situació, les consultes presencials eren més llargues, motiu pel qual tenien més temps per comentar la intervenció (15 minuts en comparació als 10-12 que hi dedicaven abans). Amb relació al díptic informatiu, opinaven que era una eina que ajudava a organitzar la informació, aclarir els conceptes i facilitar la interpretació. Així i tot, creien que en les persones grans i en persones de baix nivell educatiu, hi havia una dificultat de comprensió i a més,

Taula 3. Taxes d'iniciació i adherència per grup

	Grup control (n=435)	Grup intervenció (n=466)	TOTAL (n=901)
Iniciació, N (%)	309 (71,03)	330 (70,82)	639 (70,92)
No iniciació, N (%)	50 (11,49)	46 (9,87)	96 (10,65)
Dispensació única, N (%)	76 (17,47)	90 (19,31)	166 (18,42)
Mitjana d'adherència secundària, % (DE)	72,33 (35,75)	70,52 (34,72)	71,39 (35,21)

DE: Desviació estàndard

Taula 4. Ús de serveis, pèrdues de productivitat i costos totals per grup

	Grup control (n=435)	Grup intervenció (n=466)	TOTAL (n=901)
Ús de serveis			
Visites MF, Mitjana (DE)	5,84 (4,12)	7,03 (5,24)	6,46 (4,77)
Visites IAP, Mitjana (DE)	4,60 (5,53)	4,48 (6,36)	4,54 (5,97)
Exploracions complementàries, Mitjana (DE)	0,13 (0,42)	0,27 (0,60)	0,21 (0,52)
Derivacions, Mitjana (DE)	0,14 (0,37)	0,15 (0,44)	0,14 (0,41)
Pèrdues de productivitat			
Dies de baixa laboral (dies), Mitjana (DE)	4,30 (21,75)	6,83 (27,37)	5,61 (24,83)
Costos totals (euros), Mitjana (DE)	837,48 (960,96)	1.022,37 (1.178,65)	933,11 (1.082,41)

DE: Desviació estàndard; MF: Metge de Família; IAP: Infermera d'Atenció Primària

no es podia utilitzar durant la consulta telefònica. Tots els MF van proporcionar informació al pacient sobre el problema de salut i el tractament, però malgrat la formació, només dos van reconèixer haver dut a terme una presa de decisions compartida, en la qual el pacient s'involucrés en el procés i s'arribés a una decisió conjunta en el moment de la prescripció.

Els FC van valorar favorablement la formació de la intervenció. La majoria considerava que reforçava el paper del FC com a professional de l'equip multidisciplinari en la gestió del tractament del pacient i animava a proporcionar informació durant la dispensació. Igualment, el díptic va ser vist com un facilitador per estructurar la informació i com una barrera quan es donava a gent gran o a pacients amb dificultats idiomàtiques. A més, algun dels FC va destacar la dificultat d'utilitzar una eina física durant la pandèmia, perquè es tractava de reduir el contacte i mantenir la distància amb els usuaris. L'alerta de primera dispensació la van valorar positivament, perquè ajudava a identificar una prescripció nova. Depenien que el pacient els informés que es tractava d'una primera prescripció i, per tant, que l'alerta només estigués disponible en dos grups farmacològics era una limitació per a la intervenció.

Tots els grups de professionals opinaven que la comunicació entre la farmàcia comunitària i el CAP és escassa, fins i tot si hi ha problemes relacionats amb els medicaments, amb les prescripcions o falta d'adherència. Alguns dels professionals entrevistats desconeixien el sistema de missatgeria de la recepta electrònica i aquells que sí que sabien que existia el van descriure com un sistema unidireccional que no garantia que la informació arribés a l'altre professional. La falta de comunicació va ser descrita com una possible limitació perquè la intervenció fos implantada de forma multidisciplinària i homogènia en els tres nivells de professionals.

Percepcions dels professionals sobre l'impacte de la intervenció

Per grups professionals, els MF van comentar que la intervenció IMA reforçava la seva pràctica clínica habitual, ja que els feia més conscients de la importància de compartir la decisió d'una prescripció nova amb els pacients. Els FC van parlar del valor afegit que té proporcionar educació per a la salut en la mateixa línia que fan els CAP, especialment després de la situació viscuda durant el primer confinament per COVID-19 quan les farmàcies es van convertir en centres de referència per a aquelles persones que no podien accedir al CAP. Per acabar, les IAP van valorar positivament el paper que juguen en la cura del pacient crònic.

DISCUSSIÓ

Aquesta prova pilot ens ha permès avaluar la factibilitat de la intervenció IMA i el disseny de l'avaluació abans del futur assaig clínic. Tot i que s'han detectat mancances en el registre de paràmetres clínics, la qualitat de les dades registrades per l'estimació de l'adherència és bona i els paràmetres clínics presents es trobaven dins dels paràmetres esperables. Gràcies a l'enfocament qualitatiu es van poder explorar les experiències dels professionals en la pràctica de la intervenció IMA i optimitzar-la. En general, els professionals opinaven que la intervenció era fàcil d'incorporar a la pràctica clínica.

Gràcies a l'avaluació dels diferents components de la intervenció es van detectar alguns aspectes que requerien ser modificats abans de l'assaig. El més important de tots era que, durant la formació als professionals, calia incidir en la presa de decisions compartides. Aquest és el pilar fonamental de la intervenció. Involucrar als pacients en les decisions podria ajudar a minimitzar l'aspecte més paternalista de la medicina i a augmentar l'adherència a tractaments farmacològics, fer els pacients més partícips en la seva pròpia cura i conscienciar-los de la patologia pròpia[20,21]. A més, va ser necessari redissenyar les eines de la intervenció per simplificar la informació i adequar els idiomes a la població migrant de Catalunya, així com explorar tècniques d'identificació de prescripcions noves a la farmàcia i tècniques de comunicació entre el CAP i la farmàcia comunitària. Les versions definitives de les eines i la intervenció poden ser consultades a la web de l'estudi (www.iniciadores.es).

Les conseqüències de la pandèmia de la COVID-19 poden haver afavorit la intervenció. Des que la pandèmia va començar, la necessitat d'adaptació continuada que ha viscut l'entorn sanitari pot haver facilitat que els professionals estiguin més predisposats a fer canvis per adaptar-se a circumstàncies noves. Aquest entorn de canvi i d'intervencions multidisciplinàries com la intervenció IMA, pot ser una oportunitat per adaptar la pràctica a la farmàcia i potenciar la figura del FC com a educador de salut i com a part de l'equip multidisciplinari involucrat en la cura del pacient.

Les dades de l'estudi pilot indiquen que la prevalença de no iniciació està en la línia dels resultats d'estudis previs que van ser utilitzats per fer l'estimació de la mida mostral de l'assaig clínic[8,15]. Durant les formacions es reforçarà la importància del registre de paràmetres clínics segons les guies de pràctica clínica amb l'objectiu de millorar els registres obtinguts a través de RWD durant l'assaig. Les dades aconseguides de l'aproximació de l'anàlisi de l'assaig clínic ens han ajudat per a valorar la factibilitat del disseny de l'estudi a través de RWD, però no podem considerar-los interpretables en el marc d'una prova pilot amb un temps de seguiment curt.

Aquest estudi té algunes limitacions a destacar. En primer lloc, la durada inicialment plantejada de l'estudi era de 6 mesos de treball de camp i 6 mesos de seguiment, però a causa de la pandè-

mia de la COVID-19, i per a poder obtenir els resultats abans de l'assaig clínic, la durada va ser de 3 mesos de treball de camp i 5 mesos de seguiment. A més, la pandèmia va exigir uns reptes d'adaptació no previstos en el disseny de la intervenció que s'hauran de tenir en compte en el futur. D'altra banda, el pilot s'ha fet en àrees de Catalunya molt semblants sociodemogràficament, per tant, alguns dels resultats del pilot podrien variar si les àrees d'estudi s'ampliessin. Per acabar, no tots els professionals que participaven en l'estudi qualitatiu van ser entrevistats, en conseqüència, pot ser que no tota la informació hagi estat explorada, no obstant això, el percentatge de participació entre professionals va ser elevat i tots van tenir l'oportunitat de ser entrevistats en la data i l'hora convingudes. Tot i això, aquest estudi proporciona informació relativa a la factibilitat i aplicabilitat de la intervenció IMA en l'entorn d'AP i de les farmàcies comunitàries i els resultats obtinguts han permès incorporar millores en el disseny de la intervenció i de l'avaluació abans del futur assaig clínic.

CONCLUSIONS

Una intervenció en la presa de decisions compartides que involucri metges, infermeres d'AP i farmacèutics és factible i els professionals l'accepten. Respecte a la factibilitat de l'avaluació, les dades de l'estudi pilot confirmen les taxes de no iniciació amb les que es va dissenyar l'assaig, però cal que millori la qualitat dels registres de paràmetres clínics per utilitzar RWD. En un futur, s'avaluarà l'efectivitat i el cost-efectivitat d'aquesta intervenció mitjançant un assaig clínic controlat aleatoritzat per conglomerats, fent servir una mostra superior de centres i pacients per garantir la validesa externa dels resultats. ■

Bibliografia

1. World Health Organisation. Adherence to long-term therapies. Evidence for action. World Health Organisation. Geneva; 2003.
2. Hutchins DS, Zeber JE, Roberts CS, Williams AF, Manias E, Peterson AM. Initial Medication Adherence - Review and Recommendations for Good Practices in Outcomes Research: An ISPOR Medication Adherence and Persistence Special Interest Group Report. Value Heal [Internet]. 2015;18(5):690–9. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2015.02.015
3. Lemstra M, Nwankwo C, Bird Y, Moraros J. Primary nonadherence to chronic disease medications: A meta-analysis. Patient Prefer Adherence [Internet]. 2018;12:721–31. Available from: https://doi.org/10.2147/PPA.S161151
4. Zeber JE, Manias E, Williams AF, Hutchins D, Udezi WA, Roberts CS, et al. A systematic literature review of psychosocial and behavioral factors associated with initial medication adherence: A report of the ISPOR medication adherence & persistence special interest group. Value Heal [Internet]. 2013;16(5):891–900. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.jval.2013.04.014
5. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. Br J Clin Pharmacol. 2012;73(5):691–705.
6. Pottegård A, Christensen RD, Houji A, Christiansen CB, Paulsen MS, Thomsen JL, et al. Primary non-adherence in general practice: A Danish register study. Eur J Clin Pharmacol. 2014;70(6):757–63.
7. Thengilsdõttir G, Pottegård A, Linnet K, Halldõrsson M, Almarsdõttir AB, Gardarsdõttir H. Do patients initiate therapy? Primary non-adherence to statins and antidepressants in Iceland. Int J Clin Pract. 2015;69(5):597–603.
8. Aznar-Lou I, Fernández A, Gil-Girbau M, Fajó-Pascual M, Moreno-Peral P, Peñarrubia-María MT, et al. Initial medication non-adherence: prevalence and predictive factors in a cohort of 1.6 million primary care patients. Br J Clin Pharmacol. 2017;83(6):1328–40.
9. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: A systematic review and meta-analysis. Lancet [Internet]. 2016;387(10022):957–67. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(15)01225-8
10. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: A systematic review. Am J Med [Internet]. 2013;126(4):357.e7-357.e27. Available from: http://dx.doi.org/10.1016/j.amjmed.2012.09.004
11. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Tan X, et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017;6(7).
12. Bouchard MH, Dragomir A, Blais L, Bérard A, Pilon D, Perreault S. Impact of adherence to statins on coronary artery disease in primary prevention. Br J Clin Pharmacol. 2007;63(6):698–708.
13. Kim YY, Lee JS, Kang HJ, Park SM. Effect of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. Sci Rep. 2018;8(1):1–7.
14. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: A systematic review. BMJ Open. 2018;8(1).
15. Vilaplana-Carnerero C, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, Serrano-Blanco A, Fernández-Vergel R, Petitbò-Antúnez D, et al. Initiation and Single Dispensing in Cardiovascular and Insulin Medications: Prevalence and Explanatory Factors. Int J Environ Res Public Health [Internet]. 2020 May 2 [cited 2021 Aug 11];17(10). Available from: /pmc/articles/PMC7277594/
16. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, Moreno-Peral P, Fernández A, Bellón J, et al. Reasons for medication non-initiation: A qualitative exploration of the patients' perspective. Res Soc Adm Pharm [Internet]. 2020;16(5):663–72. Available from: https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.08.002
17. Peñarrubia-Maria M, Gil-Girbau M, Gallardo-González M. Non- initiation of prescribed medication from a Spanish health professionals' perspective: A qualitative exploration based on Grounded Theory. Submitted. 2021;00:1–9.
18. Mcallister M, Dunn G, Payne K, Davies L, Todd C. Patient empowerment: The need to consider it as a measurable patient-reported outcome for chronic conditions. BMC Health Serv Res [Internet]. 2012;12:157. Available from: https://doi.org/10.1186/1472-6963-12-157
19. Edwards M, Wood F, Davies M, Edwards A. The development of health literacy in patients with a long-term health condition: The health literacy pathway model. BMC Public Health [Internet]. 2012 Dec;12(1):130. Available from: https://doi.org/10.1186/1471-2458-12-130
20. Elwyn G, Frosch D, Thomson R, Joseph-Williams N, Lloyd A, Kinnersley P, et al. Shared decision making: A model for clinical practice [Internet]. Vol. 27, Journal of General Internal Medicine. J Gen Intern Med; 2012 [cited 2021 Feb 10]. p. 1361–7. Available from: https://doi.org/10.1007/s11606-012-2077-6
21. Coronado-Vázquez V, Canet-Fajas C, Delgado-Marroquín MT, Magallón-Botaya R, Romero-Martín M, Gómez-Salgado J. Interventions to facilitate shared decision-making using decision aids with patients in Primary Health Care: A systematic review. Medicine (Baltimore) [Internet]. 2020;99(32):e21389. Available from: http://dx.doi.org/10.1097/MD.0000000000021389

Beca Col·legial 2021/2022

Impacte d'una intervenció multidisciplinària basada en la revisió centrada en la persona en pacients institucionalitzats

A.M. De Andrés
Parc Sanitari Pere Virgili.
RE-FiT Barcelona Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (Barcelona, Spain)

D. Sevilla
Parc Sanitari Pere Virgili.
RE-FiT Barcelona Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (Barcelona, Spain)

A. Álvarez
Parc Sanitari Pere Virgili

H. Alfaro
Parc Sanitari Pere Virgili

S. Baró
CAP Larrard. Parc Sanitari Pere Virgili

M. Escriu
CAP Larrard. Parc Sanitari Pere Virgili

A. Carrasco
CAP Larrard. Parc Sanitari Pere Virgili

M. Rubio
CAP Larrard. Parc Sanitari Pere Virgili

M.P. Burbano
Parc Sanitari Pere Virgili

L.M. Pérez
Parc Sanitari Pere Virgili.
RE-FiT Barcelona Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (Barcelona, Spain)

M. Aballí
CAP Larrard. Parc Sanitari Pere Virgili

M. Inzitari
Parc Sanitari Pere Virgili.
RE-FiT Barcelona Research Group, Vall d'Hebron Institute of Research (Barcelona, Spain)

Paraules clau:
Polifarmàcia
Residències de gent gran
Prescripció centrada en la persona

INTRODUCCIÓ

Actualment, la societat s'enfronta a un progressiu envelliment de la població. Segons dades de l'Organització Mundial de la Salut (OMS), a Espanya, el 2015, el 20-24% de la població era major de 60 anys. L'estimació per al 2050, en la majoria de països europeus, és que aquest percentatge superi el 30%[1]. Aquest canvi demogràfic fa necessari considerar la complexitat de l'abordatge de la salut durant l'envelliment.

A la vellesa es produeixen canvis fisiològics fonamentals, augmentant el risc de malalties. A partir dels 60 anys s'incrementa la càrrega de discapacitat a causa de la presència de síndromes geriàtriques (pèrdua d'audició, visió i mobilitat entre d'altres) i la coexistència de múltiples patologies (cardiopaties, accidents cerebrovasculars, malalties respiratòries, càncer o demència)[2], com també de solitud i problemes socials. Sovint, aquest cúmul de dèficits i patologies, juntament amb la pèrdua de funcionalitat i autonomia, poden provocar la institucionalització de la persona en un centre residencial.

A Catalunya, en 2019 existien al voltant de 1.000 centres residencials (amb titularitat pública i privada) amb una oferta de 62.015 places[3]. La finalitat d'aquests centres, que representen el domicili de la persona, és oferir un tractament rehabilitador, de cures de manteniment i de prevenció de complicacions i síndromes geriàtrics, i com a suport per a persones grans amb malalties cròniques de llarga evolució que han generat discapacitat funcional. Per les seves característiques (edat avançada, múltiples comorbiditats), les persones que viuen en centres residencials es troben en major risc de presentar polifarmàcia (i.e. més de cinc fàrmacs) i patir les seves conseqüències negatives associades.

S'estima que aproximadament el 30% de les persones majors de 65 anys prenen cinc o més fàrmacs, i, en el cas específic de les residències geriàtriques, aquest percentatge supera el 90%.[4]. Múltiples estudis mostren associació entre polifarmàcia i un major risc de resultats en salut negatius com ara fragilitat, caigudes, esdeveniments adversos, ingressos hospitalaris, deteriorament funcional[5-7], i alguns autors fins i tot apunten a un possible increment de la mortalitat[8].

Amb l'objectiu de facilitar una millora de la qualitat de la prescripció, s'han dissenyat diverses eines de revisió de la medicació com ara els criteris de Beers[9], STOPP / START[10], EU[7]-PIM[11], etc. La seva aplicació en diferents àmbits està àmpliament estesa i ha posat de manifest una elevada prevalença de prescripcions potencialment inapropiades

> Per tal d'optimitzar el tractament farmacoterapèutic es recomana realitzar periòdicament un procés de revisió del tractament centrat en la persona.

(PIM, *potentially inappropriate medications*) en persones institucionalitzades[12]. Es consideren PIM totes aquelles prescripcions en les quals el risc de provocar efectes adversos és superior al benefici clínic esperable, especialment quan hi ha disponibles alternatives terapèutiques més segures o eficaces[10]. Aquestes eines se centren principalment en l'edat de les persones com a factor de risc, però cal recordar que la població anciana és altament heterogènia i pot presentar diferents graus de fragilitat. Així, la fragilitat es defineix com a una síndrome on disminueix la reserva funcional i la resistència a estressos, que provoca vulnerabilitat i es fa imprescindible la realització d'una anàlisi individualitzada per pacient per tal de poder establir un nivell d'intensitat terapèutica adequat a cada cas. Amb aquest objectiu, la valoració geriàtrica integral és una eina clau per establir el nivell de fragilitat de cada individu[13].

Per tal d'optimitzar el tractament farmacoterapèutic es recomana realitzar periòdicament un procés de revisió del tractament centrat en la persona. Aquest, s'estructura en 3 passos: 1) determinació dels objectius terapèutics, 2) revisió per diagnòstics i adequació de la intensitat dels tractaments específics a aquests propòsits (amb decisions basades en l'evidència científica disponible) i 3) revisió dels tractaments centrada en el fàrmac (duplicitats, interaccions, ajust en insuficiència renal o hepàtica, adaptació de formes farmacèutiques, disminució de la complexitat, etc.)[14]. Al nostre entorn, l'aplicació d'aquesta metodologia per part d'equips multidisciplinaris ha mostrat ser una eina útil, tant per reduir el nombre de fàrmacs per pacient com el percentatge de pacients poli i hiperpolimedicats. També ha demostrat ser una eina efectiva per tal d'identificar prescripcions potencialment inapropiades[15]. Tanmateix, molts dels estudis disponibles encara aborden la polifarmàcia només des d'un vessant quantitatiu (nombre de fàrmacs). Cal incrementar el grau d'evidència des d'un punt de vista qualitatiu, analitzant l'adequació dels objectius dels tractaments als objectius del pacient (finalitat preventiva, curativa o simptomàtica) i l'impacte de la revisió multidisciplinària sobre aquestes variables.

Per això es proposa el present estudi pilot amb la finalitat d'avaluar l'impacte d'una intervenció en la pràctica clínica real, basada en la revisió multidisciplinària dels tractaments, sobre la polifarmàcia de persones que viuen en centres residencials. L'impacte sobre la polifarmàcia s'analitzarà tant des d'un punt de vista quantitatiu (nombre de fàrmacs) com qualitatiu (descripció dels patrons de prescripció).

MÈTODES

Disseny: Es va realitzar un estudi pilot tipus assaig clínic no aleatoritzat i disseny pre/postintervenció.

Àmbit d'aplicació: equips d'atenció primària que donen cobertura a pacients institucionalitzats en residències de Barcelona ciutat (Espanya). En particular, va participar la Unitat Geriàtrica d'atenció primària del CAP Larrard-Parc Sanitari Pere Virgili, que dona cobertura a aproximadament a 1.000 residents de 22 residències de l'Àrea Integral de Salut de Barcelona dreta.

Població d'estudi: persones de ≥65 anys, institucionalitzades en residències i en seguiment per equips d'atenció primària. Com a criteri d'inclusió es van considerar pacients amb 65 anys o més, que acceptessin la participació en l'estudi i es van excloure aquells

Taula 1. Variables clíniques i demogràfiques dels participants

	Total (n=55)	No fragilitat (n=3)	Fragilitat Inicial (n=24)	Fragilitat Intermèdia (n=22)	Fragilitat Avançada (n=6)
Edat (mitjana, sd)	87.78 (6.26)	92.33 (4.93)	88.21 (6.39)	87.67 (6.25)	84.17 (5.74)
>85 anys (%, N)	72.73% (40)	100% (3)	70.83% (17)	81.82% (18)	33.33% (2)
Sexe (Dona; %, N)	96.36% (53)	100% (3)	100% (24)	95.45% (21)	83,33% (6)
Barthel (mitjana, sd)	60.18 (27.62)	78.33 (10.41)	73.75 (18.55)	52.73 (27.42)	24.17 (23.96)
Yesavage (%, N)					
0	41.82% (23)	33.33% (1)	58.33% (14)	36.36% (8)	16.67% (1)
1	29.09% (16)	66.67% (2)	29.17% (7)	27.2% (6)	33.33% (2)
2	12.73% (7)		4.17% (1)	18.18% (4)	
3	5.45% (3)		8.33% (2)	4.55% (1)	
4	1.82% (1)				16.67% (1)
NV	9.09% (5)			13.64% (3)	33.33% (2)
Braden (mitjana, sd)	19,58 (3.26)	22.67 (0.58)	21.46 (1.06)	18.18 (3.43)	15.67 (3.20)
VGI (mitjana, sd)	0.35 (0.12)	0.11 (0.02)	0.28 (0.04)	0.41 (0.04)	0.57 (0.05)
Fragilitat (%, N)					
No fragilitat	5.45% (3)				
F. Inicial	43.64% (24)				
F. intermèdia	40.00% (22)				
F. Avançada	10.91% (6)				

casos on l'usuari o familiar rebutjava la participació en l'estudi.

Intervenció: Els participants es van identificar a partir de les bases de dades de prescripció d'Atenció Primària (AP) i es van prioritzar segons els següents criteris: hiperpolifarmàcia (≥10 fàrmacs), algun reingrés hospitalari en els darrers 6 mesos, nous ingressos en residència. Un cop elaborat el llistat de candidats es van planificar sessions setmanals per revisar el tractament farmacològic mitjançant l'aplicació d'una intervenció multidisciplinària, basada en la metodologia de PCP. L'equip multidisciplinari es va compondre d'1 metgessa d'AP, 1 geriatra, 3 infermeres d'AP, 1 farmacèutica d'AP i 2 farmacèutics hospitalaris d'Atenció Intermèdia. La revisió dels tractaments es va estructurar en 3 passos[14]: Pas 1) Avaluació centrada en la persona, per tal de definir els objectius globals del pacient. Es realitzava prèviament a través d'infermeria i equip mèdic, mitjançant una valoració geriàtrica integral (VGI) i avaluació de diferents escales que afavoreixen una visió global del pacient (estat funcional, deteriorament cognitiu, i estat nutricional). Pas 2) Avaluació centrada en el diagnòstic: revisió de tots els problemes de salut de la persona i dels tractaments actualment prescrits. Es van aplicar les recomanacions de les guies de pràctica clínica disponibles de manera ajustada als objectius del pacient. Pas 3) Avaluació centrada en el fàrmac: es van revisar els tractaments per tal d'identificar fàrmacs amb elevat potencial iatrogènic. Es van detectar interaccions, duplicitats, ajust de dosi a funció renal i hepàtica i adequació de forma farmacèutica. Els passos 2 i 3 es van dur a terme principalment per part dels farmacèutics d'AP i intermèdia.

D'acord amb la metodologia exposada, es van revisar individualment els plans farmacoterapèutics i es van consensuar en equip les modificacions necessàries. En cas de necessitat de desprescripció d'algun fàrmac es van donar pautes de retirada. En cas de modificació/ inici de tractaments es van indicar pautes de monitoratge. El nou pla farmacoterapèutic s'actualitzava en recepta electrònica i es comunicava al pacient, família i/o cuidadors i al personal assistencial dels centres residencials.

Variable resultat: La variable principal de resultat va ser la polifarmàcia des d'un vessant quantitatiu i es va definir com el percentatge de pacients polimedicats (>= 5 fàrmacs habituals). Es va considerar tractament habitual qualsevol tractament prescrit en recepta electrònica com a tractament de llarga durada, incloent-hi els fàrmacs amb posologia "a demanda". -Com a variables secundàries es van definir: nombre de fàrmacs habituals, percentatge de pacients hiperpolimedicats (>= 10 fàrmacs), percentatge de fàrmacs segons indicació terapèutica (preventiva, curativa/etiològica o simptomàtica), percentatge de pacients amb prescripcions potencialment inapropiades (segons criteris EU(7)-PIM[11]); percentatge de pacients amb fàrmacs de la llista MARC[16], percentatge de pacients amb fàrmacs d'elevada càrrega anticolinèrgica (nivell 3 segons escala ACB[17]). Addicionalment, es van registrar i caracteritzar les intervencions realitzades segons el tipus de recomanació (mantenir, aturar, reduir, incrementar, canviar, afegir).

> En el cas de la mitjana de fàrmacs es va observar una reducció significativa de -2,96 fàrmacs per pacient (IC95% -3,28 a -2,10).

Variables secundàries: Com altres variables (explicatives) es va registrar: edat, sexe, estat funcional (Índex de Barthel[18]), símptomes depressius (GDS Yesavage[19]), risc d'úlceres per pressió (Braden[20]) i Índex de fragilitat (IF-VIG[13])

El registre de variables clíniques i demogràfiques es va fer en el moment basal, abans de la intervenció. Els fàrmacs prescrits es van registrar pre i postintervenció segons la classificació Anatòmica Terapèutica Química (ATC) de l'Organització Mundial de la Salut (OMS).

Anàlisi estadística: Les variables qualitatives es van descriure mitjançant percentatges i les quantitatives mitjançant estadístiques de tendència central (mitjana) i de dispersió (desviació estàndard). Per l'anàlisi pre/post de la intervenció es va elaborar una anàlisi aparellada de t-test per a variables contínues i de McNemar per a variables categòriques. En totes les anàlisis es considerarà un valor significatiu p<0.05. Per als càlculs es va emprar l'aplicatiu STATA v15.

Consideracions ètiques: L'estudi es va fer d'acord amb els principis recollits a la declaració d'Helsinki (Fortaleza, octubre 2013). Es va obtenir

Taula 2. Impacte de la intervenció sobre el nombre de fàrmacs, polifarmàcia i hiperpolifàrmacia, estratificat per fragilitat

	Total (n=55)		No fragilitat (n=3)		Fragilitat inicial (n=24)		Fragilitat intermèdia (n=22)		Fragilitat avançada (n=6)	
	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post	Pre	Post
Mitjana de fàrmacs (mitjana, sd)	9.74 (3.14)	7.05 (2.14)	4.00 (2.00)	4.33 (0.58)	9.58 (2.74)	7.12 (2.17)	10.31 (3.13)	7.32 (2.16)	11.17 (2.22)	7.17 (1.72
Polifarmàcia (%, N)	94.55 (52)	87.27 (48)	33.33 (1)	33.33 (1)	95.83 (23)	91.67 (22)	100.00 (22)	86.36 (19)	100.00 (6)	100.00 (6)
Hiperpolifarmàcia (%, N)	61.82 (34)	10.91 (6)	0.00	0	66,67 (16)	8.33 (2)	59.09 (13)	13.64 (3)	83.33 (5)	16.67 (1)

l'aprovació del CEIm Parc de Salut MAR. Es va informar els participants o cuidadors dels objectius de l'estudi i de la recollida de dades prevista, així com la voluntarietat de participar i es va sol·licitar el seu consentiment informat. Es va aplicar la legislació actual de protecció de dades personals (Llei Orgànica 3/2018 i RGPD 2016/679). Les dades van ser recollides en formularis en els quals el pacient només queda identificat per un codi d'assignació de l'estudi i traspassades a un arxiu Excel protegit per contrasenya.

RESULTATS

Descripció de la mostra

Per a l'estudi pilot es va analitzar dades de 55 pacients residents en 7 residències de gent gran de l'àrea d'influència de la Unitat Geriàtrica. Els participants eren d'edat molt avançada (edat mitjana 87,78 anys i el 72,73% majors de 85 anys) i la majoria eren dones (96,36%). Quant al grau de fragilitat, segons la VGI-FI la majoria presentaven fragilitat inicial (43%) o intermèdia (40%). A la taula 1 es mostren les variables clíniques i demogràfiques per al total de la mostra i estratificades segons grau de fragilitat.

Polifarmàcia quantitativa i impacte de la intervenció

L'anàlisi de la polifarmàcia abans de la intervenció va mostrar que els pacients inclosos rebien una mitjana de 9,74 fàrmacs com a tractament habitual. Els percentatges de polifarmàcia i hiperpolifarmàcia van ser elevats (94,55% i 61,82%, respectivament). L'anàlisi estratificada per fragilitat va mostrar una tendència creixent en totes 3 variables, de manera que en pacients sense fragilitat només un terç presentaven consum de 5 o més fàrmacs mentre que en el cas de fragilitat severa la prevalença va ser del 100% (taula 2).

L'anàlisi de l'impacte de la intervenció va mostrar reduccions estadísticament significatives en totes 3 variables. En el cas de la mitjana de fàrmacs es va observar una reducció significativa de -2,96 fàrmacs per pacient (IC95% -3,28 a -2,10). L'anàlisi estratificada no va detectar reducció de polifarmàcia en els pacients sense fragilitat, però sí en el total de la mostra i en la resta de grups de pacients fràgils. En el cas de la hiperpolifarmàcia es va reduir un 50% la prevalença de pacients afectats, de manera consistent en tots els nivells de fragilitat (taula 2).

Caracterització de la polifarmàcia

Respecte a l'anàlisi de la polifarmàcia des d'un vessant més qualitatiu i descriptiu, es van analitzar diferents variables que ajudessin a caracteritzar el patró de prescripció. L'anàlisi dels tractaments segons objectius terapèutics va mostrar que, abans de la intervenció, la major part dels tractaments tenien una finalitat etiològica o de control de símptomes (37% i 34%, respectivament). Tal com mostra la figura 1, després de la intervenció aquests percentatges s'incrementen lleugerament (42 i 35%, respectivament), sobretot a expenses d'una reducció en l'ús de tractaments amb finalitat de prevenció primària (18% pre intervenció versus 13% postintervenció).

Amb relació als PIM, es va observar una reducció de la mitjana de PIM per pacient després de la intervenció (0,84 (sd 0,88) PIM/pacient pre intervenció versus 0,44 (sd 0,57) PIM/pacient postintervenció). El percentatge de pacients amb almenys 1 PIM es va reduir des del 56,36% pre intervenció al 40,00% postintervenció. Els percentatges en el cas de 2 o més PIM van ser (23,64% vs. 3,64% pre i postintervenció) i si considerem 3 o més PIM va passar de 3,64% a 0%. L'anàlisi per tipus de PIM, segons grup terapèutic, va mostrar que la majoria corresponien a fàrmacs dels grups del sistema nerviós (N), seguit de fàrmacs de sang i òrgans hematopoètics (B) i sistema

Figura 1. Classificació dels tractaments segons objectiu terapèutic (percentatges)

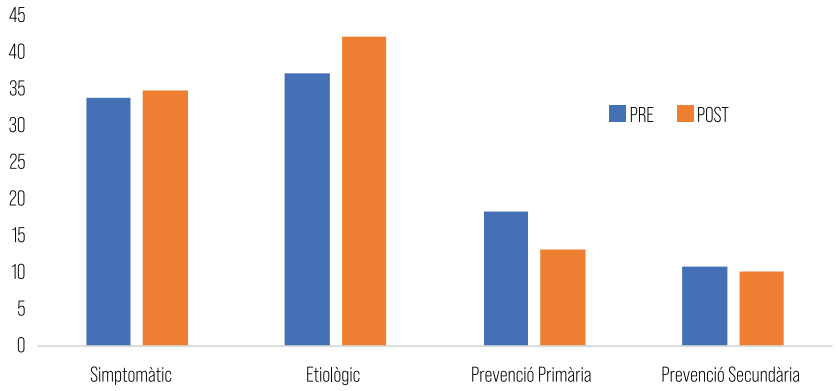
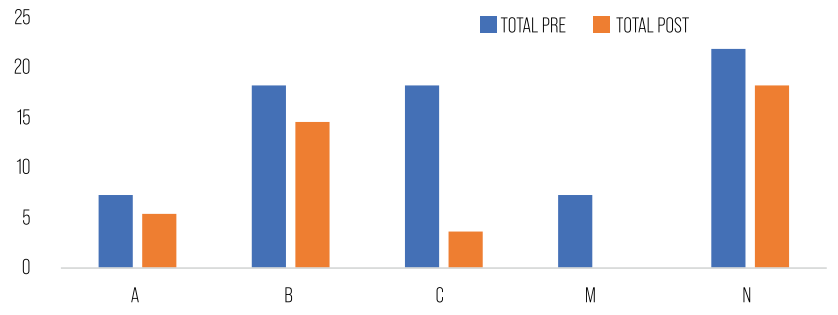


Figura 2. Percentatge de pacients amb PIM pre i postintervenció, per grup terapèutic



cardiovascular (C). En tots els casos, la intervenció va mostrar reduir l'exposició dels pacients a aquests PIM (figura 2). Respecte a la prevalença de pacients amb almenys 1 fàrmac de risc en el pacient crònic, segons el llistat MARC, també es va assolir una reducció postintervenció (92,73% pre versus 83,64% post).

Finalment, l'anàlisi de la càrrega anticolinèrgica segons l'escala ACB va mostrar una puntuació mitjana pre intervenció de 2,00 (sd 1,78) punts. Després de la intervenció la puntuació mitjana es va reduir a 1,56 (sd 1,62) punts. La prevalença de pacients amb almenys 1 punt a l'escala es va reduir del 80% al 67,27%; els pacients amb 2 o més punts van passar del 49,09% al 40% i també es van obtenir reduccions en els pacients amb major càrrega anticolinèrgica (3 o punts) que van disminuir un 7% (34,55% pre intervenció versus 27,27% postintervenció)

Descripció de les intervencions sobre el tractament

Tal com es mostra a la figura 3, l'anàlisi de les intervencions realitzades indica que les accions més habituals van ser el manteniment del tractament (en un terç dels fàrmacs revisats), seguit de la discontinuació del fàrmac (30%) i la reducció de la dosi i/o la intensitat terapèutica (14,18% dels casos). L'anàlisi per grau de fragilitat mostra que en el cas de pacients amb fragilitat greu, gairebé la meitat (un 40%) de les intervencions van estar destinades a aturar el tractament, mentre que en pacients sense fragilitat es va donar el nombre més gran d'intervencions adreçades a afegir fàrmacs o incrementar la intensitat terapèutica.

DISCUSSIÓ

Els resultats del nostre estudi mostren que l'aplicació de la intervenció proposada va aconseguir marcades reduccions, tant en el percentatge dels pacients polimedicats (-9,0%) com hiperpolimedicats (-50,9%). També es van assolir reduccions en el nombre de pacients amb PIM (-16%).

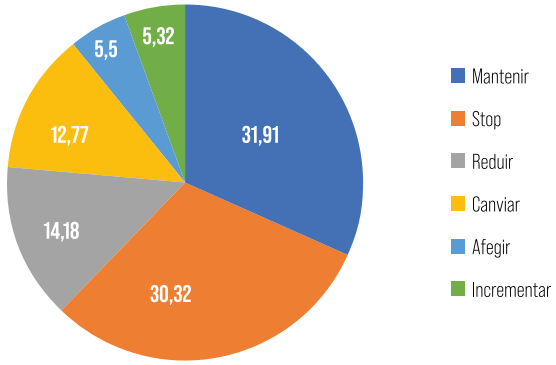
La mostra de pacients inclosa en el present estudi, va evidenciar una població d'edat molt avançada i una elevada prevalença de fragilitat. Aquestes dades són bastant coincidents amb altres estudis realitzats al nostre àmbit que, emprant l'índex Fràgil-VGI, van determinar una prevalença de fragilitat moderada del 37,7%, molt semblant a la nostra mostra (40%)[21]. Tanmateix, en la nostra mostra la prevalença de fragilitat severa va ser molt baixa (10,91% vs. 35% en estudis similars). És possible que en part sigui degut a la reduïda grandària de la mostra en l'estudi pilot, o bé a uns criteris d'inclusió més amplis (pacients més joves) o a una menor dependència funcional en els participants inclosos (Barthel de 44 vs. 60 a la nostra població)[21]. En ser un estudi de pràctica clínica real es va intentar que els criteris d'inclusió/exclusió no fossin estrictes per tal de reflectir la pràctica clínica habitual.

Respecte a la polifarmàcia, el nombre mitjà de prescripcions (9,74 fàrmacs per pacient) va ser lleugerament superior al referit en altres estudis que el situen al voltant de 7[15,22], tot i que cal destacar que algun d'aquests treballs refereixen algunes intervencions prèvies de revisió de la medicació que podrien haver optimitzat el nombre de tractaments. De la mateixa manera, la prevalença de pacients amb polifarmàcia (94,55%) també va ser superior a les dades que trobem en estudis similars (al voltant del 50-70%)[15,22,21].

Es va observar un increment en la prevalença de polifarmàcia amb la fragilitat des del 33% en pacients sense fragilitat fins al 100% en fragilitat moderada o severa. Diversos treballs han evidenciat una associació entre ambdues variables i, tot i que la naturalesa de la relació encara no està clarament definida, alguns autors apunten a l'existència d'una relació bidireccional[23].

Quant a l'anàlisi de la qualitat de la prescripció, es van avaluar els objectius terapèutics, PIM i càrrega anticolinèrgica, amb la finalitat de fer una aproximació a la polifarmàcia no només quant a nombre de fàrmacs, sinó tenint en compte quin tipus de tractaments s'estaven emprant. Es van detectar PIM en la meitat de la mostra, essent la prevalença inferior a la reportada en altres treballs de metodologia similar del nostre entorn[15]. Una possible explicació pot ser la utilització d'escales diferents. En el nostre estudi es va optar per l'eina EU(7)-PIM, elaborada mitjançant un consens europeu i que presenta l'avantatge de poder ser aplicada a bases de dades i ser implementada fàcilment en diferents aplicatius, atès que només considera el fàrmac, i no és dependent de diagnòstic o variables clíniques del

Figura 3. Classificació dels tipus d'intervencions realitzades



La visió aportada pels diferents professionals, ajuda a tenir una visió més global del pacient i a optimitzar la individualització dels tractaments.

pacient. En canvi, en el treball de Molist et al.[15], es va optar per emprar diferents eines i criteris simultàniament (integrats amb el coneixement clínic), fet que pot haver ajudat a identificar un major nombre de casos, tot i ser menys reproduïble i automatitzable. En canvi, treballs realitzats en altres països (Suècia) però utilitzant aquesta l'escala EU(7)-PIM, sí que van mostrar prevalences al voltant del 40% de pacients amb PIM i distribució per grups farmacològics, coincidents amb els nostres resultats[24].

El càlcul de la càrrega anticolinèrgica abans de la intervenció va resultar en una puntuació mitjana de 2 punts segons l'escala ACB. Tot i que no existeix una classificació estandarditzada, alguns treballs han considerat aquesta puntuació com una càrrega moderada[25]. Sovint és difícil comparar resultats a causa de l'heterogeneïtat de les escales de mesura i de les poblacions estudiades, si s'han identificat treballs fets en entorns de residència on, pacients amb un nombre comparable de fàrmacs, van presentar una puntuació similar[26]. Addicionalment, el treball de Gastelurrutia et al. també van identificar una associació creixent entre nombre de fàrmacs prescrits i càrrega anticolinèrgica[26]. La determinació d'aquesta variable és d'especial rellevància, atès que s'ha relacionat amb un major risc de patir esdeveniments adversos, com ara caigudes[27].

Finalment, respecte a l'impacte de la intervenció feta per l'equip multidisciplinari, es van veure millores en la polifarmàcia des d'un punt de vista quantitatiu. La reducció observada va ser de gairebé 3 fàrmacs per pacient, resultats molt positius i amb un impacte similar al reportat per Molist et al. també en l'entorn residencial[15]. Destaca entre els resultats la marcada disminució de pacients amb hiperpolifarmàcia, atès que és una de les variables que ha demostrat una major correlació amb el risc de patir efectes adversos relacionats amb medicaments[28].

Aquestes millores, també es van estendre a les variables qualitatives de polifarmàcia. D'aquesta manera, tant els PIM com la càrrega anticolinèrgica van mostrar reduccions rellevants. Especialment notòria va ser la disminució de PIM en el grup de pacients amb medicació inapropiada de base, ja que després de la revisió multidisciplinària, no existeixen pacients amb 3 o més PIM. De la mateixa manera, aquells pacients que de forma basal tenen 2 PIM, són reduïts d'una forma molt considerable (reducció absoluta del 20%). S'espera que aquestes reduccions puguin contribuir a la millora de la seguretat del pacient, atès que són variables associades a disminució de la qualitat de vida, major risc d'esdeveniments adversos a medicaments (ex. caigudes) i hospitalització i despeses associades a l'atenció sanitària[27,29-30]. Tanmateix, la determinació de l'impacte de la intervenció sobre aquest tipus de resultats queda fora de l'abast del nostre estudi.

És important destacar 4 punts principals com a fortaleses. En primer lloc, la creació d'un equip multidisciplinari estable per l'aplicació estandarditzada de la intervenció. La visió aportada pels diferents professionals, ajuda a tenir una visió més global del pacient i a optimitzar la individualització dels tractaments. En segon lloc, l'aproximació a la població anciana mitjançant la valoració geriàtrica integral, en comparació a fer-ho únicament per criteris d'edat, ja que aquesta és una avaluació més precisa de la fragilitat i recull de manera més acurada l'heterogeneïtat d'aquesta població. A més, la caracterització de la polifarmàcia i els patrons de prescripció, considerant el detall dels tractaments en comptes de limitar únicament l'objectiu de la intervenció a una reducció del nombre de fàrmacs. Finalment, el fet que aquesta metodologia hagi estat prèviament aplicada en altres àmbits, indica que és escalable i aplicable en diferents entorns.

Per altra banda, el nostre treball també compta amb algunes limitacions que han de ser tingudes en compte en la interpretació dels resultats. En primer lloc, es presenten els resultats d'un estudi pilot, amb una mostra reduïda de pacients. Caldria incrementar la grandària mostral, per tal de garantir una major representació dels diferents grups de fragilitat (tot i que aquest aspecte també pot estar condicionat per l'àmbit d'actuació). En segon lloc, no s'ha pogut valorar el grau d'acceptació de les intervencions proposades, especialment si es manté al llarg del temps, ni tampoc la repercussió que aquesta intervenció pot tenir sobre resultats en salut (ex: consultes a urgències o reingressos) ni resultats econòmics per al sistema de salut. Finalment, el disseny de tipus pre/post no ens ha permès avaluar l'impacte respecte a un grup control.

CONCLUSIONS

L'aplicació de la metodologia de revisió PCP per part d'un equip multidisciplinari (metge-farmacèutic-infermera) ha demostrat ser útil tant en la reducció del nombre de fàrmacs com dels tractaments amb més risc de produir efectes adversos en persones d'edat avançada, institucionalitzades en residències. ■

Bibliografia

1. World Health Organization. Informe mundial sobre el envejecimiento y la salud. 2015.
2. European Commission. The 2015 Ageing Report: Economic and budgetary projections for the EU-28 Member States. (2013-2060). 2015.
3. Instituto de Mayores y Servicios Sociales (IMSERSO) 2005. Libro blanco de Atención a las Personas en Situación de Dependencia en España. Ministerio de Trabajo y Asuntos Sociales Secretaría de Estado de Servicios Sociales, Familias y Discapacidad.
4. Payne RA. The epidemiology of polypharmacy. Clin Med (Lond). 2016; 16(5):465-69.
5. Herr M, Robine J-M, Pinot J, Arvieu J-J, Ankri J. Polypharmacy and frailty: prevalence, relationship, and impact on mortality in a French sample of 2350 old people. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2015; 24:637- 46
6. Fried TR, Leary JO, Towle V, Goldstein MK, Trentalange M, Martin DK. Health Outcomes Associated with Polypharmacy in Community-Dwelling Older Adults: A Systematic Review. J Am Geriatr Soc. 2014; 62:2261–72.
7. Payne RA, Abel G a, Avery AJ, Mercer SW, Roland MO. Is polypharmacy always hazardous? A retrospective cohort analysis using linked electronic health records from primary and secondary care. Br J Clin Pharmacol. 2014; 77:1073–82.
8. Gómez C, Vega-Quiroga S, Bermejo-Pareja F, Medrano MJ, Louis ED, Benito-León J. Polypharmacy in the Elderly: A Marker of Increased Risk of Mortality in a Population Based Prospective Study (NEDICES). Gerontology. 2015; 61:301–9.
9. American Geriatrics Society 2015 Beers Criteria Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2015 Updated Beers Criteria for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. J Am Geriatr Soc. 2015; 63:2227–46.
10. O'Mahony D, O'Sullivan DP, Byrne S, O'Connor MN, Ryan C, Gallagher P. STOPP / START criteria for potentially inappropriate prescribing in older people: version 2. Age Ageing. 2015; 44:213–8.
11. Renom-Guiteras A, Meyer G, Thürman PA. The EU-(7)-PIM list: a list of potentially inappropriate medications for older people consented by Experts from seven European countries. Eur J Clin Pharmacol. 2015; 71:861-75.
12. Morleu JE. Inappropriate drug prescribing and polypharmacy are major causes of poor outcomes in long term care. J AM Med Dir Assoc. 2014; 15:780-2
13. Amblàs-Novellas J, Martori J C, Espaulella J, Oller R, Molist-Brunet N, Inzitari M, Romero-Ortuno R. Frail-VIG index: a concise frailty evaluation tool for rapid geriatric assessment. BMC Geriatrics. 2018; 18: 29
14. Espaulella-Panicot J, Molist-Brunet N, Sevilla-Sanchez D, Gonzalez-Bueno J, Amblàs-Novellas J, Sola-Bonada N, Codina-Jané C. Patient-centred prescription model to improve adequate prescription and therapeutic adherence in patients with multiple disorders. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2017; 52 (5). 278-81
15. Molist-Brunet N, Sevilla-Sanchez D, Gonzalez-Bueno J, Garcia-Sánchez V, Segura-Martin L A, Codina-Jané C, Espaulella-Panicot J. Therapeutic optimization through goal-oriented prescription in nursing homes. Int J Clin Pharm. 2021; 43(4):990-7
16. Proyecto MARC. Elaboración de una lista de medicamentos de alto riesgo para los pacientes crónicos. Madrid: Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2014.
17. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. Aging Health. 2008; 4(3): 311-20.
18. Mahoney FI, Barthel DW. Functional evaluation: the Barthel Index. Md Med J 1965; 14: 61-65.
19. BrinK TL, Yesavage JA, Lum O, Heersema PH, Adey M, Rose T. Screening tests for geriatric depression. Clinical Gerontologist.1982; 1 (1): 37-43.
20. Braden B, Bergstrom N. A conceptual schema for the study of the etiology of pressure sores. Rehabil Nurs. 1987; 12 (1): 8-12.
21. Vivanco MV, Formiga F, Mundet Riera I, San José Laporte A i Curto Prieto D. Población muy anciana institucionalizada de Barcelona: valoración de la fragilidad según el índice frágil-VIG y análisis de la adecuación terapéutica según los criterios STOPP-frail. Revista Española de Geriatría y Gerontología. 2019: 54 (6):334-8
22. Cadenas R, Diez MJ, Fernández N, García JJ, Sahagún AM, Sierra M, López C, Susperregui J i Díez R. Prevalence and Associated Factors of Polypharmacy in Nursing Home Residents: A Cross-Sectional Study. Int J Environ Res Public Health. 2021; 18(4):2037.
23. Gutiérrez-Valencia M, Izquierdo M, Cesari M, Casas-Herrero A, Inzitari M, Martínez-Velilla N. The relationship between frailty and polypharmacy in older people: A systematic review. BJCP; 2018 84 (7): 1432-44.
24. Sönnerstam E, Sjölander M i Gustafsson M. An evaluation of the prevalence of potentially inappropriate medications in older people with cognitive impairment living in Northern Sweden using the EU (7)-PIM list. European Journal of Clinical Pharmacology. 2017; 73:735–42.
25. Oudewortel L, van der Roest HG, Onder G, Wijnen V, Liperoti R, Denkinger M, Finne-Soveri H, Topinková E, Henrard JC, A van Gool W. The Association of Anticholinergic Drugs and Delirium in Nursing Home Patients with Dementia: Results from the SHELTER Study. J Am Med Dir Assoc. 2021 Oct; 22(10):2087-92.
26. Gastelurrutia B, Gastelurrutia MA, Calvo B. Evaluación de la carga anticolinérgica en pacientes mayores polimedicados en una residencia de mayores. Farm Com. 2022; 14 (2): 27-33.
27. Ruxton K, Woodman RJ, Mangoni AA. Drugs with anticholinergic effects and cognitive impairment, falls and all-cause mortality in older adults: A systematic review and meta-analysis. Br J Clin Pharmacol. 2015; 80(2):209-20.
28. Sevilla-Sanchez D, Molist-Brunet N, Amblàs-Novellas J, Roura-Poch P, Espaulella-Panicot J, Codina-Jané C. Adverse drug events in patients with advanced chronic conditions who have a prognosis of limited life expectancy at hospital admission. Eur J Clin Pharmacol. 2017; 73(1):79-89
29. Xing XX, Zhu C, Liang HY, et al. Associations Between Potentially Inappropriate Medications and Adverse Health Outcomes in the Elderly: A Systematic Review and Meta-analysis. Annals of Pharmacotherapy. 2019; 53(10):1005-19
30. Clark CM, ,Shaver AL, Aurelio LA, Feuerstein S, Wahler RG, Daly CJ, Jacobs DM. Potentially Inappropriate Medications Are Associated with Increased Healthcare Utilization and Costs. JAGS. 2020; 68(11):2542-50.

AGRAÏMENTS

Al Col·legi de Farmacèutics de Barcelona. A la Marta Aliacar Pujadas, oficial administrativa de la Unitat Geriàtrica CAP Larrard.

Premis 2022

Organoides en la recerca de la COVID-19

L. Caballero
Farmacèutica graduada per la Universitat de Barcelona

INTRODUCCIÓ

Durant les darreres dècades la investigació ha estat limitada a fer servir mètodes bidimensionals *in vivo* per estudiar la biologia humana, però aquests tenien desavantatges com ara la manca d'espacialitat, organització, proliferació i diferenciació cel·lular i, per tant, no es podia simular aspectes vitals com són els compartiments, sistemes o funcions cel·lulars[1,2].

En els últims anys, els mètodes d'investigació han anat evolucionant fins a aconseguir estructures cel·lulars tridimensionals útils per estudiar el mecanisme d'una malaltia i la seva teràpia, entre altres aplicacions[3]. Aquestes estructures s'anomenen organoides, i consisteixen en agrupacions de cèl·lules o teixits creats *in vitro* a partir de cèl·lules mare, capaços d'autoorganitzar-se i créixer, de manera que simulen l'estructura i funcions d'un òrgan real amb capacitat de produir les seves pròpies molècules, mucositat, etcètera[2,4].

Els organoides poden sorgir a partir de diferents tipus de cèl·lules mare segons l'òrgan que es vol aconseguir, com poden ser cèl·lules mare embrionàries, cèl·lules mare adultes, cèl·lules mare pluripotents induïdes, inclús cèl·lules somàtiques o cèl·lules canceroses. Aquestes cèl·lules es poden extreure del mateix pacient subjecte a estudi i a partir d'aquí induir la diferenciació i proliferació de les cèl·lules de manera que es formin els teixits i compartiments de l'òrgan desitjat (Fig. 1). Així tindrem una estructura desenvolupada *in vitro* amb histologia realista. Per aquest motiu els organoides també es coneixen com a "miniòrgans"[2,3,5,6].

Aquestes estructures han sigut de gran importància en estudis de patologia, toxicologia, terapèutica, inclús s'està plantejant utilitzar-los en un futur per a trasplantaments a causa de la rellevant habilitat de regeneració tissular. També permeten avaluar el mecanisme, eficàcia i farmacocinètica dels fàrmacs que es volen estudiar, inclús tenir una visió individualitzada de la terapèutica efectiva per al pacient concret. A més a més, permeten reduir la utilització d'animals de laboratori, ja que hi ha un ús excessiu avui en dia, i a més es permet tenir uns resultats més acurats a la realitat, perquè "seguretat en animals no significa no-toxicitat en humans"[3,7].

> Els mètodes d'investigació han anat evolucionant fins a aconseguir estructures cel·lulars tridimensionals útils per estudiar el mecanisme d'una malaltia i la seva teràpia

> Els organoides permeten estudiar malalties i el desenvolupament de les seves teràpies

Paraules clau:
Organoides
Cèl·lules mare
SARS-CoV-2
COVID-19
Estudi de fàrmacs

L'aplicació més important és que **els** organoides permeten estudiar malalties i el desenvolupament de les seves teràpies, sent útils en l'avaluació de malalties intestinals, renals, hepàtiques, cerebrals, pulmonars, genètiques, canceroses, infeccioses, etcètera[2,5,7].

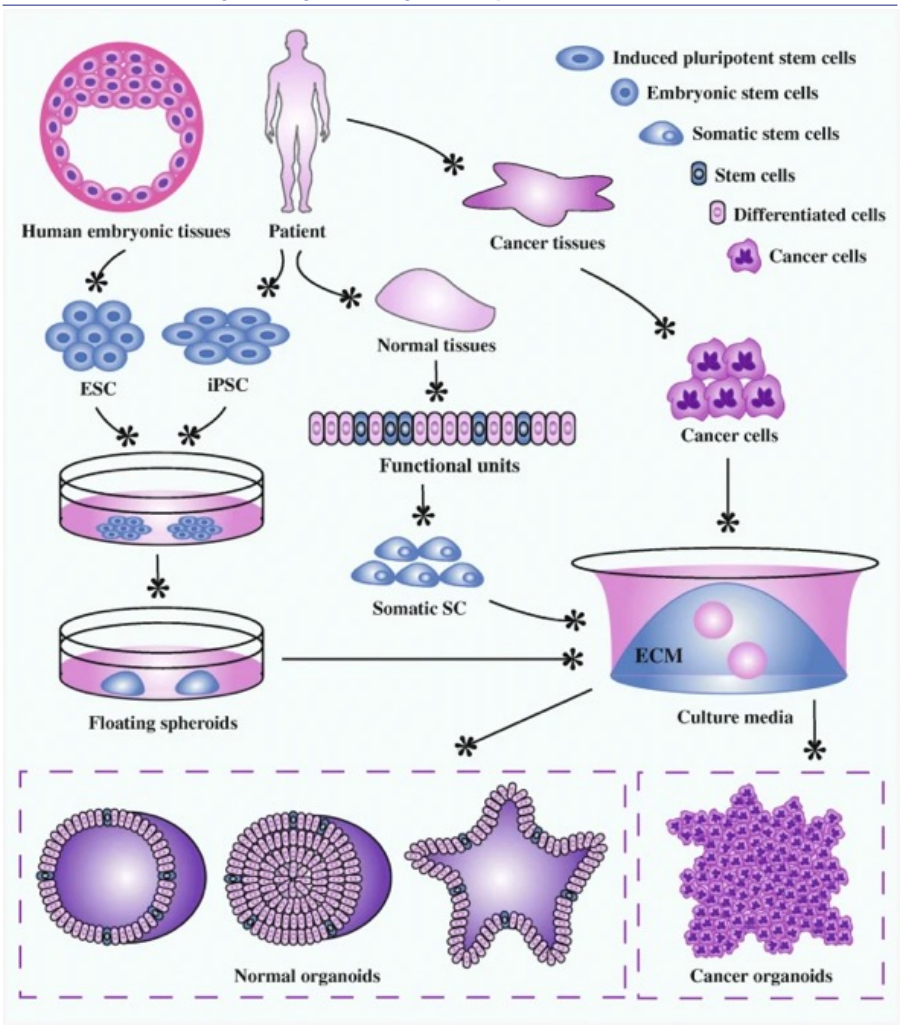
En concret, aquests organoides s'han utilitzat molt per a la investigació de la malaltia COVID-19 i el seu virus, el SARS-CoV-2. Com sabem, la COVID-19 és una malaltia multiorgànica, amb símptomes diversos com són febre, cansament, mal de cap, tos seca, dispnea, bronquitis, pneumònia, entre d'altres.

El SARS-CoV-2 és un virus ARNss(+) que està compost per 30 nucleòtids que formen la seva estructura[8]. El nucleòtid més rellevant és la glicoproteïna "Spike" o S, la qual utilitza per poder entrar a la cèl·lula hoste i així poder fer servir la seva maquinària per replicar-se i anar a infectar altres cèl·lules (Fig. 2). L'entrada del virus a la cèl·lula hoste es fa mitjançant la unió de la glicoproteïna S amb un enzim de membrana de la cèl·lula anomenat enzim convertidor d'angiotensina 2 (ECA2), present en molts òrgans, ja que participa en el manteniment de l'homeòstasi i regula negativament el sistema de renina-angiotensina-aldosterona (SRAA). Aquest sistema consisteix a catabolitzar Angiotensinogen al plasma gràcies a l'enzim Renina, donant Angiotensina I, i després passar a Angiotensina II gràcies a l'enzim ECA que es troba a la superfície de les cèl·lules endotelials. L'Angiotensina II interacciona amb el receptor AT1 provocant vasoconstricció i secretant Aldosterona, qui participa en l'augment de la pressió arterial. D'altra banda, Angiotensina I i II es poden degradar a Angiotensina 1-9 i 1-7 respectivament, i aquesta última podrà interactuar amb el receptor MAS induint vasodilatació, compensant així l'efecte de l'Angiotensina II (Fig. 3)[8,9].

El que passa quan el SARS-CoV-2 entra al nostre organisme és que la proteïna S interacciona amb ECA2, fent així que el pas d'Angiotensina II a 1-7 no es doni amb normalitat i, per tant, els efectes de l'Angiotensina 1-7 disminueixen, produint així un deteriorament tissular i un empitjorament de la malaltia.

A causa de l'elevada presència de l'ECA2, el SARS-CoV-2 pot afectar molts òrgans com poden ser pulmons, ronyons, cor, cervell, tracte gastrointestinal, entre d'altres. Per aquesta raó, molts pacients amb diabetis, obesitat, problemes cardíacs, etcètera tenen els pitjors pronòstics de la COVID-19 (Fig. 4)[10,9].

Figura 1. Origen d'uns organoides a partir de cèl·lules mare[6]



MÈTODES / EXPOSICIÓ DEL CAS

L'obtenció de dades per redactar aquest informe s'ha dut a terme mitjançant la recerca d'articles a diverses bases de dades com són *Pubmed, Google Scholar, Scopus* i *Cercabib*, la base de dades de la Universitat de Barcelona. També s'han consultat revistes científiques com és la *Nature*.

Pel que fa a la recerca d'articles, s'han utilitzat paraules clau com "organoides", "cèl·lules mare", "mètodes cel·lulars 3D" i, d'altra banda, també articles de "SARS-CoV-2" o "COVID-19". Entre els articles trobats, s'ha tingut en compte majoritàriament que tinguessin un màxim de 5 anys d'antiguitat perquè estiguessin el més actualitzats possible, ja que la utilització d'organoides ha estat un mètode molt recent.

Una vegada trobats els articles d'ambdós temes per separat, per un costat els organoides i les tècniques d'investigació i, d'altra banda, la COVID-19, s'ha fet un estudi conjunt en què impliquessin organoides per a la

investigació d'aquesta malaltia, el qual ha sigut més laboriós a causa de l'escassa informació que hi ha encara.

RESULTATS

El SARS-CoV-2 afecta més als òrgans on s'expressa més ECA2, de tal manera que el cervell no és l'òrgan amb més possibilitat de ser infectat degut a la baixa quantitat d'ECA2 que té a les seves cèl·lules. D'altra banda, ECA2 té grans nivells d'expressió a pulmons i epiteli bronquial, de tal manera que aquests seran els teixits amb més càrrega viral.

Així doncs, els científics han determinat més adient la utilització d'organoides de pulmó o bronqui com a mètode per estudiar la COVID-19 i, per tant, el seu virus el SARS-CoV-2, i la seva biologia, mecanisme infectiu, així com el tropisme cel·lular, la resposta epitelial, la resposta immune, i també l'efectivitat de diferents fàrmacs i el desenvolupament terapèutic (Fig. 5)[11].

Vacunes, antivirals, i altres fàrmacs han sigut avaluats en organoides per tal de millorar els símptomes de la COVID-19.

REMDESIVIR, FAMOTIDINA I EK1

Per avaluar l'eficàcia d'aquests tres fàrmacs es van utilitzar organoides intestinals, es va inocular el SARS-CoV-2 i es va introduir cadascun dels fàrmacs. Es va observar que el Remdesivir interfereix amb l'ARN viral en el procés de replicació i a més controla l'entrada d'aquest a la cèl·lula, de manera que es va demostrar una inhibició en la infecció i replicació viral.

D'altra banda, Famotidina no va provar resultats en la disminució de la infecció. Mentre que EK1 va poder disminuir els nivells d'expressió d'ECA2 i, per tant, disminució de la infecció, però en menor efectivitat que el Remdesivir[12].

Els científics han determinat més adient la utilització d'organoides de pulmó o bronqui com a mètode per estudiar la COVID-19

REMDESIVIR + COBICISTAT

Per aquest estudi s'han fet servir organoides de colon, i s'ha vist que el Cobicistat bloqueja la replicació viral mitjançant la prevenció de la unió d'ECA2 amb la proteïna S. Així doncs, juntament amb l'efectivitat del Remdesivir per frenar el procés d'infecció i replicació, hi ha un increment en els resultats quan es combinen aquests dos fàrmacs, de manera que s'ha pogut demostrar la sinergia[13].

ECA2 SOLUBLE RECOMBINANT HUMÀ

Tal com fa ECA2, aquesta recombinant s'unirà amb la proteïna S bloquejant la unió d'ECA2 cel·lular i, per tant, impedint l'entrada del virus a la cèl·lula. Aquest fet es va poder observar a organoides de ronyó, on es va poder demostrar una disminució en l'entrada i replicació del virus a l'organisme[14,15].

Figura 2. Representació del cicle vital del SARS-CoV-2[29]

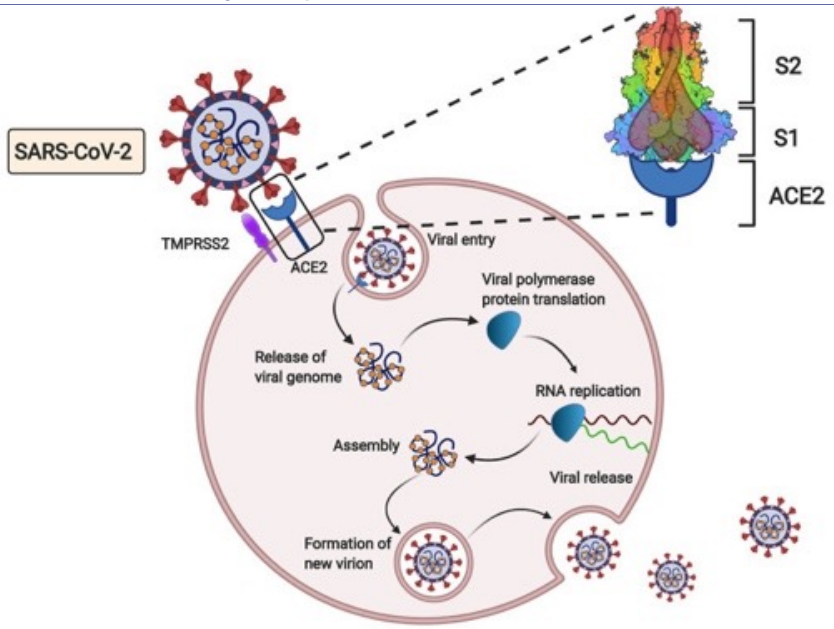
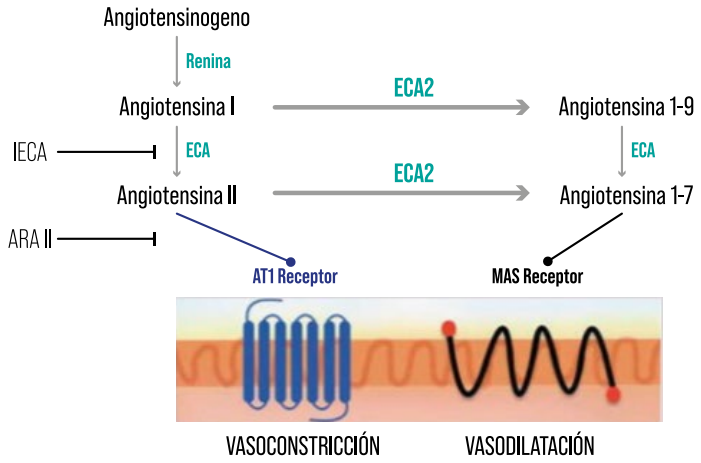


Figura 3. Rol de l'ECA2 en la infecció de SARS-CoV-2



INTERFERÓ LAMBDA 1

En organoides d'alvèols es va administrar una dosi d'interferó λ1 i es va veure que la replicació de SARS-CoV-2 disminuïa considerablement, sent efectiu com a tractament per combatre la COVID-19[16].

IMATINIB, MPA I QNHC

Es va estudiar l'efectivitat d'Imatinib, d'àcid micofenòlic i de dihidroclorur de quinacrina en organoides de colon i de pulmó, administrant a cada organoide diferents dosis dels tres fàrmacs. Es va observar que Imatinib no només afectava la unió de la proteïna S, sinó també a la replicació viral i al procés de maduració. A més, amb tots tres es va veure una disminució en els nivells d'ARN viral[17].

Figura 4. Comparació entre la funció d'ECA2 en òrgans sans respecte a les conseqüències fisiopatològiques d'ECA2 alterat per la infecció de SARS-CoV-2[10]

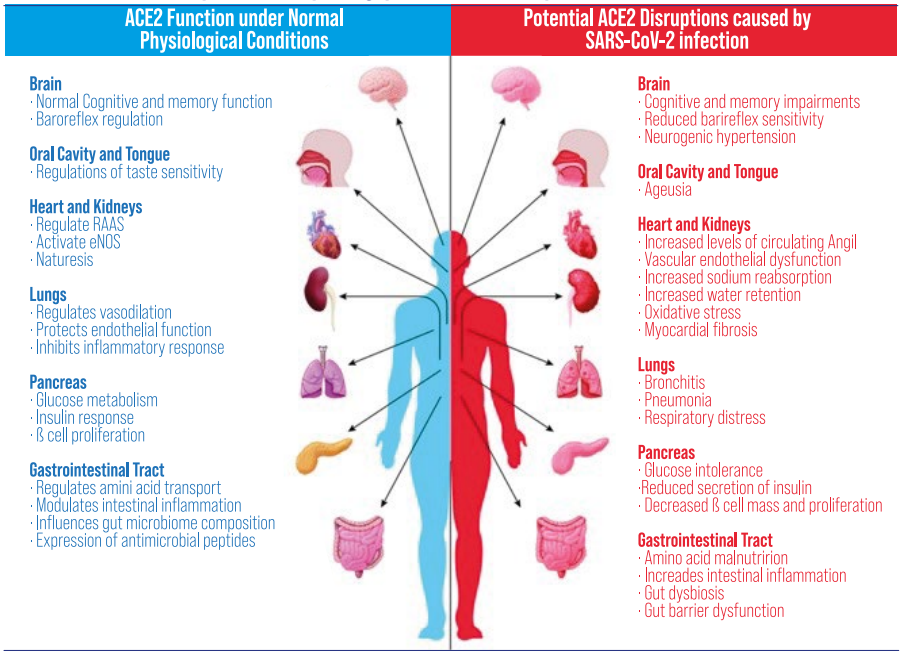
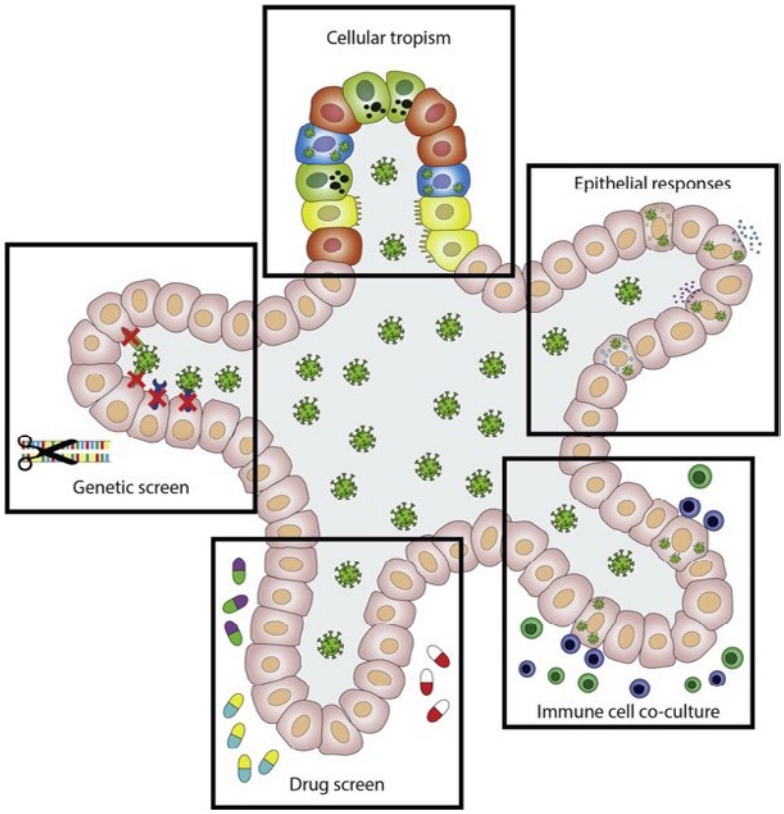


Figura 5. Resum del potencial dels organoides en la recerca virològica[11]



ESTUDIS DE LA COVID-19 AMB ORGANOIDES

A més de l'avaluació de l'efectivitat dels fàrmacs contra la COVID-19, s'han fet estudis sobre la biologia del SARS-CoV-2, el mecanisme infectiu, les seves dianes, el tropisme cel·lular, la resposta cel·lular i immune, entre d'altres. A la Taula 1 es pot consultar els estudis que s'han fet sobre la COVID-19 amb organoides.

DISCUSSIÓ

Malgrat l'avenç científic que els organoides han causat, el seu desenvolupament és costós quant a preu i complexitat. És un mètode molt nou amb escassa informació i encara avui dia hi ha molt per recórrer. A més, hi ha manca d'elements a les cèl·lules mare que fa que siguin necessaris altres components per arribar al màxim nivell de similitud a un òrgan real que es pugui tenir.

D'altra banda, els organoides són una tècnica revolucionària que ha millorat molt la qualitat en la recerca, tenen gran utilitat en investigació i es pot obtenir qualsevol mena de teixit que vulguem crear, sent el més proper a un òrgan *in vivo* possible. A més, ens permeten estudiar una gran diversitat de malalties, tenen infinitat d'aplicacions i per aquest motiu són de gran utilitat en l'estudi de teràpies, així com en tractament individualitzar per al mateix pacient del qual n'hem extret les cèl·lules mare. També ens permeten regular la utilització d'animals de laboratori, aspecte que cada cop agafa més importància.

Respecte al temps de creació d'un organoide, és relativament elevat pel fet que es triguen diverses setmanes o mesos en assolir l'organoide com-

plet. El que sí que permet això és estalviar el temps posterior d'estudi, ja que permeten observar una resposta ràpida de l'organoide enfront del virus i enfront del fàrmac, de manera que en poc temps es podria saber si el tractament està sent efectiu o no, a diferència dels assajos en humans que els resultats poden trigar mesos o inclús anys.

CONCLUSIONS

Els organoides han suposat una revolució en la ciència i la recerca de malalties així com en l'estudi de tractaments. Respecta la recerca de la COVID-19, els organoides han sigut de gran utilitat, i una tècnica acurada per analitzar el mecanisme de la malaltia i l'efectivitat dels tractaments. S'ha pogut observar i confirmar el mètode d'entrada i patogenicitat del SARS-CoV-2, i també les teràpies més adients per combatre el virus.

Quant al millor organoide, depèn de la malaltia, però en el cas de la COVID-19 seria el de pulmó per l'elevada quantitat d'ECA2 que es troba a les cèl·lules. ■

Taula 1. Estudis en organoides per a la investigació de la COVID-19

ORGANOIDE	ESTUDI	RESULTATS
Organoide de pulmó[18]	Infectivitat i citopatologia	Detecció per RT-qPCR de la cinètica de replicació viral i variacions en l'expressió gènica a causa de la infecció. Observació per citometria de flux de la variació cel·lular després de la infecció. Reconeixement immunològic de la via de senyalització i secreció de citocines per detectar l'alliberament de citocines en pacients amb COVID-19.
Organoide de pulmó[19]	Patogènesi de la COVID-19 Recerca de noves teràpies i vacunes	Determinació de la cèl·lula més fàcilment infectada en els pulmons a partir de la detecció dels nivells d'ECA2: cèl·lules AT2 (alveolar type 2) de l'epiteli alveolar i cèl·lules ciliades. Consideració de la reproductibilitat i propagabilitat del SARS-CoV-2 amb fàrmacs o vacunes, així com el cost-efectivitat de la teràpia.
Organoide de pulmó[20]	Patologia de la COVID-19	Detecció de cèl·lules AT1, AT2 i ciliades. Identificació de les cèl·lules diana del SARS-CoV-2 amb major expressió d'ECA2: cèl·lules AT2. Detecció de la replicació d'RNA. Confirmació de l'associació de la pneumònia amb el SARS-CoV-2.
Organoide de pulmó[21]	Avaluació de fàrmacs	Confirmació de la funció cel·lular. Eficàcia i seguretat de Cloroquina, Hidroxicloroquina, Umifenovir, Lopinavir, Ritonavir i Favipiravir.
Organoide de pulmó[22]	Predicció i avaluació de les mutacions en SARS-CoV-2	Infecció de cèl·lules AT1 i AT2. Detecció per DnCFR de la mutació de les proteïnes S, M i N. Identificació de les mutacions Gain of function i Loss of function. Avaluació de les dianes de fàrmacs, anticossos i vacunes.
Organoide broncoalveolar[16]	Infecció de cèl·lules AT2	Menor expressió d'ECA2 en cèl·lules AT2 sanes que en infectades. Les cèl·lules ciliades són més propenses a la infecció que les AT2. Efectivitat en el tractament de l'interferó λ1 per reduir la replicació i disseminació viral.
Organoide de cervell[23]	Dianes del SARS-CoV-2	Preferència del SARS-CoV-2 per les neurones corticals sobre les cèl·lules mare neuronals. Confirmació de la infecció al Sistema Nerviós Central però inhabilitat en replicar-se a causa de la manca de factors de replicació a les neurones. Detecció de baixos nivells d'ECA2.
Organoide de fetge[24]	Patogènesi de la COVID-19 Dany hepàtic Descobriment de fàrmacs	Verificació en la infecció i replicació del SARS-CoV-2. Major expressió d'ECA2 en colangiòcits que en hepatòcits. Alteració de les funcions de barrera i transport d'àcid biliar dels colangiòcits. Acumulació d'àcid biliar i dany hepàtic.
Organoide intestinal[25]	Infecció entèrica de SARS-CoV-2	Identificació de diferents tipus de cèl·lules: enteròcits, cèl·lules caliciformes, cèl·lules de Paneth i cèl·lules enteroendocrines. Avaluació del tropisme de SARS-CoV-2 i la infecció d'enteròcits.
Organoide intestinal[12]	Inhibició de la replicació del SARS-CoV-2 per part dels fàrmacs.	Verificació de la no-infecció en cèl·lules caliciformes. Efectivitat de Remdesivir i EK1 contra la COVID-19 respecte Famotidina. Detecció de la recuperació morfològica cel·lular amb Remdesivir.
Organoide de vas sanguini i de ronyó[26]	Infecció per SARS-CoV-2 Avaluació de fàrmacs	Confirmació d'ECA2 com a diana d'entrada. Efectivitat d'ECA2 humà recombinant contra l'entrada de SARS-CoV-2.
Organoide de pulmó [27] Organoide de còlon [28]	Avaluació de fàrmacs	Demostració del model de COVID-19 en cèl·lules humanes. Avaluació de l'efectivitat d'Imatinib, Àcid micofenòlic i Dihidroclorur de Quinacrina contra la malaltia COVID-19.

Bibliografia

1. Liu C, Oikonomopoulos A, Sayed N, Wu JC. Modeling human diseases with induced pluripotent stem cells: From 2D to 3D and beyond. Development. 2018;145(5):dev156166.
2. Hofer M, Lutolf MP. Engineering organoids. Nature Reviews Materials. 2021;1-19. DOI: 10.1038/s41578-021-00279-y.
3. Davies JA. Chapter 1 - Organoids and Mini-Organs: Introduction, history, and potential. In: Davies JA, Lawrence ML. Organoids and Mini-Organs. Elsevier Inc.; 2018;3-23.
4. Akbari S, Arslan N, Senturk S, Erdal E. Next-Generation Liver Medicine Using Organoid Models. Frontiers in Cell and Developmental Biology. 2019;7:345.
5. Artegiani B, Clevers H. Use and application of 3D-organoid technology. Human molecular genetics. 2018;27(R2):R99–107.
6. Xu H, Lyu X, Yi M, Zhao W, Song Y, Wu K. Organoid technology and applications in cancer research. Journal of Hematology & Oncology. 2018;11(1):116.
7. Xu H, Jiao Y, Qin S, Zhao W, Chu Q, Wu K. Organoid technology in disease modelling, drug development, personalized treatment and regeneration medicine. Experimental Hematology and Oncology. 2018;7(1):30.
8. Naqvi AAT, Fatima K, Mohammad T, Fatima U, Singh IK, Singh A, et al. Insights into SARS-CoV-2 genome, structure, evolution, pathogenesis and therapies: Structural genomics approach. Biochimica et Biophysica Acta - Molecular Basis of Disease. 2020;1866(10):165878.
9. Lamas-Barreiro JM, Alonso-Suárez M, Fernández-Martín JJ, Saavedra-Alonso JA. Angiotensin II suppression in SARS-CoV-2 infection: a therapeutic approach. Nefrologia. 2020;40(3):213–216.
10. Ashraf UM, Abokor AA, Edwards JM, Waigi EW, Royfman RS, Hasan SA-M, et al. SARS-CoV-2, ACE2 expression, and systemic organ invasion. Physiological Genomics. 2020;53(2):51–60.
11. Geurts MH, van der Vaart J, Beumer J, Clevers H. The Organoid Platform: Promises and Challenges as Tools in the Fight against COVID-19. Stem Cell Reports. 2021 Mar 9;16(3):412–418.
12. Krüger J, Groß R, Conzelmann C, Müller JA, Koepke L, Sparrer KMJ, et al. Drug Inhibition of SARS-CoV-2 Replication in Human Pluripotent Stem Cell–Derived Intestinal Organoids. Cellular and Molecular Gastroenterology and Hepatology. 2021;11(4):935–948.
13. Luca Shytaj I, Fares M, Lucic B, Gallucci L, Tolba MM, Zimmermann L, et al. The FDA-approved drug cobicistat synergizes with remdesivir to inhibit SARS-CoV-2 replication. bioRxiv. 2021:2021.03.09.434219.
14. Allison SJ. SARS-CoV-2 infection of kidney organoids prevented with soluble human ACE2. Nature Reviews Nephrology. 2020;16(6):316.
15. Monteil V, Kwon H, Prado P, Hagelkrüys A, Wimmer RA, Stahl M, et al. Inhibition of SARS-CoV-2 Infections in Engineered Human Tissues Using Clinical-Grade Soluble Human ACE2. Cell. 2020;181(4):905–913.
16. Lamers MM, Vaart J, Knoops K, Riesebosch S, Breugem TI, Mykytyn AZ, et al. An organoid-derived bronchioalveolar model for SARS-CoV-2 infection of human alveolar type II-like cells. The EMBO Journal. 2021;40(5):e105912.
17. PubChem. Quinacrine hydrochloride | C23H31Cl2N3O. Available from: https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Quinacrine-hydrochloride. [Accessed 2021 Apr 24].
18. Elbadawi M, Efferth T. Organoids of human airways to study infectivity and cytopathy of SARS-CoV-2. The Lancet Respiratory Medicine. 2020;8(7):e55-e56
19. Tindle C, Fuller M, Fonseca A, Taheri S, Ibeawuchi S-R, Beutler N, et al. Adult Stem Cell-derived Complete Lung Organoid Models Emulate Lung Disease in COVID-19. bioRxiv. 2020:2020.10.17.344002.
20. Salahudeen AA, Choi SS, Rustagi A, Zhu J, van Unen V, de la O SM, et al. Progenitor identification and SARS-CoV-2 infection in human distal lung organoids. Nature. 2020;588(7839):670–675.
21. Wang J, Li X, Wang A, Zhao F, Wu Q, Li L, et al. Organoid technology demonstrates effects of potential drugs for COVID-19 on the lung regeneration. Cell Proliferation. 2020;53(12):e12928.
22. Esmail S, Danter WR. Lung organoid simulations for modelling and predicting the effect of mutations on SARS-CoV-2 infectivity. Computational and Structural Biotechnology Journal. 2021;19:1701–1712.
23. Ramani A, Müller L, Ostermann PN, Gabriel E, Abida-Islam P, Müller-Schiffmann A, et al. SARS-CoV-2 targets neurons of 3D human brain organoids. The EMBO Journal. 2020;39(20):e106230.
24. Zhao B, Ni C, Gao R, Wang Y, Yang L, Wei J, et al. Recapitulation of SARS-CoV-2 infection and cholangiocyte damage with human liver organoids. bioRxiv. 2020;2020.03.16.990317.
25. Zhou J, Li C, Liu X, Chiu MC, Zhao X, Wang D, et al. Infection of bat and human intestinal organoids by SARS-CoV-2. Nature Medicine. 2020;26(7):1077–1083.
26. Shpichka A, Bikmulina P, Peshkova M, Kosheleva N, Zurina I, Zahmatkesh E, et al. Engineering a model to study viral infections: Bioprinting, microfluidics, and organoids to defeat coronavirus disease 2019 (COVID-19). International Journal of Bioprinting. 2020;6(4):302.
27. Han Y, Yang L, Duan X, Duan F, Nilsson-Payant B, Yaron T, et al. Identification of Candidate COVID-19 Therapeutics using hPSC-derived Lung Organoids. bioRxiv. 2020:2020.05.05.079095.
28. Han Y, Duan X, Yang L, Nilsson-Payant BE, Wang P, Duan F, et al. Identification of SARS-CoV-2 inhibitors using lung and colonic organoids. Nature. 2021;589(7841):270–275.
29. Ye C, Qi L, Wang J, Zheng S. COVID-19 Pandemic: Advances in Diagnosis, Treatment, Organoid Applications and Impacts on Cancer Patient Management. Frontiers in Medicine. 2021;8:606755.

Premis 2022. MILLOR ARTICLE PUBLICAT 2021

Qui pateix la pobresa farmacèutica i quines són les seves necessitats? Evidència a Catalunya

M. Rubio
Avaluació de tecnologies sanitàries en Atenció Primària i Salut Mental (PRISMA), Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Santa Rosa 39-57, 08950, Esplugues de Llobregat, Espanya
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Espanya

S. Marqués
Centre d'Atenció Primària Bartomeu Fabrés Anglada, Direcció D'Atenció Primària Regió Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut, Barcelona, Espanya.
Unitat de Suport a la Recerca Regió Metropolitana Sud, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Espanya

M.T. Peñarrubia
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Espanya
Centre d'Atenció Primària Bartomeu Fabrés Anglada, Direcció D'Atenció Primària Regió Metropolitana Sud, Institut Català de la Salut, Barcelona, Espanya.
Unitat de Suport a la Recerca Regió Metropolitana Sud, Fundació Institut Universitari per a la recerca a l'Atenció Primària de Salut Jordi Gol i Gurina (IDIAPJGol), Barcelona, Espanya

R.M. Urbanos
Department of Applied Economics, Public Economics and Political Economy, University Complutense of Madrid, Madrid, Espanya

C. Borrell
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Espanya
Agència de Salut Pública de Barcelona, Barcelona, Espanya

J. Bosch
Banc Farmacèutic, Barcelona, Espanya

A. Sánchez
Avaluació de tecnologies sanitàries en Atenció Primària i Salut Mental (PRISMA), Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Santa Rosa 39-57, 08950, Esplugues de Llobregat, Espanya
Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP), Madrid, Espanya

I. Aznar
Avaluació de tecnologies sanitàries en Atenció Primària i Salut Mental (PRISMA), Institut de Recerca Sant Joan de Déu, Santa Rosa 39-57, 08950, Esplugues de Llobregat, Espanya

Paraules clau:
Disparitats sanitàries
Atenció primària
Pobresa farmacèutica
Preparats farmacèutics
Accessibilitat als serveis de salut

INTRODUCCIÓ

La cobertura sanitària universal té com a objectiu garantir que tothom pugui utilitzar els serveis sanitaris necessaris sense patir dificultats financeres. Tanmateix, els medicaments estan subjectes a pagaments per part dels pacients a tot el món.[1] El cost dels medicaments s'ha identificat sistemàticament com un factor que limita l'adherència als tractaments, principalment per a poblacions desfavorides.[2–7] El fet de no utilitzar eficaçment els medicaments amb recepta pot provocar un estat de salut deteriorat i una major despesa per al sistema sanitari.[8] La falta d'adherència empitjora els resultats de salut i augmenta el risc de mortalitat i hospitalització.[9,10] Un major ús dels serveis mèdics i les pèrdues de productivitat també són conseqüències de la manca d'adherència a la medicació, i això suposa una càrrega econòmica important per als sistemes sanitaris.[11,12] La manca d'adherència augmenta quan es prescriuen medicaments més cars i quan s'apliquen copagaments;[7,13,14] les intervencions que redueixen les contribucions de copagament o eximeixen el pacient del pagament han demostrat de manera efectiva que redueixen la manca d'adherència.[15,16]

L'Organització Mundial de la Salut (OMS) defineix la despesa sanitària catastròfica com aquella despesa sanitària "superior o igual al 40% dels

ingressos no de subsistència d'una llar, és a dir, els ingressos disponibles després de satisfer les necessitats bàsiques".[17] Als països d'ingressos baixos i mitjans, el cost dels medicaments pot arribar al 60% de la despesa sanitària total[18] i que els familiars emmalalteixin pot tenir conseqüències catastròfiques.[19,20] Segons un informe recent de l'OMS, els medicaments són la principal causa dels pagaments de butxaca incorreguts per les llars amb una despesa sanitària catastròfica (és a dir, les llars que no es poden permetre el luxe de cobrir les necessitats bàsiques com l'alimentació, l'habitatge i la calefacció per motius de salut) també en països d'ingressos alts.[1] La despesa sanitària catastròfica pot crear o empitjorar la pobresa, soscavar la salut i agreujar les desigualtats socioeconòmiques i sanitàries.[1]

A Espanya, el Sistema Nacional de Salut (SNS) és finançat pels contribuents, cobreix residents i estrangers i, amb algunes excepcions, és gratuït en el moment de l'atenció. A Catalunya, una de les regions més poblades d'Espanya, on viuen 7,6 milions de persones, hi ha 371 centres d'atenció primària finançats amb fons públics, on es gestionen la majoria de les prescripcions.[21] Els medicaments amb prescripció i els tractaments farmacològics de venda lliure es dispensen a les farmàcies comunitàries, de gestió privada. Els pacients paguen una part del cost de la medicació amb recepta, amb una quota depenent de la medicació i de les característiques dels pacients. El copagament s'aplica a pensionistes i no pensionistes i oscil·la entre el 0 i el 60% en funció dels ingressos anuals, amb una contribució reduïda del 10% per a alguns medicaments (la majoria de tractaments crònics).[22] Els límits màxims de copagament només es fixen per als pensionistes, que oscil·len entre els 8 i els 62 euros mensuals, i tots els pacients paguen el 100% del cost dels medicaments no coberts pel SNS. Més del 70% dels assistents a l'atenció primària tenen assignat un copagament del 40% o del 10%.[7] Tot i que alguns col·lectius estan exempts de copagament (pacients amb discapacitat, persones que perceben pensions no contributives, persones aturades amb les prestacions vençudes o beneficiaris de subsidis d'inserció social), el 2018, el 3% dels espanyols va declarar no haver pres un medicament prescrit en un centre sanitari públic perquè no s'ho podien permetre.[23]

En resposta a aquesta situació, en els darrers anys, diverses organitzacions no governamentals (ONG) han proporcionat accés gratuït als medicaments. Aquest és el cas de l'ONG Banc Farmacèutic (BF), que l'any 2015 va posar en marxa un programa pilot a Barcelona —el Fons Social de Medicaments (FSM)— per lluitar contra la "pobresa farmacèutica". L'ONG, en col·laboració amb l'Institut Català de la Salut i l'ajuntament, va començar a cobrir el cost de la medicació i dels productes sanitaris prescrits a aquells pacients atesos als centres d'atenció primària que no podien pagar el cost dels tractaments. Des d'aleshores, el programa s'ha ampliat encara més i ja està disponible no només a la ciutat de Barcelona, sinó també altres ciutats de Catalunya.

Per poder beneficiar-se del FSM, els pacients han de visitar prèviament els treballadors socials d'atenció primària perquè corroborin les seves necessitats mèdiques i comprovin la seva situació econòmica, mitjançant la inspecció de declaracions, nòmines i rebuts de lloguer o hipoteca, etc. Els treballadors socials proporcionen als beneficiaris una llista de les farmàcies comunitàries associades on poden obtenir els medicaments de manera gratuïta. Els beneficiaris han de complir els requisits següents: 1) ser atesos en un centre d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut; 2) requerir un tractament d'almenys 6 mesos amb un cost mensual de 20 € o més; i 3) estar en situació de dificultat econòmica (definida com la renda mensual de la llar, després de descomptar el lloguer o la hipoteca, inferior a 550 € per una persona, 670 € per a dues persones, o 670 € més 75 € per persona addicional).

El FSM cobreix el cost total del tractament dels pacients durant un període de sis mesos, que es pot renovar si les condicions no han canviat. L'ajuda cobreix el cost dels medicaments amb recepta i dels productes sanitaris. En casos excepcionals, quan sigui clínicament rellevant, el FSM també cobreix el cost dels medicaments sense recepta. L'ONG Banc Farmacèutic col·labora amb professionals d'atenció primària de l'Institut Català de la Salut i farmacèutics de diverses farmàcies comunitàries.

Tot i que hi ha algunes evidències sobre l'accés inadequat als medicaments als països en desenvolupament,[24,25] pel que sabem, cap estudi previ ha proporcionat informació sobre l'ús de medicaments que fan els pacients en situació de pobresa farmacèutica o sobre les característiques d'aquests pacients a les societats occidentals.[26]

En aquest article es fa una descripció detallada dels beneficiaris del FSM i del seu patró d'ús de medicaments i productes sanitaris, que es compara amb el patró d'ús de la població general a Catalunya.

MÈTODES

Disseny

Es tracta d'un estudi observacional amb dades de la base de dades d'ONG del Banc Farmacèutic, recollides entre novembre de 2017 i desembre de 2018 a Catalunya.

Taula 1. Característiques sociodemogràfiques de la població

	Població general† (n=4827)% [DE] ‡	Beneficiaris BF (n=1206) % (n) ‡	Dones beneficiàries (n=623)	Homes beneficiaris (n=583)
Edat mitjana (SE)	42.3 (0.31)	48.9 (0.53)	**51.0 (0.70)**	**46.6 (0.78)**
Grup d'edat				
0-14 anys	15.6 [0.47]	8.6 [104]	**6.7 (42)**	**10.8 (63)**
15-64 anys	65.8 [0.67]	76.1 [918]	**75.1 (468)**	**77.5 (452)**
≥65 anys	18.7 [0.55]	15.3 [184]	**18.1 (113)**	**11.7 (68)**
Dones	50.6 [0.75]	51.7 [623]	-	-
Discapacitat funcional	11.8 [0.46]	34.7 [419]	36.3 [226]	33.1 [193]
Nacionalitat				
Espanyola	85.7 [0.54]	62.1 [749]	64.0 [399]	60.0 [350]
Altre	11.8 [0.50]	37.5 [452]	35.5 [221]	39.6 [231]
Espanyola i altre	2.5 [0.24]	na	na	na
No disponible		0.4 [5]	0.5 [3]	0.3 [2]
POBLACIÓ ADULTA (³18 anys)	**(n=3600)**	**(n=1065)**	**(n=570)**	**(n=495)**
Nivell educatiu				
Sense estudis o amb educació primària	19.6 [0.64]	68.3 [727]	70.5 [439]	70.2 [409]
Educació secundària	58.5 [0.84]	25.5 [272]	24.1 [150]	24.2 [141]
Educació superior	21.6 [0.72]	6.0 [64]	5.3 [33]	5.5 [32]
No disponible	0.3 [0.09]	0.2 [2]	0.2 [1]	0.2 [1]
Estat civil§				
Casat/da	57.2 [1.25]	38.4 [409]	**33.2 (189)**	**44.4 (220)**
Solter/a	28.8 [1.14]	28.9 [308]	**25.4 (145)**	**32.9 (163)**
Divorciat/da o separat/da	6.0 [0.49]	23.1 [246]	**27.2 (155)**	**18.4 (91)**
Vidu/a	8.1 [0.69]	6.6 [70]	**10.2 (58)**	**2.4 (12)**
Altre	-	2.8 [30]	**3.9 (22)**	**1.6 (8)**
No disponible	-	0.2 [2]	**0.2 (1)**	**0.2 (1)**
Situació laboral				
Actiu	55.7 [0.84]	19.0 [138]	**14.9 (85)**	**10.7 (53)**
Atur amb prestacions	3.4 [0.32]	15.4 [164]	**13.2 (75)**	**18.0 (89)**
Pensionista o beneficiari d'ajuda social	6.2 [0.38]	14.5 [154]	**15.8 (90)**	**12.9 (64)**
Aturats sense prestacions	2.7 [0.28]	57.0 [607]	**56.0 (319)**	**58.2 (288)**
Mestressa de casa/marit	11.0 [0.42]	na	na	na
Estudiant	3.8 [0.32]	na	na	na
Altre	Na	na	na	na
No disponible	0.3 [0.09]	0.0 [2]	**0.2 (1)**	**0.2 (1)**
Nombre de fills				
0	na	29.1 [310]	**22.8 (130)**	**36.4 (180)**
1	na	18.2 [194]	**20.2 (115)**	**16.0 (79)**
2	na	26.1 [278]	**26.8 (153)**	**25.3 (125)**
3	na	11.9 [127]	**14.6 (83)**	**8.9 (44)**
4 o més fills	na	14.7 [156]	15.6 [89]	13.5 [67]

† Dades de l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) del 2018.
‡ A excepció de l'edat mitjana (mitjana (DE)).
§ Dades de l'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) l'any 2014 (últim any de recollida d'aquestes dades) (n=1804).
PB: Banc Farmacèutic; na: Dades no disponibles o no aplicables.
Els números en negreta indiquen diferències estadísticament significatives (p<0,05) entre els beneficiaris masculins i femenins en la prova T d'Student per a l'edat mitjana i en la de chi quadrat per a variables categòriques.

Variables

La base de dades inclou informació sobre les característiques dels beneficiaris, com ara el sexe (dona i home), l'edat, el nivell d'estudis (sense estudis formals/educació primària, secundària o superior), nacionalitat (espanyola i altra), presència de discapacitat funcional i percentatge de copagament (10, 40, 50 o 60%). A la població adulta (>18 anys) a més inclou: estat civil (casat, solter, divorciat, vidu o altre), situació laboral (actiu, aturat amb prestacions, pensionista o beneficiari d'assistència social, o aturat sense prestació) i nombre de fills.

Els individus es van dividir en tres grups d'edat (0-14, 15-64 i ≥65 anys). També es va classificar el nombre de fills (0, 1, 2, 3, 4 o més).

La permanència al FSM es va estimar tenint en compte el nombre de renovacions i es va classificar com a: sense renovació (6 mesos), una renovació (6-12 mesos) o més d'una renovació.

Els medicaments subministrats per l'ONG es van classificar mitjançant el Sistema de Classificació Química Anatomicoterapèutica (ATC). Els productes sanitaris seleccionats van ser els més utilitzats: apòsits per ferides, apòsits quirúrgics, mitges i mitjons de venes varicoses, cambres d'inhalació, bolquers i immunoteràpia específica per al·lèrgens, i una altra categoria per a altres productes.

L'Enquesta de Salut de Catalunya (ESCA) 2018 es va usar com a font de dades de la població general catalana. L'ESCA és una enquesta oficial formada per una mostra probabilística multietapa representativa dels residents no institucionalitzats de Catalunya, que inclou informació sobre característiques personals, estils de vida, ús dels serveis de salut i indicadors de salut. Finalment, el Servei Català de la Salut va facilitar infor-

mació sobre l'ús de medicaments finançats amb fons públics l'any 2018 per al total de la població catalana.

Estratègia d'anàlisi

Es va realitzar una anàlisi descriptiva de les característiques dels beneficiaris utilitzant mitjanes per a variables contínues i proporcions per a variables categòriques. A partir de dades de l'ESCA, també es van descriure les característiques de la població general catalana. Es van aplicar pesos de probabilitat per garantir la representativitat.

En primer lloc, es va calcular la proporció de beneficiaris que van rebre almenys un medicament per grup anatòmic i subgrup terapèutic, i la proporció de beneficiaris que van rebre almenys un producte sanitari. A continuació, es va descriure l'ús global dels medicaments i productes sanitaris coberts per l'ONG i el CatSalut (es va estimar la freqüència i proporció del total de medicaments —grups anatòmics i subgrups terapèutics— i productes sanitaris). Els perfils d'ús de medicaments i productes sanitaris es mostren per gènere i grup d'edat (0-14, 15-64 i ≥65 anys).

RESULTATS

Característiques dels beneficiaris

Entre novembre de 2017 i desembre de 2018, 1.206 persones es van beneficiar del FSM, i 227 (18,8%) i 147 (12,2%) van renovar l'ajuda una i dues vegades, respectivament. Gairebé el 96% (1.154) dels beneficiaris tenien una taxa de copagament assignada del 40% (corresponent als no pensionistes amb ingressos anuals de fins a 18.000 €), el 3,1% tenia una taxa de copagament del 10% i la resta tenia una taxa de copagament del 50% o del 60%.

La **taula 1** compara les característiques sociodemogràfiques dels beneficiaris de l'ONG Banc Farmacèutic a Catalunya i les de la població general catalana. L'edat mitjana era de gairebé 49 anys i el 52% dels beneficiaris eren dones. La majoria de la població era espanyola (62,1%), i un terç presentava discapacitat funcional. Entre la població adulta, la majoria tenia estudis primaris o no formals (68,3%), es trobaven a l'atur sense prestacions (57,0%) i tenien fins a dos fills. L'estat civil més freqüent en la població adulta era casat (38,4%), seguit de solters (28,9%) i divorciats o separats (23,1%).

En comparació amb la població general catalana, la població de beneficiaris era més gran, tenia un nivell d'estudis més baix, presentava una major prevalença de discapacitat funcional, tenia menys probabilitats de ser espanyola i tenia més probabilitats d'estar divorciats i a l'atur.

En comparació amb els homes beneficiaris, les dones beneficiàries eren més grans, més propenses a tenir feina i divorciades o vídues. També tenien més probabilitats de tenir fills.

Patrons de consum de medicaments

Proporció de beneficiaris amb almenys un medicament de cada grup

Les **taules 2** i **3** mostren la proporció de beneficiaris que utilitzen almenys un producte sanitari o medicament de cada grup ATC i subgrup terapèutic (els subgrups terapèutics i tipus de productes sanitaris només es mostren si han estat utilitzats per almenys el 20% dels beneficiaris). Aquesta informació no estava disponible per a la població general catalana.

Els medicaments més consumits pels beneficiaris van ser els relacionats amb el "sistema nerviós" (78,9%), seguits dels relacionats amb el "sistema musculoesquelètic" (68,1%), el "tracte alimentari i metabolisme" (67,7%), i el "sistema cardiovascular" (55,9%). La desagregació per subgrup terapèutic indica que una gran proporció de la població va rebre medicaments per a trastorns relacionats amb el dolor [productes analgèsics (56,0%); antiinflamatoris i antireumàtics (26,4%); i altres antiepilèptics (22,2%)], trastorns gastrointestinals [medicaments per a trastorns d'acidesa (51,1%) i fàrmacs per a trastorns gastrointestinals funcionals (7,6%)], trastorns relacionats amb la salut mental [psicolèptics (43,5%) i psicoanalèptics (41,9%)], malalties cardiovasculars [agents modificadors de lípids (38,6%), agents que actuen sobre el sistema de renina-angiotensina (36,0%), agents antitrombòtics (30,8%), bloquejadors beta (20,0%), diürètics (14,9%) i bloquejadors del canal de calci (14,1%)], diabetis [medicaments utilitzats en la diabetis (26,0%)] i al·lèrgies i asma [medicaments per a les malalties obstructives de les vies respiratòries (21,3%) i antihistamínics d'ús sistèmic (13,6%)]. Gairebé El 19% dels beneficiaris de les ONG feia servir almenys un producte sanitari. Tant homes com dones seguien un patró d'ús similar (**taula 2**) tot i que, en comparació amb els beneficiaris masculins, les dones eren més propenses a usar medicaments per a trastorns relacionats amb el dolor (p. ex., 65,8 vs. 45,5% en analgèsics), trastorns gastrointestinals (p. ex., 55,9 vs. 46,0% en medicaments per a trastorns relacionats amb l'àcid) i trastorns de salut mental (p. ex., 49,1 vs. 34,1% en psicoanalèptics) i era menys probable que utilitzessin medicaments per a malalties cardiovasculars (p. ex., 32,9 vs. 44,8% en agents modificadors de lípids) i diabetis (p. ex., 24,7 vs. 27,4% en fàrmacs emprats per a la diabetis). Entre els nens (**taula 3**), el més utilitzat dels medicaments van ser els del "sistema nerviós" (61,0%), "aparell respiratori" (36,2%) i "aparell musculoesquelètic" (21,9%). Hi havia un ús molt freqüent de medicaments per a la "sistema nerviós" (80,3%), "tracte alimentari i metabolisme" (70,6%), i "sistema cardiovascular" (55,6%) entre beneficiaris

d'entre 15 i 64 anys. Més del 80% del grup de beneficiaris més grans usava medicaments pel"tracte alimentari i metabolisme", "sistema cardiovascular", i "sistema nerviós".

Volum de Medicaments i productes sanitaris coberts pel BF i el CatSalut

Les **taules 4** i **5** mostren el pes relatiu de cada medicament i producte sanitari respecte al nombre total d'unitats de medicaments i productes sanitaris, per als beneficiaris de BF i per al total de la població catalana. En comparació amb la població catalana, entre beneficiaris, els medicaments els grups ATC "sistema cardiovascular", "sistema genitourinari i hormones sexuals" i "òrgans sensorials" representaven una menor proporció del nombre total d'unitats de medicaments dispensats, mentre que medicaments en els grups ATC "agents antineoplàstics i immunomoduladors" i "sistema nerviós" van representar una major proporció (**taula 4**). A més, en les dones beneficiàries, els medicaments per al "sistema cardiovascular" van representar una menor proporció de medicaments que en la població general femenina.

El mateix s'observa en homes amb medicaments per al "sistema genitourinari i hormones sexuals" (**taula 4**).

La diferència més destacada entre grups d'edat es va veure en nens (0-14 anys) (**taula 5**). En comparació amb la població general del mateix grup d'edat, medicaments en els grups "tracte alimentari i metabolisme", "sistema cardiovascular", "agents antineoplàstics i immunomoduladors" i "sistema nerviós" representava una proporció més alta (dues vegades o més) entre els beneficiaris que entre la població general. En canvi, medicaments en els grups "dermatològic", "preparats hormonals d'ús sistèmic", "antibiòtics d'ús sistèmic", "sistema musculoesquelètic" i "òrgans sensorials". Representaven una menor proporció (la meitat o menys) entre beneficiaris en comparació amb la població general de nens.

DISCUSSIÓ

Els beneficiaris eren majoritàriament adults, amb discapacitat funcional i un nivell d'estudis baix, a l'atur, i amb un o més fills. Hi ha una àmplia evidència sobre la relació entre el nivell d'estudis, com a mesura de posició socioeconòmica i la salut, [27] i l'atur i la salut.[28] La proporció de persones divorciades era més alta que en la població general, cosa que podria indicar un menor suport social entre els beneficiaris del BF, en comparació amb la resta de la població.[29,30] Els beneficiaris estaven polimedicats, i la majoria estaven fent servir medicaments per a trastorns cardiovasculars, mentals i relacionats amb el dolor, la qual cosa també explicaria l'elevat ús de fàrmacs pels trastorns d'acidesa, que es prescriuen per prevenir efectes secundaris gastroduodenals de la polifarmàcia i que generalment s'utilitzen en excés.[31]

Taula 2. Proporció de beneficiaris que han rebut almenys un medicament o producte sanitari en total i per gènere, % (N)

MEDICAMENT, Grup anatòmic (ATC nivell 1) i grup terapèutic (ATC nivell 2)†	Total (n=1206)	Dones (n=623)	Homes (n=583)
Tracte alimentari i metabolisme (A)	67.7 (817)	73.8 (460)	61.2 (357)
Medicaments per a trastorns d'acidesa (A02)	51.1 (616)	55.9 (348)	46.0 (268)
Medicaments utilitzats per a la diabetis (A10)	26.0 (314)	24.7 (154)	27.4 (160)
Sang i òrgans sanguinis (B)	41.0 (495)	38.2 (238)	44.1 (257)
Agents antitrombòtics (B01)	30.8 (371)	24.4 (152)	37.6 (219)
Sistema cardiovascular (C)	55.9 (674)	53.9 (336)	58.0 (338)
Bloquejadors beta (C07)	20.0 (241)	13.2 (82)	27.3 (159)
Agents que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (C09)	36.0 (434)	35.0 (218)	37.1 (216)
Agents modificadors de lípids (C10)	38.6 (466)	32.9 (205)	44.8 (261)
Dermatològics (D)	20.4 (246)	25.0 (156)	15.4 (90)
Sistema genitourinari i hormones sexuals (G)	11.4 (137)	11.2 (70)	11.5 (67)
Preparacions hormonals sistèmiques, excloses les hormones sexuals i la insulina (H)	17.3 (209)	23.4 (146)	10.8 (63)
Antiinfecciosos per a ús sistèmic (J)	25.3 (305)	28.1 (175)	22.3 (130)
Antibacterians per a ús sistèmic (J01)	23.6 (284)	26.0 (162)	20.9 (122)
Agents antineoplàstics i immunomoduladors (L)	7.1 (86)	10.1 (63)	4.0 (23)
Sistema musculoesquelètic (M)	68.1 (821)	38.8 (242)	24.5 (143)
Productes antiinflamatoris i antireumàtics (M01)	26.4 (318)	34.0 (212)	18.2 (106)
Sistema nerviós (N)	78.9 (952)	84.3 (525)	73.2 (427)
Analgèsics (N02)‡	56.0 (675)	65.8 (410)	45.5 (265)
Altres opioides (N02AX)	17.1 (206)	22.0 (137)	11.8 (69)
Pirazolones (N02BB)	18.9 (228)	23.9 (149)	13.6 (79)
Anilides (N02BE)	44.4 (535)	51.4 (320)	36.9 (215)
Antiepilèptics (N03)	26.5 (319)	29.1 (181)	23.7 (138)
Altres antiepilèptics (N03AX)	22.2 (268)	26.0 (162)	18.2 (106)
Psicolèptics (N05)	43.5 (525)	46.7 (291)	40.1 (234)
Psicoanalèptics (N06)	41.9 (505)	49.1 (306)	34.1 (199)
Productes antiparasitaris, insecticides i repel·lents (P)	1.6 (19)	1.8 (11)	1.4 (8)
Aparell respiratori (R)	32.1 (387)	34.0 (212)	30.0 (175)
Medicaments per a malalties obstructives de les vies respiratòries (R03)	21.3 (257)	21.4 (133)	21.3 (124)
Òrgans sensorials (S)	13.4 (161)	15.9 (99)	10.6 (62)
Altres (V)	1.8 (22)	2.1 (13)	1.5 (9)
PRODUCTES SANITARIS	18.7 (226)	20.7 (129)	16.6 (97)

† Només es mostren els grups terapèutics i tipus de productes sanitaris que hagin estat utilitzats per almenys un 20% dels beneficiaris.
‡ Per als analgèsics i antiepilèptics, que són molt heterogenis, es mostra el nivell 2 de la Classificació Química Anatomicoterapèutica si <10% dels beneficiaris han utilitzat medicaments.

Les dones beneficiàries eren més propenses a utilitzar medicaments per als trastorns mentals i relacionats amb el dolor que els homes beneficiaris, fet que podria estar relacionat amb una càrrega més elevada de malalties cròniques en dones.[32]

La prevalença al cap de 12 mesos en consum de psicofàrmacs (psicolèptics i psicoanalèptics) va ser alta entre els beneficiaris (>42%) i superior al que indiquen les dades de prescripció en atenció primària.[33] La situació socioeconòmica, deutes, condicions laborals i el capital social són determinants de la salut mental.[34–36] Això pot explicar en part el consum més gran de psicofàrmacs entre els beneficiaris del BF, ja que es trobaven en una situació de dificultat econòmica i tenien més probabilitats d'estar divorciats que la població general catalana. A més, L'estigma relacionat amb la salut mental augmenta la vulnerabilitat a l'atur, especialment en homes i persones amb nivells baixos d'educació.[37] Així, persones amb trastorns mentals poden haver experimentat més dificultats econòmiques que aquells sense trastorns mentals després de la crisi econòmica.

Taula 3. Proporció de beneficiaris que han rebut almenys un medicament o producte sanitari per grups d'edat, % (N)

MEDICAMENT, Grup anatòmic (ATC nivell 1) i grup terapèutic (ATC nivell 2)†	≤14 (n=104)	15-64 (n=918)	≥65 (n=184)
Tracte alimentari i metabolisme (A)	13.3 (14)	70.6 (647)	84.8 (156)
Medicaments per a trastorns d'acidesa (A02)	5.7 (6)	53.5 (491)	64.7 (119)
Medicaments utilitzats per a la diabetis (A10)	1.0 (1)	25.6 (235)	42.4 (78)
Sang i òrgans sanguinis (B)	7.6 (8)	41.3 (379)	58.7 (108)
Agents antitrombòtics (B01)	0 (0)	30.2 (277)	51.2 (94)
Sistema Cardiovascular (C)	9.5 (10)	55.6 (510)	83.7 (154)
Diürètics (C03)	0 (0)	14.5 (133)	25.5 (47)
Bloquejadors beta (C07)	2.9 (3)	20.6 (189)	26.6 (49)
Bloquejadors dels canals de calci (C08)	1.0 (1)	13.4 (123)	25.0 (46)
Agents que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (C09)	1.9 (2)	34.6 (317)	62.5 (115)
Agents modificadors de lípids (C10)	0 (0)	38.6 (354)	60.9 (112)
Dermatològics (D)	12.4 (13)	20.5 (188)	24.5 (45)
Sistema genitourinari i hormones sexuals (G)	1.9 (2)	10.9 (100)	19.0 (35)
Preparacions hormonals sistèmiques, excloses les hormones sexuals i la insulina (H)	10.5 (11)	17.9 (164)	18.5 (34)
Antiinfecciosos per a ús sistèmic (J)	19.1 (20)	26.7 (245)	21.7 (40)
Antibacterians per a ús sistèmic (J01)	18.1 (19)	24.9 (229)	19.9 (36)
Agents antineoplàstics i immunomoduladors (L)	5.7 (6)	7.2 (66)	7.6 (14)
Sistema musculoesquelètic (M)	21.9 (23)	34.6 (317)	24.5 (45)
Productes antiinflamatoris i antireumàtics (M01)	21.0 (22)	28.6 (262)	18.5 (34)
Sistema nerviós (N)	61.0 (64)	80.3 (736)	82.6 (152)
Analgèsics (N02) ‡	22.9 (24)	58.2 (534)	63.6 (117)
Altres opioides (N02AX)	0	19.1 (175)	16.6 (31)
Pirazolones (N02BB)	0	20.2 (185)	23.0 (43)
Anilides (N02BE)	21.2 (22)	44.7 (409)	55.6 (104)
Antiepilèptics (N03)	9.5 (10)	30.0 (275)	18.5 (34)
Altres antiepilèptics (N03AX)	3.9 (4)	25.4 (232)	17.1 (32)
Psicolèptics (N05)	28.6 (30)	46.1 (423)	39.1 (72)
Psicoanalèptics (N06)	33.3 (35)	43.4 (398)	39.1 (72)
Productes antiparasitaris, insecticides i repel·lents (P)	2.9 (3)	1.7 (16)	0 (0)
Aparell respiratori (R)	36.2 (38)	31.5 (289)	32.6 (60)
Medicaments per a malalties obstructives de les vies respiratòries (R03)	26.7 (28)	20.0 (183)	25.0 (46)
Antihistamínics per a ús sistèmic (R06)	20.0 (21)	13.6 (125)	9.8 (18)
Òrgans sensorials (S)	12.4 (13)	11.2 (103)	24.5 (45)
Oftalmològics (S01)	11.4 (12)	9.7 (89)	23.8 (43)
Altres (V)	0 (0)	2.2 (20)	1.1 (2)
PRODUCTES SANITARIS	38.1 (40)	14.4 (132)	29.4 (54)
Bolquers	10.5 (11)	4.8 (44)	21.2 (39)
Immunoteràpia específica per al·lèrgens	21.0 (22)	1.4 (13)	0 (0)

† Només es mostren els grups terapèutics i tipus de productes sanitaris que hagin estat utilitzats per almenys un 20% dels beneficiaris.
‡ Per als analgèsics i antiepilèptics, que són molt heterogenis, es mostra el nivell 2 de la Classificació Química Anatomicoterapèutica si <10% dels beneficiaris han fet servir medicaments.

Segons el perfil d'ús de medicaments i de productes sanitaris i en contrast amb un pacient pediàtric tipus en atenció primària, la població pediàtrica de beneficiaris presentava condicions cròniques greus. Així, aquesta població pateix malalties pediàtriques complexes [com ara malalties del cor, malalties autoimmunes, trastorns de conducta i dèficit d'atenció trastorn d'hiperactivitat (TDAH)]. La complexitat d'aquestes malalties mentals i cròniques poden augmentar la vulnerabilitat de la família, que ha de cobrir les despeses mèdiques (com ara medicaments i atenció especialitzada privada) i altres despeses (p. ex. adaptacions domiciliàries, cures informals i allotjament educatiu).[38] En casos de dificultats econòmiques, els infants i adolescents són especialment vulnerables.[39] L'alta prevalença d'ús d'aquests tractaments entre els beneficiaris més joves podria explicar-se per la prevalença més gran d'aquests trastorns entre poblacions desfavorides,[40] però també pels elevats costos d'aquests tractaments. Aquesta vulnerabilitat pot ser encara més pronunciada quan el menor pateix malalties greus. Cal avaluar la cobertura de les necessitats assistencials per al nen, especialment si els cuidadors experimenten problemes econòmics. Aquest seria el cas, per exemple, d'aproximadament el 30% dels nens i adolescents que utilitza psicolèptics i psicoanalèptics,

generalment indicats per tractar trastorns de conducta i TDAH a la població pediàtrica.

Més de la meitat dels beneficiaris de l'ONG prenien medicaments per a trastorns relacionats amb el dolor, i més d'un terç prenien opiacis. Tot i que hi ha hagut un augment en l'ús d'opioides a Europa i als Estats Units,[41,42] la prevalença del consum d'opiacis entre els beneficiaris del BF és superior al reportat en estudis anteriors. De la mateixa manera, la prevalença de l'ús d'altres antiepilèptics, també emprats en el tractament de trastorns relacionats amb el dolor, també era alt. El dolor pot ser altament incapacitant,[43] i alguns opioides i els antiepilèptics, que s'utilitzen en casos greus, són cars. Les persones amb trastorns simptomàtics i incapacitants estan més motivats a l'hora d'iniciar un tractament,[44] qüestió que podria explicar parcialment perquè busquen ajuda per cobrir les despeses de tractament quan pateixen dificultats econòmiques. No obstant això, el dolor crònic s'associa a pèrdues de productivitat elevades per baixa per malaltia i atur, en part a causa de la comorbiditat amb trastorns de l'estat d'ànim,[45] que augmenta la vulnerabilitat de les persones que pateixen dolor.[46] Els treballadors amb salaris baixos i els que tenen pitjors condicions laborals tenen un risc més elevat de desenvolupar trastorns relacionats amb el dolor i experimenten barreres per accedir a una atenció de qualitat, cosa que podria dificultar-ne la recuperació.[47,48]

Les malalties cardiovasculars i els trastorns mentals són ambdues condicions discapacitants cròniques amb greus conseqüències clíniques i econòmiques.[49,50] La manca d'adherència a la medicació per tractaments prescrits per malalties cardiovasculars i trastorns mentals empitjora l'estat clínic i augmenta la càrrega econòmica d'aquestes malalties.[51–53] El cost dels medicaments té una importància potencial en l'adherència als medicaments per a aquestes condicions,[54] i la reducció del copagament augmenta l'adherència als tractaments crònics, especialment entre les poblacions més vulnerables.[2–7] Una alta proporció dels beneficiaris emprava medicaments per a la prevenció primària i secundària de malalties cardiovasculars i diabetis, així com medicaments per a trastorns mentals. No obstant això, el cost d'aquests tractaments és baix i alguns pacients que necessiten aquests tractaments poden no assolir el llindar de 20 euros o més al mes establert per reclamar el benefici del FSM. Per tant, pot haver-hi una sèrie de pacients sense accés a aquests tractaments que encara no s'han identificat.

La càrrega econòmica augmenta el risc de desenvolupar diversos trastorns físics i mentals, que, al seu torn, poden augmentar les dificultats econòmiques, agreujant la situació dels pacients amb malalties cròniques i problemes econòmics. Tot i que el sistema de benestar hauria de garantir l'accés als medicaments als pacients amb dificultats econòmiques, el 30% dels beneficiaris van renovar l'ajuda, fet que podria indicar una cronificació de la pobresa farmacèutica. En el futur, s'haurien de fer estudis per avaluar la prevalença de la cronificació de la pobresa farmacèutica i el seu impacte en la salut.

Fortaleses i limitacions

La interpretació dels resultats d'aquest estudi hauria de tenir en compte les limitacions següents. En primer lloc, la mostra inclou persones que demanen ajuda i compleixen els criteris de BF per beneficiar-se del FSM. Per tant, els resultats no es poden extrapolar a tots els pacients en situació de pobresa farmacèutica, com ara aquells amb condicions agudes, persones sense llar i immigrants il·legals. En segon lloc, la informació prové d'una petita àrea geogràficament restringida on el FSM estava disponible el 2018. A mesura que l'ajuda s'estengui a altres àrees, s'obtindrà una visió més profunda de la situació. En tercer lloc, l'estudi es va basar en dades de registres de pacients i faltava informació sobre algunes variables clau, com ara les comorbiditats, el suport social i la dosi de medicació.

Malgrat aquestes limitacions, pel que sabem, aquest és el primer estudi que descriu el patró d'ús de medicaments en una població afectada per la pobresa farmacèutica en un país occidental. En aquest article, donem algunes pistes sobre com els patrons de morbiditat difereixen entre les poblacions en situació de pobresa farmacèutica, cosa que serà útil per orientar millor els recursos sanitaris cap a les poblacions vulnerables.

CONCLUSIÓ

En comparació amb la població general de Catalunya, els pacients que presentaven pobresa farmacèutica eren més grans i tenien un nivell d'estudis més baix, presentaven una major prevalença de discapacitat funcional, tenien menys probabilitats de ser espanyols i eren més propensos a estar divorciats i a l'atur. Aquests pacients consumien habitualment tractaments per als trastorns relacionats amb el dolor, els trastorns gastrointestinals, els trastorns relacionats amb la salut mental i les malalties cardiovasculars.

En comparació amb els beneficiaris masculins, les dones tenien més probabilitats d'utilitzar medicaments per a trastorns relacionats amb el dolor, trastorns gastrointestinals i trastorns relacionats amb la salut mental, i eren menys propenses a utilitzar medicaments per a malalties cardiovasculars i diabetis. En comparació amb la població pediàtrica catalana, els infants i adolescents beneficiaris eren més propensos a usar medicaments per a malalties cròniques greus.

Els responsables de la presa de decisions haurien de tenir en compte aquests resultats a l'hora d'avaluar el copagament existent. Seria aconsellable una reformulació de la llei de copagament. Mentrestant, els metges de família i els pediatres haurien d'explorar les barreres econòmiques per accedir al tractament i dirigir els seus pacients a recursos que els ajudin a cobrir el cost del seu tractament, especialment a la població amb més risc. Els estudis futurs haurien d'avaluar l'impacte de la pobresa farmacèutica en els resultats de salut i explorar aquest problema en poblacions que presenten condicions agudes i en aquelles que no assisteixen o no tenen accés als centres sanitaris públics, com les persones sense llar i els immigrants il·legals.

AGRAÏMENTS

Agraïm al Servei Català de la Salut i a Juan José Ferro, farmacòleg de SAP Delta del Llobregat, per aportar dades de la població general. Agraïm al CIBERESP (*Centro de Investigación Biomédica en Red de Epidemiología y Salud Pública*, CB16/02/00322) i al Fons Europeu de Desenvolupament Regional pel seu suport en el desenvolupament d'aquest estudi. La MRV tenia un contracte de recerca "Miguel Servet" de l'*Instituto de Salud Carlos III* (ISCIII) del Ministeri d'Economia i Competitivitat (Espanya) (CP19/00029) en el moment de fer el treball. La MTP tenia una intensificació de recerca de l'IDIAPJGol de l'Institut Català de la Salut (Espanya) (7Z20/028). Agraïm a Stephen Kelly la seva ajuda en l'edició del manuscrit. Aquest estudi es va dur a terme sense finançament. Aquest article es va publicar com a preimpressió a *Research Square* (Rubio-valera et al., 2020).

Taula 4. Proporció de medicaments i productes utilitzats pels beneficiaris i la població en general, % (N)

	Total		Homes		Dones	
	BF	Catalunya	BF	Catalunya	BF	Catalunya
MEDICAMENT, Grup anatòmic (ATC nivell 1) i grup terapèutic (ATC nivell 2)†	**48.747**	**137.378.189**	**21.225**	**59.400.000**	**27.522**	**77.500.000**
Tracte alimentari i metabolisme (A)	16.0 (7788)	14.3 (19644551)	15.9 (3375)	14.5 (8632772)	16.0 (4413)	14.1 (10900000)
Medicaments per a trastorns d'acidesa (A02)	5.7 (2777)	6.2 (8547897)	5.4 (1136)	6.0 (3571192)	6.0 (1641)	6.4 (4950959)
Medicaments utilitzats per a la diabetis (A10)	6.3 (3081)	4.9 (6777457)	7.6 (1621)	6.4 (3814420)	5.3 (1460)	3.8 (2945215)
Sang i òrgans sanguinis (B)	6.3 (3052)	6.1 (8310079)	8.1 (1711)	7.0 (4163092)	4.9 (1341)	5.3 (4123536)
Sistema Cardiovascular (C)	19.1 (9320)	25.0 (34405442)	24.9 (5281)	29.0 (17200000)	14.7 (4039)	22.1 (17100000)
Agents modificadors de lípids (C10)	5.8 (2836)	6.6 (9019823)	7.7 (1636)	8.0 (4767132)	4.4 (1200)	5.5 (4229100)
Dermatològics (D)	2.0 (951)	1.7 (2368761)	1.4 (304)	1.8 (1081384)	2.4 (647)	1.7 (1274461)
Sistema genitourinari i hormones sexuals (G)	1.4 (668)	2.7 (3769794)	1.7 (369)	4.3 (2538678)	1.1 (299)	1.6 (1219365)
Preparacions hormonals sistèmiques, exclo-ses les hormones sexuals i la insulina (H)	1.5 (720)	1.8 (2510611)	0.7 (146)	1.3 (763523)	2.1 (574)	2.2 (1736597)
Antiinfecciosos per a ús sistèmic (J)	2.6 (1247)	3.4 (4598444)	2.2 (473)	3.3 (1942406)	2.8 (774)	3.4 (2610900)
Agents antineoplàstics i immunomoduladors (L)	2.1 (1029)	1.0 (1364320)	1.7 (369)	0.9 (556179)	2.4 (660)	1.0 (804895)
Sistema musculoesquelètic (M)	3.9 (1878)	1.5 (2085977)	3.0 (644)	4.4 (2619746)	4.5 (1234)	4.7 (3635542)
Sistema nerviós (N)	36.9 (17985)	27.3 (37443242)	32.2 (6835)	21.3 (12600000)	40.5 (11150)	31.9 (24700000)
Analgèsics (N02)	14.1 (6848)	9.7 (13364618)	11.0 (2328)	7.1 (4212587)	16.4 (4520)	11.8 (9107326)
Antiepilèptics (N03)	5.1 (2461)	2.3 (3124887)	4.8 (1018)	2.3 (1354867)	5.2 (1443)	2.3 (1758064)
Psicolèptics (N05)	9.4 (4563)	8.5 (11614648)	9.3 (1975)	6.9 (4096660)	9.4 (2588)	9.7 (7481897)
Psicoanalèptics (N06)	7.1 (3472)	5.6 (7703802)	6.1 (1302)	3.9 (2296327)	7.9 (2170)	7.0 (5387490)
Productes antiparasitaris, insecticides i repel·lents (P)	0.3 (134)	0.2 (301954)	0.4 (84)	0.2 (101466)	0.2 (50)	0.3 (198061)
Aparell respiratori (R)	6.3 (3084)	5.5 (7577337)	6.2 (1323)	6.2 (3661700)	6.4 (1761)	5.0 (3882757)
Òrgans sensorials (S)	1.6 (793)	6.2 (8549307)	1.2 (251)	5.7 (3386436)	2.0 (542)	6.6 (5136004)
Altres (V)	0.2 (98)	0.1 (159982)	0.3 (60)	0.2 (86633)	0.1 (38)	0.1 (73017)
PRODUCTES SANITARIS	2276	na	972	na	1304	na
Apòsits ferides	47.4 (1079)	na	47.5 (462)	na	47.3 (617)	na
Apòsits quirúrgics	20.0 (456)	na	27.9 (271)	na	14.2 (185)	na
Bolquers	27.9 (636)	na	20.4 (198)	na	33.6 (438)	na

†La taula només mostra els grups terapèutics i el tipus de productes sanitaris que representen almenys un 5% del volum total de medicaments i productes sanitaris, respectivament.
na = no disponible.

Taula 5. Proporció de medicaments i productes sanitaris utilitzats per grup d'edat, % (N)

	≤14		15-64		≥65	
	BF	Catalunya	BF	Catalunya	BF	Catalunya
MEDICAMENT, Grup anatòmic (ATC nivell 1) i grup terapèutic (ATC nivell 2)†	**N=2417**	**N=3892497**	**N=40378**	**N=50320043**	**N=8228**	**N=82689934**
Tracte alimentari i metabolisme (A)	11.3 (235)	5.22 (203126)	15.8 (6161)	13.0 (6533202)	17.9 (1392)	15.5 (12800000)
Medicaments per a trastorns d'acidesa (A02)	0.9 (18)	0.37 (14432)	5.9 (2279)	5.2 (2596489)	6.2 (480)	7.2 (5911230)
Medicaments utilitzats per a la diabetis (A10)	0.2 (4)	0.53 (20824)	6.2 (2410)	4.7 (2342833)	8.6 (667)	5.3 (4395978)
Altres productes pel tracte alimentari i el metabolisme (A16)	5.7 (120)	0.15 (5962)	0 (0)	<0.1 (9889)	0 (0)	<0.1 (2762)
Sang i òrgans sanguinis (B)	0.8 (16)	1.59 (61871)	6.0 (2315)	4.4 (2201112)	9.3 (721)	7.3 (6023645)
Agents antitrombòtics (B01)	0 (0)	0.1 (3948)	4.3 (1664)	2.8 (1397537)	6.5 (507)	6.0 (4945210)
Sistema Cardiovascular (C)	5.7 (120)	0.89 (34789)	18.7 (7286)	19.2 (9654331)	24.7 (1914)	29.8 (24600000)
Agents que actuen sobre el sistema renina-angiotensina (C09)	2.2 (46)	0.1 (3756)	4.6 (1806)	7.0 (3526984)	7.2 (559)	9.5 (7857509)
Dermatològics (D)	2.9 (60)	6.34 (246778)	2.0 (768)	2.2 (1117447)	1.6 (123)	1.2 (991620)
Sistema genitourinari i hormones sexuals (G)	0.4 (8)	0.22 (8437)	1.2 (481)	2.8 (1403516)	2.3 (179)	2.8 (2346090)
Preparacions hormonals sistèmiques, exclo-ses les hormones sexuals i la insulina (H)	2.1 (43)	5.58 (217191)	1.4 (558)	2.4 (1180885)	1.5 (119)	1.3 (1102044)
Antiinfecciosos per a ús sistèmic (J)	6.2 (129)	17.19 (668951)	2.6 (1012)	4.6 (2332305)	1.4 (106)	1.9 (1552050)
Antibacterians per a ús sistèmic (J01)	5.1 (107)	16.56 (644641)	2.0 (759)	4.2 (2087746)	1.2 (93)	1.8 (1448848)
Agents antineoplàstics i immunomoduladors (L)	5.0 (105)	0.71 (27603)	2.3 (878)	1.5 (743741)	0.6 (46)	0.7 (589730)
Immunosupressors (L04)	5.0 (105)	0.48 (18616)	2.2 (841)	1.1 (552983)	0.3 (20)	0.4 (310146)
Sistema musculoesquelètic (M)	3.3 (69)	11.91 (463423)	4.2 (1651)	6.9 (3487078)	2.0 (158)	2.8 (2304787)
Sistema nerviós (N)	48.0 (1004)	18.7 (727716)	37.8 (14713)	32.6 (16400000)	29.2 (2268)	24.4 (20200000)
Analgèsics (N02)	2.91 (61)	9.52 (370691)	14.5 (5644)	8.7 (4400211)	14.7 (1143)	10.3 (8549011)
Antiepilèptics (N03)	9.8 (206)	2.27 (88513)	5.3 (2062)	3.7 (1834870)	2.5 (193)	1.4 (1189548)
Medicaments antiparkinsonians (N04)	5.1 (107)	0.07 (2687)	0.1 (51)	0.3 (171035)	0.3 (21)	0.6 (489661)
Psicolèptics (N05)	15.0 (314)	2.56 (99491)	9.8 (3804)	11.7 (5888111)	5.7 (445)	6.8 (5590955)
Psicoanalèptics (N06)	14.5 (303)	4.1 (159702)	7.2 (2794)	7.5 (3761175)	4.8 (375)	4.6 (3762940)
Productes antiparasitaris, insecticides i repel·lents (P)	0.2 (4)	1.16 (45153)	0.3 (130)	0.4 (193986)	0 (0)	0.1 (60388)
Aparell respiratori (R)	12.7 (265)	15.46 (601758)	6.3 (2462)	6.5 (3272162)	4.6 (357)	4.4 (3670537)
Òrgans sensorials (S)	7.4 (154)	10.12 (393914)	4.0 (1544)	3.2 (1622557)	3.5 (268)	3.3 (2714370)
Altres (V)	1.7 (35)	14.37 (559340)	1.1 (412)	3.4 (1715146)	4.5 (346)	7.6 (6247954)
Productes antiparasitaris, insecticides i repel·lents (P)	0 (0)	0.22 (8459)	0.2 (67)	0.1 (58570)	0.4 (31)	0.1 (92621)
PRODUCTES SANITARIS	N=324		N=1484		N=468	
Apòsits ferides	12.0 (39)	na	58.2 (863)	na	37.82 (177)	na
Apòsits quirúrgics	39.2 (127)	na	18.9 (280)	na	10.47 (49)	na
Bolquers	39.2 (127)	na	18.7 (277)	na	49.57 (232)	na
Immunoteràpia específica per al·lèrgens	7.1 (23)	na	0.9 (13)	na	0 (0)	na

Bibliografia

1. Thomson S, Cylus J, Evetovits T. Can people afford to pay for health care ? Regional report [Internet]. World Health Organization. Copenhagen; 2019. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/311654/9789289054058-eng.pdf?sequence=1&isAllowed=y
2. Choudhry NK, Bykov K, Shrank WH, Toscano M, Rawlins WS, Reisman L, et al. Eliminating medication copayments reduces disparities in cardiovascular care. Health Aff (Millwood). 2014 May;33(5):863–70.
3. Simoens S, Sinnaeve PR. Patient co-payment and adherence to statins: a review and case studies. Cardiovasc drugs Ther. 2014 Feb;28(1):99–109.
4. Terraneo M, Sarti S, Tognetti Bordogna M. Social inequalities and pharmaceutical cost sharing in Italian regions. Int J Health Serv. 2014;44(4):761–85.
5. Banerjee A, Khandelwal S, Nambiar L, Saxena M, Peck V, Moniruzzaman M, et al. Health system barriers and facilitators to medication adherence for the secondary prevention of cardiovascular disease: a systematic review. Open Hear. 2016;3(2):e000438.
6. Sinnott S-J, Normand C, Byrne S, Woods N, Whelton H. Copayments for prescription medicines on a public health insurance scheme in Ireland. Pharmacoepidemiol Drug Saf. 2016 Jun;25(6):695–704.
7. Aznar-Lou I, Pottegard A, Fernandez A, Penarrubia-Maria MT, Serrano-Blanco A, Sabes-Figuera R, et al. Effect of copayment policies on initial medication non-adherence according to income: a population-based study. BMJ Qual Saf. 2018 Nov;27(11):878–91.
8. Kesselheim AS, Huybrechts KF, Choudhry NK, Fulchino LA, Isaman DL, Kowal MK, et al. Prescription drug insurance coverage and patient health outcomes: a systematic review. Am J Public Health. 2015 Feb;105(2):e17-30.
9. Xu T, Yu X, Ou S, Liu X, Yuan J, Tan X, et al. Adherence to Antihypertensive Medications and Stroke Risk: A Dose-Response Meta-Analysis. J Am Heart Assoc. 2017 Jul;6(7).
10. Kim Y-Y, Lee J-S, Kang H-J, Park SM. Effect

of medication adherence on long-term all-cause-mortality and hospitalization for cardiovascular disease in 65,067 newly diagnosed type 2 diabetes patients. Sci Rep. 2018 Aug;8(1):12190.
11. Aznar-Lou I, Fernandez A, Gil-Girbau M, Sabes-Figuera R, Fajo-Pascual M, Penarrubia-Maria MT, et al. Impact of initial medication non-adherence on use of healthcare services and sick leave: a longitudinal study in a large primary care cohort in Spain. Br J Gen Pract. 2017 Sep;67(662):e614–22.
12. Cutler RL, Fernandez-Llimos F, Frommer M, Benrimoj C, Garcia-Cardenas V. Economic impact of medication non-adherence by disease groups: A systematic review. BMJ Open. 2018;8(1).
13. Kazerooni R, Bounthavong M, Watanabe JH. Association of copayment and statin adherence stratified by socioeconomic status. Ann Pharmacother. 2013 Nov;47(11):1463–70.
14. González López-Valcárcel B, Librero J, García-Sempere A, Peña LM, Bauer S, Puig-Junoy J, et al. Effect of cost sharing on adherence to evidence-based medications in patients with acute coronary syndrome. Heart. 2017 Jul;103(14):1082–8.
15. Chernew ME, Shah MR, Wegh A, Rosenberg SN, Juster IA, Rosen AB, et al. Impact of decreasing copayments on medication adherence within a disease management environment. Health Aff (Millwood). 2008;27(1):103–12.
16. Maciejewski ML, Farley JF, Parker J, Wansink D. Copayment reductions generate greater medication adherence in targeted patients. Health Aff (Millwood). 2010 Nov;29(11):2002–8.
17. Xu K, Evans DB, Carrin G, Aguilar Rivera AM. Designing health financing systems to reduce catastrophic health expenditure [Internet]. Technical Briefs for Policy-Makers. 2005. Available from: https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/70005/WHO_EIP_HSF_PB_05.02_eng.pdf?sequence=1
18. Cameron A, Ewen M, Ross-Degnan D, Ball D, Laing R. Medicine prices, availability, and affordability in 36 developing and middle-income countries: a secondary analysis. Lancet (London, England). 2009 Jan;373(9659):240–9.
19. Barasa EW, Maina T, Ravishankar N. Assessing the impoverishing effects, and factors associated with the incidence of catastrophic health care payments in Kenya. Int J Equity Health. 2017 Feb;16(1):31.
20. Datta BK, Husain MJ, Asma S. Assessing the relationship between out-of-pocket spending on blood pressure and diabetes medication and household catastrophic health expenditure: evidence from Pakistan. Int J Equity Health. 2019 Jan;18(1):9.
21. Bolíbar B, Fina Avilés F, Morros R, Garcia-Gil M del M, Hermosilla E, Ramos R, et al. [SIDIAP database: electronic clinical records in primary care as a source of information for epidemiologic research]. Med Clin (Barc). 2012 May;138(14):617–21.
22. Gobierno de España. Real Decreto-ley 16/2012, de 20 de abril, de medidas urgentes para garantizar la sostenibilidad del Sistema Nacional de Salud y mejorar la calidad y seguridad de sus prestaciones. Boletín Of del Estado [Internet]. 2012;(98):31278–312. Available from: https://www.boe.es/boe/dias/2012/04/24/pdfs/BOE-A-2012-5403.pdf
23. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Subdirección General de Información Sanitaria. Barómetro sanitario 2018. [Internet]. Vol. 8818. 2018. Available from: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/BarometroSanitario/Barom_Sanit_2018/BS2018_mar.pdf
24. Leisinger KM, Garabedian LF, Wagner AK. Improving access to medicines in low and middle income countries: corporate responsibilities in context. South Med Rev. 2012 Dec;5(2):3–8.
25. Chan M. Access to medicines: making market forces serve the poor. In: World Health Organization, editor. Ten years in public health: 2007-2017. Geneve; 2017. p. 13–24.
26. Garcia MM, Barbosa MM, Silva RM, Reis EA, Alvares J, Assis Acurcio F de, et al. Indicator of access to medicines in relation to the multiple dimensions of access. J Comp Eff Res. 2019 Sep;8(12):1027–41.
27. Furnée CA, Groot W, van den Brink HM. The health effects of education: a meta-analysis. Eur J Public Health. 2008 Aug;18(4):417–21.
28. Tøge AG, Blekesaune M. Unemployment transitions and self-rated health in Europe: A longitudinal analysis of EU-SILC from 2008 to 2011. Soc Sci Med. 2015 Oct;143:171–8.
29. Duffy ME. Social networks and social support of recently divorced women. Public Health Nurs. 1993 Mar;10(1):19–24.
30. Kołodziej-Zaleska A, Przybyła-Basista H. Psychological well-being of individuals after divorce: The role of social support. Curr Issues Personal Psychol. 2016;4(4):206–16.
31. Forgacs I, Loganayagam A. Overprescribing proton pump inhibitors. Vol. 336, BMJ (Clinical research ed.). 2008. p. 2–3.
32. Malmusi D, Artazcoz L, Benach J, Borrell C. Perception or real illness? How chronic conditions contribute to gender inequalities in self-rated health. Eur J Public Health. 2012 Dec;22(6):781–6.
33. Rubio-Valera M, Fernández A, Luciano J V, Hughes CM, Pinto-Meza A, Moreno-Küstner B, et al. Psychotropic prescribing in Catalonia: results from an epidemiological study. Fam Pract. 2012 Apr;29(2):154–62.
34. Bambra C, Gibson M, Sowden A, Wright K, Whitehead M, Petticrew M. Tackling the wider social determinants of health and health inequalities: evidence from systematic reviews. J Epidemiol Community Health. 2010 Apr;64(4):284–91.
35. Ahnquist J, Wamala SP, Lindstrom M. Social determinants of health--a question of social or economic capital? Interaction effects of socioeconomic factors on health outcomes. Soc Sci Med. 2012 Mar;74(6):930–9.
36. Sweet E, Nandi A, Adam EK, McDade TW. The high price of debt: household financial debt and its impact on mental and physical health. Soc Sci Med. 2013 Aug;91:94–100.
37. Evans-Lacko S, Knapp M, McCrone P, Thornicroft G, Mojtabai R. The mental health consequences of the recession: economic hardship and employment of people with mental health problems in 27 European countries. PLoS One. 2013;8(7):e69792.
38. McCann D, Bull R, Winzenberg T. The daily patterns of time use for parents of children with complex needs: a systematic review. J child Heal care Prof Work with Child Hosp community. 2012 Mar;16(1):26–52.
39. Rajmil L, Fernandez de Sanmamed M-J, Choonara I, Faresjö T, Hjern A, Kozyrskyj AL, et al. Impact of the 2008 economic and financial crisis on child health: a systematic review. Int J Environ Res Public Health. 2014 Jun;11(6):6528–46.
40. Reiss F. Socioeconomic inequalities and mental health problems in children and adolescents: a systematic review. Soc Sci Med. 2013 Aug;90:24–31.
41. Kalkman GA, Kramers C, van Dongen RT, van den Brink W, Schellekens A. Trends in use and misuse of opioids in the Netherlands: a retrospective, multi-source database study. Lancet Public Heal. 2019 Oct;4(10):e498–505.
42. Zhu W, Chernew ME, Sherry TB, Maestas N. Initial Opioid Prescriptions among U.S. Commercially Insured Patients, 2012-2017. N Engl J Med. 2019 Mar;380(11):1043–52.
43. Rice ASC, Smith BH, Blyth FM. Pain and the global burden of disease. Pain. 2016 Apr;157(4):791–6.
44. Gil-Girbau M, Aznar-Lou I, Peñarrubia-María MT, Moreno-Peral P, Fernández A, Bellón J, et al. Reasons for medication non-initiation: A qualitative exploration of the patients' perspective. Res Soc Adm Pharm [Internet]. 2020;16(5):663–72. Available from: https://doi.org/10.1016/j.sapharm.2019.08.002
45. Dorner TE, Alexanderson K, Svedberg P, Tinghög P, Ropponen A, Mittendorfer-Rutz E. Synergistic effect between back pain and common mental disorders and the risk of future disability pension: a nationwide study from Sweden. Psychol Med. 2016 Jan;46(2):425–36.
46. Giladi H, Scott W, Shir Y, Sullivan MJL. Rates and Correlates of Unemployment Across Four Common Chronic Pain Diagnostic Categories. J Occup Rehabil. 2015 Sep;25(3):648–57.
47. Frederiksen P, Karsten MM V, Indahl A, Bendix T. What Challenges Manual Workers' Ability to Cope with Back Pain at Work, and What Influences Their Decision to Call in Sick? J Occup Rehabil. 2015 Dec;25(4):707–16.
48. 48. Wami SD, Abere G, Dessie A, Getachew D. Work-related risk factors and the prevalence of low back pain among low wage workers: results from a cross-sectional study. BMC Public Health. 2019 Aug;19(1):1072.
49. Vigo D, Thornicroft G, Atun R. Estimating the true global burden of mental illness. The lancet Psychiatry. 2016 Feb;3(2):171–8.
50. Roth GA, Johnson C, Abajobir A, Abd-Allah F, Abera SF, Abyu G, et al. Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. J Am Coll Cardiol. 2017 Jul;70(1):1–25.
51. Lindström E, Bingefors K. Patient compliance with drug therapy in schizophrenia. Economic and clinical issues. Pharmacoeconomics. 2000 Aug;18(2):106–24.
52. Bitton A, Choudhry NK, Matlin OS, Swanton K, Shrank WH. The impact of medication adherence on coronary artery disease costs and outcomes: a systematic review. Am J Med. 2013 Apr;126(4):357.e7-357.e27.
53. Ettehad D, Emdin CA, Kiran A, Anderson SG, Callender T, Emberson J, et al. Blood pressure lowering for prevention of cardiovascular disease and death: a systematic review and meta-analysis. Lancet (London, England). 2016 Mar;387(10022):957–67.
54. Mathes T, Jaschinski T, Pieper D. Adherence influencing factors - a systematic review of systematic reviews. Arch Public Health. 2014;72(1):37.

Premis 2022. MILLOR PROJECTE COMUNITARI

Puntuació de risc genètic de gravetat de COVID-19 en pacients positius per SARS-CoV-2

A. Camps
Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Escola de doctorat, Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya, Vic

M. Pinsach
Grup de Genètica Cardiovascular, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi), Salt

I. Roman
Registre Gironí del Cor (REGICOR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic

R. Ramos
Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona. Grup Investigació en Salut Vascular de Girona, Institut Universitari per a la Recerca en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina, Girona. Grup de recerca Investigació en Salut Vascular, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi), Salt. Serveis d'Atenció Primària, Institut Català de la Salut, Girona

R. Martí
Grup Investigació en Salut Vascular de Girona, Institut Universitari per a la Recerca en Atenció Primària Jordi Gol i Gurina, Girona. Grup de recerca Investigació en Salut Vascular, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi), Salt

R. Elosua
Grup Epidemiologia i genètica cardiovascular, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Facultat de Medicina, Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya, Vic

I. Subirana
Grup Epidemiologia i genètica cardiovascular, Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

C. Solà
Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona

M. Puigmulé
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

A. Pérez
Grup de Genètica Cardiovascular, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi), Salt

R. Brugada
Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid. Grup de Genètica Cardiovascular, Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IdIBGi), Salt. Departament de Ciències Mèdiques, Facultat de Medicina, Universitat de Girona, Girona. Servei de Cardiologia, Hospital Dr. Josep Trueta, Girona

J. Marrugat
Grup Registre Gironí del Cor (REGICOR), Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), Barcelona. Centro de Investigación Biomédica en Red Enfermedades Cardiovasculares (CIBERCV), Instituto de Salud Carlos III, Madrid

Paraules clau:
SARS-CoV-2
Puntuació de risc genètic
COVID-19
Gravetat
Polimorfismes d'un sol nucleòtid

INTRODUCCIÓ

La síndrome respiratòria aguda greu del coronavirus 2 (SARS-CoV-2) va assolir el nivell de pandèmia el març del 2020. Avui dia (novembre del 2022), més de 600 milions de persones han estat infectades i més de 6 milions han mort de COVID-19 a tot el món[1]. Als darrers dos anys, la introducció de les vacunes va aconseguir disminuir significativament les hospitalitzacions i la mortalitat. No obstant això, encara hi ha casos greus i mortals a causa de la població no vacunada, variants més infectives, i de la pèrdua d'eficàcia de les vacunes al llarg dels mesos. Al mateix temps, la susceptibilitat individual i la comorbiditat de cadascú continuen jugant un paper molt important a l'hora de determinar la gravetat de la infecció, així com l'efectivitat dels tractaments[2].

Des de l'inici de la pandèmia que sabem que el SARS-CoV-2 afecta els sistemes cardiovascular, respiratori i immunològic, entre d'altres. El virus utilitza el receptor de l'ACE2 per entrar i infectar les cèl·lules. Aquest receptor es troba tant en el pulmó com en els vasos sanguinis i també al cor. El virus a través de l'afectació vascular pot produir diferents fenòmens coronaris i esdeveniments isquèmics. A més, conjuntament amb la sobreactivitat immune, provocada per la infecció de les vies respiratòries del SARS-CoV-2 que

provoca una progressió de la inflamació sistèmica i una sobreactivació de les cèl·lules immunes, conduint a una "tempesta de citocines", que pot desestabilitzar les plaques arterioescleròtiques i explicar el desenvolupament de les síndromes coronàries agudes[3].

La presentació clínica de la COVID-19 va des d'asimptomàtica (40%) fins a fatal (1,5%)[1]. Els pacients amb factors de risc cardiovasculars preexistents (per exemple, edat avançada, sexe masculí, obesitat, hipertensió, diabetis) o amb malaltia cardiovascular tenen un risc més alt de presentar una COVID-19 greu[4]. A més, la severitat de la COVID-19 s'ha associat amb complicacions cardiovasculars i trombòtiques, i amb la síndrome hiperinflamatòria[5,6]. No obstant això, els mecanismes implicats en aquestes complicacions continuen sense entendre's completament.

En genètica, els polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP, sigles de *single nucleotide polymorphisms*) són polimorfismes d'un gen que ocorren pel canvi d'un sol nucleòtid a la seqüència de l'ADN i són presents almenys en l'1% de la població. Mentre que alguns SNP s'han associat directament amb una COVID-19 greu[6-8], l'efecte combinat d'un conjunt d'SNP en gens candidats relacionats amb els mecanismes de complicacions de COVID-19 poques vegades s'ha analitzat i pot obrir el descobriment de noves vies i dianes terapèutiques per evitar o tractar la COVID-19 greu.

Amb tot això vam dissenyar la següent hipòtesi: Els SNP presents en gens relacionats amb la malaltia coronària; amb la trombosi o vies relacionades (gens relacionats amb el tromboembolisme venós, amb nivells de factors de la coagulació i del D-dímer); amb la resposta inflamatòria als agents microbians (gens que regulen la resposta a l'interferó, els nivells de citocines proinflamatòries com la IL-6 i el TNF-α); amb la infectivitat del virus (gens receptors d'ACE2 i gens que regulen el cicle cel·lular o l'apoptosi); es podrien associar amb la gravetat de la COVID-19 i obrir el camí a noves dianes terapèutiques per tractar la COVID-19.

A més, una puntuació de risc genètic (GRS, sigles de *genetic risk score*), un nombre que resumeix l'efecte estimat de diverses variants genètiques segons l'expressió de l'al·lel de risc de cada variant al fenotip determinat, pot ajudar a discriminar la gravetat de la malaltia i definir quins pacients són més propensos a desenvolupar formes greus. Aquests pacients podrien rebre una teràpia més intensiva des de l'inici de la infecció i fàrmacs específics segons les probabilitats de complicació que tingui cadascú.

Amb tot això, es van dissenyar els següents objectius principals de l'estudi: 1) Analitzar l'associació dels polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP) candidats (relacionats amb mecanismes associats amb complicacions de la COVID-19) amb la gravetat de la COVID-19. 2) Crear una puntuació de risc genètic (GRS) efectiva amb SNP independentment associats a la gravetat de la COVID-19 i provar la seva capacitat per discriminar la gravetat de la malaltia.

MÈTODES

Disseny de l'estudi i participants

Vam dur a terme un estudi multicèntric de casos i controls d'entre 35 i 85 anys reclutats als quatre centres participants: l'Institut Hospital del Mar d'Investigacions Mèdiques (IMIM), l'Institut d'Investigació Biomèdica de Girona Dr. Josep Trueta (IDIBGI), l'Institut Universitari d'Investigació en Atenció Primària (IDIAP Jordi Gol) i la Universitat de Vic-Universitat Central de Catalunya.

Criteris d'inclusió:

- Proporcionar el consentiment informat signat o oral (1 testimoni)
- Homes i dones de 35 a 85 anys
- Test positiu per SARS-CoV-2 (PCR, test ràpid d'antígens, o IgG)
- No haver rebut la vacuna contra el SARS-CoV-2 abans del diagnòstic de COVID-19

Criteris d'exclusió:

- Dades clíniques no disponibles als registres mèdics electrònics dels hospitals participants
- Pèrdua del participant durant el seguiment
- Impossibilitat d'obtenció de la mostra de sang o saliva per extreure l'ADN

Els casos van ser pacients hospitalitzats reclutats consecutivament que van rebre tractament d'oxigen a causa d'una freqüència respiratòria >30 vegades/min, d'una saturació d'oxigen <93%, o infiltrats en >50% dels camps pulmonars. Els controls van ser pacients amb símptomes lleus o asimptomàtics, tractats a casa i sense necessitat de teràpia d'oxigen. Els controls van ser reclutats des de centres d'atenció primària, cribratges massius a la població, i des dels hospitals, però que no presentaven símptomes greus.

Grandària de la mostra

Acceptant un risc alfa de 0,05 i un risc beta de 0,2 en un contrast bilateral, hem de reclutar 721 casos de COVID-19 greus i 2.163 pacients amb COVID-19 no greu per reconèixer com a estadísticament significativa una odds ratio >1,3. S'ha estimat que la proporció de subjectes exposats al tercil superior del GRS en el grup lleu de COVID-19 és del 30%.

Recollida i gestió de dades

Recollida de dades: mitjançant les visites i la revisió de la història clínica dels participants es van recollir dades

demogràfiques i antropomètriques (edat, sexe, alçada, pes, pressió arterial); antecedents mèdics (tabaquisme, hipertensió arterial, dislipidèmia, diabetis; així com de malaltia coronària, ictus, tromboembolisme, malaltia pulmonar obstructiva crònica (MPOC), neoplàsia, i mentals); laboratori (glicèmia, perfil lipídic, funció renal), i de seguiment (estat vital, i complicacions trombòtiques, cardiovasculars, cognitives, respiratòries, cerebrals). També vam estimar el risc de malaltia coronària a deu anys utilitzant la funció de risc REGICOR[9].

Gestió de dades: es va implementar una plataforma de quadern de recollida de dades electrònic, que inclou un sistema de seguiment per garantir l'exactitud de les dades, inclòs el control de les dades que manquen, la detecció d'incoherències internes i els valors fora de rang.

Gestió i anàlisis de les mostres

Mostres biològiques: es van obtenir 10 ml de sang en un tub EDTA de cada participant, i es van congelar a -80ºC sense centrifugar fins a l'extracció de l'ADN. Algunes mostres biològiques es van recollir durant la fase aguda de la COVID-19, durant el pic de pandèmia, especialment entre els pacients més greus. Tots els supervivents (casos i controls) van ser convidats a participar en l'estudi i les noves mostres de sang es van aconseguir durant la visita. La manipulació de les mostres es va fer d'acord amb les estrictes normes de prevenció de riscos biològics. L'extracció de l'ADN es va realitzar a l'IMIM i a l'IDIBGI. La qualitat i la quantitat de l'ADN necessari per a l'anàlisi del genotipat va complir els següents requisits: ≥=60ng/µl (Quantitat mínima =500 ng) i una ràtio 260/280 entre 1,8 i 2,0.

Genotipat: Es van seleccionar 86 SNP de gens candidats relacionats amb la malaltia coronària[10], amb la trombosi[11], amb la inflamació[12], amb la infectivitat del virus[13] i amb la gravetat de COVID-19[6]. I les mostres d'ADN es van genotipar mitjançant tecnologia TaqMan Open Array a l'IDIBGI.

Anàlisis estadístiques

Les característiques dels pacients es presenten com a freqüències per a variables categòriques i com a mitjana i desviació estàndard o mediana i rang interquartílic per a variables contínues normalment i no normalment distribuïdes, respectivament. S'ha comprovat la normalitat amb histogrames i "QQ-plots". Les mitjanes i medianes es comparen entre els casos i els controls per les proves "Student t-test" o "Mann-Whitney", respectivament, i les freqüències per les proves de "Chi-square". També, es compararan genotips individuals entre casos i controls i es corregirà el valor p mitjançant comparacions múltiples. L'associació de COVID-19 greu i el GRS (i cada SNP en particular) s'estimarà utilitzant regressió logística ajustada per possibles factors de confusió.

Aspectes ètics

Tots els participants van ser degudament informats i van donar el seu consentiment per participar en l'estudi, que va ser aprovat pels Comitès d'Ètica de la Investigació de medicaments (CEIm) del Parc de Salut Mar (202020/9297/I), de l'Hospital Universitari Josep Trueta de Girona (202020/058), i de la Fundació d'Osona per a la Recerca i l'Educació Sanitat (FORES) (2020 2020152/PR283). L'estudi va seguir tots els reglaments internacionals per a la investigació biomèdica.

Taula 1. Característiques demogràfiques i antropomètriques, i prevalença de factors de risc cardiovascular en pacients amb COVID-19 greu (casos) i no greu (controls)

	CASOS N=1096	CONTROLS N=2030	p-valor
Edat, anys *	62.3 (12.2)	56.8 (12.6)	<0.001
Sexe, homes	60.9%	40.4%	<0.001
Fumador actual	5.03%	11.1%	<0.001
Diabetis Mellitus	24.1%	9.31%	<0.001
Hipertensió	48.5%	27.3%	<0.001
Pressió arterial sistòlica, mmHg *	133 (18)	128 (16)	<0.001
Pressió arterial diastòlica, mmHg *	76 (12)	77 (11)	0.114
Glicèmia, mg/dL (mediana [IQR])	100 [90;119]	92 [85;101]	<0.001
Colesterol Total, mg/dL *	197 (47)	198 (39)	0.393
Colesterol HDL, mg/dL *	51 (14)	58 (16)	<0.001
Colesterol LDL, mg/dL *	121 (40)	120 (34)	0.492
Triglicèrids, mg/dL (mediana [IQR])	132 [94;182]	99 [71;137]	<0.001
Filtrat Glomerular, mL/min/1,73m2 *	91 (30)	95 (24)	0.001
Índex de massa corporal, kg/m2 *	29.5 (5.39)	27.3 (4.98)	<0.001
Risc de malaltia coronària, % (mediana [IQR])	3.69 [2.24;5.88]	2.33 [1.36;4.01]	<0.001
Història de malaltia coronària	6.12%	3.55%	0.001
Història d'ictus	4.60%	1.63%	<0.001
Història de trombosi	3.84%	1.53%	<0.001
Història de neoplàsia	13.4%	7.73%	<0.001
Història de MPOC	5.84%	1.09%	<0.001

* Mitjana (desviació estàndard). MPOC, malaltia pulmonar obstructiva crònica; HDL, lipoproteïna d'alta densitat; IQR, rang inter-quartil; LDL, lipoproteïna de baixa densitat.

RESULTATS

Participants

Vam reclutar 3.314 pacients COVID-19. Després d'excloure a aquells que no complien els criteris d'inclusió (n=188), 3.126 pacients (1.096 casos i 2.030 controls) van ser inclosos en les anàlisis finals.

Els casos eren majoritàriament homes i d'edat més avançada que els controls, i tenien una prevalença significativament més alta de diabetis i hipertensió. Els valors de pressió arterial sistòlica, glicèmia, colesterol HDL, triglicèrids, filtrat glomerular, índex de massa corporal i risc de malaltia coronària també eren de més risc en els casos. A més, presentaven més antecedents de malaltia coronària, d'ictus, de trombosi, de neoplàsia i de MPOC. Tot i que tant els casos com els controls tenien una baixa prevalença de fumadors, els casos tenien una proporció significativament menor de fumadors que els controls. (**Taula 1**)

DISCUSSIÓ

Els casos tenen un perfil més desfavorable de factor de risc cardiovascular, excepte en el tabac que és més prevalent en els controls. Les causes competitives de mort i malaltia que poden generar-se fumant en edats joves podrien explicar en part les diferències en la prevalença del tabaquisme entre els casos i els controls. A més, una metaanàlisi recent, demostra que els pacients amb COVID-19 tenien una menor prevalença de tabaquisme que la població general[14]. La prevalença més gran de factors de risc cardiovascular en els casos va en línia amb la majoria de publicacions sobre els factors de risc de la gravetat de la COVID-19, en què es comparteixen la majoria de factors de risc cardiovascular com són l'edat avançada, el sexe masculí, l'obesitat, la hipertensió, la diabetis, o amb malaltia cardiovascular prèvia[4].

L'estudi presenta diverses fortaleses: En primer lloc, un disseny robust i una gran grandària mostral. En segon lloc, els participants estaven molt ben definits, amb un mètode estricte d'inclusió i definició de casos (gravetat) i controls igual a tots els centres participants. En tercer lloc, les dades són individuals en comptes d'una metaanàlisi, amb informació d'alta qualitat sobre els factors de risc. Tot i això, presenta algunes limitacions que calen tenir en compte. Els participants eren majoritàriament europeus i, per tant, els resultats no es poden generalitzar a altres poblacions. El disseny utilitzat de casos i controls no és representatiu de les prevalences de COVID-19 greu a la vida real (~10%), així i tot, aquest és el primer pas per determinar l'efecte d'un nou test diagnòstic segons les recomanacions de les guies de l'*American Heart Association*.

Els SNP descoberts a través d'aquest estudi i els seus gens relacionats podran ser objectiu de noves dianes terapèutiques dins la investigació de nous fàrmacs contra les complicacions i a la vegada la gravetat de la COVID-19. A més, els GRS resultants podran constituir nous marcadors per a l'estratificació del risc de gravetat de COVID-19, útils per guiar el cribratge, la revacunació, o la priorització de pacients a rebre noves teràpies antivirals. Així com a guiar i a personalitzar els tractaments farmacològics contra la COVID-19 en pacients ja infectats que es consideri d'alt risc de gravetat. ■

Bibliografia

1. Coronavirus disease (COVID-19). https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019. Accés el 25 de novembre del 2022.
2. Andrews N, Tessier E, Stowe J, et al. Duration of Protection against Mild and Severe Disease by Covid-19 Vaccines. N Engl J Med. 2022;386:340-350.
3. Guzik TJ, Mohiddin SA, Dimarco A, et al. COVID-19 and the cardiovascular system: implications for risk assessment, diagnosis, and treatment options. Cardiovasc Res. 2020;116:1666-1687.
4. Baigent C, Windecker S, Andreini D, et al. European Society of Cardiology guidance for the diagnosis and management of cardiovascular disease during the COVID-19 pandemic: part 1-epidemiology, pathophysiology, and diagnosis. Eur Heart J. 2021;cvab342.
5. Fajgenbaum DC, June CH. Cytokine Storm. N Engl J Med. 2020;383:2255-2273.
6. The Severe Covid-19 GWAS Group*. Genomewide Association Study of Severe Covid-19 with Respiratory Failure. N Engl J Med. 2020;383:1522-1534.
7. K Niemi ME, Karjalainen J, Liao RG, et al. Mapping the human genetic architecture of COVID-19. Nature. 2021;600:472-477.
8. Horowitz JE, Kosmicki JA, Damask A, et al. Genome-wide analysis provides genetic evidence that ACE2 influences COVID-19 risk and yields risk scores associated with severe disease. Nat Genet 2022. March 2022:1-11.
9. Marrugat J, Vila J, Baena-Díez JM, et al. Relative Validity of the 10-Year Cardiovascular Risk Estimate in a Population Cohort of the REGICOR Study. Rev Española Cardiol (English Ed. 2011;64:385-394.
10. Iribarren C, Lu M, Jorgenson E, et al. Clinical Utility of Multimarker Genetic Risk Scores for Prediction of Incident Coronary Heart Disease: A Cohort Study among over 51 Thousand Individuals of European Ancestry. Circ Cardiovasc Genet. 2016;9:531-540.
11. Soria JM, Morange, PE, Vila J et al. Multilocus genetic risk scores for venous thromboembolism risk assessment. J Am Heart Assoc. 2014;3:e001060.
12. Nath AP, Ritchie SC, Grinberg NF, et al. Multivariate Genome-wide Association Analysis of a Cytokine Network Reveals Variants with Widespread Immune, Haematological, and Cardiometabolic Pleiotropy. Am J Hum Genet. 2019;105:1076-1090.
13. Cao Y, Li L, Feng Z, et al. Comparative genetic analysis of the novel coronavirus (2019-nCoV/SARS-CoV-2) receptor ACE2 in different populations. Cell Discov. 2020;6:1-4.
14. Simons D, Shahab L, Brown J, Perski O. The association of smoking status with SARS-CoV-2 infection, hospitalization and mortality from COVID-19: a living rapid evidence review with Bayesian meta-analyses (version 7). Addiction. 2021;116:1319-1368.

cofb.org