



ANNALS DE MEDICINA

PUBLICACIÓ DE L'ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS

EDITORIAL

La recerca més adient. *X. Bonfill* 49

RODA CONTÍNUA DE FORMACIÓ I CONSENS

SEGURETAT DEL PACIENT. Anàlisi del registre de pacients etiquetats com al·lèrgics a betalactàmics. Proposta de protocol d'actuació per al desetiquetatge d'al·lèrgies falses. *A. Jover Sáenz, J. A. Schoenenberger-Arnaiz, E. Ribes Murillo* i col·ls. 50

PROVES I EVIDÈNCIES

Guia per a la generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries. *Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya* 55

SENSE AMNÈSIA

El cinquantenari del Pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona i la Societat Catalana de Pediatria. *F. Moraga-Llop* 60

Eponímia mèdica catalana. Innocent Paulí i Galceran i un fòssil del cretaci, la *Janira paulii*. *E. Guardiola, J.-E. Baños* 62

CLÀSSICS DEL PENSAMENT MÈDIC. Recerca observacional i assaigs aleatoritzats: dues orientacions de la ciència mèdica. *J. P. Vandenbroucke* 68

ELS FÀRMACS A TRAVÉS DE LA HISTÒRIA. L'estricnina, un remei tòxic i molt popular. *E. Guardiola, J.-E. Baños* 74

ELS FÀRMACS A TRAVÉS DE LA HISTÒRIA. L'escopolamina, la història que hi ha al darrere de la *burundanga*. *E. Guardiola, J.-E. Baños* 81

Les primeres passes dels farmacèutics titulars (1854-1904). *F. Parrilla Valero* 88

FENT DE...

Premi Carolina Meléndez Fernández 2022. *N. Fabrellas i Padrés, M. Teixidor* 94



Annals de Medicina

Publicació de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears

Raó d'ésser: *Annals de Medicina* pretén ser, principalment, un vehicle de formació i comunicació entre els socis de l'Acadèmia, i entre aquests i l'entorn social i sanitari més proper. Per això, posarà un èmfasi especial en els aspectes de formació continuada, de divulgació, de debat, de síntesi, d'ètica, d'interdisciplinarietat i de sensibilitat sanitàries que més i millor poden ajudar a assolir aquells objectius. *Annals* ha de reflectir l'esperit plural, obert i independent de l'Acadèmia i alhora ha de contribuir a impulsar els objectius històrics pels quals aquesta institució es va crear i que la justifiquen.

Consell Directiu

Joan Sala Pedrós
Javier Murillas Angoiti
Montserrat Esquerda Areste
M. Dolors Sintes Matheu
Juan José Montero

Consell Editorial

Hortènsia Aguado Blázquez
Marta Albiol Serra
Albert Altés Hernández
Montserrat Antonín Martín
Maria Marta Arcas Ferré
Inmaculada Ausió Rusiñol
Xavier Baldó Padró
Joan Bartra Tomàs
Xavier Bayona Huguet
Alba Bernadó Solé
Patricia Beroiz Groh
Arnau Blasco Lucas
Xavier Bonfill Cosp
Maria Alba Bosch Llobet
Maria Dolores Bosque Cebolla
Maria Elena Carreras Moratona
Climent Casals Pascual
Isabel Castaño Núñez
Pere Clavé Civit
Fina Climent Esteller
Conxita Closa Rusines
Hèctor Corominas Macias
Claudia Cucciniello Villalba
Ramon Cunillera Graño
Susana Curós Torres
Jaume Dilme Muñoz
Carlos J. Domínguez Alonso
Àngels Escorsell Mañosa
Montse Esquerda Areste
Artur Evangelista Masip
Eduarne Fernández de Gamarra Martínez
J. Manel Fernández-Real Lemos
Sara Freixedas Berges
Maite Garolera Freixa
Anna Gatell Carbó
Josep Maria Gaya Sopena
Miquel González Page
Maria Queralta Gorgas Torner
Elena Guardiola Pereira
Francesc Xavier Jiménez Moreno
Rosa Jorba Martín
Carme López Núñez
Marina López Ruiz
Francisco Lozano Soto
Àngels Mach Buch
Luis Manuel Marco Estarreado
Miquel Maresma Matas
Pau Margalef Benaiges
Carles Martín Fumadó
Alba Martínez Escudé
Jordi Martínez Roldán

Lluís Mayol Canals
Ana Megía Colet
Carles Miñarro García
Moisés Mira Flores
Llorenç Miralles Serrano
Óscar Miró Andreu
Carmen Monasterio Pousa
Antonio Montes Pérez
Rosa M. Montoliu Valls
Montserrat Moral Ajado
Francesc Josep Moreso Mateos
Elvira Munteis Olivas
Juan Muñoz Ortego
Javier Murillas Angoiti
Agnès Nicolau Galindo
Joan Miquel Nolla Solé
Ferran Nonell Gregori
Anna Palau Vendrell
Francesc Pallisó Folch
Pere Palmada Andreu
Fernando Pardo Aranda
Marta Prado Gallego
Pilar Paredes Barranco
Gemma Parramón Puig
Salvador Pedraza Gutiérrez
Josep Perelló Capo
Santiago Pérez Tortosa
Lara Pijuan Andújar
Marta Planas Guillaumon
Antoni Pont Salvadó
Caridad Pontes García
Josep Oriol Porta Roda
Mónica Povedano Panadés
Emilio Provinciale Fatsini
José María Puigercós Fusté
Elisabeth Purti Pujals
Antoni Riera Mestre
M. Esther Roquer Fanlo
Maria Rosa Rosell Ferrer
Josep Rubió Palau
M. Carmen Ruiz Martín
Xavier Sala Blanch
Joan Sala Pedrós
Maria del Mar Salazar Pou
M. Betlem Salvador González
Santiago Sánchez Cabús
Laia Sans Atxer
Andreu Sauca Balart
M. Dolors Sintes Matheu
Antoni Sisó Almirall
José Antonio Soriano Pacheco
Ana Torres Maczasek
Jordi Trelis Navarro
Joan Trias de Bes Mingot
Maribel Troya Saborido
Misericordia Veciana de las Heras
Toni Veres Gómez
Asunción Vicente Villa
Carles Zafón Llopis
Carlos Antonio Zárate Tejero

Director: Xavier Bonfill

Coordinació editorial

Marta Gorgues
Centre Cochrane Iberoamericà
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Pavelló 18, planta baixa, despatx 14
Sant Antoni M. Claret, 167 – 08025 Barcelona
Tel. 935 565 578 – Fax 935 537 809
Adreça electrònica: mgorgues@santpau.cat

Consultora lingüística i d'estil

Elena Guardiola

Secretaria i correspondència

Annals de Medicina
Major de Can Caralleu, 1-7 – 08017 Barcelona
Tel. 932 031 050 – Fax 934 188 729
Adreça electrònica: academia@academia.cat
Pàgina web: <http://www.academia.cat>

Distribució

Annals es distribueix gratuïtament als socis de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears. A més, es pot consultar íntegrament a la seva pàgina web: <http://www.academia.cat>

Publicitat

Aquelles empreses o institucions que vulguin insertar algun anunci a *Annals* poden contactar directament amb la Secretaria de l'Acadèmia.

Informació editorial

Annals publicarà bàsicament els treballs que hagi encarregat als autors corresponents. Tot i això, valorarà la pertinença dels manuscrits que li facin arribar sempre i quan s'ajustin a les característiques i necessitats de cada secció. La secció Epistolari està oberta a rebre, per correu ordinari o electrònic, qualsevol comentari, suggeriment o observació relacionats amb el tema tractat de manera directa o indirecta a la revista. Els *Suplements dels Annals* estan oberts a les societats i filials de l'Acadèmia que vulguin publicar el contingut de les seves jornades, diades, congressos, etc., respectant els criteris establerts.

Publicació autoritzada pel Ministeri de Sanitat com a Suport Vàlid
Reg. Gral. 16-3-78, núm. 6.986
Dipòsit legal: B.1514-1958
ISSN-2013-7109
Disseny i maquetació: Eximpre SL

La recerca més adient

Xavier Bonfill

Director

Annals de Medicina

En aquest número, a **Roda contínua**, com a tema de **Seguiment del pacient**, podem conèixer els detalls de la proposta per desetiquetar les al·lèrgies falses que sovint consten en els historials mèdics de molts pacients, la qual cosa impedeix poder-los tractar amb medicaments tan útils com els betalactàmics.

A **Proves i evidències** i a **Clàssics del pensament mèdic**, hi trobem dos articles molt diferents però que són en certa manera complementaris en el camp de la recerca aplicada. El primer ens resumeix una guia elaborada des de l'AQuAS per orientar la utilització de dades de l'anomenat "món real" o *real-world evidence* (RWE). Es tracta d'una iniciativa molt oportuna per intentar racionalitzar l'ús indiscriminat i poc rigorós del gran nombre de dades de tot tipus que l'eclosió dels sistemes d'informació i telecomunicació ha posat al nostre abast. És temptador aprofitar-ho per fugir de les regulacions protocol·làries que caracteritzen els treballs de recerca convencionals i, sobretot, aquells estudis com els assaigs clínics que en dur-se a terme en condicions controlades se'ls presenta de vegades com artificials o "irreals". Segur que a més de l'eficiència que presenten els estudis d'RWE se'ls poden trobar interessants aplicacions però existeixen també uns quants perills i inconvenients i, per tant, cal planificar-los i fer-los bé. El segon, l'article de Jan P. Vandenbroucke (2008), traduït per Gaietà Permanyer i Joan M. V. Pons, és una sàvia reflexió sobre els pros i contres dels estudis exploratoris o explicatius, o entre els dissenys observacionals i els experimentals, disquisició antiga que ell aprofundeix amb renovats arguments. Tanmateix, la conclusió és semblant i coneguda, i depenent de quina sigui la pregunta, un disseny serà més adient que un altre o, fins i tot, poden

ser ben complementaris. Es tracta de fugir dels perniciosos maniqueïsmes que ens poden fer perdre l'oportunitat d'aprofitar el millor que ens pot aportar cada enfocament.

A **Sense amnèsia**, ens congratulem fer-nos ressò del cinquantenari del pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona, impulsada per l'Institut Municipal d'Higiene de l'Ajuntament de la ciutat i amb la col·laboració de la Societat Catalana de Pediatria, entre d'altres. Poques intervencions de salut han estat tan efectives com moltes de les vacunes administrades entre els nens i les nenes i realment començar fa 50 anys aquest pla fou una fita molt meritòria, desenvolupada a més amb molta participació professional.

L'**Eponímia** ens permet, a banda de conèixer l'origen del fòssil del cretaci *Janira paulii*, assabentar-nos de la fascinant història personal d'Innocent Paulí, investigador inquiet en els camps de la química, la microbiologia i la medicina, a banda de fotògraf reputat. Les seves contribucions foren tan àmplies i diverses que realment sorprèn el poc coneixement que hem tingut de la seva trajectòria, potser eclipsat per la proximitat de la figura del Dr. Jaume Ferran.

Continuant la sèrie que vàrem començar en el darrer número sobre **Els fàrmacs a través de la història** amb la penicil·lina¹, en aquest, Elena Guardiola i Josep-E. Baños ens documenten de manera molt minuciosa la història de l'èsticnina i de l'escopolamina. Així mateix, publiquem la segona entrega de Fernando Parrilla sobre l'establiment dels farmacèutics titulars a Catalunya².

Finalment, el **Fent de...** recull la semblança i meritòria professional de Núria Fabrellas, premi Carolina Meléndez 2022.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Macip S. El fong que va canviar la medicina. Petita història de la penicil·lina. *Annals de Medicina* 2023;106:34-39.
2. Parrilla Valero F. De les conductes farmacèutiques al farmacèutic titular i les iguals. *Annals de Medicina* 2023;106:40-44.

Correspondència: Dr. Xavier Bonfill
Servei d'Epidemiologia Clínica i Salut Pública
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
C/ Sant Antoni M. Claret, 167
08025 Barcelona
Tel. 935 537 810
Adreça electrònica: xbonfill@santpau.cat

Anàlisi del registre de pacients etiquetats com al·lèrgics a betalactàmics. Proposta de protocol d'actuació per al desetiquetatge d'al·lèrgies falses

Alfredo Jover Sáenz¹, Joan Antoni Schoenenberger-Arnaiz², Esther Ribes Murillo³, Silvia Corrales Vargas⁴, María Peña Peloeche⁴, Carlos Santos Rodríguez⁵, Miguel Ángel Ramos Gil⁵, Luís Marquès Amat⁴

¹Unitat Territorial Infecció Nosocomial i Política Antibiótica (UTIN). Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida; ²Farmàcia d'Hospitals. Institut Català de la Salut; Comissió de Seguretat. Institut Català de la Salut; ³Unitat de Farmàcia. Direcció d'Atenció Primària Lleida. Gerència Territorial Lleida. Institut Català de la Salut. ⁴Unitat d'Al·lèrgologia. Hospital Universitari Santa Maria. Lleida; ⁵Servei de Farmàcia. Hospital Universitari Arnau de Vilanova. Lleida;

Antecedents i justificació

Els betalactàmics són el grup d'antimicrobians més comunament utilitzats, però també són els que més inducció de reaccions al·lèrgiques produeixen. No obstant això, un percentatge estimat de la població proper al 15% no pateix reaccions a la reexposició o es troba identificat de manera errònia als historials mèdics. Tot això ocasiona un increment en les resistències antimicrobianes, cost econòmic, prolongacions de les estades hospitalàries, ingressos a la unitat de cures intensives (UCI), nocivitat i, fins i tot, mortalitat, com a conseqüència de la necessitat d'ús d'antibiòtics menys eficaços, moltes vegades de segona línia o combinacions d'aquests, quan es presenta una infecció greu¹⁻².

Molts pacients informen que són al·lèrgics a la penicil·lina, però pocs tenen reaccions clínicament significatives. L'avaluació de l'al·lèrgia a la penicil·lina abans de decidir no utilitzar penicil·lina o altres antibiòtics betalactàmics és una eina important per a la gestió clínica dels antimicrobians³. L'etiquetatge d'al·lèrgia sense justificació posa en risc moltes persones en cas de patir infeccions que poden ser greus. És necessari incrementar la seguretat clínica a través de la reducció d'aquest risc treballant sobre el sistema de notificació d'al·lèrgies.

Els programes de racionalització i optimització anti-biòtica (PROA) busquen refermar i estendre el seu model d'actuació, com a forma d'una política antibiòtica adequada, cap a situacions o models que evitin aquest tipus de

prescripció inapropiada, especialment de grups d'antimicrobians de segon ordre i elevat impacte ecològic.

La integració de la gestió de les etiquetes d'al·lèrgia als antibiòtics en els sistemes de suport a la decisió dels PROA en pacients hospitalitzats i ambulatoris representa una oportunitat important per a millorar encara més els resultats obtinguts en la utilització d'antibiòtics³.

A la nostra regió sanitària, el grup PROA va identificar l'any 2018 un elevat nombre de pacients amb un registre de sospita d'al·lèrgia a betalactàmics i va acordar que era necessari confirmar aquesta sospita en els pacients. A aquest efecte, es va acordar dissenyar un protocol de revisió activa de les sospites d'al·lèrgia a penicil·lina per conèixer la prevalença real i procedir al desetiquetatge de l'al·lèrgia quan correspongués. El desetiquetatge es basa en proves *in vivo* que inclouen tests de provocació amb fàrmacs i/o proves cutànies, que no estan exemptes de risc i requereixen professionals sanitaris especialitzats per a la interpretació dels resultats i la gestió del pacient. Es recomana fer un enfocament multidisciplinari per reduir els riscos associats al desetiquetatge d'al·lèrgia a la penicil·lina³.

El protocol que es presenta busca oferir un model d'actuació fàcil i estandarditzada que serveixi d'ajuda al desetiquetatge d'al·lèrgies a betalactàmics, codificades al sistema informatitzat d'història clínica, tant en pacients hospitalitzats com visitats a l'atenció primària (AP) i a consultes externes hospitalàries, per processos infecciosos o no, que redundi en la recuperació del seu ús quan la situació infecciosa present o futura ho requereixi.

Situació pel que fa a l'etiquetatge d'al·lèrgia a betalactàmics a la regió sanitària i actuacions acordades

En una cerca informàtica detallada realitzada el novembre de 2018 es van detectar 1.912 pacients amb al·lèrgia confirmada i 16.749 pacients amb registre de sospita d'al·lèrgia

Correspondència: Alfredo Jover Sáenz
Unitat Territorial Infecció Nosocomial y Política Antibiótica (UTIN)
Hospital Universitari Arnau de Vilanova
Institut Català de la Salut
Av. Rovira Roure, 80
25198 Lleida
Tel. mòbil: 647 488 911
Adreça electrònica: ajover.lleida.ics@gencat.cat

a betalactàmics (segons grup farmacològic, subgrup farmacològic o molècula).

Concomitantment, es va poder comprovar que:

1) Les franges d'edat amb més consum o prescripció d'antibiòtics eren:

Pediatría (de 0 a 14 anys):

- Prescripció activa de l'Estació Clínica d'Atenció Primària (ECAP): 17.426 pacients.
- Facturació a farmàcia: 15.854 pacients.

Adults de 35 a 44 anys:

- Prescripció activa de l'ECAP: 14.950 pacients.
- Facturació a farmàcia: 14.308 pacients.

2) A la franja de 35 a 44 anys, el nombre de pacients amb etiquetatge de sospita d'al·lèrgia a betalactàmics era de 2.732.

Considerant el fet de no disposar de recursos suficients per abastar la totalitat de persones amb un registre de sospita d'aquesta al·lèrgia (16.749), es va decidir fer un abordatge inicial sobre aquelles que es presentaven a la franja d'edat adulta amb més prescripció antibiòtica (2.732), com a forma més eficaç de preservar l'ús d'aquest tipus d'antimicrobians en situacions venidores vitals per al malalt.

Amb aquest objectiu ens plantegem exercir, com a mesura d'actuació PROA, quatre actuacions bàsiques:

1) Identificar les entitats infeccioses que han originat tractament antibiòtic a la franja de 35 a 44 anys i protocol·litzar el maneig i tractament d'aquestes entitats.

2) Formar els professionals sanitaris en l'etiquetatge correcte de l'al·lèrgia a la penicil·lina.

3) Revisió activa de les sospites d'al·lèrgia a la penicil·lina al grup d'edat de 35-44 anys i desetiquetatge de l'al·lèrgia quan correspongui.

4) Establiment de circuits interns i externs per a sol·licitud o interconsulta amb al·lèrgologia per dur a terme la valoració/realització de tests cutanis per a betalactàmics (BLAST o TCABL).

Model organitzatiu del desetiquetatge i necessitats

En la línia del que proposa Staicu i col·ls.⁴, per dur a terme el projecte, ens hem plantejat un model interdisciplinari cohesionat entre especialistes en al·lèrgologia, farmacèutics clínics, especialistes clínics en malalties infeccioses i especialistes en medicina familiar i comunitària, que actuen segons un protocol estructurat. Les actuacions són organitzades per centres d'assistència primària; els metges de medicina familiar són informats de les actuacions realitzades sobre els seus pacients i tenen la missió de comunicar al pacient el resultat, tant verbalment com per escrit. Periòdicament, el grup fa reunions de seguiment i valoració de resultats.

Quan es tenen en compte tots els costos possibles, l'avaluació de l'al·lèrgia als betalactàmics no té un cost excessiu i pot reduir les despeses futures derivades de l'ús innecessari d'antibiòtics més cars i menys efectius⁵.

Primera actuació o cribratge

Tant a l'hospital com a l'AP, un farmacèutic valora la informació existent tant a la història clínica informatitzada com per entrevista amb el malalt de manera presencial o telefònica. La història clínica ha estat durant molt de temps una part essencial de l'avaluació d'al·lèrgies a fàrmacs i la seva revisió ha demostrat ser una eina valuosa durant l'última dècada en el desenvolupament de vies clíniques d'al·lèrgies a fàrmacs⁶. Aquest professional ha estat format prèviament per la Unitat d'Al·lèrgologia en la identificació, estratificació i cribratge de risc de les diferents i possibles reaccions adverses d'hipersensibilitat precoç o tardana (tipus I-IV) als betalactàmics o situacions no suggestives de considerar-se reacció adversa (Taula 1). Aquest professional procedeix al desetiquetatge de l'al·lèrgia i a la finalització del procés, si s'escau, o a la derivació del pacient per a actuació presencial a la Unitat d'Al·lèrgologia. A la Taula 2 es mostren les valoracions i accions en funció de les manifestacions clíniques referides.

S'ha demostrat que un procés de desetiquetatge de l'al·lèrgia a la penicil·lina, dirigit per un farmacèutic que utilitza una llista de verificació estandarditzada, és un mètode eficaç i factible per eliminar les al·lèrgies a la penicil·lina en pacients sense una veritable al·lèrgia⁷.

Segona actuació: realització de test cutani o de provocació

La Unitat d'Al·lèrgia practica les diferents tècniques d'identificació i despistatge cutani o dessensibilització en els pacients susceptibles i identificats durant la primera actuació.

L'al·lèrgòleg realitza les següents tasques:

- Preparar i supervisar la realització de les proves, valorar el resultat, etiquetar o desetiquetar, i elaborar un informe.

- Tractar les potencials reaccions adverses que es presentin en el curs de les proves.

- Visitar nous casos, valorar la conveniència i el risc de la realització de l'estudi i informar/liurar el consentiment informat.

- Atendre les interconsultes virtuals fetes des d'AP per valorar casos i, si compleixen criteris, citar-los per a una visita presencial i/o proves.

Una infermera experta s'encarrega de les següents tasques:

- Preparació i disponibilitat dels reactius i fàrmacs (dilucions, estoc).

- Valoració basal de cada cas abans de la prova.

- Pràctica de proves cutànies.

TAULA 1. Definicions i classificació de les reaccions adverses a betalactàmics

A. Tipus I (hipersensibilitat immediata)

Reacció IgE intervinguda que passa de manera immediata (< 1 h) després de l'exposició a l'antibiòtic, ocasionant una clínica basada en un mecanisme IgE dependent (urticària, pruija, angioedema, broncospasme, anafilaxi amb o sense xoc).

B. Tipus II (citotòxic)

Reacció IgM i IgG intervinguda que involucra l'activació del sistema de complement i que passa 72 h després de l'exposició, ocasionant hemòlisi, anèmia, trombocitopènia, proteïnúria i hematúria.

C. Tipus III (malaltia del sèrum)

Reacció IgM i IgG mediada amb immunocomplexos que ocorre als 10-21 dies postexposició, ocasionant febre, vasculitis, nefritis intersticial, artràlgies, poliadènia, visceromegàlia i/o eritema multiforme.

D. Tipus IV (hipersensibilitat tardana)

Reacció intervinguda per limfòcits que ocorre transcorreguda > 1 h postexposició ocasionant principalment exantema maculopapular o, de forma més infreqüent, altres reaccions: cutànies greus (Stevens Johnson, necròlisi epidèrmica tòxica, síndrome de reacció a fàrmacs amb eosinofília i símptomes sistèmics o Dress, pustulosi exantemàtica) o d'un altre tipus (exantema fix, descamació palmoplantar, etc.).

E. Gravetat

Reaccions greus: anafilaxi amb o sense hipotensió, angioedema, dispnea, butllofes o vesícules, descamació cutània, afectació mucosa, febre. Altres quadres que han de ser considerats greus: citopènies, alteració de proves hepàtiques, fallada renal, malaltia del sèrum i qualsevol reacció de risc vital. Una dada que cal tenir present és l'atenció sanitària que va requerir la reacció.

F. Intolerància o desconegut

Qualsevol manifestació o signe no recollit en definicions prèvies o absència d'història els darrers 10 anys.

G. Presa prèvia identificada

Detecció a l'històric informatitzat o menció compatible, per part del malalt o la família, del consum de betalactàmics posterior a la possible reacció identificada.

– Administració de fàrmacs per a la prova de provocació i control de reaccions.

– Tractar les potencials reaccions adverses.

En una sessió típica es duen a terme quatre visites presencials, quatre visites virtuals i se citen quatre pacients per a proves.

Els espais necessaris són una consulta i un gabinet amb el material necessari, inclòs l'accés al carro d'aturades. En casos de risc elevat de reacció a les proves (per la gravetat de la reacció patida, l'edat i/o l'estat basal del pacient) caldria realitzar l'estudi en una àrea d'hospitalització (UCI o REA), agrupant entre 2 i 4 casos per sessió. El temps necessari per sessió es de 7,5 h (els pacients han de venir esglaonadament; les proves duren unes 3 h 15 min per cas).

Tercera actuació: entrega d'informes, explicació als pacients i retirada de l'etiqueta d'al·lèrgia

En tots els casos es lliura al pacient i al metge d'AP un informe normalitzat sobre el resultat de les actuacions realitzades (Figura 1).

Registre de dades específic pel projecte i valoració dels resultats

En un full de càlcul cada pacient és identificat per un codi i es registren l'edat, el sexe, la presència d'atòpia i el tipus.

Les variables pels resultats són:

- Nombre de casos sotmesos a cribratge, distribució per sexes, presència d'atòpia i antibiòtics implicats.
- Nombre de casos no avaluables (no assistència a la visita, no localitzables, canvi de regió sanitària).

TAULA 2. **Valoracions i accions en funció de les manifestacions clíniques referides. Si hi ha dubtes: mantenir l'etiqueta i/o fer una interconsulta virtual (ICV). Modificat de Devchand i col·ls.⁸**

Manifestacions clíniques					
Dermatològiques	Valoració	Actitud	Respiratòries	Valoració	Actitud
Exantema infantil (no especificat)	Irrellevant vs. Tipus IV lleu	Derivar	Afectació laríngia	Tipus I greu	Derivar
Exantema difús immediat sense altres símptomes (prurit, < 2 h posterior a la presa de la dosi)	Tipus I lleu	Derivar	Dispnea/sibilàncies	Tipus I greu	Derivar
Exantema difús immediat sense altres símptomes (≥ 2 h posterior a l'inici del tractament)	Tipus IV lleu	Derivar	Anafilaxi o hipotensió/síncope no explicat	Tipus I greu	Derivar
Exantema difús amb mucositis (boca, genitals, ocular) (sospita SCAR*)	Tipus IV greu	Confirmar etiqueta (opció: ICV)	Reacció organoespecífica (fetge, ronyó, hematològica)	Potencialment immune greu	Confirmar etiqueta (opció: ICV)
Exantema amb vesícules, ampolles, pústules o descamació (sospita SCAR*)	Tipus IV greu	Confirmar etiqueta (opció: ICV)	Reacció desconeguda	Probablement no significativa, lleu	Derivar
Urticària (descartar anafilaxi)	Tipus I lleu	Derivar	Neurològiques o gastrointestinals	Probablement no immune ni significativa, lleu	Desetiquetar
Angioedema (descartar anafilaxi)	Tipus I greu	Derivar			

*SCAR: *Severe cutaneous allergic reaction*.

- Temps transcorregut des de la reacció fins a l'avaluació.
- Semiologia de la reacció.
- Nombre de casos desetiquetats a través de la revisió de la història i l'entrevista.
- Nombre de casos derivats a al·lèrgologia.
- Proves i tipus de prova realitzats per al·lèrgologia.
- Nombre d'avaluacions positives i negatives per part d'al·lèrgologia.

Consideracions ètiques

L'anàlisi del registre de pacients etiquetats com al·lèrgics a betalactàmics i la proposta d'actuació pel desetiquetatge

tenen l'objectiu de millorar la qualitat assistencial en el marc de les actuacions PROA.

El registre de les dades de salut dels pacients fora de la història clínica es fa en un arxiu codificat i la correspondència entre codis i dades d'identificació del pacient es manté en un arxiu separat.

És per aquesta raó que es demana exempció de consentiment informat per a la primera actuació de cribatge, que inclou una entrevista telefònica durant la qual el pacient és informat de l'actuació. En cas que es retiri l'etiqueta d'al·lèrgia, el pacient és informat per carta, així com el seu metge d'AP. Si s'ha de derivar el pacient a la Unitat d'Al·lèrgologia per realitzar un test cutani o de provocació,

Benvolgut/da Sr./Sra.,

S'anomenen antibiòtics betalactàmics aquells fàrmacs que tenen una relació química estructural amb la penicil·lina. S'inclouen en aquest grup: la penicil·lina, l'amoxicil·lina i les cefalosporines, així com altres molècules d'estructura química similar.

El diagnòstic d'al·lèrgia a betalactàmics, o "al·lèrgia a penicil·lina i derivats", implica que cal evitar els medicaments inclosos en aquest grup pel risc que es reproduïxi una reacció al·lèrgica. En aquest cas, si un pacient necessita tractament amb antibiòtics, cal utilitzar antibiòtics d'altres famílies diferents de les penicil·lines. A títol d'exemple, podrien emprar-se macròlids, quinolones, sulfamides, aminoglucòsids, etc.

No obstant això, després de la valoració per un al·lèrgic o professionals mèdics formats a aquest efecte, en determinats casos és possible que els pacients al·lèrgics a penicil·lina puguin utilitzar alguns antibiòtics d'aquesta família, una vegada que s'ha confirmat la tolerància a aquests antibiòtics.

Al seu historial mèdic, hi constava, fins al moment, que vostè era al·lèrgic als antibiòtics betalactàmics. Per tal de poder oferir el millor tractament antibiòtic per a la infecció actual o futura que pugui presentar, s'han fet necessàries la comprovació i la certesa d'aquesta anotació. Després de la realització de proves cutànies i/o manifestacions o signes clínics revisats en l'entrevista clínica o el seu historial mèdic considerem que:

☐ Vostè pot rebre prescripció d'antibiòtics betalactàmics.

☐ Penicil·lines ☐ Cefalosporines

☐ Vostè **NO** pot rebre prescripció d'antibiòtics betalactàmics.

Per tal de difondre millor el coneixement, és molt convenient que porti aquest informe i **NOTIFIQUI** adequadament aquesta circumstància al personal sanitari (metges, farmacèutics, infermers/es) en situacions futures que pugui necessitar, evitant que de manera inadvertida se li pugui prescriure aquests medicaments.

FIGURA 1. Model d'informe per al pacient

és el propi servei el que demana el consentiment informat per a realitzar aquestes proves.

El present protocol de desplegament i implantació del programa de desetiquetatge, així com les modificacions que es puguin fer en el futur, quedaran subjectes a l'avaluació, aprovació si s'escau i posterior seguiment per part del CEIm de l'Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Brockow K, Wurpts G, Trautmann A. Patients with questionable penicillin (beta-lactam) allergy: Causes and solutions. *Allergol Select*. 2022 Feb 1;6:33-41. doi: 10.5414/ALX02310E.
2. Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, Pereira AM, Azevedo LF, Delgado L et al. Penicillin allergy testing is cost-saving: An economic evaluation study. *Clin Infect Dis*. 2021 Mar 15;72(6):924-38. doi: 10.1093/cid/ciaa194.
3. Stone CA Jr, Trubiano J, Coleman DT, Rukasin CRF, Phillips EJ. The challenge of de-labeling penicillin allergy. *Allergy*. 2020 Feb;75(2):273-88.
4. Staicu ML, Vyles D, Shenoy ES, Stone CA, Banks T, Alvarez KS et al. Penicillin allergy delabeling: A multidisciplinary opportunity. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2020 Oct;8(9):2858-68.e16. doi: 10.1016/j.jaip.2020.04.059.
5. Sobrino-García M, Muñoz-Bellido FJ, Moreno E, Macías E, Gracia-Bara MT, Laffond E et al. A comprehensive prospective study of the costs associated with evaluation of β -lactam allergy. *J Invest Allergol Clin Immunol*. 2021 Feb 17;31(1):52-7. doi: 10.18176/jiaci.0457.
6. Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2021 Aug 1;21(4):320-6. doi: 10.1097/ACI.0000000000000758.
7. Song YC, Nelson ZJ, Wankum MA, Gens KD. Effectiveness and feasibility of pharmacist-driven penicillin allergy de-labeling pilot program without skin testing or oral challenges. *Pharmacy (Basel)*. 2021 Jul 20;9(3):127. doi: 10.3390/pharmacy9030127.
8. Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, Douglas AP, Smibert O, Cohen E et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: The validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019 Mar;7(3):1063-65.e5. doi: 10.1016/j.jaip.2018.07.048.

Guia per a la generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries

Rosa Maria Vivanco-Hidalgo, Jéssica Ruiz, Laura Llinàs-Mallol, Roland Pastells, Daniel Pérez-Troncoso, Borja Velasco, Ágata Carreño

Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS). Departament de Salut de Catalunya. Generalitat de Catalunya. Barcelona.

Adaptat de: Vivanco-Hidalgo RM, Blanco Silvente L. Generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries. Guia metodològica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. Consultable a: https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2022/generacio_evidencia_tecnologies_sanitaries_aquas2022.pdf

Introducció

L'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS) és un procés multidisciplinari que utilitza mètodes explícits per determinar el valor d'una tecnologia sanitària en diferents moments del seu cicle de vida (des d'abans de la seva entrada al mercat, durant la seva aprovació, posterior a la seva entrada i en la fase de desinversió). La finalitat és informar sobre la presa de decisions per tal de promoure un sistema de salut equitatiu, eficient i de qualitat¹.

En determinades circumstàncies, el procés d'avaluació acaba conclouent que no hi ha evidència suficient o que aquesta és de baixa qualitat. Un cop detectats els buits de coneixement, els informes d'ATS acaben proporcionant recomanacions sobre com generar l'evidència necessària.

L'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya (AQuAS), segons els seus estatuts², té com a missió generar el coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut de Catalunya que facilitin la presa de decisions a la ciutadania, tant als professionals com als gestors de l'àmbit de la salut i als òrgans responsables de la planificació en salut. D'altra banda, també té com objectiu facilitar la implicació dels professionals sanitaris en el sistema i la seva corresponsabilitat en la consecució de les finalitats comunes i de la qualitat de l'atenció.

Dins de les seves funcions es troben l'ATS i la gestió de l'accés a la reutilització de les dades de salut, a fi de generar coneixement per a millorar la salut de la població. Per

tant, davant d'aquestes funcions, l'AQuAS es troba en una situació clau per ajudar el sistema de salut en el maneig de la incertesa en la incorporació de noves tecnologies a través del desenvolupament d'estudis amb dades de salut de la població.

Aquestes dades de salut han rebut el nom de dades del món real o, en anglès, *real-world data* (RWD). Es defineix com a dades del món real, aquelles dades observacionals o administratives que proporcionen informació sobre la prestació rutinària d'assistència sanitària i l'estat de salut de la població diana³. Amb relació a aquest terme, es defineix com a evidència del món real (*real-world evidence*, RWE), aquella evidència generada a partir de l'anàlisi de dades del món real.

Diverses agències d'ATS i reguladores han mostrat el seu interès en fer servir estudis observacionals amb dades del món real en el seu procés de presa de decisions, juntament amb els assaigs clínics, per avaluar l'efectivitat de les tecnologies; és a dir, generant coneixement amb dades del món real.

D'altra banda, també hi ha hagut preocupacions sobre l'ús d'aquest tipus d'estudis en considerar que poden aportar una evidència de menor qualitat (o menys certa). Per tant, es considera que la realització d'aquest tipus d'estudis observacionals, que donaran resposta al buits de coneixement detectats, s'han de realitzar seguint processos estandaritzats i que suposin el desenvolupament d'estudis d'alta qualitat.

En aquest article es descriu la metodologia que s'ha seguit per elaborar la guia metodològica⁴ de referència per a realitzar estudis amb dades del món real a l'AQuAS. Aquesta guia va dirigida a investigadors/es que fan servir dades de salut per donar resposta a aquells buits de coneixement que es troben en avaluar les tecnologies sanitàries, seguint una metodologia ben definida i robusta i aportant els materials necessaris per a facilitar el desenvolupament d'aquest tipus d'estudis.

Correspondència: Rosa Maria Vivanco Hidalgo
Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries (AQuAS)
Roc Boronat, 81-95, segona planta
08005 Barcelona
Tel. 935 513 900
Adreça electrònica: rvivanco@gencat.cat
Pàgina web <http://aquas.gencat.cat>

Metodologia

Per a l'elaboració de la guia, inicialment es va fer una cerca bibliogràfica dirigida a documents d'organitzacions, iniciatives o entitats relacionades amb la presa de decisions en salut d'àmbit europeu, que oferien recomanacions sobre les millors pràctiques per a la generació o l'ús d'RWE en l'àmbit de l'ATS durant el període gener de 2019 - setembre de 2021. Normalment, aquests tipus d'organitzacions de presa de decisions publiquen documents de recomanació directament als seus llocs web i no mitjançant el procés de revisió d'experts. Per tant, vam completar una cerca de literatura grisa dirigida als llocs web d'aquests tipus d'organitzacions clau, en lloc d'una revisió sistemàtica de la literatura sotmesa a la revisió d'experts.

D'altra banda, es van seleccionar aquells articles publicats a revistes, revisats per experts, que les entitats destaquaven o consideraven clau. A partir de la revisió d'experts dels documents elaborada per tècnics d'avaluació, es van seleccionar els punts en comú per a l'elaboració dels estudis observacionals entre les guies i es van adaptar per a la situació a l'AQuAS.

Finalment, es va elaborar un circuit intern on es detallava el procés per elaborar els informes amb els agents clau que hi participarien.

L'elaboració del document va comptar amb l'assessorament i la supervisió d'un epidemiòleg expert en estudis observacionals amb dades del món real i amb la revisió del director del Programa d'anàlisi de dades per a la recerca i la innovació (PADRIS).

Resultats

Es van identificar i seleccionar set iniciatives nacionals i internacionals (Taula 1). La majoria d'aquestes iniciatives incorporava recomanacions sobre com fer estudis observacionals en el context d'ATS. En algunes d'elles es facilitaven plantilles per a poder elaborar els estudis.

De les iniciatives, es van consultar els seus webs i es van identificar en alguns casos documents amb recomanacions.

En revisar les iniciatives, es van identificar 3 articles publicats^{3,14,15}, que es van fer servir com a referència per a poder elaborar la guia metodològica a l'AQuAS.

L'objectiu d'aquest document és guiar l'investigador/a en l'elaboració d'un estudi observacional en el context de l'ATS en diferents etapes. En la primera etapa, abans de plantejar-se un estudi observacional, s'han de tenir en compte una sèrie de requisits (adaptats de la proposta d'EUnetHTA del seu document "Criteria to select and prioritize health technologies for additional evidence generation"¹⁶, Taula 2) i en el cas que cap d'ells tingués una resposta negativa, es desestimaria l'elaboració de l'estudi.

En la següent etapa es proposa fer un protocol sinopsi. Abans de desenvolupar el protocol final, els/les investiga-

dors/ores han de descriure el protocol sinopsi, informació que serà avaluada per l'equip d'avaluació-dades de l'AQuAS per tal de valorar la factibilitat de l'estudi, que estudia si les fonts de dades disponibles són apropiades per respondre la pregunta d'investigació i els objectius plantejats. És a dir, s'avaluarà la disponibilitat i la qualitat de les dades.

Un cop feta aquesta avaluació, es procedirà a l'elaboració del protocol d'estudi. En aquest cas, s'ha elaborat una plantilla guia, independentment del seu disseny (sigui un estudi descriptiu, predictiu o d'inferència causal). En aquesta plantilla hi ha la descripció de l'equip elaborador, els/les col·laboradors/es, el resum, un historial de versions, les fites esperades, els antecedents i justificacions, les preguntes d'investigació i els objectius, la metodologia, un apartat per a descriure els procediments aplicats per a la confidencialitat de les dades/procés d'anonimització/comitè ètica, un apartat per a garantir la transparència i la reproductibilitat de l'estudi, un pla de disseminació i comunicació de resultats i les referències.

Per a poder donar suport en la selecció de la metodologia, la guia descriu la informació necessària per a elaborar un estudi amb disseny descriptiu, predictiu o d'inferència causal.

En el cas d'inferència causal, en la guia es recomana seguir el marc metodològic per emular un assaig clínic, també anomenat *target trial framework*¹⁷. En el cas d'implementar un estudi amb aquest disseny, s'ha de descriure:

1) L'assaig índex o *index trial*, que és un assaig clínic (amb resultats publicats o no) que aborda la mateixa pregunta d'investigació o similar a la de l'estudi que es vol fer. El *target trial* serà un estudi hipotètic que pot estar basat o no en un *index trial*.

2) La temporalitat de l'exposició, per descriure si l'exposició del *target trial* serà una intervenció puntual (per exemple, un tipus de cirurgia o un procediment diagnòstic) o mantinguda en el temps (per exemple, estratègies de cribatge, seguiment periòdic o tractaments farmacològics a mig-llarg termini).

3) El "temps zero" o la situació basal, per descriure si el "temps zero" en l'emulació del *target trial* serà únic per a tots els braços que es compararan o n'hi haurà varis. Hi pot haver varis "temps zero" quan els criteris d'elegibilitat es poden complir més d'una vegada en el temps. En aquest cas, s'ha de descriure com s'incorporaran els diferents "temps zero" en l'emulació del *target trial*.

4) La caracterització de les variables basals, per descriure quan (en quin moment) es caracteritzaran les variables basals en l'emulació del *target trial*. Si l'estudi emula diferents assaigs, les variables basals s'han de caracteritzar a l'inici de cada assaig o cohort.

5) Les estratègies d'exposició, per descriure amb detall les estratègies d'exposició del *target trial*. Aquestes estratè-

TAULA 1. Iniciatives identificades sobre evidència del món real (*real-world evidence*, RWE) en el context d'avaluació de tecnologies sanitàries (ATS) durant la cerca dirigida

Agència/Organització*	Tipus d'iniciativa
RedETS	Metodologia per elaborar estudis de monitoratge per l'ATS ⁵
HTAi	Document de consens entre 73 organitzacions públiques i privades amb recomanacions ³
INAHTA	Grup de treball internacional d'agències d'ATS on s'exposen exemples de l'ús de dades del món real en les agències ⁶
CADTH	Programa en RWE (en procés d'actualització) ⁷
ISPOR	Societat internacional que té en marxa una iniciativa/programa sobre RWE ⁸
EUnetHTA	Document sobre com generar evidència un cop la tecnologia és al mercat i com elaborar registres de qualitat ⁹
NICE	Document sobre com elaborar estudis observacionals per a la presa de decisions (NOTA: en elaborar la guia de l'AQuAS, encara no s'havia publicat la seva guia) ¹⁰
HAS	Document sobre com elaborar estudis observacionals per a la presa de decisions ¹¹
RWE4Decision	Iniciatives que recullen la perspectiva de diferents agents d'interès per elaborar estudis observacionals per a la presa de decisions en salut ¹²
REALISE	Document sobre com fer estudis observacionals per a la presa de decisions en el context asiàtic ¹³

*RedETS: Red de agencias españolas de evaluación de tecnologías sanitarias; HTAi: Health technology assessment international; INAHTA: International network for agencies of health technology assessment; CADTH: Canada's drug and health technology agency; ISPOR: International society for health economics and outcomes research; EUnetHTA: European network for health technology assessment; NICE: National institute for health and care excellence; HAS: Haute autorité de santé (France); RWE4Decision: Real-world evidence for decision; REALISE: Real-world data in Asia for health technology assessment in reimbursement.

TAULA 2. Requisits per elaborar estudis addicionals amb dades del món real per a l'avaluació de tecnologies sanitàries

	Sí	No
1. S'identifica cap buit de coneixement en l'evidència disponible durant l'avaluació de la tecnologia?		
2. Es defineix explícitament la pregunta d'investigació?*		
3. La recol·lecció de dades addicionals és factible, en termes de temps, tipus d'estudi, població i costos?		
4. És l'estudi necessari tenint en compte altres estudis similars en curs? (Tria una de les següents opcions)	a) Sí, perquè no hi ha cap estudi similar planificat ni en curs b) Sí, perquè encara que hi hagi un estudi similar planificat o en curs, el que es pretén dur a terme afegeix valor	c) No, perquè l'estudi planificat o en curs aportarà informació suficient per omplir el buit de coneixement
5. L'estudi aportarà informació addicional rellevant per a l'avaluació de la tecnologia i la presa de decisions?		

*La formulació de la pregunta ha de ser en format PICO: població, intervenció, comparador i resultats.

gies s'han d'especificar i estar alineades amb les intervencions realitzades en la pràctica clínica. Per exemple, en el cas d'una intervenció farmacològica, s'han de detallar en quins supòsits de toxicitat s'ha d'aturar el tractament.

6) Els períodes de gràcia, per descriure si es planteja utilitzar períodes de gràcia en l'emulació del *target trial*. Els períodes de gràcia s'utilitzen per permetre certa flexibilitat en les estratègies d'exposició, de manera que l'emulació del *target trial* representi millor les que es realitzen en la pràctica real. Per exemple, és possible que, a la pràctica, un tractament oncològic no s'iniciï en el mateix moment que el diagnòstic de càncer, sinó que hi hagi un retard de setmanes fins a l'administració del tractament (per raons administratives, del procés diagnòstic, de presa de decisions o d'altres). El període de gràcia permet una assignació correcta dels esdeveniments primerencs que tenen lloc en aquest període i evita biaixos de selecció com el biaix d'immortalitat¹⁸.

7) La classificació dels subjectes (pacients) segons les estratègies d'estudi, ja que si els subjectes d'estudi poden complir més d'una estratègia d'exposició durant una part del seu seguiment (per utilitzar períodes de gràcia o perquè són estratègies d'exposició mantingudes en el temps, amb períodes d'exposició comuns), s'ha d'explicar com s'abordarà aquesta situació.

8) El contrast causal, ja que s'ha de descriure quin es planteja analitzar, l'efecte per intenció de tractar o l'efecte protocol.

Finalment, la guia incorpora una sèrie de referències bibliogràfiques que serveixen com a exemple per a poder dissenyar estudis, a més de plantilles, llistes de comprovació (*checklists*) i un quadre resum amb els apartats generals sobre metodologia.

Consideracions generals

Per a l'elaboració d'estudis amb dades del món real que donin resposta a buits de coneixement en l'àmbit de l'ATS, les iniciatives han de disposar d'una governança de dades de salut, una infraestructura necessària per donar resposta, determinar circuits per conèixer la qualitat i la integritat de les dades, tenir especificats els estàndards d'interoperabilitat i definir bé el context per a assegurar la transferibilitat dels resultats. Alhora, també han de definir quines són les preguntes en què pot ser acceptable la incorporació de l'RWE i en quin moment del cicle de vida de la tecnologia s'han de fer servir aquests tipus d'estudis, així com avaluar aquest tipus d'estudis des de la perspectiva d'ATS (on els ubiquem dins de la jerarquia de l'evidència¹⁹?); per aquests motius, la metodologia ha de ser robusta i els estudis han de basar-se en principis de transparència i reproductibilitat.

Aquesta guia i la situació de l'AQuAS en el sistema de salut pretenen donar resposta a tots aquests requeriments

i preguntes per desenvolupar estudis amb dades del món real en el nostre entorn.

Pròxims passos

L'ús de dades del món real per a elaborar estudis observacionals genera un tipus d'evidència que els agents reguladors i avaluadors, que tenen els assaigs clínics com a estudis de referència, no estan acostumats a revisar per a prendre decisions.

Les agències s'han de posar d'acord en determinar el propòsit de l'ús d'estudis d'RWE en l'avaluació (si és per a complementar la informació obtinguda amb els assaigs clínics o és per a substituir-la en disposar-ne i haver de prendre decisions urgents o en aquelles situacions on no sigui possible la seva realització). Per aquest motiu, s'ha de continuar apostant per construir confiança i transparència en aquest tipus d'estudis a través del disseny d'eines que assegurin la transparència, reproductibilitat i factibilitat^{19,20}, que facilitin la revisió i l'avaluació d'aquest tipus d'estudis^{21,22}, i fer ús de metodologies robustes²³.

Atès que continuen sortint iniciatives i publicant-se articles que pretenen millorar aquests aspectes, a l'àrea d'avaluació de l'AQuAS hem creat un grup de treball per, d'una banda, elaborar aquest tipus d'estudis amb investigadors/es del sistema de salut a Catalunya i, d'altra banda, anar actualitzant la guia metodològica i el material adjunt de forma periòdica.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. O'Rourke B, Oortwijn W, Schuller T, International Joint Task G. The new definition of health technology assessment: A milestone in international collaboration. *Int J Technol Assess Health Care*. 2020 Jun;36(3):187-90.
2. DECRET 130/2020, de 10 de novembre, pel qual s'aproven els Estatuts de l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. *Diari Oficial de la Generalitat de Catalunya*. Núm. 8629 de 12 de novembre de 2020.
3. Oortwijn W, Sampietro-Colom L, Trowman R. How to deal with the inevitable: Generating real-world data and using real-world evidence for HTA purposes - From theory to action. *Int J Technol Assess Health Care*. 2019;35(4):346-50.
4. Vivanco-Hidalgo RM, Blanco Silvente L. Generació d'evidència amb dades del món real en l'avaluació de tecnologies sanitàries. Guia metodològica. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya; 2022. Consultable a: https://aquas.gencat.cat/web/.content/minisite/aquas/publicacions/2022/generacio_evidencia_tecnologies_sanitaries_aquas2022.pdf Accés el 6 de març de 2023.
5. Serrano-Aguilar P, Gutierrez-Ibarluzea I, Díaz P, Imaz-Iglesia I, González-Enríquez J, Castro JL et al. Postlaunch evidence-generation studies for medical devices in Spain: the RedETS approach to integrate real-world evidence into decision making. *Int J Technol Assess Health Care*. 2021 May 4;37(1):e63.
6. INAHTA. RWE: INAHTA; 2023. Consultable a: <https://www.inahta.org/?s=RWE>. Accés el 6 de març de 2023.
7. Agency CsDaHT. Real-world evidence and health technology assessment: Past, present, and future. Toronto: CADTH; 2023. Consultable a: <https://www.cadth.ca/real-world-evidence-and-health-technology-assessment-past-present-and-future>. Accés el 6 de març de 2023.

8. Research ISfPaO. Real-world evidence. The Society is actively working to improve standards and practice for the collection and analysis of real-world data: ISPOR; 2023. Consultable a: <https://www.ispor.org/strategic-initiatives/real-world-evidence>. Accés el 6 de març de 2023.
9. European Network for Health Technology Assessment. EUnetHTA PLEG pilots: EUnetHTA; 2021. Consultable a: <https://www.euneth-ta.eu/pleg/>. Accés el 6 de març de 2023.
10. National Institute for Health and Care Excellence. NICE real-world evidence framework. London: NICE; 2022.
11. Haute Autorité de Santé. Real-world studies for the assessment of medicinal products and medical devices. Methodological guide. Saint-Denis: HAS; 2021.
12. RWE4Decisions. Defining a new vision for the use of RWE: RWE-4Decisions; 2023. Consultable a: <https://rwe4decisions.com/about-us/>. Accés el 6 de març de 2023.
13. Singapore NUo. Use of real-world data and real-world evidence to support drug reimbursement decision-making in Asia (Version 1.1) Singapore: NUS; 2021. Consultable a: <https://hiper.nus.edu.sg/realise-guidance/>. Accés el 6 de març de 2023.
14. Jaksa A, Wu J, Jonsson P, Eichler HG, Vititoe S, Gatto NM. Organized structure of real-world evidence best practices: moving from fragmented recommendations to comprehensive guidance. *J Comp Eff Res*. 2021 Jun;10(9):711-31.
15. Wang SV, Pinheiro S, Hua W, Arlett P, Uyama Y, Berlin JA et al. STaRT-RWE: structured template for planning and reporting on the implementation of real-world evidence studies. *BMJ*. 2021 Jan 12;372:m4856.
16. French National Authority for Health. Criteria to select and prioritize health technologies for additional evidence generation. European Network for Health Technology Assessment (EUnetHTA); 2012.
17. Hernan MA, Robins JM. Using big data to emulate a target trial when a randomized trial is not available. *Am J Epidemiol*. 2016 Apr 15;183(8):758-64.
18. Emilsson L, Garcia-Albeniz X, Logan RW, Caniglia EC, Kalager M, Hernan MA. Examining bias in studies of statin treatment and survival in patients with cancer. *JAMA Oncol*. 2018 Jan 1;4(1):63-70.
19. Wang SV, Pottgard A, Crown W, Arlett P, Ashcroft DM, Benchimol EI, et al. HARMONIZED protocol template to enhance reproducibility of hypothesis evaluating Real-World Evidence studies on treatment effects: A Good practices report of a joint ISPE/ISPOR task force. *Value Health*. 2022 Oct;25(10):1663-72.
20. Gatto NM, Campbell UB, Rubinstein E, Jaksa A, Mattox P, Mo J et al. The structured process to identify fit-for-purpose data: A data feasibility assessment framework. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):122-34.
21. Wang SV, Schneeweiss S. Assessing and interpreting real-world evidence studies: Introductory points for new reviewers. *Clin Pharmacol Ther*. 2022 Jan;111(1):145-9.
22. European Medicines Agency. Data Analysis and Real-World Interrogation Network (DARWIN EU). Amsterdam: EMA; 2021. Consultable a: <https://www.ema.europa.eu/en/about-us/how-we-work/big-data/data-analysis-real-world-interrogation-network-darwin-eu>. Accés el 6 de març de 2023.
23. Hernan MA, Wang W, Leaf DE. Target trial emulation: A framework for causal inference from observational data. *JAMA*. 2022 Dec 27;328(24):2446-7.

El cinquantenari del Pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona i la Societat Catalana de Pediatria

Ferran Moraga-Llop

Expresident de la Societat Catalana de Pediatria (2012-2016). Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears. Barcelona.

La commemoració dels cinquanta anys del primer calendari de vacunacions sistemàtiques de la població infantil de Barcelona fins als 14 anys (Pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona), que va entrar en vigor l'1 de gener de 1973, és un fet que cal destacar. En l'elaboració d'aquest primer calendari, la Societat Catalana de Pediatria hi va tenir un paper fonamental, juntament amb l'Institut Municipal d'Higiene de l'Ajuntament de Barcelona, institucions de les quals n'eren presidents els professors Francesc Prandi Farràs (Figura 1) i Agustí Pumarola Busquets (Figura 2), respectivament¹.

Aquest calendari, que alguns de vegades pretenen oblidar, va ser el primer que es va implementar a Espanya en una població d'una àrea geogràfica determinada (els nascuts al terme municipal de Barcelona a partir de l'1 de gener de 1973, de pares que hi figuessin empadronats com a residents), amb un carnet individual de vacunació, uns fulls de control de les diferents etapes del calendari i un registre acurat de les vacunacions. I va ser també un dels primers d'Europa.

El Pla es va presentar a la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona el 12 de desembre de 1972. El doctor Pumarola, ponent del col·loqui, que es va publicar a la revista *Anales de Medicina y Cirugía*, deia en la introducció: "Projectat per l'Institut Municipal d'Higiene de la Delegació de Sanitat i Assistència Social de l'Ajuntament de la Ciutat Comtal, es va celebrar un col·loqui sobre el 'Pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona', amb la col·laboració de la Prefectura Provincial de Sanitat, la Societat Catalana de Pediatria, l'Associació de Microbiologia, Higiene i Medicina Preventiva de l'Acadèmia de Ciències Mèdiques, i el Departament d'Organització i Mètodes i el Centre Ordinador Municipal."

Uns dies després, el 23 de desembre de 1972, l'alcalde José María de Porcioles va signar el decret d'aprovació del



FIGURA 1. El professor Francesc Prandi Farràs

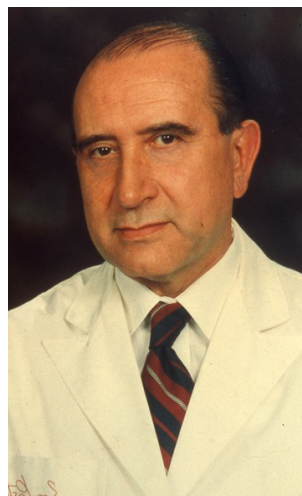


FIGURA 2. El professor Agustí Pumarola Busquets

projecte del Pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona. Aquest Pla indicava el començament de les vacunacions l'1 de gener de 1973; per tant, el primer infant que es vacunà va ser l'1 d'abril de 1973, perquè la primovacunació era als tres, cinc i set mesos.

La Societat Catalana de Pediatria va col·laborar-hi molt estretament, tal com ho demostra la participació del seu president, el Dr. Francesc Prandi Farràs, i del coordinador del Comitè d'experts en malalties infeccioses, el Dr.

Correspondència: Ferran Moraga-Llop
Societat Catalana de Pediatria
Acadèmia de Ciències Mèdiques i de la Salut de Catalunya i de Balears
Major de Can Caralleu, 1-7
08017 Barcelona
Adreça electrònica: fernandomoragallop@gmail.com

Josep Llorens Terol. Vull recordar els membres d'aquest Comitè, alguns dels quals encara ens acompanyen: els doctors Santiago Ferrer Pi, Àngel Fitó Costas, Damià Pedrola Guixé, Josep M. Sala Ginabreda, Antoni Torras Elías i Lluís Arcalís Arce.

El Pla va ser presentat a la Societat en una sessió celebrada el 23 de febrer de 1973. Aquesta sessió va ser recollida en un número monogràfic del *Boletín de la Sociedad Catalana de Pediatría* (avui *Pediatría Catalana*), de març-abril de 1974. Vull destacar que l'escrit del doctor Prandi acaba felicitant, en nom de la Societat, el professor Agustí Pumarola com a promotor del Pla, i li reitera la seva incondicional adhesió al servei d'una millor profilaxi de les malalties infeccioses dels infants de Barcelona¹.

El sumari del número monogràfic consta de deu capítols i ja indica la qualitat i l'amplitud dels temes que s'inclouen en el desenvolupament del Pla de vacunació. En el capítol 2, el doctor Prandi presenta el calendari de vacunacions sistemàtiques (Figura 3), que inclou vuit vacunes sistemàtiques i unes altres que s'agrupen en quatre apartats²: 1) Primovacunacions de 3 a 18 mesos: DTP (difèria, tètanus i tos ferina), antipoliomielítica i antivaríola. 2) Revacunacions als 6, 10 i 14 anys. 3) Altres vacunes sistemàtiques: antixarampió, antirubèola (només per a nenes) i BCG (antituberculosa). 4) Altres vacunes: antigripal, antiparotiditis, TAB o antitífica-antiparatífica A i B.

El primer calendari de vacunacions que es va implantar per a tot Espanya va ser el 1975, a càrrec de la Direcció General de Sanidad. Inclou cinc vacunes (difèria, tètanus i tos ferina en forma de DTP, antipoliomielítica i antivaríola), tres menys que el de Barcelona. El 1977 es va ampliar el calendari estatal amb les vacunes enfront del xarampió i la rubèola (només per a nenes).

Fins a la implantació del primer calendari a Espanya, el 1975, s'havien dut a terme, des de 1963, campanyes massives de vacunació enfront de la poliomielitis amb la vacuna oral, i des de 1965 es van afegir les vacunes contra la difèria, el tètanus i la tos ferina amb la DTP. L'any 1968 es va iniciar una campanya de vacunació enfront del xarampió en 11 províncies espanyoles, fins que el 1970 aquesta vacuna va ser retirada del registre.

Després d'aquest primer calendari de vacunacions sistemàtiques, que únicament s'aplicava als nens nascuts a la ciutat de Barcelona, van arribar les transferències en matèria de salut pública que van permetre que Catalunya tingués el 1980 el seu primer calendari de vacunacions, 7 anys després que Barcelona.

Si comparem el primer calendari de Barcelona (Figura 3) amb [l'últim publicat a Catalunya](#) (setembre de 2022),

Primovacunaciones		
3 meses	1.ª dosis D.T.P. (antidifétrica, antitosferina, antitetánica) 1.ª dosis antipolio (oral o inyectable)	
4 meses	2.ª dosis D.T.P. 2.ª dosis antipolio	
5 meses	3.ª dosis D.T.P. 3.ª dosis antipolio	(*) Remitir hoja n.º 1
15 meses	antivaríola	
18 meses	dosis-refuerzo D.T.P. dosis-refuerzo antipolio	(*) Remitir hoja n.º 2
Revacunaciones		
6 años	D.T. (antidifétrica, antitetánica) antipolio	
6 años	antivaríola	(*) Remitir hoja n.º 3
10 años	T. (antitetánica) antipolio	(*) Remitir hoja n.º 4
14 años	T. (antitetánica) antipolio	
14 años	antivaríola	(*) Remitir hoja n.º 5
Otras vacunas sistemáticas		
Antisarampión	12 meses	(*) Remitir hoja
Antirubéola	niñas 12 - 14 años	
B.C.G. (anti-tuberculosa)	Primovacunación ... de 0 a 12 meses Revacunación ... edad escolar	
Otras vacunas:		
Antigripal, T.A.B. (antitífica, antiparatífica A), antiparatífica B), antiparotiditis, etc., según circunstancias epidemiológicas.		

Fig. 1. — Calendario de vacunaciones sistemáticas.

FIGURA 3. Calendari de vacunacions sistemàtiques de Barcelona (1973) publicat al *Boletín de la Sociedad Catalana de Pediatría* (avui *Pediatría Catalana*), en el número de març-abril de 1974²

veiem que aquest últim preveu quinze vacunacions fins als 14 anys, la qual cosa representa un augment de més del doble en relació amb les sis del primer (vuit menys l'antivaríola i la BCG, que ja no s'inclouen). El 2023 disposem en el món de vacunes enfront de 31 microorganismes.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Moraga-Llop F. El cinquantenari del Pla de vacunació continuada de la població infantil de Barcelona i la Societat Catalana de Pediatría. Barcelona: Societat Catalana de Pediatría; 2022.
2. Prandi Farràs F. Establecimiento del calendario de vacunaciones. Bol Soc Catalana Pediatr. 1974;35(168):100-5.
3. Generalitat de Catalunya. Canal Salut [Internet]. Calendari de vacunacions. Consultable a: <https://canalsalut.gencat.cat/ca/salut-a-z/v/vacunacions/calendari/>. Accés el 19 de febrer de 2023.

Eponímia mèdica catalana. Innocent Paulí i Galceran i un fòssil del cretaci, la *Janira paulii*

Elena Guardiola, Josep-Eladi Baños

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic; Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

L'epònim

***Janira paulii* Landerer.** Fòssil del cretaci descrit per primera vegada per Josep Joaquim Landerer. Li donà aquest nom en reconeixement al seu deixeble, Innocent Paulí i Galceran, que va ser qui el va recollir anant amb ell durant una excursió a Tortosa¹.

Innocent Paulí i Galceran, l'home

Innocent Paulí i Galceran (Figura 1) va néixer a Tortosa el 26 de desembre de 1854. Els seus pares eren Antoni Paulí i Roig, subtenent retirat, i Josepa Galceran i Muntadas. Estudià a l'institut de Tortosa, al temps que aprenia i es formava amb Josep Joaquim Landerer i Climent, científic autodidacte i poliglòt, que destacà com a estudiós en astronomia, geologia, meteorologia i paleontologia i que posseïa una notable biblioteca, a més de nombrosos aparells científics. Fou així que Paulí es convertí en ajudant de Landerer en les seves investigacions i l'acompanyà, molt sovint, a les excursions que feia per Tortosa i el Maestrat en busca de fòssils^{2,3}. A Tortosa, Paulí establí també una forta amistat, que es perllongà fins l'any 1890, amb Jaume Ferran, una mica més gran que ell; tots dos desenvoluparien conjuntament una gran activitat científica en diverses àrees⁴. Gràcies a les revistes i llibres que rebia Landerer, Ferran i Paulí estaven al dia del que passava en el món científic internacional i, gràcies a ell, van anar desenvolupant el gust per la recerca en temes pioners; a això, s'afegí l'interès per assolir reconeixement internacional i, també, rendiment econòmic^{2,3}. Sobre aquesta relació, Giné i Partagàs escriuria, uns anys més tard⁵: "Paulí

y Ferrán se completan mutuamente, más bien se diría por recíproca imbricación, que por engranaje de cualidades. Los dos se suman: no se contrarestan. Entre ambos se atesora un caudal de modestia sólo comparable con el caudal de sus conocimientos".

Fins fa poc temps, no se sabia del cert què havia estudiat després Paulí. En algunes publicacions es parlava d'ell com a enginyer, en altres com a químic, com a electricista, com a doctor en ciències i com a metge. Salvador Tió^{2,3} ha estudiat a fons la vida i l'obra d'Innocent Paulí i, segons explica, va estudiar la carrera de Ciències, amb l'especialitat de Química, però no la va acabar; també consta que va matricular-se d'algunes matèries a l'Escola d'Enginyeria Industrial de Barcelona. Va començar diverses vegades la carrera de Medicina; aquesta, però, sí que finalment la va acabar, l'any 1900, quan tenia 45 anys. De caràcter inquiet i àvid de coneixements, hauria anat estudiant sobre aquells temes que més despertaven el seu interès; això, però, li comportà molts inconvenients. En no tenir cap titulació universitària durant el seu període més prolífic –molt especialment quan col·laborà amb Jaume Ferran i quan treballà al Laboratori Microbiològic Municipal–, no pogué assolir càrrecs pels quals havia estat proposat. Tampoc va gaudir del reconeixement que li pertocava per l'excel·lent tasca que desenvolupà en totes les àrees en què va treballar.

Les contribucions a la ciència i la tècnica d'Innocent Paulí i Galceran

La formació universitària de Paulí, variada i sense acabar els estudis iniciats en molts casos, mostra el que Paulí va fer al llarg de la seva vida: dedicar-se, en cada moment, a allò que més l'interessava; primer les ciències i la química, després l'enginyeria i, més endavant, la bacteriologia i la medicina.

Paulí comença els estudis d'enginyeria en l'època en què s'inicia la telefonia i l'enllumenat amb l'electricitat. Assoleix una gran expertesa en aquests àmbits; és un expert electricista i publica articles en revistes sobre aquest tema. L'any 1877 inventa un mètode senzill per mesurar

Correspondència: Dra. Elena Guardiola
Barcelona
Adreça electrònica: elenaguardiola.eg@gmail.com

la resistència de les piles elèctriques. La premsa se'n fa ressò i destaca: “Se ha ideado por el aplicado jóven Sr. D. Inocente Pauli, un procedimiento para determinar la resistencia de las pilas, fundado en una aplicacion sencilla é ingeniosa de la fórmula de Ohm. Tiene la ventaja de no necesitar un réometro de precisión, sino un galvanómetro cualquiera, cuya resistencia y demás elementos no es necesario conocer, como tampoco el sistema de graduación, pues la intensidad de la corriente, y por lo tanto el desvío de la aguja, se conserva el mismo en los experimentos. El procedimiento es por lo tanto de fácil aplicación, al propio tiempo que de resultados exactos [...] Este procedimiento es por lo tanto recomendable para las aplicaciones en grande escala de las corrientes eléctricas y particularmente en la telegrafía”⁶. També inventa una làmpada d'incandescència⁷, fent servir com a matèria combustible la pita⁸.

Dos anys després li encarreguen que faci un dictamen sobre la viabilitat pràctica d'un nou sistema d'enllumenat elèctric, inventat per dos catalans, Eusebi Molera i Joan Cebrián⁹. Treballa també (1881) per a la Sociedad Española de Electricidad de Barcelona, la primera d'aquest tipus a l'Estat espanyol, fent les primeres instal·lacions elèctriques de València i Sevilla (on va instal·lar la il·luminació elèctrica de la Feria)^{2,3,10,11}. En paraules de Giné i Partagàs⁵: “El Dr. Pauli [...] es en la actualidad uno de nuestros más sabios ingenieros, y con justicia, reputado como el primer electricista de España. Tan poseído está Pauli de las leyes que gobiernan al más civilizador de los fluidos, que todas las Compañías españolas de Electricidad se hacen un deber en dejarse gobernar por sus especiales conocimientos. En fin, para decir cuanto puede decirse en elogio del amigo inseparable de Ferrán, bastará consignar que el Dr. Pauli es el discípulo más aventajado de Landerer, el ilustre astrónomo, geólogo y naturalista valenciano [...]”.

Amb Jaume Ferran, va inventar una tècnica d'emulsió fotogràfica de bromur de plata amb gelatina, que van donar a conèixer l'any 1879 en una monografia titulada *La instantaneidad en fotografia*¹² (Figura 2). És un dels seus treballs més reconeguts i ha estat estudiat a fons per Salvador Tió².

També amb Ferran, l'any 1878 duen a terme una de les primeres i més llargues connexions telefòniques de l'Estat, 84 quilòmetres, entre Tortosa i Tarragona; plegats publiquen també diversos treballs sobre microtelefonía i sobre la transmissió d'imatges per telèfon^{2,4,10}. Seguint amb el que explica Giné⁵: “Ambos amigos perseveran en los estudios de Física, y sus interesantes trabajos figuran en la *Crónica científica* que publicaban en Barcelona los editores Roig y Torres. Entre estos artículos, son notables los que se ocupan de la micro-telefonía. Ferrán y Pauli son los autores de la teoría del micro-teléfono, –por más que el inglés Monro la haya publicado después como original–, hoy día generalmente adoptada. El primer ensayo



FIGURA 1. Innocent Paulí i Galceran (1854-1921)

á gran distancia del teléfono, hecho en España, se debió á Ferrán y Pauli y tuvo lugar en Enero del 78, entre Tarragona y Tortosa”. En la mateixa línia, Candela⁸ escriu: “[Paulí] en colaboración con el Dr. Ferran es autor de la teoría del micrófono que por abandono de nuestra patria ciencia lleva el nombre de Munro que la publicó año y medio más tarde que nuestros célebres compatriotas. Asimismo y en colaboración también con el Dr. Ferran, es autor de otra teoría del telectroscopio para transmitir á distancia las imágenes coloreadas que por falta de recursos materiales no han podido poner en práctica sus autores”.

Giné explica⁵: “En 1879, la que podríamos llamar *pequeña facultad de Ciencias naturales de Tortosa*, es decir, Pauli y Ferrán, se decide á dirigir sus estudios en el sentido de la Microbiología” (Giné i Partagàs, metge i professor de Jaume Ferran, va introduir aquesta idea, “petita facultat de Ciències naturals de Tortosa”, que, tot i que podria semblar agosarada, reflectia una situació força peculiar en un espai on la ciència no era justament una tradició¹¹). Així, Ferran, gràcies a la seva relació amb Landerer, comença a emprar el microscopi i coneix els treballs de Claude Bernard i de Louis Pasteur. Munta, llavors, un petit laboratori a casa seva (a l'inici, l'instrumental bàsic per a la recerca es fonamenta en un bon microscopi que Landerer els presta i en una sèrie de recipients per a desenvolupar els cultius bacterians en condicions adients¹¹), on aïlla i cultiva diversos microorganismes. Ferran enco-

mana a Paulí aquesta afició per la bacteriologia i llavors Paulí es matricula, per primera vegada, per estudiar medicina.

El 1884 es declara una epidèmia de còlera a Marsella i Toló (França) i l'Ajuntament envia una comissió mèdica per estudiar-la; Jaume Ferran en forma part i Innocent Paulí l'acompanya⁵. Allà, s'instal·len a l'hospital Pharo, visiten malalts de còlera, fan necròpsies i aprenen a identificar i a cultivar el vibrió, seguint el que feia pocs mesos havia descrit Koch ("Ferrán y Pauli no desperdician el tiempo: aquél cultiva el microbio en caldos y gelatinas; analiza, con el microscopio, el aire de las salas del hospital Pharo y toma cuenta y razón de las cualidades físicas y composición química de las aguas de Marsella. En tanto, Pauli se ocupa en el estudio espectroscópico de la sangre de los coléricos, examina con el polarímetro las deyecciones é inventa nuevos medios de cultivo"⁵). Quan tornen, porten cultius de vibrió colèric —que segons alguns autors amaguen en una capsula de llumins o en una capellera—; han de passar vuit dies fent quarantena a Portbou i són sotmesos a fumigacions. Tot i això, els cultius es conserven; queda així demostrada la inutilitat de les mesures que s'aplicaven per a impedir-ne la seva propagació^{4,13}.

De nou a Tortosa, segueixen estudiant el vibrió colèric. Fan estudis en conills i en gossos i, finalment, descobreixen el cicle complet del microbi. Ferran descobreix que la inoculació subcutània de cultius purs d'aquest vibrió en brou cultivat a 37 °C produeix immunitat en els conills porquins, el quals resisteixen la inoculació de vibrions virulents, mentre que els no immunitzats moren: la via d'inoculació és la clau. El teixit cel·lular subcutani no és adequat per al desenvolupament del vibrió: si s'inocula per via subcutània, l'organisme s'acostuma a la seva presència i, quan el vibrió ingressa després per via digestiva, no es desenvolupa la malaltia⁴. Ferran prova aquesta vacuna, la primera bacteriana usada en humans en ell mateix: s'inocula un centímetre cúbic de cultiu sota la pell de l'abdomen. També vacuna en Paulí (Segons Giné⁵: "Pauli carga una lanceta con virus colérico é inocula á Ferrán. Ferrán inocula a Pauli. Ambos resultan inofensivamente inoculados de cólera; però no se dan por satisfechos, y recíprocamente, cinco días después, con la jeringa de Pravatz, se inyectan, en la región posterior de cada brazo, cuatro gotas de cultivo. Dolor de la inyección y nada más: ni malestar general, ni insomnio, ni fiebre ni nada"). S'està acabant l'any 1884 i "Ferrán y Pauli se practican otras inoculaciones de comprobación. Mezcladas con agua, ingieren una ó más gotas de cultivo. Siempre salen ilesos"⁵.

És interessant la narració que fa Landerer d'aquests descobriments¹⁴: "Las conquistas se suceden una tras otra; el terrible microbio se domestica en sus manos [*les de Ferran*], y al fin llega al coronamiento de la obra, á adquirir la certidumbre de que domina el ciclo completo del temido organismo, la atenuacion de su actividad pato-

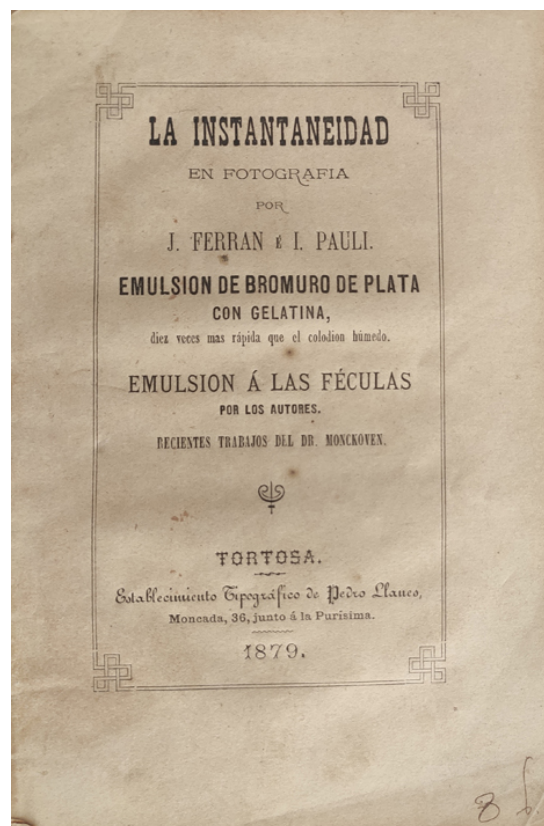


FIGURA 2. *La instantaneidad en fotografia*, obra de Jaume Ferran i Innocent Paulí, publicada l'any 1879 a Tortosa¹²

genética y la inmunidad que, respecto de nuevas inoculaciones de cultivo, contraen los seres vivos previamente inoculados. Entónces es cuando se decide á inocularse, y él y su compañero don Inocente Pauli, que tanto ha contribuido con su perspicuidad y con sus luces á hacerle la labor menos ingrata, *se inoculan del cólera*, sufren un remedo de la enfermedad en su forma más benigna, y, por consiguiente, *resisten*; nuevas inoculaciones apenas les producen efecto, y queda demostrado en círculo, estrecho, es verdad, pero tangible, que el árbol de la teoría, cultivado con tanto trabajo de estudio, de tiempo y de dinero, daba sazonado fruto, el fruto práctico suspirado. Posteriormente nuevas experiencias han venido á confirmar de una manera brillante aquel resultado⁷.

Ferran notifica els resultats dels seus estudis, entre d'altres, a l'Ajuntament de Barcelona, on presenta una memòria que, a petició de l'Ajuntament, és avaluada per la Reial Acadèmia de Medicina de Barcelona. El 16 de març de 1885, la Reial Acadèmia emet les conclusions del seu dictamen¹⁵, que és favorable i que, en els punts 14 i 15, diu: "14ª Que, ensayados estos mismos experimentos en el hombre, pero á menor dosis, el hecho de preservación es tan evidente como en los animales. 15ª Que estas deducciones, respecto á profilaxis, hacen concebir la esperanza de que se ha encontrado el medio de evitar el cólera, pero no puede esto afirmarse sin que pase por la

prueba de una epidemia”. Al mateix dictamen¹⁵, l'Acadèmia nomena Ferran “socio corresponsal, ya que por residir fuera de Barcelona, no puede serlo de número; y que se le haga entrega de una medalla de oro con dedicatòria personal [...]”. També fa constar¹⁵: “Que, dada la imposibilidad de nombrar socio corresponsal de la Academia, por no reunir las condiciones reglamentarias, al colaborador en estos descubrimientos, Sr. Pauli, le manifieste la corporación su sentimiento por no poder hacerlo así, como también la estima en que tiene la Academia su valiosa é inteligente cooperación”. Així, Paulí, en no tenir titulació universitària, no va poder rebre el mateix reconeixement que Ferran pel descobriment de la vacuna. Un mes després es llegeix una nota del propi Ferran a l'Acadèmia de Ciències de París on exposa els resultats de les seves investigacions¹³. Quan el 1907, l'Acadèmia de Ciències de París concedeix a Jaume Ferran el premi Bréant pel descobriment de la vacuna contra el còlera⁴, no es fa cap referència a Innocent Paulí¹⁰.

Poc després del descobriment de la vacuna es declara una epidèmia de còlera a les comarques valencianes i Ferran i Paulí són requerits per anar-hi; es comença a aplicar allà el vaccí. Tot i els bons resultats que obtenen i la quantitat de defensors de la vacuna, la campanya té també molts detractors, entre els quals, sorprenentment, hi ha Santiago Ramón y Cajal^{2-4,10}. Leopoldo Murga en fa una detallada descripció en la memòria presentada a la Diputació Provincial de Sevilla, que porta per títol *La verdad de la inoculación anticolérica del Dr. Ferrán en relación con la epidemia colérica en Valencia*, publicada el 1885, i en la qual es mostra a favor de la vacunació⁷. Rafael Tuñón de Lara, comissionat per l'Ajuntament de Sevilla, es mostra com a detractor de la vacunació i així ho exposa, també àmpliament, en l'informe que presenta¹⁶. Posteriorment, han estat molts els autors que han analitzat el que succeí llavors¹⁷.

L'any 1886 Ferran proposa a l'Ajuntament de Barcelona la creació d'un institut de vacunació (antiràbica, en un principi). L'Ajuntament accepta i es crea el Laboratori Microbiològic Municipal de Barcelona, del que Ferran és nomenat director¹⁸. Innocent Paulí l'ajuda a muntar-lo i entra a treballar-hi com auxiliar químic, tot i que amb sou i consideració de metge. Paulí comença llavors a donar cursos de bacteriologia, els primers que es donaren a Barcelona i a Espanya. Dona cursos a l'Academia Médico-Farmacéutica, on és, a més, un conferenciant assidu^{2,3,10}.

Paulí, però, segueix actiu en el camp de l'electricitat. Així, el 1888, durant l'Exposició Universal de Barcelona, forma part del jurat de l'Exposició a l'*Agrupación 12ª*, que correspon a la secció única de l'electricitat; també participa, com a ponent expert en microbiologia, al *Congreso de Ciencias Médicas de Barcelona*, que té lloc amb motiu de l'Exposició².

L'any 1890, com hem comentat abans, l'amistat entre Paulí i Ferran es trenca. La majoria del personal del Laboratori no comparteix els mètodes de Ferran sobre la vacu-

nació antiràbica i tampoc la manera com s'està duent a terme la investigació de la vacuna antidifèrica; a més, es produeixen diverses morts per aquesta darrera vacuna i alguns casos de ràbia paralítica després de la vacunació antiràbica pel mètode anomenat “supraintensiu”. Es genera una gran polèmica i es crea una comissió⁴. L'Ajuntament de Barcelona reorganitza el Cos Mèdic Municipal i Paulí s'incorpora a l'Institut Pràctic d'Higiene, dirigit per Lluís Comenge; es matricula llavors, per segona vegada, de primer curs de Medicina^{2,3,10}.

Paulí segueix treballant com a bacteriòleg i dona cursos de microbiologia. El 1894 comença a treballar a l'Hospital dels Nens Pobres de Barcelona, on dirigeix el laboratori microbiològic, creat per combatre la diftèria amb seroteràpia. Per altra banda, Paulí, que mai no ha estat deslligat de la fotografia, fabrica unes plaques fotogràfiques de gelatinobromur de plata, anomenades *La Electra*^{2,19}.

Però el 1896, l'Ajuntament de Barcelona prescindeix de la seva plaça a l'Institut Pràctic d'Higiene, on Paulí ha millorat els sistemes de desinfecció. Aquell any comença definitivament la carrera de Medicina i obté la llicenciatura el 1900. Des d'aquest moment, es dedica a la medicina i a donar conferències i cursos de química, fotografia i bacteriologia. També té una intensa activitat com a fotògraf, individualment o conjuntament amb el fotògraf Lluís Bartrina, amb qui publica gran quantitat de vistes estereoscòpiques; també presideix la societat Foment Fotogràfic de Catalunya. El 1906, Innocent Paulí participa al Primer Congrés Internacional de la Llengua Catalana^{2,3,10}.

Els últims anys de la seva carrera professional els dedica a una disciplina que havia conreat de jove, l'anàlisi química. El 1916 és ingressat al sanatori Nova Betlem, que havia fundat Joan Giné i Partagàs, afectat per una demència. Innocent Paulí mor el 9 de desembre de 1921 a causa d'una hemorràgia cerebral¹⁰.

Candela, l'any 1885, quan Paulí tot just tenia 30 anys, escrivia⁸: “Si en dia no lejano la civilización actual ó la posteridad, levanta algún monumento á la indisputable gloria del doctor Ferran, será á todas luces injusta, si junto á la majestuosa figura del inventor de la inoculación anti colérica, no coloca la no menos digna y simpática de su infatigable colaborador el doctor Paulí”. Malauradament, sembla que aquesta injustícia que presagiava, es va complir i Paulí no va poder gaudir –ni gaudeix a hores d'ara– del reconeixement que li corresponia.

La Janira paulii

Josep Joaquim Landerer i Climent, nascut a València l'any 1841, es casà amb Dolores de Córdoba i Valverde, veïna de Tortosa. Per aquest motiu, passà llargues temporades a Tortosa, a casa dels seus sogres. Landerer, crític amb l'estat de la ciència al nostre país i amb com s'ensenyava, propugnava la formació autodidacta. Innocent Paulí i Jaume Ferran freqüentaven la casa de Landerer i rebien els seus con-

sells. Paulí era veí de Landerer –qui segurament havia descobert des que Paulí era molt jovenet les seves qualitats i intel·ligència– i Jaume Ferran s'havia instal·lat a Tortosa l'any 1874, ja com a metge amb un consultori d'Oftalmologia i Electrologia.

Sembla que Paulí es convertí en el deixeble més avançat de Landerer, l'ajudava en les seves investigacions i l'acompanyava quan anava d'excursió cercant fòssils, també li fabricava instruments que feia servir en les seves investigacions^{2,3}.

Landerer apreciava molt Paulí i així ho feia constar quan en algun dels seus escrits l'esmentava. Una mostra del seu reconeixement quedà patent quan batejà un fòssil en honor seu.

L'any 1872, Landerer va publicar *Monografía paleontológica del piso áptico de Tortosa, Chert, y Benifazá*¹, un dels primers treballs realitzats i publicats sobre aquest tema (diu Landerer: “El estudio paleontológico de esta región del continente puede decirse que principia ahora [...] la descripción del áptico de Tortosa, Chert, y Benifazá, que he llevado á termino por mi parte, es la primera que hasta ahora sale á luz acerca de estas tres localidades”¹). En aquesta monografia inclou el gènere *Janira*, que en aquesta zona, segons Landerer, està representat per dues espècies, una de nova i una altra ja descrita. Aquesta darrera és la *Janira morrisi*, que ha recollit a Tortosa i que també es troba a Suïssa i a les províncies de Castelló i Terol. L'altra és una espècie nova, que ha trobat a Tortosa i que descriu amb detall, comparant-la amb l'anterior i que anomena *Janira paulii*¹ (Figura 3).

La descripció que Landerer fa de la *Janira paulii* acaba amb aquestes paraules¹: “Ha sido recogida en el áptico superior de Tortosa por mi aventajado discípulo D. Inocente Pauli, de quien me he hecho acompañar en las excursiones que he verificado para hacer los estudios geológicos y paleontológicos de la localidad. Se la dedico en recompensa de su aplicacion y de su decidida afición á las ciencias físicas y naturales”. La descripció s'acompanya de tres dibuixos, inclosos en una làmina (Figura 4). Quan Landerer li dedica, Paulí té només 17 anys.

L'any 1885, Leopold Murga ho explicava⁷: “[...] Landerer, el que se complace llamándole su discípulo predilecto y querido, dándole apropiado testimonio de su cariño, dedicándole un fósil (Janira Pauli) para perpetuar su nombre. Esta especie no era conocida hasta entonces, y fué hallada por el mismo Sr. Pauli, con ocasión de sus estudios prácticos de geología”, i també ho feia Candela⁸: “[Pauli] Con Landerer estudió la física, la química, la historia natural, la astronomía, la geología, y la paleontología, llegando á cautivarle tanto su vocación y sus aptitudes para esta clase de conocimientos, que no se oculta su maestro en llamarle su discípulo más querido; habiéndole dado buen testimonio de ello con el hecho de haberle dedicado un fósil (*Janira Pauli*) con objeto de perpetuar su nombre.

JANIRA PAULII.—J. J. Landerer.

Lam. VII, fig. 49, 50 y 51.

Longitud—15 milímetros.
Latitud—13.

Concha auriculada, inequivalva, poco inequilatera, formada de una valva inferior muy convexa, y de una valva superior cóncava; ornadas ambas de costillas radiales dispuestas de este modo. En la valva mayor seis muy salientes, equidistantes, existiendo en todos los espacios intermedios otra mucho menor central, y dos laterales mas pequeñas todavía, situadas una á cada lado, y que acompañan á las mayores en casi toda su longitud. En el espacio central hay además otras dos arrugas muy débiles situadas una á cada extremo; en los dos espacios contiguos son apenas visibles á la lente. El espacio comprendido entre el borde bucal y la última costilla carece de arrugas intermedias; el de la region anal lleva una sola arruga obtusa. Sobre la valva superior seis costillas en correspondencia con las de la otra valva, pero menos protuberantes; la segunda, empezando por el lado bucal, no aparente, la tercera provista de una hendidura longitudinal, las tres restantes aplanadas, y todas separadas por un espacio provisto de arrugas mas pequeñas que se pierden al llegar al fondo de la concavidad. Las dos valvas están además ornadas en toda su superficie con líneas finas de crecimiento, regulares, sinuosas, equidistantes, separadas en la inferior sobre todo en la máxima convexidad, apretadas en la superior. Aurícula del lado bucal mas corta que la anal, y arqueada en semicírculo. Corchete de la valva mayor francamente inclinado hacia la region bucal.

— 45 —

Por su ornamentacion, esta bellísima especie se acerca á la *J. Morrisi* Pict. y Ren., distinguiéndose empero por la forma y dimensiones de las aurículas, por la inclinacion del corchete, y hasta por su pequeña talla, pues entre los ejemplares que poseo hay alguno en que las líneas de crecimiento próximas al borde están muy apretadas, lo cual indica haber llegado á la edad adulta. Ha sido recogida en el áptico superior de Tortosa por mi aventajado discípulo D. Inocente Pauli, de quien me he hecho acompañar en las excursiones que he verificado para hacer los estudios geológicos y paleontológicos de la localidad. Se la dedico en recompensa de su aplicacion y de su decidida afición á las ciencias físicas y naturales.

Explicacion de las figuras.

49. Concha aumentada un poco mas de dos veces del tamaño natural, vista por debajo.
50. La misma, vista por encima.
51. La misma, vista de lado. De mi coleccion.

FIGURA 3. Primera descripció de la *Janira paulii*, recollida per Innocent Paulí i descrita per J. J. Landerer a *Monografía paleontológica del piso áptico de Tortosa, Chert, y Benifazá*. Landerer li donà aquest nom com a reconeixement a Paulí¹

Esta especie nueva fué recogida con otras por el mismo Paulí cuando para sus prácticas de geología estudiaba con el Sr. Landerer”.

Posteriorment, la *Janira paulii* Landerer es coneixerà com *Neithea paulii* Landerer. Pasqual Medall, el 1936, parla de *Neithea pauli* a la pàgina 104 de *Notes geològiques sobre una part de la regió valenciana*²⁰ i diu que “en unes marges blavoses davant de la font de Las Canales es recullen en abundància”. Amb aquest nom es troba l'any 1937 al *Catàleg de les espècies fòssils noves del cretàcic de Catalunya i d'altres regions*²¹, publicat per Bataller. Aquest mateix autor publica el 1949 *Sinopsis de las especies nuevas del*

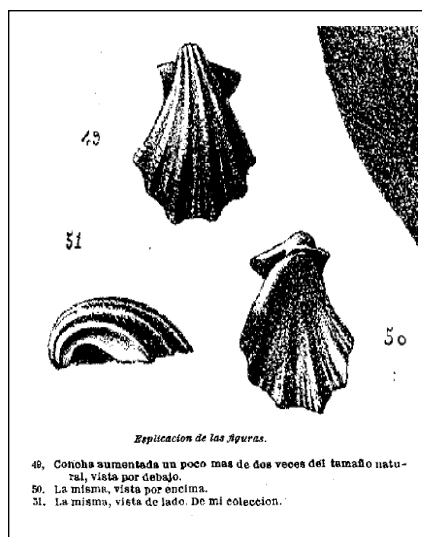


FIGURA 4. Figures incloses a la làmina VII de la *Monografía paleontológica del piso áptico de Tortosa, Chert, y Benifazá*, publicada per J. J. Landerer l'any 1872. Corresponen a la primera descripció de la *Janira paulii*

*Cretácico de España*²²; a les pàgines 154 i 155 la descriu i n'inclou tres dibuixos: "Concha inequivalva, valva mayor con seis costillas muy salientes en los intermedios una central menor y otras dos laterales mucho menores; en el espacio central hay dos arrugas muy débiles; entre el borde bucal y la última costilla no hay arrugas; valva menor con ornamentación atenuada. Aurícula bucal más corta que la anal y arqueada, nates de la valva mayor inclinado hacia la región bucal". Inclou els diferents sinònims: *Janira paulii*, *Pecten (Janira) paulii* i *Neitheia paulii*, i diu que s'ha trobat a Tortosa i en indrets de Castelló i Alacant.

Una revisió recent dels fòssils descrits per Landerer el 1872, publicada el 2021²³, senyala que a hores d'ara caldria estudiar de nou l'exemplar de Landerer, extraviat actualment, i que es tracta d'una espècie que, tot i que es menciona, ha estat insuficientment descrita per a poder-la identificar. Una indicació similar s'inclou en una revisió de la subfamília *Neitheinae* publicada per l'Institut Royal des Sciences Naturelles de Belgique l'any 1973²⁴.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Landerer JJ. Monografía paleontológica del piso áptico de Tortosa, Chert, y Benifazá. Madrid: en casa de don Carlos Bailly-Bailliere; París: chez Émile Mellier; 1872. p. 44-5. Làmina 7 (figures 49, 50 i 51).
- Tió i Sauleda S. Ferran i Paulí: *La instantaneidad en fotografía*. Quaderns d'Història de l'Enginyeria. 2007;8:51-269.
- Tió i Sauleda S. Innocent Paulí i Galceran. Una figura polifacètica (1854-1921). Manresa: Arxiu Històric de les Ciències de la Salut. Col·legi Oficial de Metges de Barcelona; 2012.
- Guardiola E, Baños JE. Eponímia mèdica catalana. El vacci de Ferran. *Annals de Medicina*. 1999;82(6):361-3.
- Giné y Partagás J. El médico Jaime Ferran y Clúa. A: Ferran. *La Independencia Médica, Revista de Ciencias Médicas, Gaceta Médica Catalana, Archivos de Terapéutica*. Barcelona: Tipografía la Academia, de Evaristo Ullastres; 1885. p. 3-18.
- Plá y Rave E. Crónica científica. *Revista de España*. 1877;5(56):420-32.
- Murga L. La verdad de la inoculación anticolérica del Dr. Ferrán en relación con la epidemia cólica en Valencia. Sevilla: Imp. y Lit de José M.^a Ariza; 1885.
- Candela M. Dr. Inocente Paulí y Garcerá. Colaborador del Dr. Ferran. *Ilustración Artística*. 1885;4(171):187, 192.
- Paulí I. Divisibilidad práctica de la luz eléctrica. Sistema Molera y Cebrian. Dictámen de I. Paulí. Barcelona: Establecimiento tipográfico de L. Domenech; 1879.
- Tió i Sauleda S. Innocent Paulí i Galceran. Galeria de Metges Catalans. <https://www.galeriametges.cat/galeria-fitxa.php?icod=FFF>. Accés el 24 de març de 2023.
- Fabregat Llangostera J. J. J. Landerer, Jaume Ferran i Innocent Paulí: la Facultat de Ciències de Tortosa (1867-1887). *Quaderns de l'Ebre*. 2016;5:41-50.
- Ferran J, Paulí I. La instantaneidad en fotografía. Emulsión de bromuro de plata con gelatina, diez veces mas rápida que el colodion húmedo. Emulsión á las féculas por los autores. Recientes trabajos del Dr. Monckoven. Tortosa: Establecimiento Tipográfico de Pedro Llanes; 1879.
- Báguena Cervellera MJ. Jaume Ferran i Clúa. La primera vacuna bacteriana. A: Plana i Castellví JA, dir. *Ciència i tècnica als països catalans: una aproximació biogràfica*. Vol 2. Barcelona: Fundació Catalana per a la Recerca; 1995. p. 651-79.
- Landerer JJ. El doctor D. Jaime Ferrán. *La Ilustración Española y Americana*. 1885;29(20):322-3.
- Carreras y Aragó L, Giné y Partagás J, Bertrán y Rubio E, Roig y Bofill E, Soler y Buscallá J, Rodríguez Méndez R. Conclusiones del dictamen emitido por la Real Academia de Medicina y Cirujía de Barcelona acerca de los trabajos de D. Jaime Ferrán y Clúa sobre el cólera. Votado y aprobado en sesión del día 16 de marzo de 1885. A: Ferran. *La Independencia Médica, Revista de Ciencias Médicas, Gaceta Médica Catalana, Archivos de Terapéutica*. Barcelona: Tipografía la Academia, de Evaristo Ullastres; 1885. p. 19-23.
- Tuñón de Lara R. El cólera y la vacunación anticolérica: informe presentado al Excmo. Ayuntamiento de Sevilla por el Dr. D. Rafael Tuñón de Lara comisionado por dicha corporación para el estudio de la epidemia y procedimiento profiláctico del Dr. Ferrán. Sevilla: Imp. de E. Rasco; 1885.
- Bernal E, Bonilla I. Los problemas sociocientíficos de la vacunación anticolérica en Sevilla (1885); los informes de Rafael Tuñón y Leopoldo Murga. *Dynamis: Acta Hispanica ad Medicinae Scientiarumque Historiam Illustrandam*. 1989;9:167-84.
- Casas i Duran F. Història del Laboratori Municipal de Barcelona. Introducció a un centenari (1889-1987). Barcelona: Els llibres de la Frontera; 1988. p. 20-49.
- Calbet i Camarasa JM, Montaña i Buchaca D. Metges i farmacèutics catalanistes (1880-1906). Valls: Cossentània Edicions; 2001. p. 125.
- Medall Benages P. Notes geològiques sobre una part de la regió valenciana. *Butlletí de la Institució Catalana d'Història Natural*. 1936;36:97-106.
- Bataller JR. Catàleg de les espècies fòssils noves del cretàcic de Catalunya i d'altres regions. *Arxius de l'Escola Superior d'Agricultura*. 1937;3:581-619.
- Bataller JR. Sinopsis de las especies nuevas del Cretácico de España. *Anales de la Escuela de Peritos Agrícolas y de Especialidades Agropecuarias y de los Servicios Técnicos de Agricultura*. 1949;8:4-148.
- Calzada S, Carrasco JF, Corbacho J, Morrison S. Revisión de los fósiles descritos por Landerer (1872). *Moluscos cretácicos*. Batalleria (Barcelona): *Revista de Paleontología*. 2021;28:5-15.
- Dohnt AV. Systematic revision of the subfamily *Neitheinae* (*Pectinidae*, *Bivalvia*, *Mollusca*) of the European Cretaceous. *Mémoire N. 176*. Institut Royal des Sciences Naturelles de Belgique. Brussel-les: Imprimerie Hayez; 1973. p. 74.

Recerca observacional i assaigs aleatoritzats: dues orientacions de la ciència mèdica

Jan P. Vandenbroucke

Traducció de Gaietà Permanyer Miralda i Joan M. V. Pons de l'article: Vandenbroucke JP. Observational research, randomised trials, and two views of medical science. *PLoS Medicine*. 2008;5(3):e67.

Nota: Per qüestions d'espai no es reproduïx la bibliografia de l'article original; es pot consultar en el següent enllaç: <https://journals.plos.org/plosmedicine/article?id=10.1371/journal.pmed.0050067>

A la ciència mèdica hi ha dues orientacions que sembla que en les recents dècades s'hagin allunyat cada cop més l'una de l'altra. Una orientació és la dels investigadors mèdics a qui engresquen els descobriments i les explicacions de les causes de malaltia. Els descobriments s'esdevenen quan, sobtadament, les coses es veuen sota una llum nova: el curs inesperat d'una malaltia en un pacient, els resultats estranys d'un experiment de laboratori, un subgrup peculiar en l'anàlisi de les dades o algun tipus de juxtaposició entre treballs de la literatura. Els investigadors aleshores s'entusiasmen amb la idea i proven de trobar dades —preferentment dades ja existents— que permetin veure si “allà hi ha alguna cosa”. Tan aviat com hi ha un indicatiu de confirmació, s'envia a publicar un treball. La següent onada d'investigadors intenta comprovar immediatament aquesta idea utilitzant les seves dades pròpies o els seus experiments de laboratori, en els quals tenen confiança. Miraran diferents grups de persones malaltes, variaran la definició de les exposicions, prendran en consideració els biaixos i la confusió potencials, o modificaran les condicions de laboratori, intentant explicar per què es manté la nova idea... o per què és clarament errònia. A la vegada, enviaran ràpidament a publicar els seus resultats. Aquests primers intercanvis poden portar a una sòlida confirmació o a una rotunda negació. Si no és aquest el cas, calen nous estudis per fer que la controvèrsia arribi a la seva solució.

L'altra orientació és la dels investigadors mèdics que tenen com a objectiu organitzar estudis per avaluar si el curs del malalt realment millora amb els nous tractaments o mètodes diagnòstics que tan magnífics semblaven de bell antuvi. La branca més desenvolupada de la recerca avaliativa són els assaigs clínics aleatoritzats del tractament farmacològic. Una condició principal de la credibilitat d'aquests assaigs és la planificació prèvia completa de cada un dels seus aspectes i, fins i tot actualment, el regis-

tre i documentació anticipats de tot allò que ha estat planificat. Cal no modificar aquesta planificació anticipada, per molt que algun camí col·lateral sembli prometedor, perquè aleshores la credibilitat dels resultats s'ensorra immediatament.

Què pensen l'una de l'altra?

Des del punt de vista de l'investigador avaluatiu, el mètode de descobriment i explicació està esbiaixat de manera perillosa: els clínics presenten sèries de casos caigudes del cel, els epidemiòlegs fan anàlisis múltiples de dades reals recollides amb propòsits completament diferents, els científics bàsics repeteixen els experiments de laboratori amb infinites noves variacions, canviant contínuament les hipòtesis i els experiments... fins que alguna cosa encaixa. I tots aquests investigadors somien sempre en explicacions perfectes. Això condueix a “entusiasmes” o “terrors” en la premsa popular i a repeticions innecessàries de recerques que sobrecarreguen la despesa pública.

D'altra banda, el tipus d'investigador dedicat al descobriment (com és el cas de l'investigador en ciència bàsica) està convençut que, de fet, un èmfasi excessiu en l'avaluació limita el progrés de la ciència, precisament perquè tot hi està programat per endavant. Per al descobriment necessiteu sort i punts de vista parcials. Cal que llegiu la literatura de manera obliqua per tal d'examinar les dades dels altres i també les vostres, veient-les sota una llum diferent. Per als descobridors, l'avaluació és sobretot una forma de “control de qualitat” que la societat necessita per obtenir el reembossament financer per part d'un tercer. Finalment, els nombres no són explicacions, no donen una visió sobre la qual podeu construir l'esglau següent del vostre raonament o la vostra següent recerca.

Coexistència en la ment d'un individu?

Sí, aquestes dues orientacions de la ciència mèdica poden existir simultàniament en la ment d'una sola persona. És possible que, en les darreres dècades, jo hagi fet una contribució al descobriment de l'etiologia d'una malaltia: la

detecció de la interacció entre el factor V de Leiden¹ i els anticonceptius orals en la producció de trombosi venosa. Les dones joves portadores de la mutació del factor V de Leiden (aproximadament el 5% de la població d'ascendència europea) i que prenen anticonceptius orals tenen un risc molt més alt de trombosi venosa que les dones amb un sol d'aquests factors (Taula 1).

Aquesta troballa no va ser planificada anticipadament. Inicialment, el nostre estudi aspirava a quantificar els factors de risc coneguts de tromboembolisme venós, bioquímics i genètics. La mutació del factor V de Leiden, un factor de risc de trombosi venosa nou, en part va ser descobert a partir de dades de l'estudi. Després que la mutació quedés establerta, vàrem examinar novament les dades. Vàrem trobar que en la població d'estudi hi havia algunes persones homozigotes per a la mutació. Amb sorpresa nostra, gairebé totes eren dones joves que prenen anticonceptius orals. Ens va semblar que això podia ser l'inici d'una explicació de per què els anticonceptius orals causen trombosi venosa i vàrem analitzar la interacció amb el factor V de Leiden en dones homozigotes i en heterozigotes. I, certament, els resultats varen aportar llum en la qüestió de per què les hormones exògenes produeixen trombosi venosa.

No obstant, sempre que sospito que una comunicació feta a partir d'un assaig clínic aleatoritzat s'ha desviat del camí de la planificació anticipada completa, per exemple, escurçant el seguiment o destacant algun subgrup, puc ser dels primers a cridar "alerta!". Donat que les dues orientacions de la recerca mèdica porten a actituds mentals completament diferents sobre els subgrups i l'exploració de noves troballes en les dades, jo les ensenyo totes dues als investigadors joves i en promoc l'ús.

Jerarquies diferents per a problemes diferents

Sota aquestes diferències d'orientació hi ha diferències en la jerarquia dels dissenys d'investigació que s'apliquen a diferents problemes. Des dels anys 1980 s'ha conegut bé, amb diferents aparences i sota noms variats, una jerarquia de la "fortalesa" dels diferents dissenys d'investigació, amb

l'assaig aleatoritzat al capdamunt i l'anecdòtic cas clínic en una sospitosa posició final. A la Taula 2 es mostra una formulació típica. He qualificat aquesta jerarquia anomenant-la jerarquia de dissenys d'estudis dels "efectes buscats del tractament"; és a dir, els efectes beneficiosos que s'espera obtenir al començament d'un estudi.

TAULA 2. Jerarquia dels dissenys d'estudis dels efectes buscats del tractament

1.	Assaigs clínics aleatoritzats
2.	Estudis prospectius de seguiment
3.	Estudis retrospectius de seguiment
4.	Estudis de casos i controls
5.	Comunicacions anecdòtiques: casos clínics i sèries

La jerarquia oposada esglaona els dissenys d'estudis en l'ordre en què aporten la major oportunitat de descobrir i estudiar noves explicacions. Es mostra a la Taula 3. En aquesta segona jerarquia, les entrades són gairebé les mateixes però el seu ordre hi és invertit. La primera entrada està una mica ampliada, per tal com les comunicacions anecdòtiques que porten a noves idees no inclouen només descripcions de casos clínics, sinó que poden tenir altres fonts, per exemple, dades i literatura. Qualsevol clínic o investigador de laboratori reconeixerà que és així com es fan els nous descobriments. Observacions inhabituals en pacients, dades d'estudi o de la literatura susciten una nova idea i és només després quan els dissenys analítics entren en joc.

TAULA 3. Jerarquia dels dissenys d'estudis per a descobriment i explicació

1.	Comunicacions anecdòtiques: casos clínics i sèries, troballes en les dades, literatura
2.	Estudis de casos i controls
3.	Estudis retrospectius de seguiment
4.	Estudis prospectius de seguiment
5.	Assaigs clínics aleatoritzats

TAULA 1. Anàlisi de l'ús d'anticonceptius orals, presència de l'al·lel del factor V de Leiden i risc de tromboembolisme venós

Factor V de Leiden	Anticonceptius orals	Nombre de pacients	Nombre de controls	Quocient de possibilitats (odds ratio [OR]) (arrodonit)
Sí	Sí	25	2	35
Sí	No	10	4	7
No	Sí	84	63	4
No	No	36	100	1 (grup de referència)

Una juxtaposició de les jerarquies

En ambdues jerarquies hi ha amplis buits de credibilitat i utilitat entre els diferents nivells. Per a l'avaluació dels efectes buscats amb la terapèutica, l'assaig clínic aleatoritzat és preeminent, seguit a força distància per tots els dissenys observacionals. Els estudis observacionals dels efectes que persegueixen els tractaments pateixen problemes gairebé intractables de “confusió per la indicació”. Només molt rarament, per exemple quan els efectes siguin espectaculars, creurem que descripcions o sèries de casos representen una evidència per al tractament.

Pel que fa als descobriments, les descripcions originals de casos, les observacions del laboratori, l'anàlisi de dades o la juxtaposició d'idees en la literatura poden ser tan convincents que valguin per si mateixes. No obstant, en la majoria de casos necessitem altres estudis per veure si l'observació es manté. Els dissenys que els investigadors prefereixen són els estudis de casos i controls o, potser, els estudis retrospectius de seguiment, perquè aquests dissenys donaran la resposta més ràpida amb menys esforç i no caldrà buscar més evidència. Si realment és possible, els investigadors utilitzaran dades ja existents. Un estudi de seguiment realment prospectiu (és a dir, que representi una nova recollida de dades i l'inici del seguiment després de la formulació d'una hipòtesi específica) representa una iniciativa de tal magnitud per a l'estudi de les causes de malaltia que els investigadors només comencen aquests estudis quan són realment necessaris per a confirmar o refutar coses importants. Els assaigs clínics aleatoritzats s'utilitzen poques vegades per a investigacions que vulguin detectar o establir causes de malaltia, fonamentalment perquè l'aleatorització és gairebé sempre impossible; però, ben sortosament, la majoria de vegades no és necessària.

Aleatorització: necessària per a investigar efectes previstos, no per al descobriment ni l'explicació

Es pot recapitular breument l'argument de per què l'aleatorització no és, la majoria de vegades, necessària en recerca observacional, ressaltant el contrast entre la investigació dels efectes beneficiosos dels tractaments en contraposició amb la dels seus efectes adversos. Els efectes beneficiosos són els “efectes buscats” del tractament. En la pràctica mèdica diària, la prescripció vindrà guiada pel pronòstic del pacient: a pitjor pronòstic, més tractament. Això condueix a una “confusió per la indicació” sovint intractable. Per tant, per mesurar l'efecte del tractament necessitem una “aleatorització emmascarada”, que trenqui el lligam entre el pronòstic i la prescripció. En canvi, els efectes adversos són “efectes no buscats” del tractament i la majoria són inesperats i imprevisibles, cosa que vol dir que habitualment no s'associen amb les indicacions del

tractament. Per tant, no hi ha cap possibilitat de “confusió per la indicació” i els estudis observacionals poden aportar dades que siguin tan vàlides com les dels assaigs aleatoritzats. Un exemple evident d'un efecte indesitjable inesperat i imprevisible és l'aparició d'un exantema després de l'administració d'ampicil·lina en un pacient que mai no havia pres abans cap derivat o anàleg de la penicil·lina. El metge prescriptor no podia predir aquest esdeveniment. Per tant, les dades de l'atenció rutinària en la pràctica clínica quotidiana poden ser utilitzades per a l'estudi de la freqüència d'aquests exanemes.

Aquesta idea es pot generalitzar així: la majoria de causes potencials de malaltia poden ser considerades com productores d'efectes que són indesitjats, no buscats i inesperats. Això es veu ben clar en les clàssiques històries d'èxit de la recerca epidemiològica; per exemple, abans que es conegués la relació entre el tabac o l'amiant i el càncer de pulmó o el mesotelioma, les persones que s'exposaven a aquests riscos no eren conscients de les conseqüències i aquesta és la raó per la qual els riscos pogueren ser investigats amb estudis observacionals.

Cap xec en blanc per a la recerca observacional

El raonament esmentat no ens hauria de portar a l'acceptació acrítica de qualsevol recerca observacional sobre les causes de malaltia. Un mecanisme mental per guiar el nostre judici sobre noves pretensions de la recerca observacional és situar-la en un “eix del grau d'atzar de l'exposició” (Figura 1).

Vegetarians i mortalitat —————> Efectes genètics

FIGURA 1. Eix del grau d'atzar de l'exposició

En un extrem hi ha la recerca sobre els efectes genètics. Aquesta representa el punt en què la recerca observacional pot ser més propera a l'aleatorització. En l'altre extrem de l'eix hi ha la recerca que, per exemple, contrasta la mortalitat dels vegetarians i els no vegetarians. Aquest contrast és completament lliure d'atzar: els vegetarians tenen perfil social diferent, diferent nivell educatiu, diferent estil de vida i és possible que hagin adquirit l'hàbit perquè són més conscients de la seva salut. Les diferències en (auto) distribució esbiaixaran la comparació i sabem per endavant que aquest biaix serà gairebé intractable en l'anàlisi, perquè no podem conèixer amb prou detall els seus components. Per tant, una avaluació de l'efecte de la dieta vegetariana exigeix estudis aleatoritzats, per exemple, per saber si la dieta vegetariana redueix la pressió arterial.

El major volum de la recerca observacional fluctua sobre algun punt entre aquests extrems. Hi ha vegades en

què un investigador observacional està molt proper del quasi-atzar de les exposicions genètiques, per exemple, quan s'estudien els efectes adversos en grups seleccionats de pacients en què l'efecte advers és imprevisible. Quan es troba davant d'una exposició que no és tan propera a aquest grau d'atzar ideal, és útil que l'investigador es preguntï si es poden enumerar els factors de confusió més importants, si es poden mesurar amb bona precisió i si es poden controlar. Si la resposta a aquestes preguntes és positiva, això portarà a una major credibilitat dels resultats. Si és negativa, com en l'exemple dels vegetarians, no podem donar cap credibilitat als resultats malgrat tots els esforços de correcció estadística dels factors de confusió.

Subgrups i multiplicitat d'anàlisis

Molts científics pensen que els resultats de la recerca observacional són menys creïbles a causa del problema dels subgrups i la multiplicitat d'anàlisis; és a dir, múltiples exàmens de les dades buscant associacions que no figuraven en els objectius inicials de la recollida de dades.

Aquest problema es pot conceptualitzar sobre un "eix de la multiplicitat" (Figura 2). En un extrem hi ha les anàlisis genòmiques, on s'investiguen desenes de milers de polimorfismes d'un sol nucleòtid (SNP en anglès) buscant associacions amb malalties. La probabilitat prèvia que s'obtingui algun borrall d'explicació a partir de qualsevol SNP és minsa, diguem una entre 100.000. A l'altre extrem hi ha els assaigs aleatoritzats sobre una sola malaltia, un únic tractament i un únic resultat. Els assaigs aleatoritzats comparatius comencen a partir d'un equilibri clínic (*equipoise*): les possibilitats (*odds*) prèvies que el tractament que s'assaja sigui útil són 50-50 i la multiplicitat d'anàlisis està estrictament no autoritzada. Així, l'eix de multiplicitat és al mateix temps un eix de suposició prèvia, la suposició prèvia que algun factor serà una explicació causal d'una malaltia o que un tractament funcionarà.

<i>Polimorfismes de nucleòtid únic</i>	<i>Assaigs aleatoritzats</i>
Suposició prèvia:	Suposició prèvia:
1 entre 100.000	50-50
→	

FIGURA 2. Eix de multiplicitat

Una objecció que s'esmenta sovint sobre les anàlisis múltiples en la recerca observacional és que existeixen molts grans conjunts de dades clíniques i epidemiològiques, que molts doctorands analitzen, i això condueix a la "tortura de dades". No obstant, els investigadors no treuen mecànicament una anàlisi rere una altra, sense pensar-hi. Les anàlisis estan guiades per indicis que comporten un raonament, de manera semblant al de l'exemple anterior del factor V de Leiden i els anticonceptius orals. Aquest

exemple també mostra que no "vàrem intentar explicar un subgrup" després de trobar-lo. Moltes persones pensen que els investigadors troben subgrups i aleshores inventen explicacions per a aquesta troballa. És més probable que sigui a l'inrevés i més interessant: la troballa d'una cosa estranya en les dades fa que, sobtadament, l'investigador s'adoni que això podria explicar algun altre fenomen, fora de les dades, que ja era conegut però que mai no havia estat explicat abans.

En la pràctica, els investigadors fluctuen sobre l'eix de la multiplicitat. A vegades són més a prop de la situació de l'SNP, quan volen provar una idea atrevida. Altres vegades són més a prop de la situació de l'assaig aleatoritzat, amb unes possibilitats prèvies de 50-50, o són en una posició *a priori* millor quan exploren una associació ja ben coneguda. Per exemple, un investigador pot buscar els fumadors actius i el càncer de pulmó en dades que no han estat recollides amb aquest propòsit. Els crítics no diran mai: "Heu trobat aquesta associació simplement perquè heu fet anàlisis múltiples". Al contrari, si no es trobés una associació entre ser fumador actiu i càncer de pulmó, el crític podria dubtar de la validesa de les dades.

Les hipòtesis, abans o després de veure les dades?

Molts investigadors tenen la intuïció que les troballes en subgrups que havien estat especificats abans de l'anàlisi de les dades són més creïbles que les que varen aparèixer després de veure-les. En general, és difícil trobar una prova lògica d'aquesta intuïció, perquè sovint, en ciència, les noves idees guanyen credibilitat quan expliquen troballes prèvies que abans no s'entenien.

Pel que fa als assaigs aleatoritzats, aquesta intuïció segueix essent útil. Els grans assaigs clínics es duen a terme després d'anys de deliberació per part de dotzenes d'experts. No és probable que qualsevol idea prèvia important sobre els subgrups en els quals el tractament pogués funcionar millor o pitjor passés per alt. Habitualment, reconèixer aquest fet es tradueix en la inclusió o exclusió d'aquests subgrups en l'assaig. Per tant, és poc probable que un subgrup nou i valuós aparegui en l'anàlisi de les dades. Per tant, el descobriment *post hoc* de subgrups en els assaigs aleatoritzats té una probabilitat prèvia baixa i d'aquí que sigui baixa la credibilitat de les troballes en subgrups.

No obstant, per tal com els estudis observacionals es refereixen a l'etiologia, i les etiologies sovint són múltiples, pot existir evidència prèvia sense que els investigadors o els analistes de dades se n'adonin. Aquest fet és evident quan s'utilitzen dades per a propòsits nous. L'estudi Framingham n'és un exemple arquetípic: havent estat iniciat originalment per investigar uns pocs factors de risc cardiovascular, posteriorment s'ha ramificat en múltiples direccions, des de la malaltia pulmonar crònica fins a la genètica, per a les quals es fa servir una barreja de dades

velles i noves. Quan s'utilitzen dades per a un propòsit diferent, fins i tot quan aquest propòsit es va trobar durant l'anàlisi de les dades, aquestes adquireixen una nova probabilitat prèvia, és a dir, un cos de literatura diferent (fins i tot quan aquesta literatura no formava part del muntatge de l'estudi o l'anàlisi).

La replicació: una solució universal per a la multiplicat i l'anàlisi de subgrups

Les anàlisis de subgrups i les anàlisis múltiples són una part necessària de la recerca observacional; altrament, no es poden fer nous descobriments ni avaluar amb rapidesa els descobriments fets per altres. Tot i això, moltes idees interessants encara tindran una baixa probabilitat prèvia. La solució universal és la replicació. Aquesta ja s'havia defensat per als subgrups trobats en els assaigs aleatoritzats, en els quals la veracitat d'una troballa sorprenent pot quedar molt reforçada si es troben resultats similars de subgrups en els assaigs semblants en una metaanàlisi. En les anàlisis de tot el genoma, que poden presentar els problemes de multiplicitat més greus, els investigadors col·laboren en consorcis per tal de replicar les seves troballes com a requisit previ per a la publicació.

Per a la recerca observacional, la replicació que es necessita no és la simple repetició de més o menys el mateix estudi per obtenir xifres més grans. Quan es posa en dubte la validesa de la recerca observacional, habitualment no és per por d'esdeveniments a l'atzar, sinó per biaix o confusió potencials. Repetir un estudi de la mateixa manera que estudis previs pot replicar els mateixos problemes. Per tant, es necessiten diferents estudis amb dissenys diferents, diferents mètodes de recollida de dades i diferents anàlisis. Això fa que les revisions sistemàtiques dels estudis observacionals siguin més difícils i, al mateix temps, més interessants: és necessari raonar sobre els avantatges i desavantatges dels diferents estudis sota la llum dels potencials biaixos i confusió, i sospesar de quina manera un estudi soluciona les febleses potencials d'un altre.

Repensar la jerarquia de l'evidència

Les idees sobre els subgrups i les possibilitats prèvies de les hipòtesis ens porten a una visió més profunda que l'habitual jerarquia de l'evidència dels dissenys d'estudi, amb l'assaig aleatoritzat a dalt de tot i el cas clínic en el sospitós darrer lloc (Taula 2). Potser aquesta és una jerarquia de possibilitats prèvies. Intuïtivament, ens pot semblar que els assaigs clínics aleatoritzats són el tipus d'estudi més robust perquè els resultats positius d'aquests assaigs resisteixen la prova del temps millor que els d'altres dissenys. No obstant, això podria ser així perquè són els que parteixen de possibilitats prèvies més altes.

La manera en què les possibilitats prèvies poden conformar el nostre punt de vista es pot explicar imaginant un món cap per avall, en el qual els assaigs clínics es posessin

en marxa amb les mateixes possibilitats de veritat que un SNP concret en una anàlisi genòmica, diguem d'1 entre 100.000. De cop i volta, els assaigs clínics semblarien eines llastimosament pobres: gairebé tots els seus resultats positius serien fruits de l'atzar, ja que un de cada vint seria significatiu segons el criteri convencional. En aquest món a l'inrevés, gairebé cap resultat de cap assaig aleatoritzat resistiria la prova del temps. Imagineu també que només es realitzessin estudis observacionals amb possibilitats prèvies de, com a mínim, 50-50. Quan els resultats fossin positius, les seves possibilitats posteriors serien de 80-20 o més. De sobte, els estudis observacionals semblarien molt bons.

En el nostre món real, els assaigs aleatoritzats poden resoldre problemes de "confusió per la indicació" en situacions en les quals no pot fer-ho la recerca observacional. Així i tot, potser ens hem enganyat nosaltres mateixos pel que fa a la seva gran superioritat perquè comencen a partir d'unes possibilitats prèvies molt més altes que les de la majoria de la recerca observacional. En el món de la recerca observacional és freqüent pensar que els estudis prospectius de seguiment són més robustos que els estudis de casos i controls. Sembla que el principal argument és que les troballes dels estudis de casos i controls sovint no són corroborades en estudis futurs. Atès que, freqüentment, els estudis de casos i controls són la primera investigació d'una nova idea, mentre que els estudis prospectius de seguiment només s'engeguen quan hi ha quelcom important que cal confirmar —és a dir, quan les possibilitats prèvies ja són altes—, això pot, altre cop, explicar la diferència en fortalesa aparent.

Síntesi: una diferència de "funció de pèrdua"?

Necessitem les dues jerarquies, tant la de descobriment i explicació com la d'avaluació. Sense nous descobriments que potencialment permetin millor diagnòstic, prevenció o tractament, sobre què fariem assaigs clínics? I a la inversa, com podríem saber que un descobriment és útil si no l'avaluéssim?

Les dues jerarquies satisfan propòsits diferents. Veritablement, a molts investigadors els plau el joc de la multiplicitat d'anàlisis amb baixes possibilitats prèvies de la recerca observacional: el deure dels acadèmics és explorar les hipòtesis interessants i seguir-les fins allà on portin. La diferència amb la recerca avaluativa seria una diferència de "funció de pèrdua": la penalització de l'error. En una ocasió, R. A. Fisher va suggerir que, al contrari que en els lots de productes manufacturats, en els quals es pot calcular la penalització per una decisió errònia, en ciència és impossible calcular la funció de pèrdua d'una explicació erròniament acceptada o erròniament rebutjada.

Fent una paràfrasi d'aquesta idea, jo proposo que la funció de pèrdua de la recerca avaluativa —el prototip de la qual és l'assaig aleatoritzat del tractament farmacològic— fa referència a les persones reals curades o danyades

per la nostra acceptació o rebuig d'un tractament concret. En situació d'equilibri clínic, els resultats dels assaigs aleatoritzats són la millor informació que tenim. No hem de prendre a la lleugera aquestes dades: no s'ha de permetre que la nostra satisfacció explorant idees noves faci mal a la salut futura dels pacients.

Al contrari, la funció de pèrdua del descobriment i l'explicació no poden ser definides de manera tan directa. Els investigadors en etiologia han de verificar hipòtesis amb baixa probabilitat perquè aquestes poden portar a coneixements nous. Es pot obtenir molt de bo seguint una via incorrecta i detectant per què és incorrecta, o jugant amb una idea aparentment inútil; d'aquesta experiència en pot sortir l'autèntic avenç. Si anem massa lluny en la direcció incorrecta, el que es perd són diners i temps per a la ciència. Això és també inevitable: la ciència progressa "a

batzegades i giragonses" com va descriure Stephen Jay Gould.

Al capdavant, haurem de viure amb les batzegades i giragonses del descobriment i l'explicació i, al mateix temps, reclamar una avaluació estricta abans de poder aplicar nous coneixements a les persones. No hi ha cap altre camí per avançar.

N. DELST.:

1. El factor V de Leiden és una mutació d'un dels factors de la coagulació de la sang. Aquesta mutació pot augmentar la probabilitat de desenvolupar coàguls de sang anormals.
2. "Funció de pèrdua": terme de la teoria econòmica que es refereix a l'avaluació del cost o les conseqüències negatives d'una decisió errònia.

L'estricnina, un remei tòxic i molt popular

Elena Guardiola, Josep-Eladi Baños

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic; Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

Nota: article de la sèrie “Els fàrmacs a través de la història”, projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

Etimologia

El terme estricnina deriva d'*Strychnos*, un gènere de plantes que inclou més de 500 espècies de fanerògames dins de la família de les loganiàcies¹. Algunes produeixen fruits comestibles, però altres són especialment verinoses com l'*S. toxifera* o l'*S. nux-vomica*. La relació amb l'estricnina (Figura 1) es deu al fet que dues drogues vegetals d'aquest grup van permetre el seu aïllament a principis del segle XIX.

La nou vòmica és la llavor de l'*Strychnos nux-vomica* L. (Figura 2), un arbre originari dels boscos tropicals del sud-est asiàtic, que dona un fruit que conté de 3 a 5 llavors que després de l'assecatament constitueixen la font de la droga vegetal (Figura 3). Aquestes llavors contenen un alt contingut de dos alcaloides, l'estricnina i la brucina². Era ja coneguda a Europa en el segle XVI i en el segle següent es venia com a verí per a animals, encara que consta que alguns preparats de nou vòmica ja s'empraven en medicina el 1540³.

La fava de Sant Ignasi o *Strychnos ignatii* (Figura 4), coneguda també com a fava d'Igasur, llavor de Sant Ignasi i ignàsia, deu el seu nom al fet que van ser els jesuïtes els que la van introduir a Europa des de Filipines, on ja s'utilitzava, i li van donar el nom en homenatge al fundador del seu orde, Sant Ignasi de Loiola⁴. Sembla que les dades més antigues sobre aquesta llavor les va obtenir el jesuïta Camelli, missioner a Manila, i ho va comentar als científics britànics Ray i Petiver, que les van presentar a la Royal Society de Londres l'any 1699. Altres testimonis, però, assenyalen que ja era coneguda a Alemanya a mitjan segle XVI i que Valerius Cordus l'havia descrit el 1540¹.

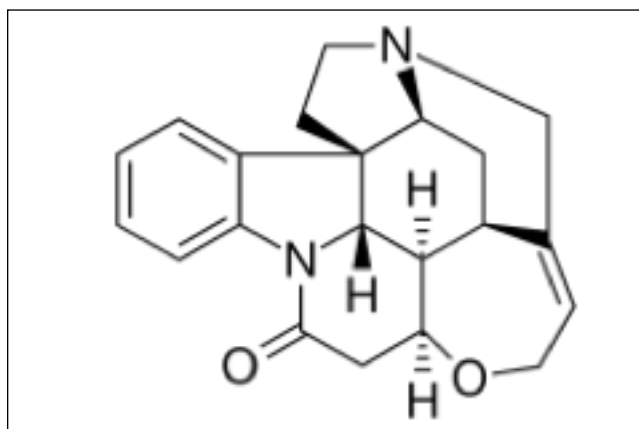


FIGURA 1. Estructura química de l'estricnina

L'origen del terme *Strychnos* no és clar, com sol ocórrer amb freqüència amb les plantes de les quals es tenen referències antigues. Segons Skinner⁵, podria tenir el seu origen en el terme grec *trychnos*, ja utilitzat per Plini, o directament en *strychnos*, utilitzat per Teofrast i Dioscòrides⁶. Linné ja va recollir directament aquest terme l'any 1753 per a descriure el gènere al qual pertanyia la nou vòmica. No obstant això, sota el mateix terme, Plini havia inclòs nombroses plantes del grup de les solanàcies, sense massa relació amb la nou vòmica, com *Physalis somnifera*, *Solanum nigrum*, *Datura stramonium*, *Mandragora officinarum* i *Atropa belladonna*⁶⁻⁸.

Aspectes històrics

La toxicitat de la nou vòmica ja era coneguda a Europa des de l'Edat mitjana⁹ i, encara que alguns metges l'havien utilitzat de manera anecdòtica en terapèutica, el seu ús principal era com a verí per a matar animals, com ara gossos i rates. No obstant això, en l'època de la Il·lustració alguns metges alemanys van començar a emprar-la en el tractament de la disenteria i, a principis del segle XIX, va començar a estar ben considerada com a fàrmac, sense deixar de reconèixer la seva toxicitat. A França, per exemple, un dels responsables d'aquest canvi va ser Pierre-Éloi Fouquier (1776-1850), qui, en una conferència el 1811, va

Correspondència: Elena Guardiola
Barcelona
Adreça electrònica: elenguardiola.eg@gmail.com



FIGURA 2. *Strychnos nux-vomica*

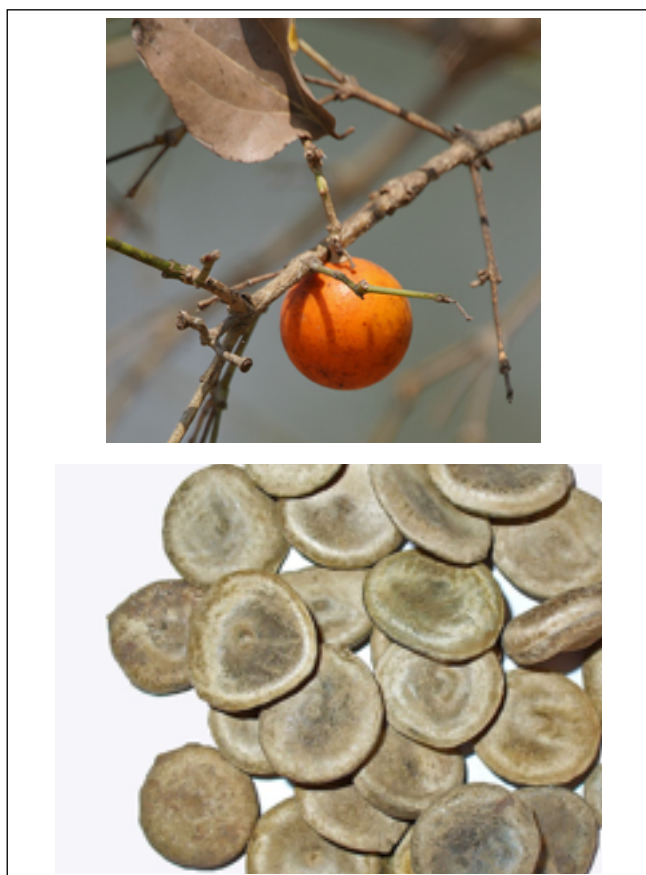


FIGURA 3. Fruit i llavors de la nou vòmica (*Strychnos nux-vomica*)



FIGURA 4. Fava de sant Ignasi (*Strychnos ignatii*) i les seves llavors

descriure la seva experiència positiva amb la nou vòmica en pacients afectes de paràlisis diverses, encara que no va publicar els seus resultats fins l'any 1816⁹.

La història de l'estricnina es va iniciar poc després, quan Pierre Joseph Pelletier i Joseph Bienaimé Caventou (Figura 5) la van extreure de la nou vòmica i de la fava de Sant Ignasi l'any 1818^{10,11}. Ells van ser els autèntics protagonistes del descobriment de l'estricnina i d'altres alcaloides durant la primera meitat del segle XIX, per la qual cosa han estat considerats com els iniciadors de la química dels alcaloides.

Pelletier (1788-1842) pertanyia a una família de farmacèutics. Nascut a París, va obtenir la llicenciatura en farmàcia l'any 1809 i es va doctorar tres anys després¹². Va ser professor adjunt de Pierre Jean Robiquet (1780-1840) i el 1824 ja era el professor responsable de la docència de l'aleshores anomenada *Materia medica*.

Caventou (1795-1877) va tenir una vida més complexa que la de Pelletier. Nasqué a Saint-Omer, al departament del Pas de Calais, era fill d'un farmacèutic militar i es va traslladar a París per a estudiar farmàcia. Aviat va abandonar els estudis per allistar-se a l'exèrcit, després del retorn de Napoleó l'any 1815, però en produir-se la derrota de Waterloo es va reincorporar a la facultat. Les seves dificultats econòmiques el van portar a publicar una monografia, *Nouvelle nomenclature chimique* (1816), que va tenir un cert èxit, quan només tenia 21 anys. Després va aconseguir ser acceptat com a intern i va començar a investigar en química orgànica. Així va conèixer Pelletier i junts es van embarcar en una recerca sobre l'efecte de l'àcid nítric en els càlculs biliars humans; era l'any 1817. Va ser l'inici d'una col·laboració que només s'interrompia amb la defunció de Pelletier. Caventou va ser nomenat professor adjunt el 1830; cinc anys més tard, i fins a la seva jubilació voluntària el 1860, va ocupar una càtedra de toxicologia creada per a ell⁸.

Pelletier i Caventou van ser els autors de nombroses recerques en diferents àrees, però, pel que fa al tema que ens ocupa, destacarem les realitzades per a l'aïllament d'alcaloides. La història d'aquests aïllaments es va iniciar l'any 1806 amb el descobriment de la morfina per part del farmacèutic alemany Friedrich Wilhelm Adam Sertürner (1783-1841). No obstant això, no va ser fins el 1817 quan els seus treballs es van conèixer de forma àmplia gràcies a la seva publicació als *Annales de Chimie et Physique*¹³. La tardana publicació de Sertürner va despertar gran interès, perquè mostrava que molts dels principis actius de les drogues vegetals tenien una naturalesa alcalina i podien ser extrets amb una certa facilitat si es tenia en compte aquesta propietat. A més, el fet de disposar dels principis

actius permetia utilitzar les tradicionals drogues vegetals de forma més precisa i més segura.

Pelletier es va interessar ràpidament per aquesta nova línia de recerca. El seu primer assoliment va ser l'aïllament del principi actiu de la ipecacuana¹⁴, un projecte que va realitzar en col·laboració amb el fisiòleg François Magendie (1783-1855), el pare de la farmacologia segons els historiadors francesos¹⁵. Al principi actiu que van aïllar el van anomenar *emetina*, pel fet que la seva administració s'acompanyava dels vòmits propis de la ipecacuana, d'on l'havien extret.

Després de la ipecacuana, Pelletier i Caventou van centrar el seu interès en l'*S. nux-vomica* i l'*S. ignatii*, de les quals se sabia que produïen marcats efectes tetànics, per la qual cosa van deduir que, per aquesta raó i per la seva proximitat botànica, podien compartir el mateix principi actiu. Així va ser i, a més, el van aïllar d'una tercera planta també relacionada, l'*Strychnos colubrina*. Li van donar el



FIGURA 5. Joseph Bienaimé Caventou (esquerra) i Pierre Joseph Pelletier (dreta), científics francesos que van aïllar per primera vegada l'estrícina

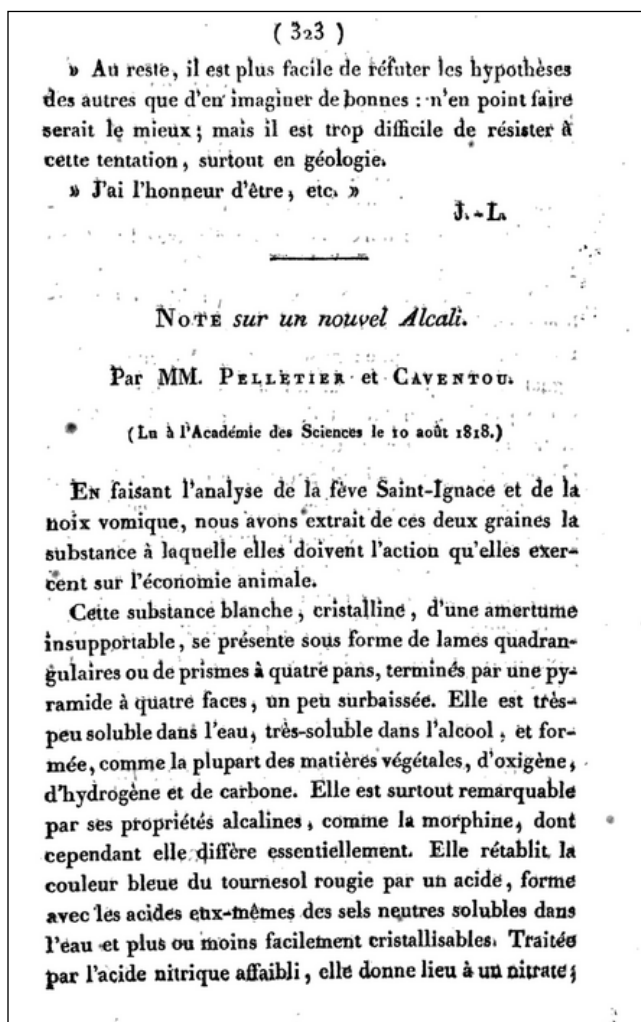


FIGURA 6. Primera pàgina de la publicació de Pelletier i Caventou *Note sur un nouvel alcali* a *Annales de Chimie et de Physique*¹⁰, l'any 1818, en què es descriu un nou àlcali que es coneixerà posteriorment com a estrícina

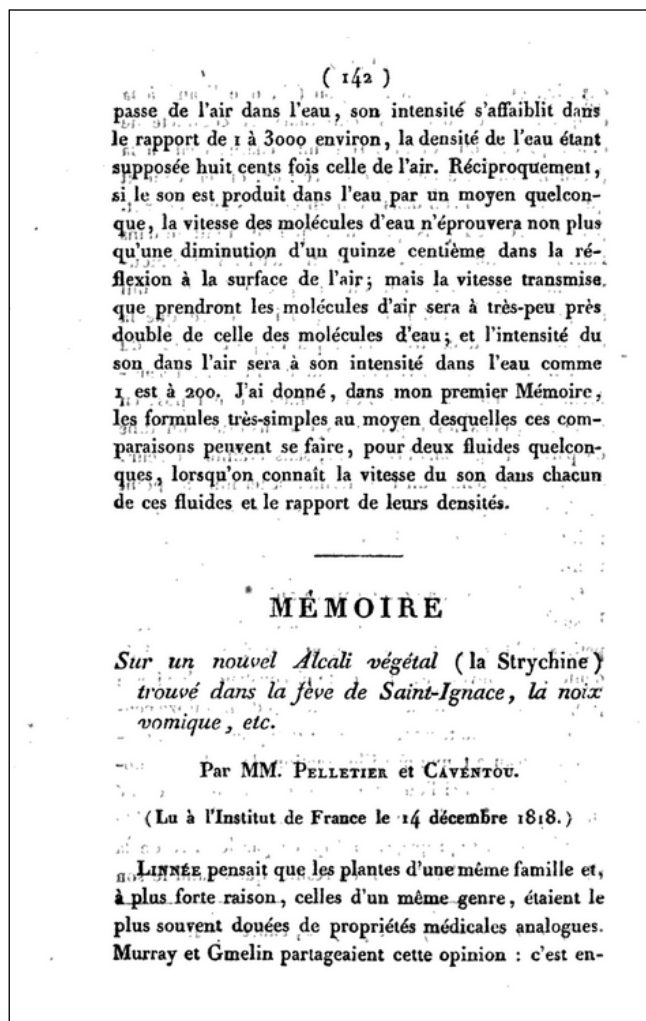


FIGURA 7. Primera pàgina de la publicació de Pelletier i Caventou a *Annales de Chimie et de Physique* l'any 1819¹¹, en la que descriuen àmpliament els estudis que els han conduït a l'obtenció de l'estrícnina (noteu l'error que hi ha en el nom de l'alkali en el títol)

nom de *vauquelina*, en homenatge al químic Louis Nicolas Vauquelin (1763-1829), que havia descrit per primera vegada les característiques alcalines d'un compost orgànic¹⁰ (Figura 6). Aquesta proposta va ser rebutjada pels membres de l'Académie des Sciences, ja que van considerar que no era oportú donar-li el nom de tan il·lustre científic a un principi actiu tan mortífer. Per això, van triar un nom més senzill, *estrícnina*, derivat del nom de les plantes d'on s'extreia¹². Com a fet anecdòtic, en la segona publicació que van fer sobre aquest principi actiu, una memòria més detallada sobre el descobriment de l'estrícnina, apareixia el nom *strychine* en el títol encara que en el text de l'article ja s'usava el nom correctament (*strychnine*)¹¹ (Figura 7). Potser va ser tan sols el problema d'unes proves d'impremta mal corregides... Aquest article incloïa un annex escrit per Magendie on confirmava l'acció fisiològica del nou principi. No obstant això, Magendie va mostrar el seu



FIGURA 8. Monuments erigits per recordar el descobriment de la quinina l'any 1820. Esquerra: monument de 1900, que va perdre les figures de Pelletier i Caventou durant la Segona Guerra Mundial. Dreta: monument inaugurat la dècada de 1950

desacord amb el nom d'estrícnina perquè preferia anomenar-la *tetanina*, en analogia al que s'havia fet amb la morfina i l'emetina, per a les que s'havia triat el nom tenint en compte els seus efectes farmacològics i no el seu origen vegetal^{8,12}.

Malgrat aquestes importants contribucions en el descobriment de l'emetina i l'estrícnina, Pelletier i Caventou són més recordats per l'aïllament de la quinina, realitzat el 1820, la qual cosa està lògicament justificada per la importància molt més gran del descobriment d'un tractament per a la malària que no pas per a la disenteria o per haver obtingut un principi considerat com un verí en aquella època. El reconeixement social va portar a què s'erigissin dos monuments a París per a recordar-los. El primer es va inaugurar el 1900, però va desaparèixer durant la Segona Guerra Mundial. Com a desgreu, es va inaugurar el segon el 1951 (Figura 8).

La disponibilitat del principi actiu de la nou vòmica va permetre estudiar el mecanisme d'acció de l'estrícnina. L'any 1819, Magendie va suggerir que actuava mitjançant una acció sobre la medul·la espinal³. Ja al segle XX, el fisiòleg neerlandès Joannes Gregorius Dusser de Barenne (1885-1940) va demostrar que l'aplicació d'estrícnina sobre la medul·la espinal causava convulsions tòniques, la qual cosa confirmava les suposicions de Magendie i permetia



FIGURA 9. Exemple d'especialitat farmacèutica que contenia estricnina

concloure que les neurones espinals tenien un rol important en l'aparició de les manifestacions convulsives^{8,16}.

El mecanisme d'acció molecular es va descobrir més tard. Es deu a la capacitat que l'estrícina té d'interferir els mecanismes sinàptics inhibitoris, per la seva acció antagonista competitiva de la glicina. El resultat és una activació important del sistema nerviós central, encara que els efectes més marcats es produeixen a la medul·la espinal¹⁷.

L'ús de l'estrícina en terapèutica

L'estrícina té un important efecte estimulant que ja es percep subjectivament a dosis molt baixes, la qual cosa va portar al seu ús com a ingredient en els preparats anomenats tòpics que s'indicaven durant els períodes de convalescència o en situació de feblesa física. Els efectes estimulants de l'estrícina van gaudir de reputació durant algun temps i es va emprar àmpliament des de la darreria del segle XIX fins a finals de la dècada de 1940, directament o en forma de nou vòmica, com a estimulants en el tractament del xoc, per a millorar el to muscular, per augmentar la gana (efecte "tònic"), per a estimular les bufetes urinàries febles i com a antídote en la intoxicació per opioïdes^{8,18} (Figura 9). Un exemple d'aquesta popularitat es reflecteix en

la popular sèrie de televisió *The Knick*, ambientada a Nova York a principis del segle XX, on el protagonista, el doctor John Thackery, es pren una dosi d'estrícina abans d'entrar al quiròfan per a revertir els efectes de l'esgotament, del consum d'opi i de nits de diversió. Habitualment, Thackery utilitza cocaïna en aquests casos, però en un dels capítols no en té perquè ha deixat d'estar disponible pels problemes derivats d'un conflicte bèl·lic i recorre a l'estrícina¹⁹.

Aquests efectes estimulants es van aprofitar també com a substància dopant per a augmentar el rendiment físic en l'esport. Entre els casos més cèlebres d'aquest ús es troba el de Thomas J. Hicks (1876-1952), que va guanyar la maratona olímpica de 1904 a Saint Louis; Hicks va rebre un parell d'injeccions amb estrícina i un got d'aiguardent poc abans de finalitzar la carrera, la qual cosa li va permetre guanyar però el va portar a una greu situació física que gairebé acaba amb ell. Hicks no va tornar a competir als jocs olímpics després d'aquest greu esdeveniment (Figura 10). Però ell no va ser l'únic. En els següents jocs, celebrats a Londres, de nou el guanyador de la maratona, Dorando Pietri (1885-1942), se sospita que podria haver pres estrícina (no es va confirmar analíticament, ja que aleshores els controls antidopatge no existien); el seu lamentable estat va fer que fos acompanyat pels jutges fins a la línia de meta. Aquesta ajuda el va portar a la desqualificació, tot i que el convertí en una celebritat internacional.

Tampoc era infreqüent que els ciclistes dels primers *tours* de França la utilitzessin. Molt més recentment, un



FIGURA 10. Thomas Hicks durant la maratona olímpica de 1904: per tal que aconseguís arribar a la meta, li van administrar injeccions d'estrícina

halterofilista del Kirguizistan, Izzat Artykov (1993), guanyador de la medalla de bronze en la categoria de 69 kg als Jocs Olímpics de Rio de Janeiro de 2016, va ser desqualificat en descobrir-se que havia competit sota els efectes de l'estricnina.

L'obra de John Buckingham *Bitter nemesis. The intimate history of strychnine*⁹ conté una detallada història de l'estricnina i dels diversos usos, mèdics o no, que se n'ha fet.

L'estricnina en la novel·la policíaca

La disponibilitat i els potents efectes de la nou vòmica la van convertir en un instrument homicida de primera categoria, àmpliament conegut molt abans que l'estricnina fos aïllada. Certament, la seva disponibilitat va augmentar encara més el seu ús en les obres de ficció i ha estat motiu d'inspiració tant al cinema com en la literatura. Per exemple, hi ha referències a l'estricnina en pel·lícules com *Arsènic per compassió* (*Arsenic and old lace*, 1944), de Frank Capra, on les ancianes protagonistes enverinen els seus hostes amb un eficaç còctel d'arsènic, estricnina i una mica de cianur en vi de baies; *Amarcord* (1973), de Federico Fellini, en què una dona amenaça amb assassinar la seva família posant estricnina a la sopa; o, més recentment, *El Gran Hotel Budapest* (*The Grand Budapest Hotel*, 2014), de Wes Anderson, on una de les protagonistes mor enverinada amb estricnina.

En el cas de la literatura apareix en obres de tota mena (Taula 1) com, per exemple, en el conte *Batir de alas / Wingstroke / Wingbeat* (*Udar krila*, 1924) de Vladímir Nabókov (1899-1977), *Sota el volcà* (*Under the volcano*, 1947) de Malcolm Lowry (1909-1957) o *Cent anys de solitud* (*Cien años de soledad*, 1967) de Gabriel García Márquez (1927-2014). Cal recordar que aquest últim tenia una notable afició a introduir verins en les seves obres²⁰.

Però són els autors de novel·la policíaca els qui, lògicament, més l'han utilitzat. En aquest sentit, aquesta peculiar aplicació del coneixement farmacològic es mostra acuradament en l'obra *Los venenos en la literatura policíaca* (2011) d'Alfonso Velasco¹⁷; en ella s'analitzen amb detall la majoria dels principis actius utilitzats amb finalitats homicides i inclou una bibliografia de gran interès.

Vegem l'ús de l'estricnina en aquest tipus d'obres literàries amb una mica més de detall. Entre els escriptors de novel·la policíaca que van utilitzar estricnina en les seves obres destaquen Arthur Conan Doyle (1859-1930) a *El signe dels quatre* (*The sign of four*, 1890), Erle Stanley Gardner (1889-1970) a *El caso del gatito imprudente* (*The case of the careless kitten*, 1942), Carter Dickson (John Dickson Carr; 1906-1977) a *Sangre en el espejo de la reina* (*The white priory murders*, 1934) i Ross McDonald (Kenneth Millar; 1915-1983) a *La piscina de los ahogados / La piscina mortal* (*The drowning pool*, 1950)¹⁷.

TAULA 1. Alguns autors i les seves obres literàries de ficció en les quals apareix l'estricnina

-
- Arthur Conan Doyle: *The sign of four* (1890)
 - Herbert George Wells: *The invisible man* (1897)
 - Agatha Christie: *The mysterious affaire at Styles* (1920), *The big four* (1927), *The mysterious Mr Quin* (1931), *The blue geranium* (inclosa a *The thirteen problems* [1932] i *The Tuesday Club Murders* [1933]), *Cards on the table* (1936), *Death on the Nile* (1937) i *Curtain* (1975)
 - Vladímir Nabókov: *Udar krila* (1924)
 - Georges Simenon: *Le chien jaune* (1931)
 - Carter Dickson (John Dickson Carr): *The white priory murders* (1934)
 - Erle Stanley Gardner: *The case of the careless kitten* (1942)
 - Malcom Lowry: *Under the volcano* (1947)
 - Ross McDonald (Kenneth Millar): *The drowning pool* (1950)
 - Vercors (Jean Bruller): *Les animaux dénaturés* (1952)
 - William S. Burroughs: *Naked lunch* (1959)
 - Henri Vernes: *Le club des longs couteaux* (1962)
 - Gabriel García Márquez: *Cien años de soledad* (1967)
 - Luke Rhinehart (George Cockcroft): *The dice man* (1971)
 - James Ellroy: *Because the night* (1984)
 - Peter Robinson: *Cold is the grave* (2000)
 - Franck Thilliez: *La mémoire fantôme* (2007)
 - Jocelyne Saucier: *Il pleuvait des oiseaux* (2011)
 - Mathias Enard: *Rue des voleurs* (2012)
 - Amy Lachapelle: *Toxique* (2013)
 - Stephen King: *Mr. Mercedes* (2014)
 - Ghislain Gilberti: *Dynamique du chaos* (2017)
-

Consideració a part mereix Agatha Christie (1890-1976). Aquesta autora va usar l'estricnina a *El misteriós afer de Styles* (*The mysterious affair at Styles*, 1920), la seva primera obra, i també a *Els quatre grans* (*The big four*, 1927), *El enigmàtic señor Quin* (*The mysterious Mr. Quin*, 1931), *El geranio azul* (*The blue geranium*; relat curt inclòs a *Miss Marple y trece problemas* o *Los casos de Miss Marple; The thirteen problems* [1932] o *The Tuesday Club murders* [1933]), *Cartes sobre la taula* (*Cards on the table*, 1936), *Mort al Nil* (*Death on the Nile*, 1937) i *Teló! L'últim cas de Poirot* (*Curtain*, 1975).

Però no sempre l'estricnina s'utilitza amb finalitats homicides. Per exemple, a *The big four* l'emetzinador és un metge que tracta un pacient injectant-li un extracte de gelsemi (*Gelsemium sempervirens* o gessamí de Carolina) en lloc de l'esperada estricnina, per a tractar-li una intoxicació alimentària. Curiosament, Conan Doyle havia provat en ell mateix aquesta substància mentre encara era estudiant de medicina: es va administrar una dosi petita de tintura de gelsemi i va anar augmentant-la dia rere dia fins que no va poder aguantar més els símptomes tòxics, que consistien principalment en diarrea persistent, mal de cap frontal intens i una important depressió²¹.

Però és a *El misteriós afer de Styles* on Agatha Christie mostra el seu talent com a coneixedora de les propietats farmacològiques dels verins que utilitza en les seves obres,

en aquest cas de l'estricnina. En aquesta novel·la, Poirot descobreix com s'havia dut a terme l'assassinat a través d'un profund coneixement de les interaccions farmacològiques entre les sals de bromur i l'estricnina. Christie va demostrar ja des del seu debut la bona preparació que tenia en aquests temes, que va quedar patent en les descripcions de l'ús dels verins emprats pels assassins en les seves obres.

Sobre aquest tema, és molt interessant l'obra de Michael C. Gerald *The poisonous pen of Agatha Christie*²², en què analitza críticament totes les substàncies utilitzades en les novel·les de Christie.

L'interès de l'estricnina en l'actualitat

L'ús terapèutic de l'estricnina es troba limitat per la seva escassa eficàcia i, especialment, per la seva toxicitat.

Després de la ingestió oral, les manifestacions clíniques apareixen al cap de 15-20 minuts; la dosi letal en humans es troba entre 30 i 100 mg, tot i que 15 mg poden ser ja mortals en nens^{2,23}. El quadre clínic que apareix després de la intoxicació aguda és molt característic i s'assembla, d'alguna manera, a una infecció tetànica. Es manifesta inicialment per un augment dels reflexos profunds, al qual segueix una rigidesa important als genolls i espasmes aïllats dels músculs extensors de totes dues extremitats. Si la intoxicació progressa, augmenten en intensitat i freqüència fins que apareix un quadre d'opistòton (espasme muscular en què tot el cos es torça enrere i forma un arc) gairebé permanent. La persona afectada respon a estímuls motors o auditius amb espasmes fins que es produeix la mort a causa de l'aparició d'insuficiència respiratòria. No existeix antídota i el tractament ha de ser simptomàtic, amb l'ús de ventilació assistida i control de les convulsions amb medicació específica, encara que de vegades es fa necessari fins i tot l'ús de fàrmacs blocadors neuromusculars¹⁷.

En l'actualitat, la intoxicació per estricnina, generalment de manera accidental, no és infreqüent ja que es fa servir en alguns països en la preparació d'esquers per a eliminar animals salvatges o com a rodenticida o, fins i tot, i en uns altres àmbits, per a tallar heroïna¹⁷.

Al contrari del que va ocórrer amb altres alcaloides aïllats en el segle XIX, com la morfina, la quinina o l'atropina, l'estricnina ha perdut pràcticament qualsevol ús terapèutic en l'actualitat, malgrat que encara forma part d'alguns preparats homeopàtics.

El seu valor, com s'ha comentat, és bàsicament toxicològic; les intoxicacions accidentals són poc freqüents i es poden diagnosticar fàcilment, sempre que es pensi en aquesta possibilitat. Actualment constitueix un fàrmac de notable interès històric i un exemple de com els coneixements farmacològics poden ser un bon element en les obres de ficció, tant literàries com cinematogràfiques⁸.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

1. Isamat Vila I. Sobre las preparaciones galénicas de la nuez vómica y sus alcaloides. *An Med Cir*. 1950;28:198-220.
2. Samuelsson G. Drugs of natural origin. A textbook of pharmacognosy. 4ª ed. Estocolm: Swedish Pharmaceutical Society; 1999.
3. Swissman N, Jacoby J. Strychnine poisoning and its treatment. *Clin Pharmacol Ther*. 1964;5:136-40.
4. De Jaime Lorén JM, de Jaime Ruiz P. Haba de San Ignacio. Universidad CEU Cardenal Herrera. 2010;Agost:1-3.
5. Skinner HA. The origin of medical terms. 2ª ed. Baltimore: Williams and Wilkins; 1961. p. 388.
6. Prioreschi P. A history of medicine. Vol III Roman Empire. Omaha: Horatius Press; 1999.
7. Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la escopolamina. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2017;15(4):318-24.
8. Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la estricnina. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2018;16(3):298-301.
9. Buckingham J. Bitter nemesis. The intimate history of strychnine. Boca Raton: CRC Press; 2008.
10. Pelletier PJ, Caventou JB. Note sur un nouvel alcali. *Ann Chimie Phys*. 1818;8:323-4.
11. Pelletier PJ, Caventou JB. Mémoire sur un nouvel alcali végétal (la Strychine) trouvé dans la fève de Saint-Ignace, la noix vomique, etc. *Ann Chimie Phys*. 1819;10:142-76.
12. Delépine M. Joseph Pelletier and Joseph Caventou. *J Chem Educ*. 1951;28:454-61.
13. Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimología de la morfina. *Actualidad en Farmacología y Terapéutica*. 2018;16(1):53-9.
14. Pelletier PJ, Magendie F. Recherches chimiques et physiologiques sur l'ipecacuanha. *Ann Chim Phys*. 1817;4:172-8.
15. Chast F. Histoire contemporaine des médicaments. París: La Découverte; 1995.
16. Dusser de Barenne JG. The mode and site of action of strychnine in the nervous system. *Physiol Rev*. 1933;13:325-35.
17. Velasco Martín A. Los venenos en la literatura policíaca. 2ª ed. Valladolid: Secretariado de Publicaciones. Universidad de Valladolid; 2011.
18. McGarry RC, McGarry P. Please pass the strychnine: the art of Victorian pharmacy. *JAMC*. 1999;161:1556-8.
19. The Knick. (2014-2015). Série d'HBO. Primera temporada, episodi 8. <https://www.filmaffinity.com/es/film775348.html>. Accés el 14 d'abril de 2022.
20. Corbella J. Els verins a l'obra de Gabriel García Márquez. *Gimbernat*. 1997;27:219-35.
21. Doyle AC. Gelseminum as a poison. *British Medical Journal*. 1879;2:483.
22. Gerald MC. The poisonous pen of Agatha Christie. Austin: University of Texas Press; 1993.
23. Benomran FA, Henry JD. Homicide by strychnine poisoning. *Ned Sci Law*. 1996;36:271-3.

L'escopolamina, la història que hi ha al darrere de la *burundanga*

Elena Guardiola, Josep-Eladi Baños

Facultat de Medicina. Universitat de Vic – Universitat Central de Catalunya. Vic; Reial Acadèmia de Medicina de Catalunya. Barcelona.

Nota: article de la sèrie “Els fàrmacs a través de la història”, projecte de col·laboració promogut des de la Fundació Dr. Antoni Esteve, amb l'objectiu d'apropar el coneixement sobre els medicaments tant als professionals de la salut com a la població general.

L'atropina¹ és un dels fàrmacs més populars entre els farmacòlegs. És el principi actiu més conegut de les solanàcies, emprades des de fa molts segles amb finalitats diverses, que van de les estrictament terapèutiques a les purament homicides. Menys coneguda és, però, l'escopolamina, tot i que es troba en molts vegetals d'aquesta família. La seva presència conjunta amb l'atropina i les seves propietats farmacològiques similars van portar a dècades de confusió respecte als efectes de l'una i l'altra.

Si més no des del punt de vista històric farmacològic, l'escopolamina és tant o més interessant que l'atropina. Encara que el seu ús terapèutic no hagi estat ampli —tot i que s'utilitza més sovint en l'actualitat—, la seva història és prou interessant.

Aspectes etimològics

Escopolamina

L'escopolamina es troba present en diverses solanàcies, com el jusquiam negre (*Hyoscyamus niger*), el jusquiam blanc —també conegut amb múltiples noms, com herba cacaüera, herba d'era, herba desquelleta, herba de capseta, herba de la Mare de Déu, herba de Santa Maria, herba queixalera, mamellera, tabac bord o xuclamel— (*Hyoscyamus albus*), l'estràmoni o herba talpera (*Datura stramonium*), la mandràgora (*Mandragora autumnalis*), la brugmànsia (*Brugmansia candida*) i l'escopòlia (*Scopolia carniolica*). També es troba a l'*Scopolia japonica*, la *Duboisia myoporoides* i la *Datura metel*².

El terme escopolamina deriva precisament del gènere *Scopolia*. Aquest nom prové del botànic italià Scopol, de la Universitat de Pavia, qui va estudiar al

segle XVIII la planta coneguda posteriorment com a *Scopolia carniolica*³.

Qui era Scopol? Giovanni Antonio Scopol (1723-1788) (Figura 1) va néixer al Tirol i va finalitzar els seus estudis de medicina a Innsbruck. El 1750, el Govern austriac el va enviar a Carniola. Aquesta regió pertanyia llavors a l'imperi austrohongarès; es troba a l'actual Eslovènia (on s'anomena Kranjska) i es localitza al voltant de l'actual capital, Ljubljana. Amb el desmembrament de l'imperi austrohongarès, després de la Primera Guerra Mundial, la major part de la regió es va quedar a l'acabada de crear Iugoslàvia, excepte la seva zona més occidental que va passar a Itàlia. No obstant això, després de la Segona Guerra Mundial, la part italiana va passar també a Iugoslàvia.

En aquesta regió hi havia importants mines de mercuri i a Scopol se li va encomanar la supervisió de la salut dels miners. En les estones lliures passejava per la muntanya i anà recollint múltiples plantes que va descriure en un catàleg de més de 1.500 espècimens vegetals que, amb el nom de *Flora Carniolica*, va publicar el 1760 (Figura 2). Quatre anys després, Nikolaus Joseph Freiherr von Jacquin (1727-1817) va donar el nom *Scopolia carniolica* al principal descobriment de Scopol, una planta amb flors purpúries (Figura 3)⁴. Carl von Linné (1707-1778) la va anomenar *Hyoscyamus scopolia*, però la denominació de Jacquin es va mantenir. Més enllà de la definició taxonòmica, l'espècie no va despertar més interès fins a la darreria del segle XIX.

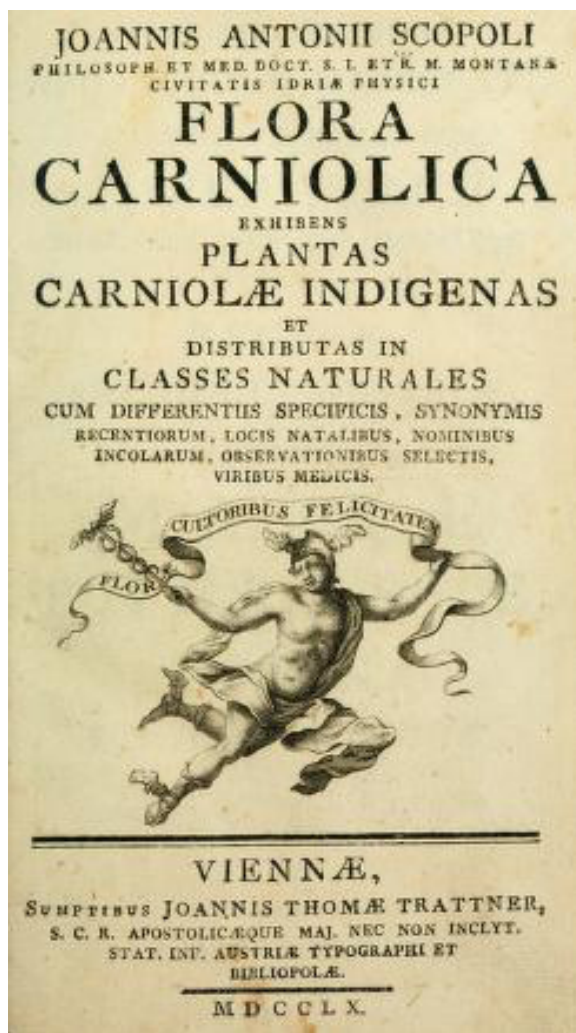
Hioscina

El terme hioscina és un sinònim d'escopolamina. Deriva del nom científic del jusquiam negre (*Hyoscyamus niger*) i va ser el que se li va donar en descobrir aquest compost, molt abans que escopolamina. El nom *Hyoscyamus* prové del grec *hys-*, porc, i *kyamos*, mongeta⁵. La raó d'aquesta associació pot provenir tant de l'hàbit que tenen els porcs d'ingerir-la com perquè la planta està coberta de pèls⁶. En anglès, el jusquiam també es coneix com a *henbane* a causa dels seus efectes tòxics (*bane*) en les gallines (*hen*) que la picotegen⁵. L'escopolamina pot suposar fins al 40% del total dels alcaloides presents al jusquiam⁷.

Correspondència: Elena Guardiola
Barcelona
Adreça electrònica: elenaguardiola.eg@gmail.com



FIGURA 1. Giovanni Antonio Scopoli (1723-1788)

FIGURA 3. *Scopolia carniolica*FIGURA 2. Portada de l'obra *Flora carniolica* (1760) de Giovanni Antonio Scopoli, en la qual va descriure una planta que més endavant seria denominada, en honor seu, *Scopolia carniolica*

Burundanga

Un terme popular que es fa servir per anomenar l'escopolamina és *burundanga*, que significa cosa inútil o confusió, i que sembla que prové del Carib i de Colòmbia on pronuncien *borondanga*, deformació de *morondanga*, un terme format per *morondo* (pelat, sense cabells), que deriva al seu torn de *mondo* (net), del llatí *mundus* (net), i el sufix despectiu *-anga* (com, per exemple, en castellà, a *fritanga*). Potser aquesta denominació fa referència a l'efecte que produeix, que deixa la ment en blanc, sense consciència ni memòria⁸.

Aspectes històrics

L'ús de l'escopolamina en medicina és molt antic. Per a alguns autors⁹ es podria remuntar a les civilitzacions anteriors a l'edat de bronze. Encara que no hi ha evidència escrita, alguns estudis antropològics suggereixen que cultures com l'asteca americana i alguns pobles de l'Índia coneixien i utilitzaven plantes que la contenien. Això mateix s'aplicaria als aborígens australians, cosa que indicaria la seva àmplia difusió i ús. Curiosament, membres de moviments contraculturals a Europa i Austràlia seguien utilitzant el jusquiam mastegat fins fa tan sols cinquanta anys¹⁰.

La medicina grecoromana coneixia les tres espècies d'*Hyoscyamus*: *albus*, *niger* i *muticus* (jusquiam egipci)⁷. Dioscòrides recomanava la primera especialment com a analgèsic i reconeixia la capacitat de les altres dues per a causar letargia i deliris. Segons Plini, el jusquiam era conegut a Grècia com a *Herba appollinaris* i la ingerien les sacerdotesses d'Apol·lo per facilitar els seus oracles. També sembla que les de l'oracle de Delfos inhalaven jusquiam¹¹.

Durant l'edat mitjana, l'ús d'alcaloides tropànics, especialment d'escopolamina, estava força estès a Europa. S'usava en forma d'ungüents que produïen quadres

al·lucinadoris i delirants, entre els quals era freqüent la sensació de volar¹. Moltes persones, especialment dones, que els consumien van ser acusades de bruixeria i assassinades per aquest motiu. Paradoxalment, sembla que se'ls donava una beguda de jusquiam abans d'executar-les per fer que el trànsit fos menys dolorós⁷.

A Llatinoamèrica, l'ús de plantes que contenen escopolamina ha estat també molt freqüent. Destaca en aquest sentit la brugmànsia, coneguda popularment com a *borrachero*, *lágrima de ángel* o *trompeta de ángel*, utilitzada amb objectius rituals però també com a planta medicinal, al·lucinògena i intoxicant des de fa segles¹².

Va ser Rudolf Buchheim (1820-1879), el creador de la farmacologia experimental, qui va començar a sospitar que els efectes dels extractes de jusquiam no eren deguts a l'atropina, sinó a un segon alcaloide³. Aquest alcaloide va ser finalment aïllat per Albert Ladenburg (1842-1911) (Figura 4), el 1880, a partir de l'*Hyoscyamus niger* i el va anomenar hioscina perquè creia que era un isòmer de la hiosciamina (Figura 5)¹³. El terme hioscina es devia a H. von Höhn i E. Reichardt, que l'havien creat el 1871 per designar la base produïda per la descomposició de la hiosciamina¹⁴. No obstant això, el mateix Ladenburg va demostrar que aquesta base era la tropina, per la qual cosa va aplicar el nom al nou alcaloide². Durant més de deu anys, Ladenburg i altres investigadors van estar convençuts que la hioscina era isomèrica amb l'atropina i, per tant, els efectes de totes dues eren pràcticament idèntics.

El 1892, Ernst A. Schmidt (1845-1921) (Figura 6) va aïllar el principal component del rizoma sec de l'*Scopolia carniolica*, que va identificar com a idèntic a la hioscina (Figura 7)¹⁵. Posteriorment, diversos investigadors, que no van acceptar que fos el mateix principi actiu, van proposar el nom d'escopolamina². Durant els anys següents va prosseguir el debat entre Schmidt i Ladenburg sobre les diferències entre hioscina i escopolamina. Quan finalment es va reconèixer que eren la mateixa molècula, el debat va seguir sobre quin nom era preferible per a l'alcaloide. Alguns autors preferien mantenir hioscina, ja establert, mentre que altres volien evitar la confusió entre hioscina i hiosciamina. Fins i tot la companyia Merck¹⁶ es va incorporar a la polèmica i va establir que al catàleg de la seva empresa mantindria la hioscina com la base extreta del jusquiam, mentre que reservaria el nom d'escopolamina a la que s'extreia de l'*Scopolia carniolica*. Les dècades següents, els dos noms —hioscina i escopolamina— es van seguir utilitzant de forma paral·lela, amb una preferència d'ús pels autors de llengua anglesa d'hioscina i pels alemanys d'escopolamina. A la dècada de 1920, la denominació hioscina es va abandonar i només s'emprava al Regne Unit i en els seus països associats. La *United States Pharmacopoeia* va escollir el 1916



FIGURA 4. Albert Ladenburg (1842-1911), descobridor de la hioscina

1549								
enthält auch eine bedeutende Menge eines sauerstoffhaltigen, hochsiedenden, pfeffermünzartig riechenden Oels.								
Noch sei erwähnt, dass wir eine Reihe von Versuchen über das Verhalten des Colophoniums bei der Destillation gemacht haben. Von der Gegenwart unzersetzt gebliebenen Colophoniums im Rohöl haben wir nichts bemerkt und möchten wir daher in Frage ziehen, ob nicht die von Hrn. Kellé bemerkten „grossen Mengen unzersetzt gebliebenen Colophoniums“ absichtlich zur Verfälschung dem Oele zugesetzt worden sind.								
376. A. Ladenburg: Ueber das Hyoscin.								
(Eingegangen am 26. Juli; vorgelesen in der Sitzung von Hrn. A. Pinner.)								
Schon früher habe ich mitgeteilt (diese Berichte XIII, 910), dass in dem Hyoscyamus neben dem Hyoscyamin noch ein zweites Alkaloid vorkommt, welches bisher zuweilen als amorphes Hyoscyamin von dem krystallinischen Hyoscyamin, über dessen chemische Natur meine früheren Untersuchungen einige Aufklärungen gegeben haben, unterschieden wurde. Dasselbe bleibt nach der Entfernung des langsam auskrystallisirenden Alkaloids in der Mutterlauge zurück und kommt als brauner, zäher Syrup im Handel vor. In dieser Form habe auch ich es von Merck in Darmstadt bezogen.								
Zur Abscheidung eines reinen Alkaloids aus diesem Rohprodukt, welches noch beträchtliche Mengen von krystallinischem Hyoscyamin enthält, eignet sich auch hier wieder das Golddoppelsalz. Dasselbe fällt allerdings zunächst harzig, kann aber nach mehrfachem Umkrystallisiren aus heissem Wasser in schönen, gut ausgebildeten, mässig glänzenden, breiten, gelben Prismen gewonnen werden, während aus den Mutterlauge desselben nahezu reines, gegen 160° schmelzendes Hyoscyamingold dargestellt werden konnte.								
Von diesem unterscheidet sich das neue Goldsalz durch seine geringere Löslichkeit, durch seinen geringeren Glanz, durch seine besser ausgebildeten Krystalle und durch seinen weit höheren Schmelzpunkt, der nach gehöriger Reinigung bei 196°—198° unter Zersetzung der Substanz liegt. Im Folgenden gebe ich verschiedene Analysen dieses Salzes, die von verschiedenen Darstellungen, d. h. von verschiedenen Rohprodukten herrühren, und durch eine ungleiche Zahl von Krystallisationen, die schliesslich bis auf 6 erhöht wurden, erhalten worden waren.								
	I.	II.	III.	IV.	V.	VI.	VII.	VIII. Mittel
C	32.26	—	31.67	31.71	—	—	—	31.80 31.86
H	4.20	—	3.54	3.28	—	—	—	3.61
N	—	—	—	—	—	—	2.21	2.21
Au	—	30.66	—	—	30.81	30.49	—	30.65.

FIGURA 5. Primera pàgina de l'article publicat a la revista *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, on A. Ladenburg va descriure l'aïllament de la hioscina (1881)¹³

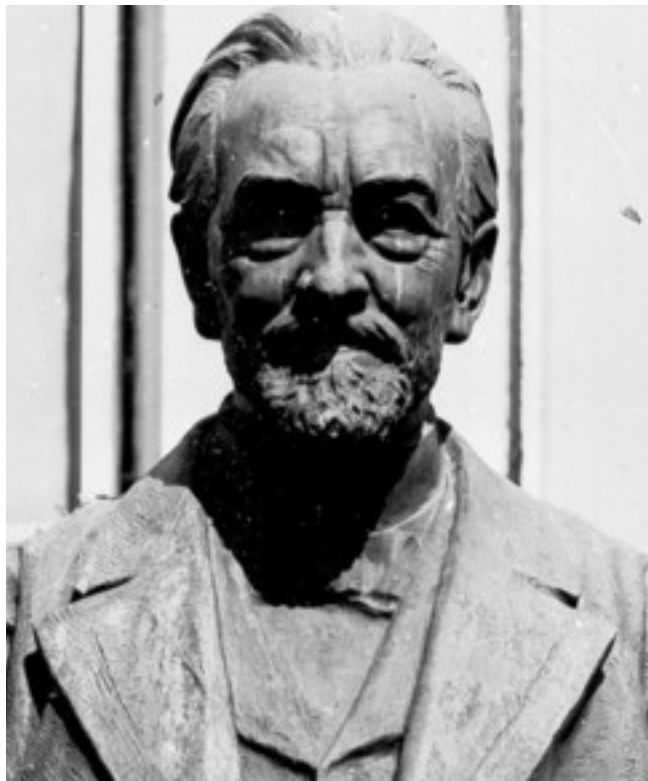


FIGURA 6. Ernst A. Schmidt (1845-1921), descobridor de l'escopolamina

382. Ernst Schmidt: Ueber das Hyoscin (Scopolamin).

(Eingegangen am 6. August.)

In dem letzten Hefte dieser Zeitschrift hat sich Herr A. Ladenburg veranlasst gesehen, an eine von mir vor Kurzem publicirte ausführliche Abhandlung über das Scopolamin¹⁾ einige in Form und Inhalt so befremdende Bemerkungen zu knüpfen, dass ich mich genöthigt sehe, zur Klärung der Sachlage, etwas näher auf dieselben einzugehen. Es scheint mir dies umsomehr geboten zu sein, als Ladenburg einen Vergleich zwischen seinen und meinen Angaben dadurch erschwerte, dass er, im Gegensatz zu einer kurzen, den gleichen Gegenstand behandelnden Notiz von O. Hesse²⁾, unterliess anzugeben, wo meine experimentellen Untersuchungen zur Publication gelangten.

¹⁾ Archiv der Pharmacie 1892, 207—231.

²⁾ Pharmaceut. Zeitung 1892, 232.

FIGURA 7. Primera pàgina de l'article publicat a la revista *Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft*, on E. Schmidt va descriure l'aïllament de l'escopolamina (1892)¹⁵

el nom d'escopolamina². No obstant això, hioscina és la denominació comuna internacional del fàrmac.

Els primers estudis farmacològics complets es van realitzar el 1886 a l'Institut de Farmacologia de Dorpat. Rudolf Kobert (1854-1918) la va diferenciar de l'atropina i

va concloure que tenia accions narcòtiques lleus i que es podria utilitzar en clínica². Cal dir, però, que el primer estudi clínic amb hioscina purificada ja l'havia realitzat Rudolf Gnauck a la clínica psiquiàtrica de la Charité, a Berlín, per avaluar els efectes narcòtics i sedants, i ho havia publicat el 1882¹⁷.

L. Lewin va realitzar la primera descripció completa dels efectes de l'escopolamina l'any 1924¹⁸: "They feel a pressure in their head, as if a heavy body had been laid upon it. At the same time, they begin to feel as if an invisible power was forcing their eyelids shut. Objects appear to the blurry eye as if stretched into the distance. Eyes wide open, all sorts of visual hallucinations appear; for example, a black circle on a silver background, or a green on a Golden. Then the lids close for sleep. Smell and taste also experience changes. Visions haunt the slumbering individuals".

L'escopolamina en l'obra de Shakespeare

Shakespeare devia ser un bon coneixedor dels verins de la seva època, ja que els va utilitzar en els arguments de les seves obres amb freqüència, com a Romeu i Julieta (belladona o mandràgora), Macbeth (belladona i cicuta) i Hamlet¹⁹. En aquesta última obra, el fantasma del pare revela al príncep Hamlet que va ser el seu germà, ara casat amb la seva dona i rei, qui el va assassinar abocant-li un vial de jusquiam a l'orella mentre dormia. Així s'explica a l'escena cinquena de l'acte primer:

"Sleeping within mine orchard
My custom always in that afternoon,
Upon my secure hour thy uncle stole,
With juice of cursed hebona in a vial
And in the porches of mine ears did pour [...]
Thus was I, sleeping, by a brother's hand,
Of life, of crown, of queen, at once dispatch'd".

En algunes traduccions al català i al castellà, no apareix la referència específica al jusquiam i es prefereix parlar de verí o substància verinosa. No obstant això, per raons desconegudes, en algunes apareix el teix com a element utilitzat en la intoxicació. Així, en la traducció castellana de José María Valverde²⁰ es diu:

"Cuando dormía en mi jardín,
como era mi costumbre en la siesta,
en mi hora tranquila, tu tío entró furtivo
llevando en una ampolla jugo del maldito tejo,
y por los vestíbulos de mis oídos vertió el leproso
elixir [...]
Así, mientras dormía, fui despojado por la mano de
hermano
de la vida, la corona y la Reina, todo a la vez".

En una nota a peu de pàgina, el traductor fa notar: “Hebonon, término oscuro, al parecer en relación con *henbane*, beleño”.

A la traducció catalana, de Salvador Oliva²¹, hi surt, de nou, el teix:

“Jo dormia al jardí,
la meua hora tranquil·la, quan va venir el teu oncle
amb una ampolla de verí, tret del teix maleït,
i em va vessar a la porta de l'orella
l'elixir de la lepra [...]
Així, mentre dormia
vaig ser desposseït, per la mà d'un germà,
de la vida, la reina i la corona”.

En aquest cas, el traductor comenta a peu de pàgina que l'enverinament per via òtica era una forma popular a Itàlia i que es creia que es podia contraure la lepra d'aquesta manera. Ni Valverde ni Oliva fan referència a perquè tradueixen *hebona* per teix, que té una substància naturalment tòxica però allunyada de les solanàcies. No hi ha ajudat que segons l'origen del manuscrit s'utilitzin termes diferents. Així, a les edicions de Quartos es troba *hebona* i a les de Folios *hebenon*, que s'ha reconegut com a *henbane* (jusquiam). Això ha portat a notables controvèrsies sobre quin era en realitat el verí emprat. Així, s'ha especulat també que podia ser en realitat cicuta (*hemlock*), ja utilitzada per Shakespeare en altres obres. Tot i això, sembla acceptat que es referia al *jusquiam* i s'ha defensat que el mètode seguit per a la intoxicació era perfectament raonable^{22,23}. El tema de l'assassinat del rei Hamlet s'ha revisat en diverses i interessants publicacions²²⁻²⁶.

Més recentment s'ha publicat una novel·la on el *jusquiam* també s'utilitza amb propòsits homicides²⁷.

L'escopolamina en investigacions policials. El seu ús amb finalitats delictives

Després de la identificació de l'escopolamina, i en iniciar-se el seu ús en humans, va quedar clara la seva capacitat per produir adormiment, eufòria, fatiga i son. Es va veure també que aquest efecte hipnòtic acabava en narcosi en augmentar-ne la dosi⁹.

No va passar gaire temps fins que Schneiderlin en suggerís l'ús com a anestèsic. El 1902 va començar a utilitzar-se en analgèsia obstètrica, en què es va anomenar *son crepuscular* (*twilight sleep* o *Dämmerschlaf*). Amb l'ús de l'escopolamina associada a morfina s'obtenia el part sense dolor, contradient la sentència bíblica del Gènesi, fet pel qual va ser motiu de notables controvèrsies, a les quals es va afegir la manca de dades sobre la seguretat del procediment²⁸. En realitat, el que es pretenia era més que la pacient no conservés cap record de l'experiència del

part que abolir realment el dolor, ja que la morfina es donava en una dosi a l'inici de les contraccions, mentre que l'administració d'escopolamina es repetia a continuació en diverses ocasions per aconseguir l'estat desitjat i prevenir-ne el record. L'efecte es determinava mitjançant la utilització de proves que establien si el moment de la manca de record ja s'havia aconseguit.

Aviat va sorgir la idea que la situació de son crepuscular podia aprofitar-se als interrogatoris de la policia per induir una situació en què s'abolia la voluntat de la persona interrogada, cosa que podia evitar que mentís. Havia nascut el concepte de *sèrum de la veritat*²⁹. El seu origen es deu a Robert Ernst House, un metge especialista en obstetrícia que treballava en un petit poble dels Estats Units. Després d'observar els efectes del son crepuscular en els seus pacients, va arribar a la conclusió que es podia utilitzar en convictes per obtenir respostes vertaderes. El seu treball més famós es va publicar el 1922²⁹; en ell explicava el seu interès per l'escopolamina i en defensava l'ús als interrogatoris. Hi va haver un llarg debat sobre la seva eficàcia i el seu ús va decaure a mitjans de la dècada de 1930 pels efectes indesitjables associats a la seva utilització. El concepte, però, va persistir durant algun temps amb l'ús dels barbitúrics com el tiopental sòdic (Pentotal) o l'amobarbital sòdic. Aquest tema ha estat àmpliament tractat per Geis²⁸ i Winter³⁰; els seus treballs inclouen detalls d'aquesta curiosa història de l'ús de fàrmacs amb objectius policials.

Sobre els usos delictius de l'escopolamina també hi ha bibliografia abundant i interessant. La primera descripció de gran repercussió pública va ser el seu ús homicida en el popular cas de Corrine Henrietta Turner (coneguda com a Cora Crippen, 1873-1910), nord-americana intoxicada el 1910 a Londres pel seu marit, el doctor Hawley Harvey Crippen (1862-1910), també nord-americà, per poder anar-se'n amb la seva amant^{31,32}. Aquest havia comprat cinc grams d'escopolamina i va ser inculpat després de trobar restes d'un cadàver a casa seva amb grans quantitats d'escopolamina, que es van identificar com a pertanyents a la seva dona. Jutjat i declarat culpable, va ser executat a Londres el 23 de novembre de 1910, tot i que ell va defensar la seva innocència fins l'últim moment. Un segle després, Foran i col·ls.³³ van publicar un estudi de les mateixes restes on contradeïen que fossin de l'esposa de Crippen i afirmaven que, en realitat, eren d'un home, cosa que va crear una gran polèmica.

Més recentment s'ha fet servir l'escopolamina —coneguda ara popularment com a *burundanga*— per delinquir: per mitjà de la submissió química que produeix (p. ex. afegint *burundanga* directament a les begudes en les discoteques), s'han referit casos d'abusos sexuals i de robatoris, que després les víctimes no recorden³⁴. Encara que potser se'n va exagerar la utilització a Espanya, re-

centment se n'ha confirmat l'ús amb aquest objectiu³⁵⁻³⁸.

L'ús delictiu també s'ha reflectit al cinema³⁹. Així, la pel·lícula *Buscando a Miguel* (2007) mostra l'ús de la *burundanga* a Colòmbia per part d'uns delinqüents per aconseguir la submissió química.

Anteriorment, aquests usos ja s'havien descrit en obres literàries prèvies. Així, Raymond Chandler (1888-1959) va emprar l'escopolamina a la seva novel·la *Farewell, my lovely* (Adéu, nena). En aquesta obra, un metge injecta escopolamina al detectiu Philip Marlowe en un interrogatori. Marlowe descriu les sensacions induïdes per la droga⁴⁰ d'aquesta manera: "Dope, I had been shot full of dope to keep me quiet. Perhaps scopolamine too, to make me talk. Too much dope for the time".

Així mateix, a la pel·lícula basada en la novel·la *Murder, my sweet* (Història d'un detectiu, 1944), es mostra clarament els efectes al·lucinatoris i disruptius de la realitat causats per l'administració d'escopolamina³⁹.

L'ús actual de l'escopolamina en terapèutica

Com s'ha comentat abans, l'administració d'escopolamina (Figura 8) s'acompanya d'un quadre de somnolència, eufòria i amnèsia, cosa que va fer que s'utilitzés durant molts anys com a anestèsic per induir el son crepuscular; aquesta indicació es va abandonar ja fa molt temps. Com a medicació preanestèsica associada a opioïdes, el seu ús va persistir durant més temps, fins a ser abandonada a la majoria dels països fa algunes dècades.

En el passat, l'escopolamina també es va utilitzar com a analgèsic i per a reduir els espasmes de la malaltia de Parkinson². També s'ha utilitzat en el mareig cinetòsic en forma de pegats transdèrmics i com a midriàtic en procediments oftalmològics⁴¹. En alguns casos també s'ha usat en el control de les náusees per morfina i dels vòmits postquirúrgics, així com per reduir la producció de saliva.

A Espanya es disposa d'escopolamina amb indicació preanestèsica; en aquest cas, es tracta de l'hidrobromur d'escopolamina, que s'utilitza com a premedicació a l'anestèsia per reduir la salivació excessiva i les secrecions del tracte respiratori⁴².

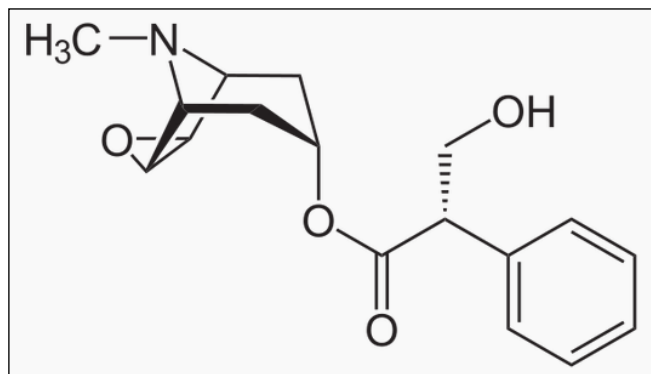


FIGURA 8. Estructura química de l'escopolamina

Actualment, el butilbromur d'escopolamina forma part de diversos fàrmacs indicats en el tractament d'espasmes del tracte gastrointestinal, biliar i genitourinari, entre els quals els còlics biliars i renals, i com a coadjuvant en aquells processos diagnòstics i terapèutics en què l'espasme pot suposar un problema, com l'endoscòpia gastroduodenal i la radiologia. Hi ha diverses presentacions, en forma de comprimits, supositoris i solucions injectables⁴². Darrerament, s'ha postulat el possible ús de l'escopolamina com a antidepressiu⁴³⁻⁴⁵.

Encara que no sigui un ús pròpiament terapèutic, no podem deixar de recordar que les seves propietats sobre la memòria han portat a la seva utilització freqüent en investigació farmacològica en rosegadors, en l'anomenada amnèsia per escopolamina. Aquest model permet, per exemple, estudiar l'efecte dels fàrmacs anticolinesteràsics en el sistema nerviós central.

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Baños JE, Guardiola E. Historiofarmacoetimologia de la atropina. *Act Farmacol Ther*. 2017;15:212-9.
- Foley PB. Beans, roots and leaves. A history of the chemical therapy of parkinsonism. Doctoral dissertation submitted to the Bavarian Julius Maximilian University. Würzburg; 2001. p. 41-75.
- Sneader W. Drug discovery. A history. Chichester: John Wiley & Sons; 2005. p. 95-6.
- Holmes H. The natural history of *Scopolia carniolica*. *Pharm J Trans*. 1889;468.
- Haubricht WS. Medical meanings. A glossary of word origins. 2^a ed. Filadèlfia: American College of Physicians; 2003.
- Skinner HA. The origin of medical terms. Baltimore: William and Wilkins; 1961.
- Wink M. A short history of alkaloids. A: Roberts MF, Wink M (eds.). *Alkaloids: biochemistry, ecology and medicinal applications*. Nova York: Plenum Press; 1998. p. 11-44.
- Burundanga. <http://etimologias.dechile.net/?burundanga>. Accés el 16 de febrer de 2023.
- Thearle J, Pearn J. The history of hyoscyamine. *Hist Sci Med*. 1982;17(Spec 2):257-62.
- Sands JM, Sands R. Henbane chewing. *Med J Aust*. 1976;2:55.
- Mann J. Murder, magic and medicine. Londres: Oxford Univ Press; 1992.
- Herrera Pontón J. La medicina en la época precolombina. Los psicoestimulantes y los venenos de flechas: precursores de la anestesia. A: Orticochea Aguerre MH (ed.). *Arqueología y curanderismo. A propósito de la Colección Orticochea*. Bogotá: Amarey Nova Medical; 2005. p. 33-62.
- Ladenburg A. Ueber das Hyoscin. *Ber Atsch Chem Ges*. 1881;13:254.
- von Hoehn H, Reichardt E. Ueber Gewinnung und Zusammensetzung des Hyoscyamins. *Ann Chem Pharm*. 1871;157:98.
- Schmidt EA. Ueber das Hyoscin (Scopolamin). *Ber Atsch Chem Ges*. 1892;25:2601-7.
- Merck L. The present state of the hyoscyamine-scopolamine question. *J Soc Chem Industry*. 1897;16:515.
- Gnauck R. Ueber die Anwendung des Hyoscin bei Geisteskranken. *Charité Annalen*. 1882;7:448.
- Lewin L. Phantastica. Die Betäubenden und Erregenden Genußmittel für Ärzte und Nichtärzte. Berlin: George Stilke; 1924.
- Tabor E. Plant poisons in Shakespeare. *Econ Botany*. 1970;24:81-94.

20. Shakespere W. Hamlet. Macbeth. Barcelona: Planeta; 1980. p. 25-6. Traducció de José María Valverde.
21. Shakespeare W. Hamlet. Biblioteca Pompeu Fabra. Vol. 1. Barcelona: Editorial Destino; 2003. p. 82. Traducció de Salvador Oliva.
22. Kotsias BA. Hamlet, el beleño y los canales iónicos. Medicina (B Aires). 1998;58:433-8.
23. Kotsias BA. Scopolamine and the murder of King Hamlet. Head Neck Surg. 2002;128:847-9.
24. Macht DI. A pharmacological appreciation of Shakespeare's Hamlet: on instillation of poisons into the ear. Johns Hopkins Bull. 1918;329:165-70.
25. Huzinga E. Murder through the ear. Pract Otorhinolaryngol (Basel). 1971;33:361-5.
26. Eden AR, Opland J. Bartolommeo Eustachio's *De auditus organis* and the unique murder plot in Shakespeare's *Hamlet*. N Eng J Med. 1982;307:259-61.
27. Green JM. The Tao deception. Neutral Bay: Pantera Press; 2016.
28. Geis G. In scopolamine veritas. The early story of drug-induced statements. J Criminal Law Criminol. 1959-1960;50:347-57.
29. House RD. The use of scopolamine in criminology. Texas State J Med. 1922;18:256-63.
30. Winter A. The making of "truth serum". Bull Hist Med. 2000;79:500-33.
31. Emsley J. Molecules of murder: Criminal molecules and classic cases. Cambridge: RSC Publishing; 2008. p. 23-45
32. Trestail JH. Criminal poisonings: investigational guide for law enforcement, toxicologists, forensic scientists and attorneys. Totowa: Humana Press Inc.; 2001. p. 12-3.
33. Foran DR, Wills BE, Kiley BE, Kiley BM, Jacksin CB, Trestait JH. The conviction of Dr. Crippen: New forensic findings in a century-old murder. J Forensic Sciences. 2001;56:233-40.
34. Ardila-Ardila A, Moreno CB, Ardila-Gómez SE. Intoxicación por escopolamina ("burundanga"): pérdida de la habilidad para tomar decisiones. Rev Neurol. 2006;42:125-8.
35. Gomila Muñoz I, Puiguriguer Ferrando J, Quesada Redondo L. Primera confirmación en España del uso de la burundanga en una sumisión química atendida en urgencias. Med Clin (Barc). 2016;147(9):421.
36. Elena-González A, Goicoechea-Mateo A, Gimeno-Villa AC, Fernández-Calleja G, Vieira-Lista E. Sumisión química con escopolamina, a propósito de un brote de tres casos. Rev Toxicol. 2020;37:98-100.
37. Barceló B, Gomila I, de-Castro-Ríos A, Perez-Barcena J, Jimenez C, Lendoiro E et al. Diminished consciousness in a woman following an unsuspected scopolamine overdose. J Anal Toxicol. 2021;45(6):e7-e14.
38. Fernández Alonso C, Descalzo Casado E, Quintela Jorge O, Megía Morales C, Bravo Serrano B, Santiago-Sáez A. Sumisión química por «burundanga» o escopolamina. Rev Esp Med Legal. 2022;48:74-7.
39. Mateus JA, Baños JE, Papaseit E, Farré M. El lado oscuro de los fármacos en el cine. Rev Med Cine. 2015;11:87-96.
40. Chandler R. Farewell, my lovely. Nova York: Alfred A. Knopf; 1940 (s'ha consultat l'edició de Folio Society, Londres; 1989. p. 131).
41. Gonzales Gil P. La escopolamina. Rev Química PUCP. 2010;24:11-3.
42. CIMA. Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS. <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>. Accés el 22 d'agost de 2022.
43. Jaffe RJ, Novakovic V, Peselow ED. Scopolamine as an antidepressant: a systematic review. Clin Neuropharmacol. 2013 Jan-Feb;36(1):24-6.
44. Drevets WC, Zarate CA Jr, Furey ML. Antidepressant effects of the muscarinic cholinergic receptor antagonist scopolamine: a review. Biol Psychiatry. 2013 Jun 15;73(12):1156-63.
45. Drevets WC, Bhattacharya A, Furey ML. The antidepressant efficacy of the muscarinic antagonist scopolamine: Past findings and future directions. Adv Pharmacol. 2020;89:357-86.

Les primeres passes dels farmacèutics titulars (1854-1904)

Fernando Parrilla Valero

Departament de Salut. Generalitat de Catalunya. Barcelona.

Resum

L'objectiu d'aquest treball és donar a conèixer les primeres passes dels farmacèutics titulars: determinar quan i per què varen aparèixer, quines tasques varen desenvolupar i, en definitiva, quin paper van jugar en la sanitat rural de la segona meitat del segle XIX.

Introducció

La professió farmacèutica al segle XIX

Entre la fi del segle XVIII i el començament del segle XIX es produeix la transició de l'apotecari (de mentalitat gremial-artesanal) al farmacèutic (de mentalitat científica). El procés es va engegar al 1780 quan es va crear la Junta Governativa de Farmàcia que, segons la Concòrdia i les Reials Ordenances d'aquell any, havia de desenvolupar les funcions legals, docents i professionals que fins llavors desenvolupaven els col·legis d'apotecaris, de manera que l'any 1799 es va suprimir el Tribunal del Protomedicat i el 1804 es varen suprimir els col·legis d'apotecaris. Aquest buit va ser ocupat pels col·legis de farmàcia de San Fernando (Madrid), San Victoriano (Barcelona), San Carlos (Santiago de Compostel·la) i San Antonio (Sevilla) fins que, a mitjan segle XIX, els col·legis de Barcelona i Madrid es transformaren en universitats de farmàcia (1845) i, posteriorment, apareixeran les universitats de Granada (1850) i Santiago (1857)¹.

A mitjan segle XIX es va establir el marc normatiu de l'exercici professional del farmacèutic amb la Llei de Sanitat de 1855, que regulava els subdelegats de sanitat (capítol XIII), l'expedició de medicaments (capítol XIV) i els inspectors de gèneres medicinals (capítol XV), i amb les Ordenances de Farmàcia de 1860 (Taula 1), que tenien com a objectius principals acabar amb l'intrusisme professional d'adroguers i herbolaris i establir les bases de la posterior

publicació de la farmacopea (Reial ordre de 26 de març de 1864) i del petitori i la tarifa oficial (Reial ordre de 4 de maig de 1864)². Els subdelegats de farmàcia (reglament de 24 de juliol de 1848) tenien com a funcions: fer complir les normes sanitàries; lluitar contra els intrusos i els abusos que es poguessin cometre; emetre informes en cas d'epidèmies, epizooties i altres qüestions que poguessin interessar a la higiene pública; encarregar-se de l'estadística sanitària i dels professionals del seu territori i inspeccionar les oficines de farmàcia. A mitjan segle XIX, amb la incorporació de la química industrial, es produeix la progressiva transformació del farmacèutic, que passarà de l'elaboració i la dispensació dels medicaments artesanals (les fórmules magistrals i els preparats oficials) a la dispensació de medicaments industrials: remeis secrets i específics³ (Taula 2).

TAULA 1. Les Ordenances de Farmàcia de 1860 (elaboració pròpia)

Les Ordenances de Farmàcia de 1860 regulaven la classificació dels gèneres medicinals i la seva venda (capítol I); l'exercici de la farmàcia (capítol II); del petitori, farmacopea i tarifa oficial (capítol III); de la inspecció de les farmàcies (capítol IV); del comerç de drogueria (capítol V); de la inspecció dels gèneres medicinals a les duanes (capítol VI); de la venda de plantes medicinals (capítol VII); i de les penes als infractors d'aquestes ordenances (capítol VIII).

L'intrusisme professional era un dels principals problemes dels farmacèutics de l'època, no només amb els adroguers (per la venda de productes químics, substàncies medicamentoses, específics i aigües medicinals), que es remuntava a l'edat mitjana⁴, sinó també pels nous competidors deslleials: les farmàcies municipals (creades amb la intenció de subministrar medicaments de la beneficència als veïns pobres) i les farmàcies hospitalàries (que també subministraven medicaments a la població general), amb finalitats que varen ser prohibides per la Reial ordre d'11 de maig de 1903, i les farmàcies militars (creades al 1884), que varen acabar dispensant medicaments als militars i

Correspondència: Fernando Parrilla Valero
Departament de Salut
Travessera de les Corts, 131-159, Pavelló Ave Maria
08028 Barcelona
Tel. 647 23 8427
Adreça electrònica: parrilla.valero@cofb.net

TAULA 2. Desenvolupament dels remeis secrets i dels medicaments específics (elaboració pròpia)

Les Ordenances de Farmàcia de 1860 varen establir la prohibició, d'acord amb la Llei de Sanitat, de la venda de tot remei secret, especial, específic o preservatiu de composició ignorada (article 16), així com la introducció i venda de tot remei o medicament galènic o compost estranger que no estigués nominalment consignat a l'aranzel de duanes (article 17).

El Decret de 12 d'abril de 1869 va derogar totes les disposicions que poguessin impedir la introducció a Espanya dels productes galènics estrangers de composició coneguda (article 2) i va definir remei secret com aquell la composició del qual no fos possible descobrir o la seva fórmula no fos publicada (article 1).

L'Ordre de 21 de novembre de 1870 va establir que per a la introducció de remeis estrangers a Espanya calia que un inspector farmacèutic de duanes certifiqués que aquests gèneres haguessin publicat la seva fórmula o s'hagués esbrinat la seva composició mitjançant analítica practicada per "sea quien fuere".

La Reial ordre de 16 de juny de 1885 va establir la prohibició d'introducció a Espanya de qualsevol remei secret de procedència estrangera i no autoritzat per la Reial Acadèmia de Medicina, establint, d'aquesta manera, el "control oficial" i la garantia de la seva composició.

L'Ordre de 12 de juny de 1893, per evitar qualsevol equivoc amb els remeis secrets (que ja estaven prohibits) va establir la definició d'específic: "se entiende por específico a los efectos del párrafo octavo del art. 179 de la vigente ley del timbre del Estado, aquel medicamento, nacional o extranjero, designado con el nombre de sus componentes y el del autor que lo ideó o lo confeccionó, no inscrito en la farmacopea oficial, o que aun estándolo, se expende por unidad de envase (frasco, botella, caja, paquete, etc.) que lo contiene con etiqueta impresa o prospecto, consignando aquellos particulares, usos o dosis".

La Llei del timbre de 1894 va establir que la venda de medicaments específics es podia realitzar en les farmàcies i altres establiments, a la qual cosa es varen acollir els adroguers.

familiars, receptades no només per metges militars sinó també per metges civils³.

Des que al començament del segle XIX varen desaparèixer els col·legis d'apotecaris, els farmacèutics varen perdre el control directe sobre la seva professió a favor dels

subdelegats de farmàcia. No obstant això, en algunes grans ciutats com Barcelona, l'activitat col·legial durant el segle XIX va ser intensa: Asociación Farmacéutica (1821-1823), Honorable Colegio de Boticarios de Barcelona (1828-1840), Ilustre Colegio de Boticarios de Barcelona (1840-1857), Ilustre Colegio de Farmacéuticos de Barcelona (1857-1907) i Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Barcelona (a partir de 1898 fins a l'actualitat). El Reial decret de 15 d'abril de 1898 va establir l'obligació de crear a cada província el Col·legi Provincial de Farmacèutics, tot i que els col·legis provincials no es varen constituir ni de manera immediata ni a totes les províncies i el seu funcionament moltes vegades va ser erràtic, motiu pel qual es va tornar a legislar i, llavors sí, l'any 1917 es va consolidar el model de col·legiació obligatòria¹.

A Catalunya, el 1898 es varen constituir els quatre col·legis provincials, amb gran empenta ja que, en aquests primers anys d'existència, varen organitzar assemblees anuals de juntes de govern dels quatre col·legis provincials de Catalunya (I Assemblea a Barcelona, 1898; II Assemblea a Lleida, 1900; III Assemblea a Tarragona, 1901 i IV Assemblea a Girona, 1902) per tractar tots els temes d'interès (abolició de les iguals, protecció dels productes farmacèutics i les aigües minerals nacionals, abolició dels específics, reforma de l'ensenyament de farmàcia, reforma de la llei de sanitat, limitació de farmàcies, etc.), que després es tractaven a l'Assemblea Farmacèutica de Representants dels Col·legis Farmacèutics Provincials, a Madrid¹.

Abans de la nova legislació sanitària de 1904, la Instrucció General de Sanitat (1904), es modificarien les ordenances de farmàcia de 1860 (articles 2, 12, 15, 16 i 19), mitjançant la Reial ordre de 19 de juliol de 1901, per actualitzar la pràctica farmacèutica³ (Taula 3).

Tot seguit s'exposarà l'origen i desenvolupament de la figura del farmacèutic titular al llarg de la segona meitat del segle XIX.

El farmacèutic titular a la segona meitat del segle XIX

A mitjan segle XIX, un cop definits els models liberals de beneficència (Llei de beneficència de 1849 i Reglament de 1852) i sanitari (Reial decret orgànic de Sanitat de 1847 i Llei del Servei General de Sanitat de 1855), es varen regular les figures dels facultatius titulars, mitjançant el Reial decret de 5 d'abril de 1854, "mandando que en todas las ciudades, villas y lugares del reino haya médicos, cirujanos y farmacéuticos titulares", amb tres objectius fonamentals: prestar assistència sanitària (metges titulars i cirurgians titulars) i assistència de medicaments (farmacèutics titulars) de la beneficència (població pobre), auxiliar les autoritats i les juntes de sanitat en tot allò que fa referència a la insalubritat de la població i del municipi per evitar epidèmies, i recopilació de les dades per donar origen a una estadística sanitària². La contractació municipal de veterina-

TAULA 3. **Articulat de la Reial ordre de 19 de juliol de 1901 (elaboració pròpia)**

Article	Contingut
1	En las boticas públicas no podrán los Farmacéuticos vender otros artículos que medicamentos, productos químicos que tengan en éstos relación inmediata, y aparatos, enseres u objetos de aplicación terapéutica, o de uso inmediato para la curación o asistencia de los enfermos, con las limitaciones que determinan los artículos 82, 83 y 84 de la ley de Sanidad y los artículos 16, 19 y 20 de estas Ordenanzas
2	Que los Farmacéuticos puedan practicar en sus laboratorios, y dentro del ejercicio de su profesión, los análisis químicos y bacteriológicos propios de su facultad para facilitar el diagnóstico de las enfermedades
3	Que los Farmacéuticos puedan elaborar en sus oficinas medicamentos de composición no definida para expendierlos a otros Farmacéuticos, quedando estos que los adquieran obligados a reconocer científicamente la naturaleza y estado de las preparaciones y a responder de su composición si las ponen a la venta
4	Que los medicamentos de composición no definida a que se refiere el decreto de 12 de abril de 1869 se consideren comprendidos entre los que, según artículo 19 de las Ordenanzas de Farmacia, suelen prescribir verbalmente los Facultativos Médicos, Cirujanos o Veterinarios, salvo las preparaciones farmacéuticas que por su composición sean de uso peligroso, las cuales no podrán ser despachadas por los Farmacéuticos sin receta del Facultativo legalmente autorizado

ris (inspectors de carns), per tal de garantir la higiene de la carn en el sacrifici dels animals als escorxadors i evitar la seva adulteració, es va realitzar mitjançant el Reglament de 25 de febrer de 1859, per a la inspecció de carns a les províncies⁵.

El Reial decret de 1854 era un reglament de facultatius titulars (el primer sobre farmacèutics titulars), on es regulava tots els aspectes de l'exercici professional: de la formació de partits mèdics i de col·legis professionals (títol I), de la provisió dels llocs de treball (títol II), dels deures o obligacions (títol III), de les retribucions (títol IV), del pagament de les retribucions (títol V), de les iguals (títol VI), de la separació del càrrec (títol VII) i disposicions transitòries (títol VIII). D'aquesta manera, els farmacèutics titulars, igual que la resta de facultatius titulars, eren professionals sanitaris que combinaven l'exercici lliure professional (la venda de medicaments simples o compostos a les seves oficines de farmàcia, inclosos en el petitori, o sigui d'ús general, i amb recepta) amb una activitat pública (el subministrament de medicaments de la beneficència i participació amb el metge i cirurgia titular en esbrinar les qüestions d'higiene i salubritat que podien afectar el partit). Com a drets passius, únicament estava contemplada la jubilació en unes condicions molt exigents: després de 30 anys de serveis prestats en el municipi i cobrant 2/3 parts del que havia cobrat justament en el moment de la jubilació (article 35)³.

La Llei de Sanitat de 1855 ratificava el contingut del Reial decret de 1854 als seus articles 64-80, on s'especificaven algunes qüestions, sobretot en temps d'epidèmia o contagi, on s'establia que el facultatiu titular no podia separar-se del

poble (article 72), la privació de l'exercici professional si abandonaven el poble (article 73) o dels drets passius que comportava la seva inutilitat (article 74) o la seva mort (article 76) en la lluita contra l'epidèmia³ (Taula 4). Però les normes que van regular tota l'organització sanitària municipal –entre les quals estaven les funcions que havien de realitzar els facultatius titulars– per combatre les malalties infeccioses va ser la Reial ordre sobre epidèmies de 1868, arran dels brots de còlera que apareixien per tot Europa. En aquesta Reial ordre s'establia la creació de la Comissió Permanent de Sanitat, la qual havia de presentar un informe a la Junta Municipal de Sanitat sobre les actuacions d'investigació realitzades per a conèixer les causes d'insalubritat de la població i controlar els estralls del còlera o de qualsevol malaltia infecciosa. Aquest informe, que era elaborat pels facultatius titulars, s'acompanyava dels dictàmens de la Junta Municipal de Sanitat i de l'alcalde; tota aquesta documentació s'enviava al cap polític (el governador). El governador proposava les mesures oportunes, segons els seu criteri i la urgència del cas, i la informació es passava a la Junta Provincial de Sanitat, la qual confeccionava un expedient que feia arribar al Govern. Per tal d'elaborar el seu informe, els facultatius titulars havien d'ocupar-se de tot allò a què feia referència l'article 15⁵ (Taula 5).

Al llarg de la segona meitat del segle XIX, tota la regulació sobre facultatius titulars o municipals es va recollir als reglaments de partit mèdics i d'assistència als malalts pobres. Quatre varen ser les normes aprovades, tot i que les dues primeres, sobre els partits mèdics (Reial decret de 9 de novembre de 1864 i Reglament d'11 de març de 1868), no varen entrar en vigor². Les altres dues

TAULA 4. **Articulat de la Llei general de Sanitat (1855) referent als farmacèutics titulars** (elaboració pròpia)

Article	Contingut
64	Els facultatius assistiran amb els seus consells científics als municipis, en tot allò que fa referència a la policia sanitària
67	Se signarà un contracte anual entre el facultatiu titular i l'ajuntament on es consignarà el nombre de famílies pobres i les retribucions a percebre
68	No es podrà obligar els facultatius a prestar altres serveis científics que els consignats als seus contractes
69	Els nomenaments municipals dels facultatius titulars seran aprovats per la diputació provincial
72	Els facultatius titulars estan obligats a no separar-se del poble de residència en temps d'epidèmia o contagi
74	Els facultatius titulars que en temps d'epidèmia hagin desenvolupat amb gran cel la seva tasca en benefici de la població, rebran una quantitat entre 2.000-5.000 reials pel temps de la seva inutilitat
76	La quantitat abans esmentada la rebran les seves famílies en cas de defunció del facultatiu
77	Els facultatius titulars estaran obligats a prestar els seus serveis facultatius quan l'autoritat ho exigeixi

TAULA 5. **Articulat de la Reial ordre d'11 de juliol de 1866** (elaboració pròpia)

Article	Contingut
15	Las Comisiones Permanentes de Sanidad se ocuparán inmediatamente: 1º En examinar minuciosamente el estado de la población, relativamente a las causas permanentes o accidentales de insalubridad que se observen en el pueblo y su término, en especial respecto a las aguas corrientes o estancadas y a los sitios donde hubiere materias animales o vegetales en estado de putrefacción 2º En examinar las causas de insalubridad que exista en la misma población respecto a las habitaciones de los edificios dónde se reúnan gran número de individuos, como cuarteles, cárceles, hospicios, hospitales, teatros, colegios, etc., a las fábricas y establecimientos fabriles y comerciales de toda especie y a los mercados 3º En examinar e inspeccionar el estado de la policía sanitaria relativa a toda clase de sustancias alimentosas y de los establecimientos donde se sirvan al público comidas o bebidas 4º En procurar reunir, por medio de los Alcaldes, los datos necesarios para adquirir el conocimiento más exacto que sea posible sobre el estado de la hospitalidad común y domiciliaria respecto a los indigentes sanos y enfermos, y sobre la probabilidad de poder contar con suficientes recursos para la asistencia y curación de aquellos en casos extraordinarios 5º En examinar, por último, si entre los hábitos o costumbres de la generalidad de los habitantes, o de cualquiera de sus clases, hay algunos que puedan influir desventajosamente en la salud pública

normes, sobre l'assistència als malalts pobres (Decret de 24 d'octubre de 1873 i Reial decret de 14 de juny de 1891), donaven compliment a la Llei municipal de 1870, la qual establia la competència exclusiva de les corporacions locals en el nomenament i separació dels seus empleats (article 73), de manera que els farmacèutics titulars eren contractats pels ajuntaments mitjançant un contracte de durada no superior a 4 anys, renovable o no, on queda-

ven fixades les quantitats a percebre i la població a atendre segons la llista de pobres elaborada pel propi ajuntament³ (Taula 6).

El farmacèutic titular, en virtut de la Llei de Sanitat de 1855 i la Llei municipal de 1870, podia rebre l'encàrrec de realitzar altres tasques, que comportessin o no desplaçament. Així, era força habitual que els farmacèutics fossin requerits pels ajuntaments per fer anàlitzes de control a

aliments i begudes o, per ordre judicial, per fer analítiques químiques en cas d'enverinament, subministrar medicaments per guarir una persona agredida o subministrar les substàncies necessàries perquè el metge realitzés les autòpsies assignades. En aquests casos, s'havien de pagar tant els materials com els honoraris professionals i desplaçaments (dietes), tot i que era força habitual que això no succeís. Amb motiu d'un nou brot de còlera es va dictar la Reial ordre de 1885 per tal de garantir el pagament de les dietes per l'encàrrec de funcions assignades³.

Una de les màximes preocupacions, tant dels farmacèutics titulars com de la resta de farmacèutics, era en quina situació econòmica quedava la seva família en cas d'incapacitat, jubilació o defunció (viudetat i orfandat). És per això que el 1844 varen crear, de manera privada, la Sociedad Farmacéutica de Socorros Mutuos. Posteriorment es va aprovar el reglament de 1862 que desenvolupava els articles 74, 75 i 76 de la Llei de Sanitat de 1854, però aquest resultava insuficient, ja que només establia pensions d'invalidesa, viudetat i orfandat, en cas d'epidèmia o contagi. Caldria esperar fins al Reial decret de 1895 perquè es presentés el primer projecte de llei sobre els drets passius, segons el qual als farmacèutics titulars se'ls atorgava pensió de jubilació a partir dels 25 anys de serveis prestats com a farmacèutic municipal, amb una pensió màxima de 2.500 pessetes anuals, i s'establien pensions de viudetat (mentre la vídua no es tornés a casar) i orfandat (mentre fos menor d'edat en el cas de l'home i mentre fos soltera en el cas de la dona) per un valor del 70% de la pensió de jubilació. Però ni aquest reial decret ni la proposició de llei de 1902, molt similar a l'anterior, no varen entrar en vigor. Finalment, amb l'aprovació de la Caja de Ahorros del Cuerpo de Farmacéuticos Titulares, l'any 1906, els drets passius dels farmacèutics varen ser una realitat³.

Al segle XIX no existia cap limitació en la instal·lació d'una oficina de farmàcia, així que la contractació d'un farmacèutic titular per part del municipi estava lligada a les condicions econòmiques establertes al contracte i a la viabilitat de la farmàcia, la qual cosa evidentment depenia tant de la competència amb altres farmacèutics establerts al municipi com del nombre de veïns a atendre, que la pròpia normativa fixava en un mínim de 4.000 habitants (Taula 6). A més de la baixa rendibilitat d'una farmàcia rural, el farmacèutic titular també havia de fer front als impagaments o als retards de pagament de les iguals, del subministrament de medicaments de la beneficència o de les tasques encomanades per les autoritats polítiques o judicials, així com a totes les dificultats pròpies del seu col·lectiu abans esmentades (intrusisme professional, medicaments estrangers específics, llei del timbre, etc.). A tot això, el farmacèutic titular, d'acord amb la Llei de pressupostos de 29 de juliol de 1867, havia de pagar, com a funcionari o treballador públic, l'import sobre el descompte

del sou (fins a un 25% del seu sou), decisió que finalment fou ratificada pel Tribunal Suprem de Justícia el 1883³. Tot aquest cúmul de factors varen abocar el farmacèutic titular a una economia de mera subsistència.

Conclusions

La salut pública espanyola de la segona meitat del segle XIX es va organitzar a partir dels models liberals d'assistència benèfica i sanitària. En l'àmbit rural, la salut pública es va organitzar a partir dels facultatius titulars (metges titulars, cirurgians titulars i farmacèutics titulars) i dels inspectors de carns (veterinaris d'escorxador). L'aparició del farmacèutic titular va garantir la prestació farmacèutica a una població rural amb escassetat de recursos econòmics. La seva contractació, per part de l'ajuntament, amb l'objectiu de proporcionar medicaments als veïns pobres, implicava, de retruc, la instal·lació d'una oficina de farmàcia al municipi contrada per atendre la resta de veïns, amb un sistema de contractació privat denominat iguala. A banda de proporcionar medicaments, el farmacèutic titular també exercia altres funcions importants relacionades amb la funció pública: donar consell a la Junta de Sanitat Municipal (de la qual acabarien formant part) en totes les qüestions relacionades amb la policia sanitària (higiene pública o sanejament i estadística sanitària), així com emetre informes per evitar o controlar l'aparició d'epidèmies i brots de malalties infeccioses.

El farmacèutic titular tenia una dualitat de funcions. Per a l'ajuntament era un funcionari públic, motiu pel qual cobrava del pressupost municipal els seus honoraris i el subministrament dels medicaments de la beneficència, segons constava al contracte signat per totes dues parts, d'acord amb el petitori i la tarifa oficial (les quals es varen actualitzar el 1885)³. Per a la població era un sanitari en exercici lliure de la seva professió, que cobrava dels veïns igualats, per avançat i amb periodicitat anual. No obstant això, les dificultats econòmiques que afectaven els farmacèutics titulars eren nombroses (la baixa rendibilitat de les farmàcies, les iguals, la morositat o el retard en els pagaments, la forta càrrega impositiva que havien de patir, la manca de drets passius, etc.) i es varen veure abocats a una economia de subsistència.

En definitiva, podem concloure que la instauració de la salut pública liberal es va fer en un moment molt difícil de gran inestabilitat política, de gran precarietat econòmica i amb els estralls produïts per les successives epidèmies de còlera i pels brots de la resta de malalties infeccioses. I en aquest difícil context, els farmacèutics titulars van haver de lluitar decididament (quasi de manera heroica) per poder subsistir i realitzar totes les tasques que tenien encomanades. Amb la publicació de la Instrucció General de Sanitat de 1904, s'iniciarà tant el procés de consolidació de la salut pública espanyola, com la dels facultatius titulars (metges titulars, farmacèutics titulars i veterinaris titulars)

TAULA 6. **Marc normatiu dels farmacèutics titulars (elaboració pròpia)**

Normes	1854	1855	1864	1868	1873	1891
Àmbit territorial	Partit de 1a o 2a classe	Poble o agrupació	Partit de 1a, 2a, 3a o 4a classe		Poble o agrupació	
Àmbit poblacional	Cada 1.500 veïns	Sense especificar (s. e.)	Fins a 600 veïns	Cada 4.000 veïns		
Ocupació del càrrec	Nomenament			Contracte		
Òrgan de selecció	Corporació municipal					
Òrgan d'aprovació	Governador	Diputació provin- cial	Governador		Cap	
Comunicació	Està implícita en l'aprovació				Governador	
Temps per ocupar el càrrec	Indefinit (excepte renúncia o sanció)			4 anys	s. e.	4 anys
Retribucions	Pressupost municipal					
Quanties de les retribucions	Fixada a la norma	s. e.	Fixada a la norma		Fixada al contracte	
Periodicitat de les retribucions	Trimestral o anual	s. e.	Trimestral		s. e.	
Drets passius	Article 35	Articles 74-76	Cap			
Tasques exclusi- ves	Proporcionar medicaments de la beneficència (pobres)					
Tasques compar- tides amb altres facultatius	Esbrinar qüestions d'higiene i salubri- tat	Consell científic en el cas de la policia sanitària/ higiene pública			s.e	(1)
Encàrrec de fun- cions	s. e.	Article 77	s. e.			Per part del Governador

(1) Consell científic en cas de policia de salubritat i estadística sanitària; ser vocals nats de les juntes municipals de sanitat de la seva jurisdicció.

amb la creació dels seus respectius cossos i el desplegament posterior dels seus reglaments: del cos de metges titulars (1904), del cos de farmacèutics titulars (1905) i del cos de veterinaris titulars (1906).

REFERÈNCIES BIBLIOGRÀFIQUES

- Jordi i González R. Aportació a la història de la farmàcia catalana (1285-1997). Barcelona: Fundació Uriach 1838; 1997.
- Parrilla Valero F. En busca del origen de los farmacéuticos titulares. Gac Sanit. 2009;23(1):72-5.
- Martínez Uceda JL. Historia del cuerpo de farmacéuticos titulares de la región de Murcia. Tesis doctoral. Murcia: Universidad de Murcia; 2015.
- Parrilla Valero F. Los boticarios de Cataluña entre los siglos XIII-XVIII. Una visión socioeconómica y de salud pública. Ars Pharm. 2018;59(4):207-20.
- Abella Blave F. Manual administrativo de sanidad marítima y terrestre. Madrid: Oficina tipográfica del Hospicio; 1868.

Premi Carolina Meléndez Fernández 2022

Núria Fabrellas i Padrés

Facultat d'Infermeria. Universitat de Barcelona. Barcelona.

Al final del text s'inclou un retrat de la premiada escrit per Montserrat Teixidor. Infermera i antropòloga; membre de l'Acadèmia Americana d'Infermeria (FAAN).

Quan era petita i em preguntaven què volia ser quan fos gran, sempre contestava “alguna professió relacionada amb cuidar els malalts”. De mica en mica, la idea de ser infermera anava guanyant terreny, fins que vaig decidir estudiar infermeria a Girona, per aconseguir dedicar-me a la cura dels malalts.

En acabar els estudis, l'inici de la meva trajectòria professional va consistir en fer substitucions a l'Hospital Josep Trueta (abans Residencia Sanitaria General Álvarez de Castro), primerament als serveis de cures intensives, traumatologia, cirurgia, etc., fins que, per motius familiars, em vaig traslladar a Barcelona i vaig entrar a treballar a l'assistència primària.

En aquell moment, l'any 1985, l'atenció primària era la gran desconeguda. En aquella etapa, de desenvolupament, les activitats de les infermeres no estaven ben definides. Recordo que al principi, amb la meua companya Bàrbara Agüera anàvem als domicilis a fer cures de nafres alhora que aprofitàvem per fer educació sanitària (ara educació per la salut). Més tard, vaig entrar a treballar a una consulta especialitzada en diabetologia, on vaig aprendre el maneig farmacològic i no farmacològic del malalt diabètic. Del que més gaudia era de l'educació terapèutica que feia a les persones ateses i a les seves famílies. Em fascinava especialment la funció de recomanació i control de la seva alimentació, fins al punt que vaig decidir estudiar dietètica i nutrició a la Universitat Henry Poincaré de Nancy (França).

L'any 1989 vaig iniciar una nova etapa en la gestió sanitària, com a responsable d'infermeria a l'ambulatori de Cornellà de Llobregat. Durant aquest període vaig començar a treballar per projectes. El primer repte que vaig plantejar-me va ser unificar el funcionament de les consultes. Es varen escriure protocols de funcionament i es



FIGURA 1. Núria Fabrellas i Padrés

feien sessions bibliogràfiques i d'actuació per tal de minimitzar la variabilitat en l'actuació infermera i millorar la seguretat del pacient. Quan recordo aquell període ho faig una mica amb melancolia i una altra mica amb admiració, perquè anàvem aconseguint les fites marcades, gràcies als esforços dels membres de l'equip que aportaven el seu coneixement i expertesa de manera sinèrgica.

L'any 1992 em vaig traslladar a viure a Denver (Colorado) durant dos anys. Varen ser uns anys molt intensos, on tot era una novetat. Durant aquest període vaig aprendre com les infermeres americanes tenien més autonomia professional que en el nostre país i, a més, m'interessava intensament observar que podien assolir el grau de doctor i desenvolupar la infermeria a través de la ciència. Quina fascinació: al meu país, arribar a obtenir el grau de doctor només era un somni! Aquesta experiència m'ha aportat un lligam sentimental i professional amb els EUA, per la qual cosa, periòdicament, faig estades professionals en aquell país.

En tornar dels EUA, vaig tornar a treballar com a infermera, dietista i nutricionista a Cornellà. L'any 2000 em vaig traslladar a l'EAP Numància de Barcelona i, al cap de quatre anys, vaig tornar a entrar a la gestió, en aquest cas al Servei d'Atenció Primària (SAP) Esquerra (zona de referència de l'Hospital Clínic). En aquell moment, treballar per projectes era menys freqüent i, juntament amb les infermeres directi-

Correspondència: Núria Fabrellas i Padrés
Facultat d'Infermeria
Universitat de Barcelona
Adreça electrònica: nfabrellas@ub.edu

ves dels diferents equips, vàrem establir unes prioritats assistencials a posar en marxa. La creació de grups de treball va facilitar el desenvolupament de diferents projectes, que tenien relació amb la docència, la investigació i l'assistència. Vàrem establir línies d'actuació per a l'acollida dels estudiants que feien pràctiques a la nostra zona de referència, es va treballar per donar resposta a l'augment de la demanda assistencial i per definir el paper de la infermera en els processos de salut aguts lleus i la gestió de casos. També vàrem començar a establir les bases del programa del pacient expert (juntament amb Montserrat Agramunt i Assumpció González) i dels grups psicoeducatius (juntament amb Helena Puigdevall i Jordi Armengol).

L'any 2007 vaig incorporar-me al centre corporatiu de l'Institut Català de la Salut (ICS), a petició del seu director de processos, cures i qualitat (Àngel Vidal), per tal d'implementar a tot el territori de l'ICS el programa de gestió de la demanda aguda (actualment anomenada "gestió infermera de la demanda"). La veritat, i al meu entendre, cap d'aquests dos noms és del tot encertat, ja que al primer li falta la paraula "infermera" i a l'altre li manca "problemes aguts o problemes de salut aguts lleus". En principi, havia d'estar al centre corporatiu durant un any, però n'hi vaig romandre quatre, cosa que va fer possible desenvolupar i implementar més projectes. Donada la meua expertesa adquirida al SAP Esquerra, vàrem treballar per implantar aquests projectes a tot l'àmbit de l'ICS. A més a més, vàrem preparar documents i presentacions per formar els professionals i fer educació grupal per a persones amb diferents problemes de salut. El programa "pacient expert" es va desenvolupar d'una manera extraordinària; diferents professionals sanitaris amb àmplia experiència assistencial van demanar participar en l'elaboració del material del programa. D'aquesta època, el que més recordo és la participació activa de tots els territoris i de tots els professionals de l'ICS per tal de fer créixer la infermeria.

A partir d'un determinat moment, l'any 2011 vaig haver de decidir si em quedava a l'assistència o m'incorporava exclusivament a la docència. Feia molts anys que combinava assistència i docència (primer a l'Escola d'Infermeria de Sant Pau i després a la Facultat d'Infermeria de la Universitat de Barcelona), però havia guanyat una plaça de professora universitària en una oposició nacional i feia temps que pensava que volia dedicar-me a la docència i a la recerca.

Sempre he trobat atractiva la docència i he dedicat molt de temps a estudiar la bibliografia recent per tal d'actualitzar el coneixement infermer i la metodologia docent. Entenc que el docent ha d'anar evolucionant a mesura que l'estudiant i la societat ho fan. Al cap i a la fi, la Universitat, com altres institucions, ha de donar resposta a les necessitats de la societat. Al cap de 5 anys vaig entrar en la gestió acadèmica amb la responsabilitat d'implementar i coordinar la Unitat Docent d'Infermeria UB-Clínic.

Aquesta Unitat té com a objectiu formar infermeres graduades en el Campus UB de l'Hospital Clínic, donant resposta a les necessitats complexes derivades d'aquest entorn assistencial. Durant 8 anys l'activitat de lideratge docent, amb coordinació del professorat, va donar lloc a la formació excel·lent d'unes 260 infermeres, algunes de les quals actualment formen part de la plantilla infermera de l'Hospital Clínic, altres han fet alguna especialitat i altres han decidit marxar a l'estranger. El valor humà, social i ètic va estar present en tot moment gràcies al grup de professorat. Durant aquest període es va formar un equip de professorat molt competent, dinàmic i col·laboratiu, que va fer possible compartir un projecte molt il·lusionant.

Simultàniament a la gestió de la docència, vaig endinsar-me progressivament en la recerca i vaig descobrir un nou món meravellós i misteriós, capaç de solucionar problemes de les persones ateses. En aquest sentit, he participat en diversos projectes internacionals i nacionals, com a investigadora principal o col·laboradora, i puc assegurar que en cadascun d'ells he après moltíssim del mètode per millorar la cura dels malalts, alhora que els resultats obtinguts m'han generat noves preguntes per continuar investigant. La meua investigació se centra en la promoció i prevenció de la salut, sobretot en les persones amb malalties hepàtiques, unes malalties molt desconegudes per l'administració i la població, fet que ha generat que les persones que les pateixen se sentin estigmatitzades. La participació activa de la infermera en la cura d'aquestes persones és una peça clau per minimitzar aquest problema.

Si hagués de triar quines coses són les que m'han donat més satisfacció personal durant la meua carrera diria que són la conceptualització i el desenvolupament de nous programes d'infermeria, com ara la demanda aguda, la gestió de casos i el pacient expert. També he gaudit moltíssim amb la docència, que m'ha permès orientar i ensenyar a les futures infermeres per tal de millorar la cura de la persona atesa.

Per acabar, vull mostrar el meu agraïment a totes les persones, estudiants i infermeres que he tingut la sort de conèixer i amb qui he pogut compartir experiències ja que, de ben segur, m'han fet créixer; part del que soc és gràcies a ells i elles. També vull mostrar el meu agraïment a les persones que varen proposar-me pel premi o que varen induir a què es presentés la candidatura, persones nobles, lleials, íntegres, treballadores, honestes, generoses, responsables, asertives, prudents, respectuoses, valentes, empàtiques, compassives... Aquestes virtuts són les que més valoro, ja que, a la societat on vivim, a vegades es fa difícil trobar-les.

Un agraïment especial a la meua família per haver-me transmès els valors que més aprecio, sense ella seria una altra persona!

El meu agraïment a la Junta de la Societat Catalano-Balear d'Infermeria per haver-me atorgat aquest premi; espero estar a l'altura de les persones que m'han precedit i que vindran posteriorment.

Dra. Núria Fabrellas, un mestratge inspirat pel compromís, la humanitat i els valors

Retrat escrit per Montserrat Teixidor

El futur pertany a persones, com la Núria, que creuen en les persones i en fer possible els seus somnis.

Durant els meus estudis d'Antropologia a la Universitat de Barcelona vaig conèixer i vaig poder observar l'interès pels companys i la generositat de la Dra. Fabrellas. Jo solia arribar molt tard, sortint de la feina. No ens coneixíem; ella, però, amb interès em va informar, em va facilitar uns apunts i em va proposar participar en un grup de treball en el marc de l'assignatura optativa que compartíem. Vaig descobrir una Núria compromesa, vital, il·lusionada amb el seu desenvolupament personal, que mostrava una mirada amable, generosa i sincera a tots els que estàvem al seu voltant.

Més tard, quan ella era cap d'infermeria d'atenció primària a l'ICS, vàrem tornar a coincidir i puc constatar el seu interès en treballar per assegurar projectes i unes bones aliances docència-assistència; també per garantir el reconeixement de les infermeres i dels equips en relació amb la seva tasca docent i el vincle amb les escoles. Aquesta línia de treball l'ha mantingut i l'ha consolidat des del seu lloc a la Unitat Docent del Clínic, com a professora titular de la Universitat de Barcelona. Des de la seva posició ha mostrat el seu lideratge, la seva implicació amb els seus alumnes i col·laboradors i el seu interès per mostrar la importància de desenvolupar pràctiques impregnades de coneixement, reflexió, sensibilitat i benestar per a la millora de la formació de grau i postgrau. Una altra fita assolida ha estat l'impuls de la recerca i el foment del treball multidisciplinari.

Tornant a la seva etapa com a responsable d'atenció primària de l'ICS, cal ressaltar que les seves competències executives varen fer possible la millora dels projectes existents i que les innovacions que va introduir varen contribuir en la millora del sistema de salut i en el desenvolupament de la professió infermera. La conceptualització, entre d'altres, de programes com la gestió de casos, la gestió de la demanda i la conceptualització i impuls del programa del pacient expert varen fer possible el desenvolupament de nous rols professionals i el lideratge de la infermera per a una millor coordinació dels equips multidisciplinaris

d'atenció primària, fent visibles les contribucions de les infermeres als resultats de salut. Cal ressaltar el reconeixement que va fer a l'expertesa de les persones afectades per situacions de cronicitat, impulsant la seva participació en la formació i acompanyament al costat de les persones afectades per situacions de salut. Des de la seva posició, cal destacar l'anticipació a noves situacions emergents relacionades amb els canvis demogràfics i socials, impulsant projectes amb la finalitat de millorar la qualitat de vida de les persones ateses. Així mateix, va saber identificar l'important rol i les noves competències que havien d'assumir i consolidar les infermeres en aquesta conjuntura, mostrant una gran resiliència enfront de situacions on no sempre va rebre el suport que mereixia. Vull assenyalar també el seu interès, al llarg de la seva trajectòria, en mostrar mitjançant resultats de recerca la importància d'aquestes innovacions, contribuint així a la consolidació de nous espais professionals per a l'exercici de la professió infermera, donant-li projecció social i contribuint a l'eficiència i millora del sistema de salut.

Valoro, cada vegada més, persones com la Núria que, amb el seu lideratge impregnat de valors, defensen els seus principis i conviccions renunciant fins i tot als seus interessos o privilegis; sens dubte, aquesta és la clau per mostrar als estudiants, col·laboradors i equips que són possibles societats més justes, més humanes i saludables. Només amb conductes exemplars és possible restaurar espais per a la convicció i l'esperança.

Crec en la Núria. Veig que és una excel·lent ambaixadora de la professió infermera; penso que una persona amb el seu extraordinari i variat talent, la seva capacitat de treball i visió, amb una trajectòria marcada per valors i que estima les persones, ens representa molt bé. Val a dir que el merescut reconeixement a la seva trajectòria professional per part de la Fundació Infermeria i Societat i el premi Carolina Meléndez, lliurat per la Societat Catalano-Balear d'Infermeria, són reconeixements que em varen omplir d'alegria, ja que són del tot merescuts.

Un proverbi sufí diu: "Quan hakis d'escollir diferents camins, tira sempre pel camí del cor". Així ho ha fet la Núria; al llarg de la seva carrera professional sempre ha anat a totes sense esperar res i no s'ha equivocat, ja que sempre ha seguit camins amb cor.

*Congressos, jornades,
conferències,
lliurament de premis...*

*Un Auditori i 10 Sales
de conferències i reunions
(de 12 a 300 persones)*

AUDITORI DE L'ACADÈMIA



- Capacitat per a 300 persones
- Amb equipament bàsic d'audiovisuals
- Cabina de traducció simultània
- Avantsala preparada per acollir exposició comercial i útil per a servei de càterring
- 10 sales de conferències i reunions (capacitat entre 12 i 140 places)

Informació i reserves
Jaume Solé Palasí
93 203 11 42
jaumesole@academia.cat



www.academia.cat/auditorisales



L'Acadèmia

FUNDACIÓ ACADÈMIA DE CIÈNCIES MÈDIQUES
I DE LA SALUT DE CATALUNYA I DE BALEARS

