

2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Ars Pharmaceutica

Vol. 63(1) · Enero-Marzo 2022



E-ISSN 2340-9894

Ars Pharmaceutica es una revista científica de carácter multidisciplinar, en el ámbito de las Ciencias Farmacéuticas en su sentido más amplio, con especial énfasis en la Tecnología y Química Farmacéutica, Farmacología, y Atención Farmacéutica. Ha sido pionera en España en estas disciplinas, editada por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada desde 1960 de manera ininterrumpida. Durante este tiempo se ha ido adaptando a la evolución de la mayoría de las revistas científicas, en la que se ha pasado de su publicación en papel a convertirla en una revista electrónica de libre acceso. Esto ha supuesto una mayor accesibilidad de investigadores de todos los países a la publicación, lo que se ha podido comprobar por el número de visitas recibidas en la web y un interés por publicar sus trabajos en ella. El hecho de aceptar trabajos en español o inglés indistintamente, también ha contribuido a aumentar el número de originales recibidos en la última década.

Actualmente se encuentra indexada en las siguientes bases de datos/directorios/repertorios: EMERGING SOURCE CITATION INDEX (ESCI), EBSCO, EMBASE, DIALNET, DOAJ, GOOGLE ACADEMICO, LATINDEX, REDIB, SCIELO, IBECS, MIAR y es nuestra intención aumentar su presencia en otras bases. Se han establecido las distintas categorías de trabajos que se pueden publicar. Para agilizar el envío de originales a través de la web se ha desarrollado un sistema electrónico de envío. Se han habilitado recursos humanos y económicos, que nos permiten ofrecer la revista en formato electrónico y de forma gratuita a todos los científicos y profesionales interesados.

La revista se alinea con la Open Access Journal y los artículos que se publican lo hacen según los términos de la licencia Creative Commons 4.0 Internacional (CC BY-NC-SA 4.0) desde 2018. Ars Pharmaceutica no cobra tasas por el envío de trabajos, ni por la publicación de sus artículos.

Esta revista es el órgano de expresión de la “Cátedra Maria José Faus Dader de Atención Farmacéutica”, desde 2012.

En el año 2021 se le ha renovado el sello de calidad editorial otorgado por la FECYT, por un periodo de tres años y ha entrado en el nuevo índice de impacto JCI (Journal Citation Indicator), lo que ha supuesto estar dentro de las 357 revista del mundo en el campo de la Farmacología y la Farmacia, recogidas en los JCR de la Web of Science. Por ello desde aquí invitamos a todos los autores a enviar sus aportaciones a las distintas secciones de la revista.

Contacto de la Redacción

Editorial Office Contact Info

Ars Pharmaceutica.
Facultad de Farmacia.
Universidad de Granada.
Campus de Cartuja s/n.
18071 -Granada. España
email: ars@ugr.es

Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Publica

Publisher

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada
Campus de Cartuja, s.n.
18071 - GranadaEspaña | Spain

Toda la información sobre la revista en
More info about the journal available on

Equipo Editorial

Directores Honoríficos:

Dr. Jesús Cabo Torres, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España
Dra. María José Faus Dáder, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España
Dr. Fernando Martínez-Martínez, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Director

Dr. Manuel Sánchez Polo, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Editora

Dra. María Dolores Ruiz-López, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

Dr. José Pedro García Corpas, Cátedra Atención Farmacéutica, Univ. de Granada, España

Estudios clínicos

Dra. Carmina Wanden-Berghe, Hospital General de Alicante, España

Farmacia Clínica

Dr. Miguel Ángel Calleja, Farmacia Hospitalaria. Hospital Virgen de las Nieves. Granada, España

Legislación y Gestión farmacéutica

Dra. María Dolores Cabezas López, Farmacia Asistencial, social y Legal. Universidad de Granada. España

Microbiología Clínica

Dra. Belén Juárez Jiménez, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Química Farmacéutica

Dr. Joaquín María Campos Rosa, Química Farmacéutica y Orgánica Univ. Granada, España

Radiofarmacia

Dr Antonio Matilla, Química Inorgánica, Radiofarmacia. Univ. de Granada, Granada, España

Salud

Dra. Reyes Artacho. Nutrición y Bromatología. Universidad de Granada. Granada. España

Tecnología Farmacéutica

Dra. Beatriz Clares Naveros, Tecnología Farmacéutica. Univ. de Granada, España

Consejo Asesor

Dr. Pedro Amariles, Farmacia Clínica. Univ. de Antioquia, Colombia
Dr. Shalom Isaac Benrimoj, Pharmacy Practice. Univ. Tecnología Sydney, Australia
Dr. Jesús Culebras, Real Academia de Medicina y Cirugía Valladolid. Univ. de León, España
Dr. Fernando Fernández-Llimós, Farmacia Social. Univ. de Lisboa, Portugal
Dr. Tomas de Haro, Análisis Clínico. Hosp. Clínico San Cecilio. Granada, España
Dr. Eduardo Luis Mariño, Unidad Farmacia Clínica. Univ. de Barcelona, España
Dra. Lucrecia Moreno, Farmacología. Univ. CEU Cardenal Herrera. Valencia, España
Dr. José Cristian Plaza-Plaza. Facultad de Química y de Farmacia. Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile
Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda. Univ. Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México
Dr. José Luis Quiles, Fisiología, Univ. de Granada. España
Dr. Antonio Rabasco, F y Tecnología Farmacéutica. Univ. de Sevilla, España
Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa, Bioquímica y Biología molecular. Universidad de Granada, España
Dr. Alan Joel Ruiz Padilla. Farmacia Asistencial. Universidad de Guanajuato. México
Dr. Daniel Sabater, Pharmacy Practice. Univ. Tecnología Sydney, Australia
Dr. Javier Sanz, Salud Pública e Historia de la Ciencia. Univ. Miguel Hernández. Elche, España

Sumario Contents

Editorial / Editorial

- 6-10 PEDRO AMARILES
Consumo diario mínimo de 400 gramos de frutas y verduras - principio y meta de alimentación saludable y salud cardiovascular
Consuming at Least 400 Grams of Fruit and Vegetables each Day - Principle and Goal of Healthy Eating and Cardiovascular Health

Artículos Originales / Original Articles

- 11-18 MARÍA DEL ROSARIO HERNÁNDEZ-JERÓNIMO, ALEJANDRO CHEHUE-ROMERO, ELENA GUADALUPE OLVERA-HERNÁNDEZ, ANA LUISA ROBLES-PIEDRAS
Idoneidad de la monitorización de niveles de ácido valproico en un hospital infantil en México
Appropriateness of Valproic Acid-Level Monitoring at a Childrens' Hospital in Mexico
- 19-31 PEDRO AMARILES, MAURICIO MONSALVE, MÓNICA LEDEZMA-MORALES, MÓNICA RIVERA-CADAVID, ANDREA SALAZAR-OSPINA, MAURICIO CEBALLOS, JOHAN GRANADOS, JAIME HINCAPIÉ-GARCÍA
Diseño y evaluación de un curso virtual para referenciar casos de COVID-19 desde farmacias-droguerías en Colombia
Design and evaluation of an online course to transfer suspected cases of COVID-19 from pharmacies-drugstores in Colombia

- 32-44 RAJ KUMAR KESERVANI, SURYA PRAKASH GAUTAM
Skeletal muscle relaxant activity of different formulation of span 60 niosomes
Actividad relajante del músculo esquelético de diferentes formulaciones de niosomas span 60
- 45-55 SEGUNDO SAAVEDRA-SUÁREZ, PEDRO ALVA-PLASENCIA, MIRIAM GUTIÉRREZ-RA-MOS, YURI CURO-VALLEJOS, LENNIN RODRIGUEZ-SAAVEDRA
Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Diazepam 10 mg comercializados en el mercado peruano
Comparative study of the biopharmaceutical quality of Diazepam 10 mg commercialized in the Peruvian market
- 56-71 ELISA PAREJA-MARTÍNEZ, ELISABETH ESQUIVEL-PRADOS, FERNANDO MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, JOSÉ P. GARCÍA-CORPAS
Relación entre el control de la presión arterial y la adherencia al tratamiento medida mediante el sistema de receta XXI en Granada (España)
Relationship between blood pressure control and treatment adherence measured using the electronic prescription in Granada (Spain)

Originales breves/ Short Articles

- 72-77 KEVIN DOELLO, FRANCISCO J. QUIÑONERO, GLORIA PERAZZOLI, LIDIA GAGO, MARI ANGELES CHICO, CRISTINA MESAS
Citotoxicidad diferencial según el régimen de quimioterapia contra las células madre del cáncer de páncreas: estudio preliminar in vitro
Differential chemotherapeutic regimen cytotoxicity against pancreatic cancer stem cells: a preliminary in vitro study

Artículos revisión / Review Articles

- 78-91 FRANCISCO JAVIER FERREIRA ALFAYA
Evidencia del manejo de miopatías asociadas a estatina con coenzima Q10
Evidence for the management of myopathies associated with statin with coenzyme Q10
- 92-105 INMACULADA DEL ROCÍO PEREJÓN-RUBIO, GARCÍA-GIMENEZ, MD
Plantas medicinales que actúan sobre el sistema inmune
Medicinal plants that act on the immune system

doi: 10.30827/ars.v63i1.23070

Editorial

Consumo diario mínimo de 400 gramos de frutas y verduras - principio y meta de alimentación saludable y salud cardiovascular

Consuming at Least 400 Grams of Fruit and Vegetables each Day - Principle and Goal of Healthy Eating and Cardiovascular Health

Pedro Amariles^{1,2}  0000-0002-3825-8045

¹Universidad de Antioquia. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Departamento de Farmacia. Medellín. Antioquia. Colombia

²Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica. Granada. España

Correspondencia

Pedro Amariles

E-mail: pedro.amariles@udea.edu.co

Recibido: 09.12.2021

Aceptado: 15.12.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

No aplica

Conflicto de intereses

El autor declara no tener conflictos de interés.

Agradecimientos

No aplica

En el diario el Espectador (Colombia) se publicó el 9 de diciembre de 2021, como una columna de opinión, una versión con algunos apartes (adaptado a público general) del contenido de esta Editorial. “Plan alimentario saludable, una tarea nada fácil de seguir”. En: <https://www.elespectador.com/salud/plan-alimentario-saludable-una-tarea-nada-facil-de-seguir/>

Objetivos de desarrollo sostenible (ODS): ODS-3 – Meta 3.4 – Enfermedades no transmisibles

En 2015, la Organización de Naciones Unidas (ONU) aprobó la Agenda 2030 de Desarrollo Sostenible, ruta para que los países y sociedades transiten hacia una mejor vida para todos, sin dejar a nadie atrás. La Agenda define 17 ODS, que van desde la erradicación de la pobreza hasta contrarrestar el cambio climático. En el área de la salud, el ODS-3 establece “*garantizar una vida sana y promover el bienestar para todos en todas las edades*” y como meta 3.4 “*reducir en un 33% la mortalidad prematura por enfermedades no transmisibles*” (crónicas), mediante la prevención y tratamiento, acompañadas de la promoción de la salud y el bienestar de toda la población^(1,2).

Las enfermedades no transmisibles-ENT corresponden a 5 problemas de salud crónicos (enfermedad cardiovascular-ECV, cáncer, enfermedades respiratorias crónicas, diabetes y otras, incluyendo salud mental y bienestar). Estos problemas de salud son responsables de la mayor carga de morbilidad mundial, en especial la ECV. Además, comparten, como factores de riesgo, *condiciones genéticas, ambientales* (polución/contaminación), *fisiológicas/biológicas* (hipertensión arterial, hiperglucemia e hipercolesterolemia) y *comportamentales/conductuales* (tabaquismo, alimentación no-saludable, sedentarismo/inactividad física y consumo excesivo de alcohol)⁽¹⁾. Por ello, las actividades de promoción y prevención, orientadas a controlar dichos factores, generan un efecto notorio en la morbilidad por ECV y, por las ENT, en general. En este contexto, las intervenciones dirigidas a toda la población (*prevención primordial*), para reducir la exposición y efecto de dichos factores de riesgo, son costo/efectivas, principalmente cuando se implementan de forma precoz (idealmente, desde la infancia)⁽³⁾.

Las ECV incluyen más de diez condiciones de salud, entre ellas: a) Síndromes isquémicos agudos, de etiología aterosclerótica (ECV-AS), como el síndrome coronario agudo y el accidente cerebrovascular; y b) enfermedades crónicas, como la insuficiencia cardíaca y fibrilación auricular. En conjunto, las ECV generan un 33% de la mortalidad mundial y un 50% de la mortalidad por ENT. Por ello, tienen un impacto socio-sanitario notorio, especialmente en países de ingresos bajos/medios, lo cual determina una carga de morbilidad alta, en términos de años de vida ajustados por discapacidad y una menor esperanza de vida⁽⁴⁾.

El mecanismo patológico de la ECV-AS es la aterosclerosis, proceso caracterizado por ser inflamatorio y sistémico (todos los vasos del organismo), tener un inicio precoz (desde la infancia) y evolucionar, de forma asintomática (subclínica), acorde con la magnitud y tiempo de exposición a los factores de riesgo^(3,5). Por ello, las acciones de promoción (primordial) y prevención primaria, orientados a desarrollar y mantener una buena salud cardiovascular resultan de valor alto y requiere de la implementación de estrategias que la favorezcan.

Salud cardiovascular: Concepto y variables (métricas) que la definen

La salud cardiovascular (CV) está determinada por 7 métricas (variables) modificables o controlables: 4 asociadas a estilos/hábitos de vida (*actividad física, índice de masa corporal, plan alimentario y tabaquismo*) y 3 factores de RCV mayores (presión arterial, colesterol total y glucemia en ayunas)⁽⁶⁾. De forma general, acorde con umbrales definidos, cada una de dichas métricas se clasifica y se le asigna una puntuación de DOS (ideal: niveles óptimos), UNO (intermedia: Tratada y controlada, o no tratada/elevada), o CERO (pobre: No controlada); generando un *puntaje global entre 0 a 14 puntos* y, con ello,

la valoración de la salud CV como: *Alta* (12-14 puntos); *media* (8-11 puntos) o *baja* (0-7 puntos)⁽⁶⁻⁸⁾. (Ver tabla 1).

Tabla 1. Variables, valores y puntuación de las métricas asociadas a la valoración y clasificación de la salud cardiovascular⁽⁶⁻⁸⁾.

Variable (puntos)	Ideal (2)	Intermedia (1)	Pobre (0)
Plan alimentario (porciones de frutas/verduras al día)	>5	2-4	0-1
Actividad física (minutos por semana de actividad física moderada a vigorosa)	≥150	>0 pero <150	0
Cigarrillo/tabaquismo	Nunca o abandonó el hábito de fumar hace >12 meses	Anteriormente, abandonó hace ≤12 meses	Fumador actual
Índice de masas corporal (peso/altura) kg/m ²	<25	25-29,9	>30
Presión arterial (sistólica/diastólica) mmHg	<120/<80	Sistólica 120-139 o diastólica 80-89 o <120/<80 con tratamiento	Sistólica ≥ 140 o diastólica ≥90
Colesterol total mg/dL	<200 sin tratamiento	200-239 o <200 con tratamiento	≥240
Glucemia en ayunas mg/dL	<100 sin tratamiento	100-125 o <100 con tratamiento	≥126

Desde una perspectiva práctica y sencilla, existe una propuesta simplificada y validada, para valorar y definir la salud CV, Fuster-BEWAT, por el acrónimo formado por las iniciales, en inglés, de las 5 métricas incluidas⁽⁸⁾ (Ver tabla 2).

Tabla 2. Fuster-BEWAT: Métricas de Salud cardiovascular simplificada⁽⁸⁾.

Variable (puntos)	3	2	1	0
B (Blod pressure): Presión arterial mmHg	<120/<80	Sistólica 120-199 o diastólica 80-84	Sistólica 130-139 y/o diastólica 85-89	Sistólica ≥ 140 o diastólica ≥90
E (Exercise): Actividad física, minutos por semana de actividad de ocio moderada a vigorosa	≥150	75-149	74-11	<10
W (Weight): Índice de masas corporal kg/m ²	<25	N/A	25-29,9	>30
A (Alimentation): Plan alimentario (porciones de fruta y vegetales/día)	>5	3-4	1-2	<1
T (Tobacco): Paquetes de cigarrillos/tabaquismo al día	No-fumador (nunca o dejó de fumar hace más de 12 meses)	N/A	<1	>1

Estas 5 métricas, de forma dicotómica, se pueden considerar como positivas (valores asociadas a los valores que puntúan 3) o negativas (valores 0, 1 y 2) de la tabla 2. Con ello, si se le asigna UNO (métrica positiva) o CERO PUNTOS (métrica negativa), se genera un resultado total de 0 a 5 puntos; y la persona

puede establecer su salud CV como: Óptima (ideal): 4-5 puntos; *intermedia*: 2-3 puntos, o *baja*: 0-1 punto.

Por ser un método práctico, sencillo y validado, para valorar y seguir su salud CV, la persona podría utilizar el método simplificado FUSTER-BAWET⁽⁸⁾, buscando mantener o, en caso de ser necesario, lograr los cambios necesarios para alcanzar una puntuación positiva en cada una de las 5 métricas y, con ello, una salud CV óptima/ideal (4 o 5 puntos).

Retos/desafíos con el logro y conservación de salud cardiovascular desde edades tempranas (escolar)

La salud CV requiere alcanzar hábitos y estilos de vida saludables, desde edades tempranas (infancia y adolescencia) y, con ello, prevenir forma subclínica y clínica de la ECV; lo cual se convierte en uno de los objetivos fundamentales de los programas de información y educación para la salud⁽⁹⁾. En este marco, se considera que la salud CV es un concepto clave para evaluar la población; y sus métricas se asocian, de forma inversa, con una menor incidencia y mortalidad CV y por todas las ENT. Por tanto, es un concepto que se puede utilizar para seguir la salud de la población a lo largo del tiempo.

Viabilidad de alcanzar las metas asociadas a las métricas que determinan la salud cardiovascular

En general, de las 5 métricas que definen la salud cardiovascular, el consumo diario de 5 o más porciones de frutas a verduras al día podría ser uno o el más complejo de alcanzar en la rutina habitual de las personas. Situación atribuible a la frecuencia diaria (5 veces: desayuno, media mañana, comida, algo y cena) y posibles limitaciones de acceso y disponibilidad para su consumo en la vida cotidiana. De forma global, La Organización Mundial de la Salud-OMS recomienda el consumo mínimo de 400 gramos de frutas y verduras diarios (cinco porciones de 80 gramos cada una) (10), equivalente a una *taza de frutas o verduras crudas y cortadas* (similar al tamaño de una pelota de béisbol).

Acceso, disponibilidad y logro de la métrica relacionada con la porción de frutas y verduras al día: reto para la alimentación saludable

En el ámbito internacional, debido al efecto positivo, del consumo diario mínimo de 400 gramos o de 5 porciones de 80 gramos de frutas y verduras al día, en la reducción de la morbimortalidad por ENT (en especial ECV, diabetes y cáncer), diferentes organizaciones multilaterales han liderado iniciativas para favorecer la adopción y seguimiento de esta práctica. Por ejemplo, la Asamblea General de las Naciones Unidas declaró el 2021 como el *año internacional de las frutas y verduras*, responsabilidad que ha cumplido la ONU para la Alimentación y la Agricultura (FAO), motivando a la comunidad internacional a emprender acciones/intervenciones, orientadas a promover una mayor producción y consumo de frutas y verduras, y a optimizar su productividad⁽¹⁰⁾. En este contexto, es necesario explorar opciones que contribuyan con esta meta mundial, en especial en regiones o poblaciones con limitaciones para el consumo de los 400 gramos de frutas/verduras diarias.

Desde el punto de vista científico/tecnológico, especialmente para las ciencias farmacéuticas y alimentarias, resulta esencial buscar opciones que favorezcan la disponibilidad y acceso a las 5 porciones de frutas y verduras, en paquetes unitarios de una porción, fáciles de almacenar, transportar, distribuir y utilizar. En este sentido, la incorporación de la cantidad y calidad equivalente de la porción, mínimamente elaborados, en sobres con la porción, (listos para ser dispuestos y consumidos) es una opción. Este reto podría perfilarse como desafío tecnológico, avanzando en la definición de la forma más adecuada de incorporación y presentación de la porción individual, la cual debe garantizar la cantidad, calidad, gusto, aceptación, conservación y costo asequible del producto. Desde una perspectiva de salud pública, el logro de este reto/desafío es una forma de contribuir a la salud CV y, con ello, con la prevención de la ECV y las ENT, de forma general. En todo caso, se debe buscar que el consumo de frutas y verduras sea natural (crudas); reservando este tipo opciones para los casos que exista limitaciones para ello.

En definitiva, todos tenemos el deber de lograr y mantener las 5 métricas de salud CV; además, todos podemos contribuir con políticas, prácticas e intervenciones efectivas, orientadas a favorecer, desde edades tempranas-escolares, conductas que aporten a la salud CV, entre ellas: Plan alimentario saludable, actividad física/ejercicio habitual y evitar, tanto el tabaquismo como el sobrepeso/obesidad.

Bibliografía

1. World Health Organization. WHO Package of Essential Noncommunicable (PEN) Disease Interventions for Primary Health Care. World Health Organization; Geneva, Switzerland: 2020.
2. World Health Organization. HEARTS technical package for cardiovascular disease management in primary health care: risk based CVD management. Geneva: World Health Organization; 2020. Available at: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/333221/9789240001367-eng.pdf>. Accessed 10 October 2021.
3. López-Melgar B, et al. Short-Term Progression of Multiterritorial Subclinical Atherosclerosis. *J Am Coll Cardiol.* 2020;75:1617-1627. doi: 10.1016/j.jacc.2020.02.026
4. Roth GA, Mensah GA, Fuster V. The Global Burden of Cardiovascular Diseases and Risks: A Compass for Global Action. *J Am Coll Cardiol.* 2020 Dec 22;76(25):2980-2981. doi: 10.1016/j.jacc.2020.11.021.
5. Ibanez B, Fernández-Ortiz A, Fernández-Friera L, García-Lunar I, Andrés V, Fuster V. Progression of Early Subclinical Atherosclerosis (PESA) Study: JACC Focus Seminar 7/8. *J Am Coll Cardiol.* 2021;78:156-179. doi: 10.1016/j.jacc.2021.05.011.
6. Michos ED, Khan SS. Further understanding of ideal cardiovascular health score metrics and cardiovascular disease. *Expert Rev Cardiovasc Ther.* 2021;19:607-617. doi: 10.1080/14779072.2021.1937127.
7. Lloyd-Jones DM, et al; American Heart Association Strategic Planning Task Force and Statistics Committee. Defining and setting national goals for cardiovascular health promotion and disease reduction: the American Heart Association's strategic Impact Goal through 2020 and beyond. *Circulation.* 2010;121:586-613. doi: 10.1161/CIRCULATIONAHA.109.192703.
8. Fernández-Alvira JM, Fuster V, Pocock S, et al. Predicting Subclinical Atherosclerosis in Low-Risk Individuals: Ideal Cardiovascular Health Score and Fuster-BEWAT Score. *J Am Coll Cardiol.* 2017 Nov 14;70:2463-2473. doi: 10.1016/j.jacc.2017.09.032.
9. Turco JV, Inal-Veith A, Fuster V. Reprint of: Cardiovascular Health Promotion: An Issue That Can No Longer Wait. *J Am Coll Cardiol.* 2018;72(23 Pt B):2945-2950. doi: 10.1016/j.jacc.2018.10.018.
10. Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura. Frutas y verduras – esenciales en tu dieta. Año Internacional de las Frutas y Verduras, 2021. Documento de antecedentes. FAO. Roma, 2020. doi:10.4060/cb2395es


doi: 10.30827/ars.v63i1.20820

Artículos originales

Idoneidad de la monitorización de niveles de ácido valproico en un hospital infantil en México

Appropriateness of Valproic Acid-Level Monitoring at a Childrens' Hospital in Mexico

María Del Rosario Hernández-Jerónimo¹

Alejandro Chehue-Romero¹  0000-0003-3054-7544

Elena Guadalupe Olvera-Hernández¹  0000-0002-9704-4872

Ana Luisa Robles-Piedras¹  0000-0002-8697-605X

¹Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, Instituto de Ciencias de la Salud, Área Académica de Farmacia. Hidalgo, México.

Correspondencia

Ana Luisa Robles-Piedras
roblesa@uaeh.edu.mx

Recibido: 14.03.2021

Aceptado: 12.11.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin Financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

Este estudio se realizó con el apoyo de la Q. Mirna Ruíz Anaya, Jefa del Laboratorio de Química Clínica del Hospital del Sistema DIF Hidalgo, México.

Resumen

Introducción: en México, la cuantificación de fármacos en plasma se utiliza para comprobar la toxicidad, el cumplimiento y la titulación de dosis en el tratamiento con fármacos anticonvulsivos como el ácido valproico (AVP), pero sin considerar los principios de farmacocinética debido a la ausencia de farmacéuticos clínicos en el Sistema de Salud.

Método: el presente estudio es un análisis retrospectivo que incluye los datos de concentración plasmática de ácido valproico en pacientes pediátricos de 1 a 15 años de edad, con diagnóstico confiable de epilepsia.

Resultados: se revisaron los archivos de 260 pacientes, se encontró que solo el 56,5% de los pacientes tenían niveles séricos en estado estacionario. Los niveles plasmáticos de AVP se encontraron a nivel subterapéutico en el 22% de los pacientes y el 15% tenían niveles tóxicos. El análisis muestra que los niños menores de cinco años aparecen como un grupo heterogéneo para las variables estudiadas.

Conclusiones: debido a la falta de reconocimiento de los farmacéuticos clínicos en México, recomendamos que el mejor resultado clínico se evalúe mediante el monitoreo de los parámetros farmacocinéticos y no solo mediante la dosificación de prueba y error.

Palabras clave: valproico; evaluación; monitorización; proceso.

Abstract

Introduction: in Mexico, plasma drug quantitation is used to check toxicity, compliance, and dose titration in treatment with antiepileptic drugs like valproic acid (AVP), but without considering the principles of pharmacokinetics due to the absence of clinical pharmacists into the Health System.

Method: the present study is a retrospective analysis including the plasmatic concentration data of AVP in pediatric patients of 1 to 15 years old, who had received a reliable diagnosis of epilepsy.

Results: files of 260 patients were reviewed. It was found that only 56,5% of the patients had serum levels at steady state. The plasma AVP levels were found in sub-therapeutic level in 22% of patients and 15% had toxic levels. The analysis shows that children under five years of age appear as a heterogeneous group for the variables studied.

Conclusions: due to the lack of recognition of clinical pharmacists in Mexico, we recommend that best clinical outcome can be evaluated only by monitoring pharmacokinetic parameters for variations appearing in individual patients, and not just through trial and error dosing.

Keywords: valproic; evaluation; monitoring; process.

Puntos clave

En México, aún no se contempla la inclusión de un farmacéutico clínico en las sedes hospitalarias; por lo que entre más evidencias se muestren del cómo los farmacéuticos contribuyen a la necesidad social del uso correcto y racional de los medicamentos, se demostrará la imperativa utilidad de contar con profesionales farmacéuticos clínicos quienes son vitales para la conciliación e idoneidad de la prescripción dentro de las instituciones de salud, de tal forma que se garantice la seguridad al paciente.

Introducción

En México, solo en algunos centros hospitalarios se lleva a cabo la cuantificación de fármacos en plasma, y este dato se utiliza solamente para comprobar toxicidad, el cumplimiento o la valoración de para realizar un cambio o ajuste de dosis a prueba y error, sin considerar los principios de farmacocinética; esto, debido a la ausencia de farmacéuticos clínicos en el Sistema de Salud. El caso de tratamientos que incluyen el uso de fármacos anticonvulsivos, como el ácido valproico (AVP), no es la excepción.

Dado que los fármacos anticonvulsivos (AEDs por sus siglas en inglés) presentan un índice terapéutico estrecho y propiedades farmacocinéticas complejas, las grandes fluctuaciones en su concentración plasmática pueden producir efectos tóxicos o una pérdida de la eficacia terapéutica. De igual manera, debido a presentan una marcada variabilidad interindividual, se puede producir una variación en los niveles de concentración en los pacientes, dando lugar a la presencia de efectos tóxicos o falta de eficacia. Desde hace varios años, los avances tecnológicos han permitido medir las concentraciones de fármacos en fluidos biológicos, lo que ayuda al estudio de la relación entre la dosis administrada y el efecto farmacológico; en este sentido, para fármacos como los AEDs, se ha demostrado que concentraciones bajas pueden producir un efecto insuficiente, y que concentraciones altas pueden estar asociadas a la presencia de efectos adversos^(1,2).

El AVP es un fármaco muy utilizado en el tratamiento de la epilepsia en niños debido a su amplia actividad anticonvulsivante y la incidencia relativamente baja de toxicidad del sistema nervioso central⁽³⁾. Se ha demostrado que en niños, es especialmente importante en el tratamiento de las convulsiones de ausencia, mioclónicas y tónico-clónicas, y eficaz tanto para las convulsiones generalizadas como parciales⁽⁴⁾. Los resultados de numerosos ensayos clínicos sugieren que el AVP probablemente tiene el espectro más amplio de actividad antiepiléptica de todos los AEDs, tanto en niños como en adultos con epilepsia. Además de ser eficaz para tratar las convulsiones parciales y las convulsiones generalizadas, se ha demostrado que es eficaz para tratar síndromes como los de Gastalt y West⁽⁵⁾. Esto le da al AVP un lugar especial para el tratamiento de pacientes con tipos mixtos de convulsiones que tienen síntomas altamente refractarios. Además, debido a su amplio espectro de anticonvulsivos, no está contraindicado para el tratamiento de otros tipos de crisis convulsivas^(5,6). Además de su amplio espectro anticonvulsivo, existen otros factores como la edad del paciente, el peso corporal, la dosis administrada, la forma farmacéutica y la frecuencia de la dosificación, el tiempo de muestreo, medicación concomitante, así como variaciones genéticas, que pueden modificar la farmacocinética del AVP y, como resultado, modificar el valor de la concentración plasmática⁽⁷⁾. Por tanto, la cuantificación y análisis de las concentraciones plasmáticas del fármaco son necesarios en el tratamiento de las convulsiones y la disminución de la presencia de efectos adversos.

A lo largo de los años, la Monitorización Terapéutica de Fármacos (MTF) ha demostrado su utilidad en la individualización de tratamientos farmacológicos, principalmente para fármacos que tienen una farmacocinética impredecible, y también ha demostrado su utilidad en poblaciones especiales, como la pediátrica. Se recomienda el uso de monitorización terapéutica en aquellos pacientes que están siendo dosificados con AEDs, ya que es una herramienta sumamente importante para establecer regímenes posológicos ajustados a las necesidades de cada paciente^(8,9). Así, la farmacocinética a través del MTF ayuda a los médicos a comprender por qué un paciente puede no responder adecuadamente a la medicación. Asimismo, el MTF ayuda a detectar el incumplimiento en los pacientes, además de analizar la variabilidad inter e intraindividual en la farmacocinética y los factores que contribuyen a esta variación^(1,10).

En el caso de los niños, es necesario un cuidado especial durante el tratamiento con AEDs, debido a sus peculiaridades metabólicas y los cambios relacionados con el desarrollo en la expresión de la epilepsia. Por ejemplo, la velocidad de metabolismo en un niño puede ser mucho más rápida que en los adultos, lo que requiere de ajustes de dosis para garantizar que se administre suficiente medicación para controlar las convulsiones. Del mismo modo, la distribución del fármaco se reduce en los lactantes pequeños en comparación con los niños mayores y los adultos. Durante el desarrollo posnatal temprano, las actividades de las enzimas hepáticas aumentan rápidamente para alcanzar un pico de 2 a 6 veces más alto que la actividad observada en los adultos a la edad de 6 meses, y disminuyen a aproximadamente el doble de las tasas de actividades de los adultos a la edad de 6 años y hasta niveles adultos en la pubertad⁽¹¹⁾. En pacientes con politerapia a base de AEDs, las interacciones farmacocinéticas suelen estar relacionadas con alteraciones del metabolismo por inductores o inhibidores enzimáticos. La mayoría de las interacciones medicamentosas en el pasado se descubrieron debido a un cambio inesperado en el estado clínico de un paciente después de agregar o retirar un medicamento de su farmacoterapia⁽¹²⁾. Estas interacciones farmacocinéticas a nivel metabólico pueden producir alteraciones significativas de las concentraciones plasmáticas de los AEDs, ya sea por inducción o inhibición a través del sistema enzimático del citocromo P450⁽¹³⁾.

Debido a la gran variabilidad interindividual en el metabolismo de los AEDs como el AVP, no es posible establecer una correlación entre la dosis administrada y la concentración plasmática que presenten los pacientes, y esto es aún más complicado en aquellos que están siendo co-medicados con otros AEDs, principalmente si ejercen un efecto inductor enzimático. Así, los niños con terapia combinada requieren dosis más altas para alcanzar concentraciones similares a las observadas en adultos^(1,3). Es precisamente la relación impredecible entre la dosis administrada a los pacientes y la concentración de AVP, lo que justifica la necesidad de individualizar las terapias farmacológicas a través de la monitorización farmacocinética⁽⁴⁾. El objetivo de este estudio fue analizar la relación entre la dosis y la concentración plasmática de AVP en diferentes grupos de edad con epilepsia refractaria, evaluar la influencia de la co-medicación inductora de enzimas y evaluar la eficiencia del proceso de medición de las concentraciones de AVP que se llevan a cabo en un hospital pediátrico, con el fin de realizar las recomendaciones pertinentes.

Métodos

El presente estudio es un análisis retrospectivo que incluye los datos de concentración plasmática de AVP en pacientes pediátricos de 1 a 15 años, que habían recibido un diagnóstico confiable de epilepsia en monoterapia o indicación clínica para recibir tratamiento adyuvante con politerapia de AEDs durante un período de doce meses, y con ausencia de enfermedad renal, hepática, endocrina, gastrointestinal o neoplásica asociada.

El estudio fue únicamente observacional y no requirió desviarse del plan de manejo clínico adoptado por los médicos tratantes. El principal criterio de inclusión fue que para cada paciente la concentración mínima de AVP estuviera al estado estacionario. Todos los pacientes permanecieron en el anonimato y a través de la revisión de los expedientes clínicos, se recolectaron los datos de edad, sexo, peso, dosis, el uso concomitante de otros AEDs y el nivel de la concentración plasmática de AVP. Para evaluar la idoneidad de la determinación del nivel, se debieron cumplir 2 criterios: 1) una indicación adecuada para la medición y 2) un tiempo de muestreo correcto (a través del nivel en condiciones de estado estacionario). El personal del laboratorio de química clínica, midió las concentraciones plasmáticas de AVP y otros AEDs mediante el inmunoensayo enzimático de micropartículas AxSYM® II (Abbott Laboratories, Abbott Park, IL, EE. UU.). La toma de muestras de sangre en todos los pacientes se realizó por la mañana, justo antes de la siguiente dosis del fármaco (Cmín). Se analizó la influencia de la edad, la dosis y la medicación concomitante, sobre los niveles plasmáticos de AVP. Se examinaron los expedientes clínicos para determinar las medidas de seguimiento tomadas en función de los informes de laboratorio. Para el análisis estadístico de los datos se utilizó Microsoft Excel®.

Resultados

Los pacientes se clasificaron inicialmente, según su edad, en tres grupos. Las características de los pacientes incluidos en el estudio se muestran en la Tabla 1. La relación entre la concentración plasmática de AVP y la dosis para 147 pacientes se muestra en la Figura 1a.

Los principales motivos para solicitar la medición del nivel de concentración de AVP se basaron en la presencia de convulsiones no controladas, signos y síntomas de toxicidad y sospecha de incumplimiento en los pacientes.

Los resultados de la cuantificación de AVP revelaron que el 63% de los pacientes tenían el fármaco en niveles terapéuticos (rango terapéutico establecido: 50-100 mg/L). Los niveles plasmáticos de AVP se encontraron en niveles subterapéuticos en el 22% de los pacientes y el 15% de los pacientes se encontraron en niveles tóxicos.

La Tabla 2 muestra los niveles de concentración alcanzados en cada grupo de edad. La comparación entre los 3 grupos de edad mostró que en el grupo de 1 a 5 años ($n = 77$), se observaron más concentraciones fuera del rango terapéutico (Figura 1b). Este grupo representa el porcentaje más alto de pacientes que son tratados con AVP para el manejo de las convulsiones.

Tabla 1. Características de los pacientes.

	Grupo 1	Grupo 2	Grupo 3
Número	77	46	24
Género (Masculino/Femenino)	26/51	26/20	9/15
Edad (años)	1,93 (1,26)	7,32 (1,97)	10,35 (2,73)
Peso corporal (kg)	11,22 (4,08)	25,12 (11,85)	42,77 (16,53)
Dosis diaria (mg/kg)	33,17 (17,79)	30,80 (14,18)	28,74 (9,44)

Grupo 1: niños edad <5 años; Grupo 2: niños edad 5 a 10 años; Grupo 3: niños edad 10-15 años.

Tabla 2. Características de los pacientes.

Grupo	Hombre/Mujer	Rango Terapéutico (%)	Rango Sub-Terapéutico n (%)	Rango Tóxico n (%)	Total de muestras
1	26/51	43 (56)	16 (21)	18 (23)	77
2	26/20	34 (74)	3 (7)	9 (20)	46
3	9/15	16 (67)	3 (13)	5 (21)	24

Grupo 1: niños edad <5 años; Grupo 2: niños edad 5 a 10 años; Grupo 3: niños edad 10-15 años.

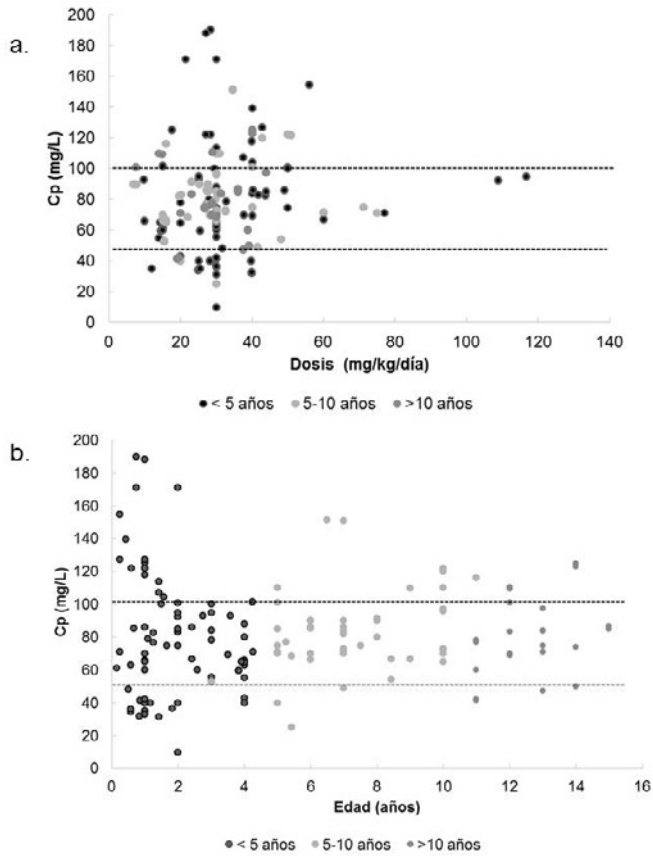


Figura 1. Relación entre la concentración plasmática de AVP al estado estacionario, la dosis diaria prescrita (panel a) y la edad (panel b), en 147 pacientes (divididos en tres grupos de edad). La línea punteada representa el rango terapéutico establecido.

Discusión

Una de las probables razones por las que un gran porcentaje de las concentraciones de AVP están por debajo del intervalo terapéutico puede ser el incumplimiento por parte de los pacientes. En este sentido, una forma de mejorar el cumplimiento es rastrear las dosis que reciben los pacientes y monitorear los niveles de AVP de manera regular, para asegurar que se cumpla con la terapia. Esto es particularmente útil en pacientes en los que el incumplimiento es recurrente. Además, la medición de las concentraciones también puede detectar la variabilidad interindividual en el comportamiento farmacocinético del AVP según la edad. Durante la infancia los cambios fisiológicos que se producen son muy importantes y la cinética de disposición de los fármacos puede variar considerablemente con respecto a la edad adulta, en este caso, diferentes autores han encontrado una disminución del aclaramiento plasmático de AVP con respecto a la edad, por lo que ésta es mayor en los niños, al igual que se encontró en nuestra población estudiada⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Aunque las mediciones de AVP se realizaron con la concentración mínima en estado estacionario, la diferencia en los valores alcanzados en los diferentes pacientes, podría atribuirse a diferente biodispo-

nibilidad de las diversas formulaciones farmacéuticas comercializadas en el país. En este estudio, los datos muestran que los niños menores de cinco años aparecen como el grupo más heterogéneo para las variables estudiadas; sin embargo, la diferencia en las concentraciones plasmáticas no fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

Debido a la gran variabilidad interindividual que presenta el AVP y al elevado porcentaje de concentraciones que se encuentran fuera del intervalo terapéutico recomendado, se sugiere conocer el valor del aclaramiento del AVP en los grupos de edad definidos, ya que es de gran ayuda en la programación de las primeras pautas posológicas o en la modificación de regímenes posológicos ya establecidos. Sin embargo, la diferencia en las concentraciones plasmáticas no fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Debido a la gran variabilidad interindividual que presenta el AVP y al elevado porcentaje de concentraciones que se encuentran fuera del intervalo terapéutico recomendado, se sugiere conocer el valor del aclaramiento del AVP en los grupos de edad definidos, ya que es de gran ayuda en la programación de las primeras pautas posológicas o en la modificación de regímenes posológicos ya establecidos.

Durante el período de este estudio, se revisaron los archivos de 260 pacientes. Se encontró que solo 147 de estos presentaron niveles séricos del fármaco medidos al estado estacionario (56,5%); el 90% de las prescripciones de AVP fueron por convulsiones parciales complejas y el 61% recibió AVP como monoterapia, el 39% restante incluyó otros AEDs en su tratamiento, como fenitoína ($n = 17$), fenobarbital ($n = 20$), topiramato ($n = 10$), carbamazepina ($n = 4$), vigabatrina ($n = 3$) y clonazepam ($n = 3$).

Si bien la monoterapia sigue siendo el tratamiento preferido para la epilepsia, las combinaciones entre AEDs se usan con mucha frecuencia, principalmente en pacientes que no responden a un solo fármaco y, de manera similar, estas combinaciones se usan para tratar afecciones intercurrentes o asociadas⁽¹⁷⁾. Sin embargo, aunque la terapia combinada con AEDs puede brindar beneficios clínicos, también puede aumentar el riesgo de efectos adversos debido a interacciones farmacológicas y afectar el bienestar de los pacientes⁽¹²⁾. Debido a que en el periodo de estudio solo se encontró un pequeño número de pacientes que recibieron otros AEDs que actúan como inductores enzimáticos, no fue posible realizar una evaluación de la influencia de la co-medicación en el aclaramiento de AVP dentro de cada grupo de edad.

La principal limitación consistió en el hecho de que la evaluación de la indicación para la que se solicitó la medición del fármaco se basó en la información recuperada a partir de la historia clínica, que puede contener información incompleta o incorrecta; Además, tras la revisión de los expedientes, no se encontraron datos completos que indicaran la relación entre la respuesta de los pacientes a la terapia anticonvulsiva, la concentración de AVP medida y la presencia de reacciones adversas. No obstante, este estudio permitió establecer que en la población estudiada, el 9.1% de los pacientes presentó reacciones adversas, las cuales fueron desde somnolencia, dolor de cabeza, vómitos, gastritis hasta las más graves, como leucopenia y trombocitopenia. En este estudio, como en otros estudios realizados en el mismo centro, hubo algunas limitaciones⁽¹⁸⁾. Es posible que información importante, como la sospecha de efectos adversos asociados con la terapia con AEDs o la recurrencia de las convulsiones, no siempre se haya anotado adecuadamente como motivo para solicitar la medición de un nivel de fármaco. Por otro lado, se pierde el sentido de contar con el valor de la concentración sérica del fármaco, si solamente será una guía para dosificar a prueba y error, como el aumentar la dosis si el nivel es bajo, o disminuir la dosis si el nivel es alto. Por tanto, con base en este breve estudio, se considera necesario corregir y adecuar la metodología de seguimiento actualmente utilizada en el centro hospitalario, que se incluya un farmacéutico clínico que aplique los principios de la monitorización basada en el cálculo de parámetros farmacocinéticos individualizados y el MTF, permite optimizar la dosificación de AVP en beneficio de los pacientes.

Bibliografía

1. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, et al. Antiepileptic drugs-best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring,

ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2008; 49(7):1239-76. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01561.x.

2. Eadie MJ. Plasma antiepileptic drug monitoring in a neurological practice: A 25-year experience. *Ther Drug Monit*. 1994; 16(5):458-468. DOI: 10.1097/00007691-199410000-00004.

3. Cloyd JC, Fischer JH, Kriel RL, Kraus DM. Valproic acid pharmacokinetics in children. IV. Effects of age and antiepileptic drugs on protein binding and intrinsic clearance. *Clin Pharmacol Ther*. 1993; 53(1):22-29. DOI: 10.1038/clpt.1993.5.

4. Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *J Clin Pharm Ther*. 2005; 30:417-421. DOI: 10.1111/j.1365-2710.2005.00671.x.

5. Löscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs*. 2002; 16(10):669-94. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00003.

6. Davis R, Peters DH, Mctavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994; 47(2):332-72.

7. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS Drugs*. 2002; 16(10):695-714. DOI: 10.2165/00023210-200216100-00004.

8. Pauwels S, Allegaert K. Therapeutic drug monitoring in neonates. *Arch Dis Child*. 2016; 101(4):377-81. DOI: 10.1136/archdischild-2013-305309.

9. van den Anker JN. The impact of therapeutic drug monitoring in neonatal clinical pharmacology. *Clin Biochem*. 2014; 47(9):704-5. DOI: 10.1016/j.clinbiochem.2014.05.018.

10. Johannessen SI, Landmark CJ. Value of therapeutic drug monitoring in epilepsy. *Expert Rev Neurother*. 2008; 8(6):929-39. DOI: 10.1586/14737175.8.6.929.

11. Guerrini R. Valproate as a mainstay of therapy for pediatric epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2006;8(2):113-29. DOI: 10.2165/00148581-200608020-00004.

12. Patsalos PN, Perucca E. Clinically important drug interactions in epilepsy: interactions between antiepileptic drugs and other drugs. *Lancet Neurol*. 2003; 2(8):473-81. DOI: 10.1016/s1474-4422(03)00483-6.

13. Johannessen SI, Landmark CJ. Antiepileptic drug interactions - principles and clinical implications. *Curr Neuropharmacol*. 2010; 8(3):254-67. DOI: 10.2174/157015910792246254.

14. Sánchez-Alcaraz A, Quintana MB, López E, Rodríguez I. Valproic acid clearance in children with epilepsy. *J Clin Pharm Ther*. 1998; 23(1):31-4.

15. Fattore C, Messina S, Battino D, Croci D, Mamoli D, Perucca E. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: A case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsy Res*. 2006; 70(2-3):153-60. DOI: 10.1016/j.eplepsyres.2006.04.002.

16. EL Desoky ES, Fuseau E, EL Din Amry S, Cosson V. Pharmacokinetic modelling of valproic acid from routine clinical data in Egyptian epileptic patients. *Eur J Clin Pharmacol*. 2004; 59(11):783-90. DOI: 10.1007/s00228-003-0699-7.

17. Perucca E. Clinically relevant drug interactions with antiepileptic drugs. *Br J Clin Pharmacol*. 2006; 61(3):246-55. DOI: 10.1111/j.1365-2125.2005.02529.x.

18. Márquez-Cruz M, Chehue-Romero A, Ruiz-Anaya ME, Robles-Piedras AL. Appropriateness of antiepileptic drug-level monitoring at a Childrens' Hospital in Mexico. *Biomed Pharmacol J*. 2017; 10(1):329-335. DOI: 10.13005/bpj/1113.

doi: 10.30827/ars.v63i1.22153

Artículos originales

Diseño y evaluación de un curso virtual para referenciar casos de COVID-19 desde farmacias-droguerías en Colombia

Design and evaluation of an online course to transfer suspected cases of COVID-19 from pharmacies-drugstores in Colombia

Pedro Amariles¹  [rcid 0000-0002-3825-8045](https://orcid.org/0000-0002-3825-8045)

Mauricio Monsalve¹  [0000-0001-9073-7783](https://orcid.org/0000-0001-9073-7783)

Mónica Ledezma-Morales¹  [0000-0003-4307-1282](https://orcid.org/0000-0003-4307-1282)

Mónica Rivera-Cadavid¹  [0000-0002-5174-6326](https://orcid.org/0000-0002-5174-6326)

Andrea Salazar-Ospina¹  [0000-0001-8511-2826](https://orcid.org/0000-0001-8511-2826)

Mauricio Ceballos¹  [0000-0001-6181-7370](https://orcid.org/0000-0001-6181-7370)

Johan Granados¹  [0000-0002-3851-2752](https://orcid.org/0000-0002-3851-2752)

Jaime Hincapié-García¹  [0000-0001-5507-0637](https://orcid.org/0000-0001-5507-0637)

¹Universidad de Antioquia. Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias. Departamento de Farmacia. Medellín, Antioquia, Colombia

Correspondencia

Pedro Amariles

E-mail: pedro.amariles@udea.edu.co

Recibido: 31.08.2021

Aceptado: 16.09.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

El proyecto de investigación que generó el presente trabajo fue presentado y recibió financiación en la estrategia #UdeARespondeAlCovid19, convocatoria del Comité para el Desarrollo de la Investigación (CODI) de la Universidad de Antioquia.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés

Agradecimientos

Al programa de educación virtual *ude@* de la Universidad de Antioquia, Medellín, Colombia, por su contribución con la digitalización de los contenidos del curso.

Resumen

Introducción: es necesario diseñar, implementar y evaluar la aceptación, pertinencia y usabilidad de un curso virtual orientado a favorecer la identificación y referenciación de casos sospechosos de COVID-19 desde farmacias-droguerías en Colombia.

Método: el diseño del curso se fundamentó en una ruta propuesta para la atención de usuarios sospechosos de COVID-19 que acuden a farmacias, complementada con información obtenida de una búsqueda en PubMed/Medline y en sitios Web de organizaciones referentes en el tema. La información se estructuró en un curso virtual, se elaboró y aplicó un instrumento para evaluar la cobertura, aceptabilidad y pertinencia del curso.

Resultados: se diseñó el curso virtual *¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías?* organizado en 7 unidades con conceptos claves para identificar y referenciar casos sospechosos de COVID-19, desde farmacias-droguerías, disponible en <https://udearroba.udea.edu.co/externos/my/>. Entre abril/2020 y abril/2021 se registraron 863 personas, 382 (44,3%) finalizaron el curso y se les envió el instrumento de evaluación, y fue regresado por 240 (62,8%). En este grupo, la satisfacción con el curso y material didáctico fue del 95,8% y 97,1%, respectivamente. Además, el 97,9% manifestó que el curso contribuye a identificar y referenciar casos sospechosos de COVID-19; y el 93,3% que, el acceso y navegación por el curso, resultó sencillo.

Conclusiones: se diseña, implementa y evalúa un curso virtual, abierto y usable, orientado a favorecer la identificación y referenciación de casos sospechosos de COVID-19, desde las farmacias-droguerías y, aunque los participantes declaran que contribuye con dicha finalidad, se requiere de un estudio diseñado para valorar esta aportación.

Palabras clave: COVID-19; Farmacias; Interfaz Usuario-Computador; Educación a Distancia; Actitud del Personal de Salud.

Abstract

Introduction: it is needing to design, implement and evaluate the acceptance, relevance, and usability of an online course aimed at promoting the detection and referral of suspected cases of COVID-19 from pharmacies-drugstores.

Method: the design of the course was based on a proposed route for the care of users suspected of COVID-19 attending pharmacies, complemented by information obtained through a search in PubMed/Medline and on Websites of leading organizations in the field. The information was structured in an online course, a formulary was developed and applied to assess the coverage, acceptability, and relevance of the course.

Results: an online course (*How do we act against COVID-19 from the drugstores?*) was designed and organized in 7 units and with key concepts to identify and refer suspected cases of COVID-19 from pharmacies-drugstores, available in <https://udearroba.udea.edu.co/externos/my/>. From April/2020 to April/2021, 863 persons were registered, 382 (44.3%) finished and were sent the formulary for evaluation the course, which was returned by 240 (62.8%). In this group, the satisfaction with the course and education materials was 95.8% and 97.1%, respectively. Also, 97.9% people assert that the course contribute to identify and to refer suspected cases of COVID-19; and 93.3% that, the navigation through the course provides easy access of the contents.

Conclusions: a virtual, open, and usable course is designed, implemented, and evaluated, and although the participants state that the course promoting the detection and referral of suspected cases of COVID-19, from pharmacies-drugstores, it is needing to conduct a study to assess this question.

Key words: COVID-19; Pharmacies; User-Computer Interface; Education, Distance; Attitude of Health Personnel.

Puntos clave

La capacitación en la identificación y referenciación de casos sospechosos de personas con COVID-19, del personal que labora en farmacias y farmacias-droguerías, puede ser favorable para los sistemas de salud.

El diseño, implementación y evaluación de un curso virtual que podría favorecer la identificación y referenciación de casos sospechosos de COVID-19, desde las farmacias.

La disponibilidad de un curso masivo, abierto y virtual *¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías?* pertinente, amigable y que podría contribuir a referenciar casos sospechosos de COVID-19.

Introducción

La COVID-19 se ha convertido en una enfermedad global, con efectos sociales y económicos devastadores, evidenciados, por ejemplo, en las cifras altas de morbilidad y mortalidad⁽¹⁾. En este sentido, es necesario buscar e implementar estrategias que permitan minimizar los efectos de esta pandemia, incluyendo la capacitación, formación y articulación de los actores de los sistemas de salud, para cumplir de forma efectiva las acciones demandadas por esta pandemia⁽¹⁻³⁾. En el caso de los farmacéuticos, se acepta que estos actores tienen un papel clave en la realización de actividades preventivas y de mitigación, orientadas a minimizar el riesgo de la transmisión y de los efectos en la salud de la COVID-19, incluyendo la detección y referenciación oportuna de las personas con sospecha de presentar esta infección⁽²⁾.

Los programas de formación continua son una estrategia eficaz de capacitación para el desarrollo de una función/actividad nueva o relativamente reciente; siendo la virtualidad una modalidad para adelantar este tipo de actividades⁽⁴⁾. En todo caso, el desarrollo de actividades o programas de educación continua, independiente de su modalidad, debe incluir la evaluación de la cobertura (cantidad de personas que participan en el curso); aceptabilidad y pertinencia (adecuación de la metodología utilizada y la temática al público objetivo); y el logro del cumplimiento del objetivo del programa⁽⁵⁻⁷⁾.

La capacitación del papel del personal farmacéutico que labora en establecimientos farmacéuticos ambulatorios en Colombia (farmacias y farmacias-droguerías) en temas relacionados con la identificación y respectiva referenciación de casos sospechosos de personas con COVID-19, puede tener un efecto favorable para el sistema de salud⁽²⁾. Para ello y buscando favorecer un mayor efecto y cobertura, se puede utilizar la modalidad virtual y abierta, evaluando, además su aceptabilidad y pertinencia. Por tanto, el objetivo de este trabajo fue diseñar, implementar y evaluar la aceptación, pertinencia y usabilidad de un curso virtual orientado a favorecer la identificación y referenciación de casos sospechosos de COVID-19 desde las droguerías y farmacias-droguerías.

Métodos

Diseño del curso virtual

Fundamento conceptual: El curso se basó en una publicación previa que presenta conceptos técnicos y prácticos relacionados con la identificación y referenciación de casos sospechosos de COVID-19 desde la farmacia, y que propone una ruta de atención de este grupo de pacientes⁽²⁾. En este sentido, las preguntas orientadoras de la ruta fueron: a) ¿Qué debería hacer una farmacia que atiende un paciente que podría ser un caso sospechoso? b) ¿Qué hacer cuando el paciente acude por medicamentos o insumos relacionados con la COVID-19 (antigripales, glucocorticoides, azitromicina, cloroquina, antibacteriales, entre otros.) y c) ¿Cómo se garantizan buenas prácticas de limpieza, bioseguridad y salud para el personal farmacéutico?

Revisión bibliográfica y estructuración del curso: Acorde con las preguntas orientadoras y la ruta propuesta⁽²⁾, se realizó una búsqueda de información bibliográfica en PubMed/Medline y en los sitios Web de la Organización Mundial de la Salud (OMS), Organización Panamericana de la Salud (OPS), Federa-

ción Farmacéutica Internacional (FIP) y el Ministerio de Salud de Colombia (Minsalud). La información se estructuró en un curso virtual, cuya primera versión, integrada por 7 unidades, se ofertó desde abril 30 del 2020, en la plataforma virtual de la Universidad de Antioquia (ude@). Posteriormente, entre octubre y noviembre de 2020, se realizó una actualización de los contenidos del curso, acorde con nuevas recomendaciones de la OMS, OPS, FIP y Minsalud, al igual que con el contenido de una publicación específica sobre el papel del farmacéutico y de la atención farmacéutica en la pandemia por COVID-19⁽³⁸⁾.

Implementación

- **Oferta y divulgación.** Para la oferta y divulgación del curso al personal de los establecimientos farmacéuticos, se utilizaron los diferentes canales de comunicación de la Universidad de Antioquia (Medellín, Colombia). En este sentido, se diseñaron piezas gráficas orientadas a mostrar la importancia del curso y detallando el proceso de inscripción, las cuales fueron divulgadas utilizando las siguientes estrategias:

1. **Publicación:** Se invitó a participar al público en general, en las redes sociales oficiales de la UdeA y la Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias, además, se compartió la publicación en los principales grupos de asociaciones farmacéuticas del país.
 2. **Envío de correos electrónicos:** Se invitó a participar a los responsables de educación continua de los establecimientos farmacéuticos (cadenas de farmacia, distribuidores, laboratorios farmacéuticos, entre otros).
 3. **Otras formas de divulgación:** Se desarrollaron notas publicitarias del curso en noticieros, periódicos locales y en canales de comunicación de la Universidad de Antioquia.
 - **Registro de los participantes:** Los participantes interesados diligenciaron un formato de inscripción con la información básica para su identificación, incluyendo correo electrónico.
 - **Mesa de ayuda a los participantes:** A los participantes se les ofreció una dirección de correo electrónico, líneas de teléfono fijo y celular y el chat de la plataforma donde se alberga el curso, como opciones para contactar y resolver dudas relacionadas con la realización y logística del curso. Las inquietudes fueron resueltas por uno de los autores del curso, apoyado en una estudiante de farmacia de la Universidad de Antioquia.
- **Certificación:** Se diseñó y se brindó la opción de descarga para los asistentes que cumplieron con todas las actividades del curso.

Evaluación de la cobertura, aceptabilidad y pertinencia del curso COVID-19.

Elaboración del instrumento: Se realizó una revisión bibliográfica orientada a identificar conceptos y experiencias relacionadas con la evaluación de cursos virtuales. Dicha revisión se realizó en la base de datos Pubmed/Medline utilizando como términos de búsqueda: “Virtual education AND Acceptability AND Relevance”, al 31 de diciembre de 2020. Con el soporte de la información se construyó un instrumento orientado a evaluar el grado de pertinencia, aceptación y usabilidad por parte de los participantes del curso. Posteriormente, se realizó una prueba piloto del instrumento con 20 personas objeto de la capacitación, y se ajustó acorde con los resultados y sugerencias de estos. Finalmente, se envió el instrumento a los participantes que finalizaron el curso, a través de un formulario de Google Forms <https://forms.gle/vyWsJccCvUi5gsZq6> (anexo).

Consideraciones éticas. El presente trabajo se centró en diseñar, implementar y evaluar una intervención educativa; por tanto, no se realizaron experimentos con sujetos humanos o animales. En este sentido, se considera como un trabajo de riesgo mínimo. En el proceso se tuvo el consentimiento de los participantes registrados en el curso, para utilizar la información y, en todo momento, se garantizó, la confidencialidad de la misma.

Resultados

Curso virtual. El diseño y construcción del curso virtual se fundamentó en la información identificada en 31 referencias (PubMed/Medline) y de la OMS/OPS, FIP y Minsalud^(2,9-38); complementado con el contenido de una publicación específica sobre el papel del farmacéutico y de la atención farmacéutica en la pandemia por COVID-19⁽⁸⁾. Con ello, se estructuró el contenido del curso masivo, abierto y virtual *¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías?* en las siguientes 7 unidades:

- Unidad 1: Los coronavirus e infecciones virales respiratorias.
- Unidad 2: Situación actual de Colombia en cuanto a la infección por coronavirus.
- Unidad 3: El personal farmacéutico ambulatorio en el control y manejo del COVID-19.
- Unidad 4: Información y educación para la salud.
- Unidad 5: Ruta de atención para identificar posibles casos de pacientes con COVID-19 y su adecuada referenciación.
- Unidad 6: Recomendaciones generales para el personal farmacéutico.
- Unidad 7: Aspectos para promover y mejorar la salud mental del personal farmacéutico y los usuarios desde las droguerías.

El curso se encuentra alojado en el sitio Web de la Universidad de Antioquia, Medellín-Colombia, en la plataforma Ude@ y su acceso se realiza en el enlace <https://udearroba.udea.edu.co/externos/my/>.

Inscripción, participación y cobertura en el curso: Durante un año (abril 30 de 2020 a abril 30 2021) se tuvo un registro de 863 personas, de las cuales 382 (44,3%) completaron la totalidad de contenidos y 86 descargaron el respectivo certificado.

Mesa de ayuda: Se recibieron 30 correos electrónicos, 24 llamadas y 123 mensajes por el chat del curso, los cuales estuvieron relacionados con inquietudes sobre el acceso a los contenidos y la certificación del curso.

Evaluación de la aceptabilidad y pertinencia

El instrumento con la evaluación se envió a los 382 participantes que completaron la totalidad de contenidos; de este grupo se recibieron 240 (62,8%) respuestas.

Aceptabilidad

Satisfacción con el curso: El 59,6% de los 240 participantes que enviaron el instrumento, manifestaron estar muy satisfechos con el curso virtual, mientras que el 36,3% afirmaron estar satisfechos con el curso. Por ello, la satisfacción con el curso fue del 95,8% (tabla 1).

Satisfacción con el material didáctico: El 97,1% manifestó estar muy satisfecho o satisfecho con el material didáctico del curso (tabla 1).

Tabla 1. Grado de satisfacción de los participantes con el curso y el material didáctico, N=240

Preguntas	Muy satisfecho, n (%)	Satisfecho, n (%)	Ni satisfecho - ni insatisfecho, n (%)	Poco satisfecho, n, (%)	Nada satisfecho, n (%)
¿Cuál es su grado de satisfacción con el curso virtual desde la plataforma Ude@ Educación virtual?	143 (59,6)	87 (36,3)	7 (2,9)	1 (0,4)	1 (0,4)
¿Qué tan satisfecho está con el material didáctico utilizado en el curso virtual?	142 (59,2)	91 (37,9)	5 (2,1)	0 (0)	2 (0,8)

Unidades del curso más reconocidas por su contenido: Acorde con la elección de los 240 participantes que retornaron el instrumento, el orden de las 7 unidades del curso, acorde con su importancia, fue: unidades 3, 6, 7, 4, 5, 1 y 2, con el 52,1%, 50,4%, 42,5%, 37,5%, 37,1%, 35,4% y 22,1%, respectivamente.

Recursos educativos destacados: Entre el material educativo, el 62,9% de los participantes destacaron los vídeos, seguido de las actividades interactivas con un 52,1%, las infografías con 32,5%, la ruta de atención para identificar posibles casos de COVID-19 con un 31,7%, y, por último, el cuestionario final con un 20%.

Pertinencia: Los resultados asociados al grado de comprensión, claridad, accesibilidad, usabilidad y duración del curso virtual se detallan en la tabla 2.

Conocimientos prácticos: El 99,2% de los participantes (67,5% totalmente de acuerdo y el 31,7% de acuerdo) expresaron que el curso les permitió generar conocimientos prácticos relacionados con los temas desarrollados en el curso.

Cantidad de contenido de las unidades: El 98,3% (56,3% totalmente de acuerdo y 42,1% de acuerdo) manifestó que la extensión de los contenidos de las 7 unidades del curso fue apropiada.

Claridad de los contenidos: El 98,7% (60,4% totalmente de acuerdo y 38,3% de acuerdo) manifestó que el contenido del curso virtual fue claro.

Grado de dificultad: El 95% (50% totalmente de acuerdo, el 45% de acuerdo) afirmó que el grado de dificultad fue acorde con lo esperado para este tipo de cursos.

Utilidad de la información para identificar y referenciar casos sospechosos de COVID19: El 97,9% (57,1% totalmente de acuerdo y el 40,8 de acuerdo) manifestó que el curso le había sido de utilidad para la identificación y la referenciación de usuarios con sospecha de COVID-19.

Duración del curso: El 96,3% (50,4% totalmente de acuerdo y el 45,8% de acuerdo) afirmaron que la duración fue adecuada para la satisfacción y acorde a sus expectativas de aprendizaje.

Usabilidad del curso: El 93,3% (53,3% totalmente de acuerdo y el 40% de acuerdo) afirmaron que facilidad de acceder y navegar en el curso.

Tabla 2. Grado de comprensión, claridad, accesibilidad, usabilidad y duración del curso virtual, N=240

Preguntas	Totalmente de acuerdo, n (%)	De acuerdo, n (%)	Ni de acuerdo - ni en desacuerdo, n (%)	En desacuerdo, n (%)	Totalmente en desacuerdo, n (%)
¿Considera que el curso virtual le permite mejorar la comprensión y el conocimiento práctico de los temas abordados?	162 (67,5)	76 (31,7)	1 (0,4)	0 (0)	1 (0,4)
¿Considera que la extensión de cada unidad del curso virtual fue apropiada?	135 (56,3)	101 (42,1)	3 (1,3)	0 (0)	1 (0,4)
¿El curso virtual era fácil de acceder, navegar y realizar?	128 (53,3)	9 (4,0)	12 (5)	3 (1,3)	1 (0,4)
¿Considera que el contenido del curso virtual fue claro?	145 (60,4)	92 (38,3)	1 (0,4)	1 (0,4)	1 (0,4)
¿Considera que el nivel de dificultad del curso virtual fue apropiado?	120 (50,0)	108 (45,0)	10 (4,2)	0 (0)	2 (0,8)
¿Considera que la información suministrada en cada una de las unidades del curso virtual ha sido de utilidad para la identificación y referenciación de usuarios con sospecha de COVID-19?	137 (57,1)	98 (40,8)	4 (1,7)	0 (0)	1 (0,4)
¿Considera que la duración del curso virtual fue lo suficientemente adecuada como para satisfacer sus expectativas de aprendizaje?	121 (50,4)	110 (45,8)	7 (2,9)	1 (0,4)	1 (0,4)

Discusión

El curso virtual, masivo y abierto *¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías?* estructurado en 7 unidades, presenta los aspectos teóricos y prácticos identificados en la literatura como claves para favorecer el conocimiento sobre la COVID-19 y, en especial, necesarios para aumentar la capacidad del personal farmacéutico para identificar y referenciar los casos sospechosos de esta infección. En esencia, el diseño, implementación y evaluación de la estrategia educativa busca favorecer la labor de identificar y referenciar usuarios con sospecha de COVID-19 en Colombia, por parte del personal que labora en establecimientos farmacéuticos (farmacias y farmacias-droguerías); sin embargo, la evaluación del desarrollo de este logro debería ser evaluado en un estudio diseñado para tal fin. En todo caso, se espera que la formación, utilizando Massive Open Online Course (MOCs, por sus iniciales en inglés), la cual es reconocida como un componente importante en las estrategias educativas debería favorecer este tipo de procesos⁽³⁹⁾.

La satisfacción de los participantes con el curso fue del 96,1%. En este sentido, dadas las condiciones actuales asociadas a la pandemia por COVID-19, el curso es una alternativa para favorecer la adquisición de nuevos conocimientos y actualizarse en temas relacionados con este problema de salud y, por tanto, es una forma suplir una necesidad de presentar información orientada a fortalecer el proceso de atención en las farmacias⁽⁴⁰⁾.

El 99,2% de los participantes manifestó que el curso les permitió generar conocimientos prácticos en los temas abordados (tabla 2). Por ello, la temática del curso se puede considerar como pertinente y fa-

cilitador en la generación de conocimientos prácticos. En este contexto, el proceso educativo, a través de e-learning es efectivo para aumentar el conocimiento inmediatamente después de la capacitación para todos los temas y en todos los contextos⁽⁴¹⁾. De esta forma, se espera que el personal farmacéutico adquiera herramientas para identificar y referenciar usuarios sospechosos de presentar la enfermedad COVID-19, asociada a las recomendaciones que deben brindar a la comunidad para evitar su propagación.

El 98,2% de las 240 personas que finalizaron el curso, manifestó la utilidad de la formación para identificar y referenciar casos sospechosos de COVID19. La información y formación oportuna de los farmacéuticos en este tema, podría contribuir a optimizar la identificación de casos sospechosos y, con ello, a minimizar la propagación de la infección⁽⁴¹⁾. Además, en el entorno farmacéutico este resultado podría soportar la hipótesis de que este tipo de cursos permite actualizar y formar en temas relativamente nuevos⁽⁴²⁾.

Los MOOCs son una estrategia de educación continua viable, la cual permite abordar temas de utilidad para el cumplimiento de una actividad por el personal farmacéutico. Estos cursos virtuales son eficaces para aumentar el conocimiento y son aceptados por los farmacéuticos de diversos entornos laborales⁽⁴²⁾. El 96% de aceptabilidad y satisfacción con los contenidos desarrollados durante el curso, señalan el papel de este tipo de herramientas en los procesos de formación y actualización de conocimientos o tareas a realizar por los farmacéuticos.

La certificación del curso, por instituciones educativas o por asociaciones científicas, es una estrategia que podría favorecer la terminación por parte de las personas que inician procesos de formación virtual, debido a que se convierte en un respaldo de la capacitación en este tipo de temas y podría mejorar los respectivos currículos; sin embargo, en este estudio, un número importante de personas que terminaron el curso no descargaron el respectivo certificado, lo cual puede deberse a la ausencia aún en Colombia, de exigencias de capacitación/educación continua para el personal farmacéutico que labora en establecimientos farmacéuticos ambulatorios en Colombia⁽⁴³⁾.

Limitaciones: La revisión para identificar los contenidos del curso fue narrativa, limitando la identificación de otras posibles fuentes de información; sin embargo, la revisión de los sitios Web de los organismos referentes en el tema, tales como la FIP, OMS/OPS y Minsalud, quienes realizan actualizaciones permanentes de sus recomendaciones, acorde con la información generada; sumado a la utilización de los contenidos de una publicación con información sistematizada y relacionada con el papel del farmacéutico y de la atención farmacéutica en la pandemia COVID-19, podrían haber minimizado esta limitación.

Conclusiones

Se diseñó, implementa y evalúa el curso virtual y abierto “*Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías*”, orientado a favorecer la identificación y referenciación de casos sospechosos de COVID-19, por parte del personal que labora en establecimientos farmacéuticos (farmacias y farmacias-droguerías) en Colombia y, aunque los participantes declaran que contribuye con dicha finalidad, se requiere de un estudio diseñado para valorar esta aportación. Además, el curso es valorado como pertinente y usable por los participantes del mismo.

Bibliografía

1. Mayo Clinic. Enfermedad por el Coronavirus (COVID-19) [Internet] [Consultado 2021 Ene 8] Disponible en: <https://www.mayoclinic.org/es-es/diseases-conditions/coronavirus/symptoms-causes/syc-20479963>
2. Amariles P, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A, Hincapié-García JA. How to link patients with suspicious COVID-19 to health system from the community pharmacies? A route proposal. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17:1988-1989. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.03.007.

3. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet] [Consultado 2021 Ene 8] Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019>
4. Ceballos M, Madrigal-Cadavid J, Amariles P. Programas e intervenciones educativas ofrecidas al personal farmacéutico para mejorar la prestación de los servicios asistenciales farmacéuticos: una revisión estructurada. *Salud UIS*. 53: e21010. doi: 10.18273/saluduis.53.e:21010
5. Castro-Balado A, Varela-Rey I, Bandín-Vilar EJ, Busto-Iglesias M, García-Quintanilla L, Mondelo-García C, et al. Clinical research in hospital pharmacy during the fight against COVID-19. *Farm Hosp*. 2020;44:66-70. doi: 10.7399/fh.11494
6. Nesterowicz K, Librowski T, Edelbring S. Validating e-learning in continuing pharmacy education: user acceptance and knowledge change. *BMC Med Educ*. 2014;14:33. doi: 10.1186/1472-6920-14-33
7. Smart M, Rao-Mandava M, Lee T, Pickard S. Feasibility and acceptability of virtual academic detailing on opioid prescribing. *Int J Med Informatics* 2021; 147:104365. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104365
8. Amariles P, Ledezma-Morales M, Salazar-Ospina A, Hincapié-García JA. Pharmacist's Role and Pharmaceutical Care During the COVID-19 Pandemic. *Adv Exp Med Biol*. 2021;1318:605-622. doi: 10.1007/978-3-030-63761-3_33
9. Center for Disease Control and Prevention. Coronavirus Disease 2019 (COVID-19) - Interim Guidance for Businesses and Employers [Internet]. Centers for Disease Control and Prevention. 2020 [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/community/guidance-business-response.html>
10. Saavedra-Trujillo CH. Consenso colombiano de atención, diagnóstico y manejo de la infección por SARS-CoV-2/COVID 19 en establecimientos de atención de la salud. Recomendaciones basadas en consenso de expertos e informadas en la evidencia. *Infection*. 2020;24(S1):p.163. doi: 10.22354/in.v24i3.851
11. International Pharmaceutical Federation. CORONAVIRUS SARS-CoV-2/ COVID-19 PANDEMIC: Information and interim guidelines for pharmacists and the pharmacy workforce. [Internet]. 2020 [citado 20 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/Coronavirus-guidance-update-ENGLISH.pdf>
12. American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery. Coronavirus Disease 2019: Resources [Internet]. 2020 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.entnet.org/content/coronavirus-disease-2019-resources>
13. Van Doremalen N, Bushmaker T, Morris DH, Holbrook MG, Gamble A, Williamson BN, et al. Aerosol and Surface Stability of SARS-CoV-2 as Compared with SARS-CoV-1. *N Engl J Med*. 2020;382:1564-1567. doi: 10.1056/NEJMc2004973.
14. Amariles P, Granados J, Ceballos M, Montoya CJ. COVID-19 in Colombia endpoints. Are we different, like Europe? *Res Social Adm Pharm*. 2021;17:2036-2039. doi: 10.1016/j.ijmedinf.2020.104365
15. Ministerio de Salud y Protección Social. Decreto 780 de 2016. jun 5, 2016.
16. Servicio Nacional de Aprendizaje (SENA). Caracterización ocupacional del sector farmacéutico en Colombia, enfoque por entornos [Internet]. 2008 [citado 28 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://repositorio.sena.edu.co/handle/11404/2142>
17. Arroyave O, Álvarez W, Amariles P, Vásquez M, Cardona B. Pertinencia laboral y social del programa de Tecnología en Regencia de Farmacia en la región de Urabá. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2016; 48: 526-534. doi: 10.18273/revsal.v48n4-2016011.
18. Ceballos M, Giraldo J, Giraldo J, Marín V, Amariles P. Caracterización de aspectos relacionados con la utilización de los medicamentos fiscalizados en droguerías y farmacias-droguerías de Medellín y el área metropolitana. *Rev Univ Ind Santander Salud*. 2018; 50:27-36. doi: 10.18273/revsal.v50n1-2018003

19. International Pharmaceutical Federation. Coronavirus/COVID-19 pandemic [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.fip.org/coronavirus>
20. International Pharmaceutical Federation. COVID-19: GUIDELINES FOR PHARMACISTS AND THE PHARMACY WORKFORCE. [Internet]. 2020 [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.fip.org/files/content/priority-areas/coronavirus/COVID-19-Guidelines-for-pharmacists-and-the-pharmacy-workforce.pdf>
21. Ministerio de Salud y Protección Social. Lineamientos para el sector productivo de productos farmacéuticos, alimentos y bebidas en Colombia [Internet]. 2020 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Ministerio/Institucional/Procesos%20y%20procedimientos/GIPS12.pdf>
22. UNICEF. Everything you need to know about washing your hands to protect against coronavirus (COVID-19) [Internet]. [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.unicef.org/coronavirus/everything-you-need-know-about-washing-your-hands-protect-against-coronavirus-covid-19>
23. Red CIMLAC. ¿Qué se sabe sobre ibuprofeno y otros antiinflamatorios no esteroideos (AINE) en relación con COVID-19? [Internet]. 2020 [citado 26 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://cime.fcq.unc.edu.ar/wp-content/uploads/sites/15/2020/03/Red-CIMLAC-Ibuprofeno-y-COVID-19.pdf>
24. Organización Mundial de la Salud. La desinformación frente a la medicina: hagamos frente a la «infodemia» [Internet]. 2020 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/commentaries/detail/coronavirus-infodemic>
25. Organización Mundial de la Salud. Consejos para la población acerca de los rumores sobre el nuevo coronavirus (2019-nCoV) [Internet]. [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019/advice-for-public/myth-busters>
26. Organización Mundial de la Salud. Brote de enfermedad por coronavirus (COVID-19) [Internet] [Citado 2020 nov 5] Disponible en: https://www.who.int/es/emergencias/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=CjwKCAiA4o79BRBvEiwAjteoYlouJNt7XsTXxUz2Drrg0RlyH2NCBc1wouT6Wkez0tVi2k_IK2O4MRoCFwwQAvD_BwE
27. Noticias ONU. La pandemia de coronavirus va para largo, los contagios a la baja pueden volver a dispararse [Internet] [Consultado 2020 nov 5] Disponible en: <https://news.un.org/es/story/2020/04/1473272>
28. Center for Disease Control and Prevention. Non-Contact Temperature Measurement Devices: Considerations for Use in Port of Entry Screening Activities [Internet]. 2014 [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: stacks.cdc.gov/
29. Consejo General de Colegios Farmacéuticos. Procedimiento de actuación en la farmacia comunitaria en casos de infección por COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 15 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.elfarmaceutico.es/images/stories/586/Procedimiento%20de%20actuaci%C3%B3n%20en%20la%20farmacia%20comunitaria%20en%20casos%20de%20infeccion%20por%20COVID-19.pdf>
30. Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos. Recomendaciones técnicas de preparación, uso y almacenamiento adecuado del hipoclorito de sodio en los prestadores de servicios de salud [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.saludcapital.gov.co/DSP/Infecciones%20Asociadas%20a%20Atencion%20en%20Salud/Guias/118927%20-%20CARTILLA%20HIPOCLORITO%20FINAL.pdf>
31. Organización Mundial de la Salud. Salud mental: fortalecer nuestra respuesta [Internet]. 2016 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/mental-health-strengthening-our-response>
32. Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud. Consideraciones psicosociales y de salud mental durante el brote de COVID-19, [Internet]. 2020 [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: www.paho.org/es/file/60862/download?token=jy-TqZW6
33. Cruz Roja Colombiana. Estrategias de soporte psicosocial y mental para trabajadores de la salud que atienden pacientes durante la epidemia de COVID-19 en instituciones de salud en Colombia [Inter-

net]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.cruzrojabogota.org.co/images/Coronavirus/DOCUMENTO%20TE%CC%81CNICO%20DE%20REVISIO%CC%81N.pdf>

34. Sociedad Española de Psiquiatría. Cuidando la salud mental del personal sanitario [Internet]. [citado 27 de marzo de 2020]. Disponible en: <http://www.sepsiq.org/file/InformacionSM/SEP%20COVID19-Salud%20Mental%20personal%20sanitario.pdf>

35. Instituto Roosevelt. Promoción de la esperanza y manejo del estrés durante la Emergencia Sanitaria por el COVID-19 [Internet]. Instituto Roosevelt. 2020 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.institutoroosevelt.com/promocion-de-la-esperanza-y-manejo-del-estres-durante-la-emergencia-sanitaria-por-el-covid-19/>

36. Ministerio de Salud y Protección Social. Todos a cuidar nuestra salud mental durante la COVID-19 [Internet]. 2020 [citado 29 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://www.minsalud.gov.co/Paginas/Todos-a-cuidar-nuestra-salud-mental-durante-la-COVID-19.aspx>

37. Colegio Colombiano de Psicólogos. Recomendaciones en salud mental para pacientes y familias durante el aislamiento preventivo [Internet]. 2020 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: [https://www.colpsic.org.co/noticias/informacion-y-recursos-para-afrontar-el-brote-de-coronavirus-\(covid-19\)/2189](https://www.colpsic.org.co/noticias/informacion-y-recursos-para-afrontar-el-brote-de-coronavirus-(covid-19)/2189)

38. Asociación Colombiana de Psiquiatría. COMUNICADO OFICIAL A LA OPINIÓN PÚBLICA [Internet]. Asociación Colombiana de Psiquiatría - ACP. 2020 [citado 30 de marzo de 2020]. Disponible en: <https://website.psiquiatria.org.co/comunicado-oficial-a-la-opinion-publica/>

39. Buxton EC, De Muth JE. Pharmacists' perceptions of a live continuing education program comparing distance learning versus local learning. *Res Social Adm Pharm.* 2013;9:230-5. doi: 10.1016/j.sapharm.2012.05.003

40. Bahlol M, Dewey RS. Pandemic preparedness of community pharmacies for COVID-19. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17:1888-1896. doi: 10.1016/j.sapharm.2020.05.009

41. Salter SM, Karia A, Sanfilippo FM, Clifford RM. Effectiveness of E-learning in pharmacy education. *Am J Pharm Educ.* 2014;78:83. doi: 10.5688/ajpe78483

42. Tchen P, Leung L, Simpson F, Kim-Sing A, Pearson ML. Bridging the gap: An evaluation of self-paced online transition modules for advanced pharmacy practice experience students. *Curr Pharm Teach Learn.* 2018;10:1375-1383. doi: 10.1016/j.cptl.2018.07.006

43. Amariles P, Ceballos M, González-Giraldo C. Primary health care policy and vision for community pharmacy and pharmacists in Colombia. *Pharm Pract (Granada).* 2020;18:2159. doi: 10.18549/PharmPract.2020.4.2159

Apéndice.

Anexo. Cuestionario para la evaluación de aceptabilidad y pertinencia del curso en línea ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías?

Preguntas de aceptabilidad:

1. ¿Qué tan satisfecho está con el curso virtual: ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? desde la plataforma Ude@ Educación virtual?
 - a. Totalmente satisfecho
 - b. Muy satisfecho
 - c. Neutral
 - d. Poco satisfecho
 - e. Nada satisfecho

6. ¿Cuáles temas del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? le llamó más la atención?
 - a. Unidad 1: Los coronavirus e infecciones virales respiratorias
 - b. Unidad 2: Situación actual en Colombia
 - c. Unidad 3: El personal farmacéutico ambulatorio en el control y manejo del COVID-19
 - d. Unidad 4: Información y educación para la salud
 - e. Unidad 5: Ruta de atención para identificar posibles casos de pacientes con COVID-19 y su adecuada referenciación
 - f. Unidad 6: Recomendaciones generales para el personal farmacéutica
 - g. Unidad 7: Salud mental
8. ¿Cuáles actividades del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? le llamó más la atención?
 - a. Las actividades interactivas
 - b. Los videos explicativos
 - c. Las infografías
 - d. La ruta de atención para identificar posibles casos de pacientes con COVID-19
 - e. El cuestionario final
6. ¿Qué tan satisfecho está con el material didáctico utilizado en el curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías?
 - a. Totalmente satisfecho
 - b. Muy satisfecho
 - c. Neutral
 - d. Poco satisfecho
 - e. Nada satisfecho

Preguntas de pertinencia:

6. ¿Considera que el curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? le permite mejorar la comprensión y el conocimiento práctico de los temas abordados?
 - a. Totalmente de acuerdo
 - b. De acuerdo
 - c. Neutral
 - d. En desacuerdo
 - e. Totalmente en desacuerdo
6. ¿Considera que la extensión de cada unidad del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? fue apropiada?
 - a. Totalmente de acuerdo
 - b. De acuerdo
 - c. Neutral
 - d. En desacuerdo
 - e. Totalmente en desacuerdo
 - f. No responde
7. ¿El curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? era fácil de acceder, navegar y realizar?
 - a. Totalmente de acuerdo
 - b. De acuerdo

- c. Neutral
 - d. En desacuerdo
 - e. Totalmente en desacuerdo
 - f. No responde
7. ¿Considera que el contenido del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? fue claro?
- a. Totalmente de acuerdo
 - b. De acuerdo
 - c. Neutral
 - d. En desacuerdo
 - e. Totalmente en desacuerdo
 - f. No responde
7. ¿Considera que el nivel de dificultad del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? fue apropiado?
- a. Totalmente de acuerdo
 - b. De acuerdo
 - c. Neutral
 - d. En desacuerdo
 - e. Totalmente en desacuerdo
 - f. No responde
7. ¿Considera que la información suministrada en cada una de las unidades del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? ha sido de utilidad para la identificación y referenciación de usuarios con sospecha de COVID-19?
- a. Totalmente de acuerdo
 - b. De acuerdo
 - c. Neutral
 - d. En desacuerdo
 - e. Totalmente en desacuerdo
 - f. No responde
7. ¿Considera que la duración del curso virtual ¿Cómo actuamos frente al COVID-19 desde las droguerías? fue lo suficientemente adecuada como para satisfacer sus expectativas de aprendizaje?
- a. Sí
 - b. No
 - c. No responde

doi: 10.30827/ars.v63i1.22264

Artículos originales

Skeletal muscle relaxant activity of different formulation of span 60 niosomes

Actividad relajante del músculo esquelético de diferentes formulaciones de niosomas span 60

Raj Kumar Keservani¹  0000-0003-2604-7440

Surya Prakash Gautam²  0000-0002-7003-4906

¹IKG Punjab Technical University, Jalandhar, Research Scholar, Punjab, India.

²CT Institute of Pharmaceutical Sciences, Shahpur Campus, Jalandhar, Punjab, India

Correspondence

Raj Kumar Keservani
rajksops@gmail.com

Recibido: 19.09.2021

Aceptado: 01.12.2021

Publicado: 20.12.2021

Funding

This work has been not funded.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment

I express my sincere regards and respect to RIC and Pharmaceutical Sciences of IKG Punjab Technical University, Jalandhar, for their support and kind cooperation.

Resumen

Introducción: La espasticidad es una enfermedad de las neuronas motoras que se manifiesta como aceleración del tono muscular y rigidez. Los niosomas se pueden formular con la ayuda de un ajuste adecuado de los parámetros del proceso para mejorar el atrapamiento del baclofeno y mantener la liberación del fármaco.

Método: El objetivo principal de este estudio es comparar diferentes formulaciones de niosomas span 60 que contienen baclofeno para la actividad relajante del músculo esquelético en ratones (ratones albinos suizos) mediante el método de rota rod.

Resultados: El tamaño de partícula de los niosomas formulados estaba en el rango de $3,62 \pm 0,54$ - $4,08 \pm 0,64$ μm y eran suaves, de ajuste circular y generalmente multilaminares pequeños. La eficiencia de atrapamiento de la formulación optimizada fue $88,44 \pm 0,28\%$. El porcentaje de liberación acumulada de fármaco más extremo fue $87,88 \pm 8,66\%$ después de 10 h. La formulación almacenada a una temperatura de 4 ± 2 °C muestra una mejor estabilidad ($96,65 \pm 0,45$) en comparación con la temperatura elevada. Se utilizaron ratones albinos suizos para el estudio in vivo y mostraron una acción relajante muscular mejorada hasta donde no. de caídas desde el aparato de varilla de rotación (valor de $p = 0,001$).

Conclusiones: No obstante, se observó que los ratones tratados con diazepam tenían una mayor relajación muscular que cualquier dosis de formulación probada. La formulación F9 muestra una mejor actividad relajante del músculo esquelético en comparación con F6, F7, F8 y F10 en ratones (ratones albinos suizos) mediante la técnica de rota rod.

Palabras llave: Niosomas; baclofeno; diazepam; ratones albinos suizos; relajante del músculo esquelético.

Abstract

Introduction: Spasticity is a disease of motor neurons that manifests as accelerated muscle tone and stiffness. The niosomes can be formulated with the aid of proper adjustment of process parameters to enhance baclofen entrapment and sustaining the drug release.

Method: The main purpose of this study is to compare different formulations of span 60 niosomes containing baclofen for skeletal muscle relaxant activity on mice (Swiss albino mice) by rota rod method.

Results: The particle size of formulated niosomes was in the range of 3.62 ± 0.54 - 4.08 ± 0.64 μm and these were smooth, circular fit and generally small multilamellar. Entrapment efficiency of optimized formulation was 88.44 ± 0.28 %. The most extreme % cumulative drug release was $87.88 \pm 8.66\%$ after 10 h. The formulation stored at 4 ± 2 °C temperature shows better stability (96.65 ± 0.45) contrasted with raised temperature. Swiss albino mice were utilized for in vivo study and displayed improved muscle relaxant action as far as no. of tumbles from rota rod apparatus (p value = 0.001) are concerned.

Conclusions: Nonetheless, diazepam treated mice were observed to have higher muscle relaxation than any dose of formulation tested. The formulation F9 shows better skeletal muscle relaxant activity as compared to F6, F7, F8 and F10 on mice (Swiss albino mice) by the rota rod technique.

Keywords: Niosomes; baclofen; diazepam; Swiss albino mice; skeletal muscle relaxant.

Highlights

1. Topically applied drugs can be delivered as a niosomal vesicular system.
2. Vesicular system can be used to enhance the penetrability of the drug via skin.
3. There was observed an improved permeation of baclofen confined in niosomes as compared to plain drug.

Introduction

The drug absorption via the skin is facilitated by transdermal drug delivery system. This offers several advantages over orthodox delivery pathways like intravenous or oral for systemic and local drug delivery. This alleviates the load on patients due to intravenous drug delivery and reduces ill effects of first pass effect of the liver, providing therapeutics in controlled manner. There are a number of active (thermal ablation, iontophoresis, microneedles, ultrasound) and passive (vesicular drug carriers, chemical penetration enhancers, prodrug approaches) techniques are reported to demonstrate potential with success in several instances. Accordingly, many drugs are available in the market as novel transdermal dosage forms.

The non-ionic surfactant structures are closed bilayer vesicles in watery media dependent on amphiphilic nature of the surfactant utilizing some energy (for example heat, kinetics) to shape this construction. In the bilayer structure, hydrophobic domain is arranged away from the aqueous phase, while the hydrophilic heads stay in touch with the dispersion medium. A niosome comprises of drug, cholesterol or its derivatives, non-ionic surfactants and, in some cases, ionic amphiphiles. The drugs, both hydrophilic and hydrophobic, can be encapsulated in the niosomes. Hydrophilic drugs are encapsulated in the core, while hydrophobic drugs are entangled in the hydrophobic region of the bilayer⁽¹⁾.

Niosomal drug delivery is potentially relevant to many pharmacological agents because of their action towards numerous illnesses. To design the novel drug delivery system, it could be used as vehicle for poorly absorbable drugs as well. This enhances the bioavailability through crossing the anatomical barrier of gastrointestinal tract via transcytosis of M cells of Peyer's patches inside the intestinal lymphatic tissues⁽²⁾. In recent years, with the improvement of nanotechnologies more and more studies have focused on niosomes as nanocarriers for drug delivery⁽³⁾.

The niosomes are being used to study the nature of the immune response provoked via antigens due to their immunological selectivity, low toxicity and more stability. Currently, niosomes are getting more attention in topical drug transport because of its wonderful characteristics such as enhancing penetration of medicine, offering a sustained pattern of drug release and capability to carry both hydrophilic and lipophilic drugs⁽⁴⁾.

Niosomal drug delivery has been extensively studied for its usage via diverse strategies of administration⁽⁵⁾ together with intramuscular⁽⁶⁾, intravenous⁽⁷⁾, peroral and transdermal⁽⁸⁾. Similarly, niosomes as drug delivery vesicles had been shown to enhance absorption of few drugs across cellular membranes⁽⁹⁾, to localize in organs⁽¹⁰⁾ and tissues and to elude the reticuloendothelial system. Niosomes have been used to encapsulate colchicine⁽¹¹⁾, estradiol⁽¹²⁾, tretinoin⁽¹³⁾, dithranol⁽¹⁴⁾, enoxacin⁽¹⁵⁾ and for application including anticancer, anti-tubercular, anti-leishmanial, anti-inflammatory, hormonal drugs and oral vaccines⁽¹⁶⁾. In this paper we have studied impact of process variables like quantity of drug and type of surfactant, cholesterol content, material and price, methods of preparation and resistance to osmotic pressure on niosome formulation.

Spasticity is a condition wherein muscle tissue are continuously contracted inflicting stiffness or tightness which may impede movement and speech. Additionally, it is caused by damage to the spinal cord that controls voluntary movement⁽¹⁷⁾.

Some of the more common situations related to spasticity encompass sclerosis, spinal cord injury, stressful brain injury, cerebral palsy, and put up-stroke syndrome. In many patients with such conditions, spasticity may be disabling and painful, with a marked impact on quality of life⁽¹⁸⁾.

The drugs like baclofen, dantrolene, and tizanidine are considered effective for the treatment of spasticity. These 3 medicines act via specific mechanisms: baclofen blocks pre- and post-synaptic GABAB receptors⁽¹⁹⁻²⁰⁾; tizanidine is a centrally-acting agonist of $\alpha 2$ receptors⁽²¹⁻²²⁾ and dantrolene inhibits muscle contraction by reducing the discharge of calcium from skeletal muscle sarcoplasmic reticulum⁽²³⁾. There are others drugs which have been used to deal with spasticity but no longer officially prescribed for this indication consist of benzodiazepines, clonidine, gabapentin, and botulinum toxin⁽²³⁻²⁵⁾. In this research authors have prepared and evaluated the different span 60 niosomal formulations containing baclofen for skeletal muscle relaxant activity in mice.

Materials and Methods

Baclofen was provided as gift sample from Sun Pharmaceutical Industries Limited, India. Triton X-100, Span 40, Span 60 and Cholesterol were purchased from Sigma, USA. Diethyl ether and methanol were purchased from E Merck, Mumbai, India. The all other materials used in this study were of analytical grade.

The niosomes were prepared by ether injection method with moderate modification^(26,27). The surfactant and cholesterol were dissolved in 20 mL of diethyl ether in molar ratio viz. 0.5:1, 1.0:1, 1.5:1, 2.0:1 and 1.0:2 (Table 1). Then the solution so formed was injected slowly via a 14 gauge needle into an aqueous solution (maintained at 60°C) of baclofen (1% w/v). The niosomal suspension was left to mature overnight at 4°C and stored at refrigerator for further studies.

Table 1. Ratio of surfactant and cholesterol for preparation of niosomes

Formulation Code	Surfactant	Surfactant: Cholesterol ratio (μ mol)	Surfactant Quantity (mg)	Cholesterol Quantity (mg)
F1	Span 40	0.5:1	0.194	0.386
F2	Span 40	1.0:1	0.388	0.386
F3	Span 40	1.5:1	0.582	0.386
F4	Span 40	2.0:1	0.776	0.386
F5	Span 40	1.0:2	0.388	0.772
F6	Span 60	0.5:1	0.215	0.386
F7	Span 60	1.0:1	0.431	0.386
F8	Span 60	1.5:1	0.646	0.386
F9	Span 60	2.0:1	0.862	0.386
F10	Span 60	1.0:2	0.431	0.772

Characterization of niosome

Vesicle size

The size of niosomes was determined by using film of vesicle dispersion, fixed with 10% w/v gelatin solution.

It was observed under a light microscope (BEM-21, Besto Microscope, India) fitted with an ocular micrometer and stage micrometer at magnification of 100X. Approximately 100 vesicles were selected at random and their size was measured⁽²⁸⁾.

Vesicle shape

Scanning electron microscopy (SEM) (Philips-XL-20, Netherlands) was performed to characterize the surface morphology of niosomal formulations. Niosomes were installed immediately onto the sample stub and covered with gold film (200 nm) under reduced pressure (zero.133 Pa)⁽²⁸⁾.

Entrapment efficiency

The niosomal dispersions were centrifuged (90 XL Ultracentrifuge, Beckman, U.S.A.) at $10,000 \times g$ for 20 min to separate untrapped drug and washed with phosphate buffered saline (pH 7.4). The clear supernatant was analyzed for baclofen via UV-spectrophotometer (Shimadzu UV-1700, Japan) at 226 nm. The amount of entrapped drug was calculated using the following equation⁽²⁹⁾.

In vitro drug release study

The niosomes encapsulating baclofen were separated via gel filtration on sephadex G-50 column in double distilled water for 10 h for swelling. Then the prepared niosomal suspension (1mL) was placed on the top of the column elution and the process was performed using normal saline. The niosomes loaded with baclofen elutes out first as dense, white opalescent suspension. Separated niosomes were filled in dialysis tube to which a dialysis sac was attached to both ends. The dialysis tube was suspended in phosphate buffered saline (pH 7.4) at $37 \pm 2^\circ\text{C}$, stirred with magnetic stirrer and samples were withdrawn at specific time intervals and analyzed spectrophotometrically for baclofen (λ_{max} 226 nm). The volume was replenished with the same amount of fresh dissolution fluid each time to keep the sink situation⁽³⁰⁾.

Stability study

The niosomal formulations were subjected to stability studies by storing at $4 \pm 2^\circ\text{C}$, $25 \pm 2^\circ\text{C}$ and $37 \pm 2^\circ\text{C}$ in thermostatic oven for 6 months⁽³¹⁾. Then drug content of all the formulations was determined in terms of % entrapment at reported temperature.

In vivo study

The apparatus consists of a horizontal wooden rod or steel rod lined with rubber with 3 cm diameter connected to a motor with the speed adjusted to 30 rotations per minute. The rod is 40 cm in length and is split into 3 sections by plastic discs, thereby permitting the simultaneous testing of 125 mice. The rod is at a height of approximately 50 cm above the table top so as to discourage the animals from jumping off the roller. Cages beneath the sections serve to restrict the movements of the animals when they fall from the roller. The experiments were carried out on Swiss albino mice weighing 20-25 g. The mice have been trained to run on the rod rotating at 10 rpm for 300 s. Only those animals which have confirmed their ability to remain at the revolving rod for at least 300 s were used for the test. The animals were divided into 7 groups of six mice each. The drug was administered as shown below:

Group I – positive control (diazepam 2 mg/kg)

Group II – plain drug (1-4 mg/kg)

Group III – niosomal formulation F6 (1-4 mg/kg)

Group IV – niosomal formulation F7 (1-4 mg/kg)

Group V – niosomal formulation F8 (1-4 mg/kg)

Group VI – niosomal formulation F9 (1-4 mg/kg)

Group VII – niosomal formulation F10 (1-4 mg/kg)

The formulation as well as plain drug were applied topically with the help of custom designed plastic ring. Then it was allowed to be in contact with mouse skin for half an hour to ensure proper absorption. The mice were placed for 5 min at the rotating rod. The number of falls from the roller were counted. Diazepam (2 mg/kg, i.p.) was used as positive control⁽³²⁻³³⁾. The data of number of falls was analyzed by one way ANOVA followed by means of Student-Newman-Keuls test. A p value ($p < 0.001$) was considered significant.

Results and Discussion

Vesicle size

Particle size determination of niosomes was carried out with the aid of light microscope after storage. The various ratios of niosomal formulations were taken for size evaluation. The vesicle size of the niosomes was found to be in the range of 3.62 ± 0.54 - 4.08 ± 0.64 μm (Table 2). The size of the span 60 vesicles was uniform and independent of surfactant.

Table 2. Determination of mean vesicle size of baclofen niosomes composed of span 40 and span 60 (n=3)

Formulation Code	Mean particle size (μm)
F1	4.05 ± 0.37
F2	3.88 ± 0.35
F3	3.96 ± 0.42
F4	3.81 ± 0.56
F5	4.08 ± 0.64
F6	3.67 ± 0.25
F7	3.72 ± 0.68
F8	3.84 ± 0.73
F9	3.62 ± 0.54
F10	3.92 ± 0.28

Vesicle shape

The surface morphology of niosomes was determined by scanning electron microscopy (SEM). The niosomes were smooth, spherical in shape and mostly small multilamellar (Figure 1). The vesicles were isolated and separated with no aggregation or agglomeration.

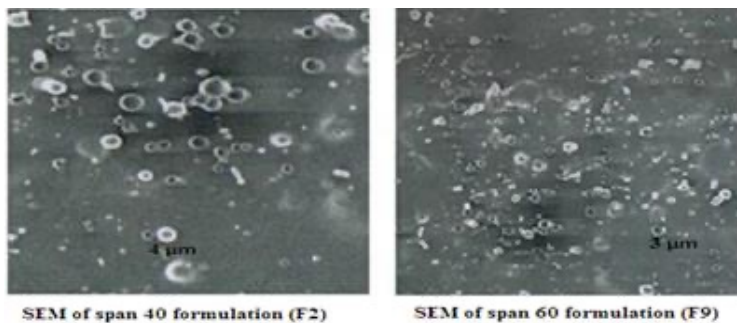


Figure 1. SEM of optimised niosomal formulation (magnification 100x).

Entrapment efficiency

The entrapment efficiency of formulations F1, F2, F3, F4, and F5 of span 40 and F6, F7, F8, F9 and F10 of span 60 was observed to be 67.43 ± 0.27 %, 76.43 ± 0.31 %, 74.76 ± 0.67 %, 75.82 ± 0.34 % and 72.23 ± 0.15 %, respectively and 78.45 ± 0.82 %, 83.69 ± 0.58 %, 87.72 ± 0.17 %, 88.44 ± 0.28 % and 82.38 ± 0.32 %, respectively. The maximum percent drug entrapment (88.44 ± 0.28 %) was observed with formulation F9 of span 60. Increase in cholesterol with surfactant concentration, led to improved percentage drug en-

trapping and beyond this increase in cholesterol concentration had no influence on percentage drug entrapment. From the above study it was observed that as the cholesterol content in the vesicles increased, the incorporation of the drug in the vesicles also increased. Cholesterol improves the fluidity of the bilayer membrane and additionally improves the stability of bilayer membrane in the presence of biological fluids such as blood/plasma (Table 3).

Table 3. Effect of span 40 and 60 on % entrapment efficiency of baclofen niosomes

Formulation Code	Surfactant type	% EE
F1	Span 40	67.43±0.27
F2	Span 40	76.32±0.31
F3	Span 40	74.76±0.67
F4	Span 40	75.82±0.34
F5	Span 40	72.23±0.15
F6	Span 60	78.45±0.82
F7	Span 60	83.68±0.58
F8	Span 60	87.72±0.17
F9	Span 60	88.44±0.28
F10	Span 60	82.38±0.32

In vitro drug release study

The in vitro drug release studies showed that time taken for drug release was 10 h for niosomes containing baclofen prepared by span 40 and span 60 (Figure 2, 3). The maximum % cumulative drug release from baclofen niosomes in PBS (pH 7.4) at 37±2°C was 78.14±0.66 %, 82.38±0.29 %, 81.38±5.40 %, 81.67±9.36 % and 80.45±5.43 % for formulations F1, F2, F3, F4 and F5 of span 40 respectively (Figure 2), whereas 86.48±4.56 %, 87.78±4.99 %, 84.98±6.80 %, 87.88±8.66 % and 83.45±7.93 % for formulations F6, F7, F8, F9 and F10 of span 60, respectively (table 6). Formulation F9 indicates maximum % drug release (87.88±8.66 %) as compared to F6, F7, F8 and F10 of span 60 formulation (Figure 3). The drug release was apparently low in magnitude (pure drug-about 92 % vs. F9-87 %) and observed for longer period of time as compared to pure drug taken as standard. Therefore, the drug release could be said to be in sustained fashion.

As the cholesterol ratio increased the % cumulative drug release also increased but afterwards it shows diminished release of drug which is evident from previous studies^[34-36]. The slow release of drug from multilamellar vesicles may be ascribed to the fact that multilamellar vesicles consist of several concentric sphere of bilayer above the aqueous compartment.

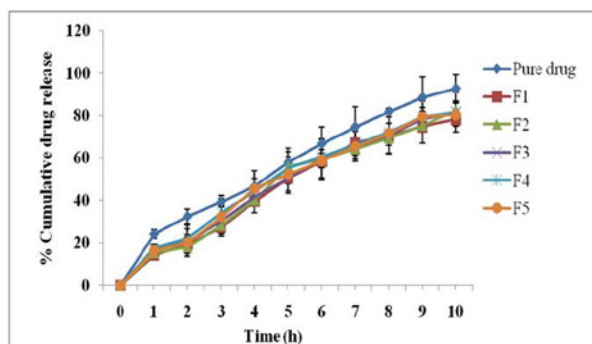


Figure 2. Effect of span 40 concentration on *in vitro* % release profile of baclofen niosomes in PBS 7.4 pH, 37±2°C at λ max 226 nm (n=3)

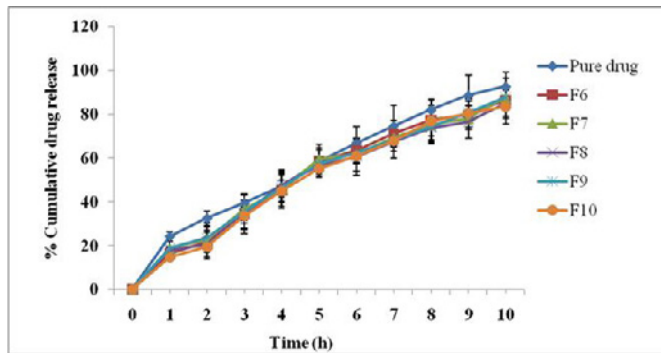


Figure 3. Effect of span 60 concentration on *in vitro* % release profile of baclofen niosomes in PBS 7.4 pH, 37±2°C at λ max 226 nm(n=3)

Stability study

The stability studies were performed on span 40 and span 60 formulations (Table 4). The % entrapment efficiency values upon storage were 96.65±0.45%, 90.53±0.71% and 85.32±0.49% at 4±2°C, 25±2°C and 37±2°C, respectively, (Table 4) for the F9 formulation and its maximum compared to respective formulations. The % drug entrapment of formulations stored at 4±2°C was highest followed by formulation stored at 25±2°C and 37±2°C. This may be due to phase transition of surfactants and lipid causing leakage from vesicle at higher temperature during storage. Hence, from the data, the optimum storage condition for the baclofen niosomes was 4±2°C. Non-ionic surfactant with cholesterol is suitable carrier for the preparation of niosomes of baclofen. Stability study reveals that span 60 confirmed maximum % drug entrapment efficiency which can be attributed to high lipophilicity of the surfactants.

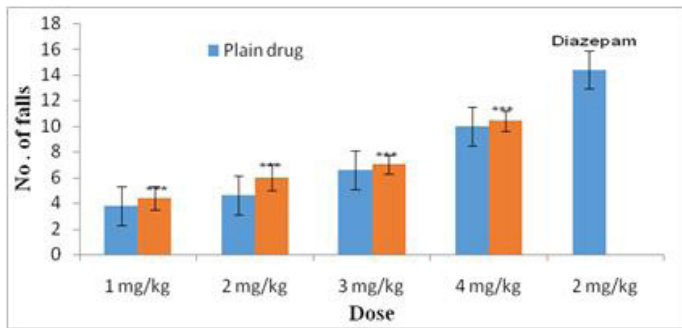
Table 4. Stability study of different formulations of span 40 and 60 containing baclofen

Formulation Code	Time (month)		
	1	3	6
	Temperature (°C)		
	4±2		
	% Entrapment		
F1	78.23±0.21	76.61±0.18	75.14±0.39
F2	83.62±0.15	82.54±0.33	81.50±0.60
F3	81.14±0.41	80.32±0.60	78.56±0.76
F4	80.24±0.30	79.26±0.71	77.80±0.68
F5	81.63±0.46	81.34±0.38	80.67±0.74
F6	87.76±0.47	86.64±0.48	85.87±0.56
F7	92.23±0.13	91.38±0.74	90.35±0.52
F8	95.87±0.67	93.89±0.75	93.56±0.62
F9	96.65±0.45	96.32±0.15	95.23±0.83

F10	96.31±0.53	95.67±0.89	94.54±0.14
25±2			
F1	70.54±0.43	69.65±0.32	67.66±0.48
F2	64.87±0.41	62.70±0.77	61.73±0.16
F3	73.52±0.19	71.91±0.40	70.82±0.50
F4	72.67±0.81	69.53±0.35	68.41±0.18
F5	75.81±0.14	73.48±0.40	71.30±0.87
F6	83.56±0.24	81.41±0.65	80.76±0.45
F7	87.55±0.23	86.12±0.62	85.34±0.71
F8	88.98±0.81	86.69±0.19	85.81±0.66
F9	90.53±0.71	89.78±0.90	88.61±0.42
F10	90.45±0.92	88.49±0.78	87.76±0.70
37±2			
F1	66.34±0.51	64.76±0.27	62.89±0.19
F2	55.63±0.15	54.74±0.45	52.47±0.16
F3	64.78±0.16	63.25±0.87	63.30±0.74
F4	61.65±0.81	59.57±0.63	58.80±0.49
F5	62.83±0.21	60.30±0.72	57.10±0.26
F6	77.50±0.51	76.74±0.23	75.67±0.56
F7	81.38±0.16	80.31±0.28	78.43±0.14
F8	83.78±0.74	82.12±0.81	80.23±0.47
F9	85.81±0.49	84.62±0.68	83.32±0.36
F10	84.56±0.86	84.32±0.81	82.45±0.62

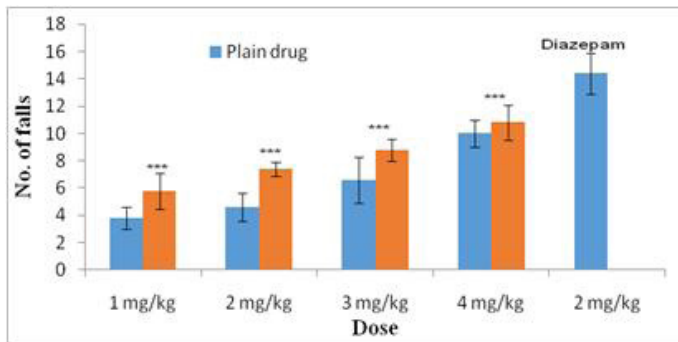
In vivo study

In vivo study was performed to test the potential activity of formulation, and it was carried out using rota-rod apparatus at CT Institute of Pharmaceutical Sciences, Jalandhar (Punjab), India. For in vivo study 42 Swiss albino mice were selected. The dosage regimen, was 1 to 4 mg/kg for formulations of span 60 (F6, F7, F8, F9 and F10) and plain drug as per literature. The plain drug treated (1, 2, 3 and 4 mg/kg) mice showed a lesser number of falls from rota-rod apparatus in comparison to span 60 formulations (1, 2, 3 and 4 mg/kg) and diazepam (2 mg/kg), results are given in figure 4-figure 8. Formulation F9 shows the maximum number of falls than the F6, F7, F8 and F10 formulations of span 60. Similarly, optimized formulation F9 treated mice showed an increased number of falls than plain drug treated mice, however a greater number of falls was observed in case of diazepam treated mice. When the dose of optimized formulation was increased (1, 2, 3 and 4 mg/kg) there was an increase in the number of falls from the rota-rod apparatus, because niosomal formulation permeated well via the skin and absorbed into systemic circulation, and may finally relax the muscle. The mice treated with formulations have shown improved muscle relaxant activity which was evident by using increased range of falls in rota-rod test as compared to plain drug treated mice. The data pertaining to the range of falls have been analyzed by using one way ANOVA followed by student-Newman-Keuls test. The effect of formulation was dose dependent ($p < 0.001$; for 1, 2, 3 and 4 mg/kg, respectively). However, diazepam treated mice may result higher muscle relaxation than any dose of formulation tested (Figure 7).



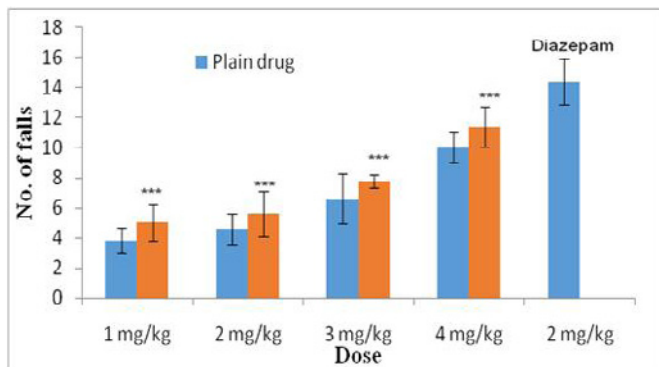
NOTE: M.D.= Mean deviation; S.D.= Standard deviation; ***=P<0.001

Figure 4. Comparison between plain drug, formulation F6 and diazepam on albino mice for skeletal muscle relaxant activity.



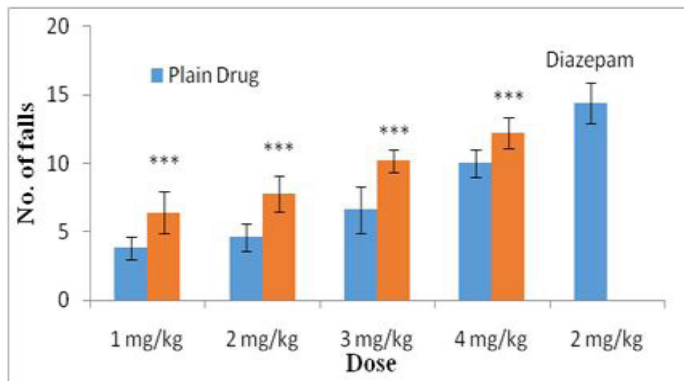
NOTE:M.D.= Mean deviation;S.D.= Standard deviation;***=P<0.001

Figure 5. Comparison between plain drug, formulation F7 and diazepam on albino mice for skeletal muscle relaxant activity.



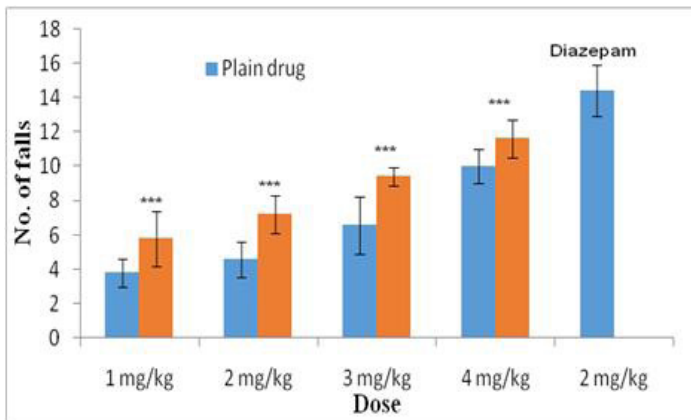
NOTE:M.D.= Mean deviation; S.D.= Standard deviation; ***=P<0.001

Figure 6. Comparison between plain drug, formulation F8 and diazepam on albino mice for skeletal muscle relaxant activity.



NOTE: M.D.= Mean deviation; S.D.= Standard deviation; ***=P<0.001

Figure 7. Comparison between plain drug, optimized formulation F9 and diazepam on albino mice for skeletal muscle relaxant activity.



NOTE:M.D.= Mean deviation; S.D.= Standard deviation; ***=P<0.001

Figure 8. Comparison between plain drug, formulation F10 and diazepam on albino mice for skeletal muscle relaxant activity.

Conclusion

The present investigation has endeavored to formulate and evaluate niosomes containing baclofen. The ether injection method has been used for the preparation of vesicular carriers. The average particle size of formulated niosomes was in the range of 3.62 ± 0.54 – $4.08 \pm 0.64 \mu\text{m}$ and vesicles were smooth, spherical in shape and mostly small multilamellar. The muscle relaxant activity of the optimized formulation has been found improved as compared to plain drug, thereby suggesting the niosomes as potential drug carrier meant for topical administration.

References

1. Kazi KM, Mandal AS, Biswas N, Guha A, Chatterjee S, Behera M, Kuotsu K. Niosome: A future of targeted drug delivery systems. *J Adv Pharm Technol Res.* 2010; 1(4): 374–380. DOI: 10.4103/0110-5558.76435
2. Jadon PS, Gajbhiye V, Jadon RS, Gajbhiye KR, Ganesh N. Enhanced oral bioavailability of griseofulvin via niosomes. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10:1186–1192. DOI: 10.1208/s12249-009-9325-z
3. Xuemei Ge et al., Advances of non-ionic surfactant vesicles (niosomes) and their application in drug delivery. *Pharmaceutics.* 2019; 11(2): 55. DOI: 10.3390/pharmaceutics11020055
4. Sheena IP, Singh UV, Kamath R, Uma DP, Udupa N. Niosomalwithaferin A, with better tumor efficiency. *Indian J Pharm Sci.* 1998;60:45-48.
5. Fang JY, Hong CT, Chiu W T, Wang YY. Effect of liposomes and niosomes on skin permeation of enoxacin. *Int J of Pharm* 2001; 219:61–72. DOI: 10.1016/s0378-5173(01)00627-5
6. Udupa N, Chandraprakash KS, Umadevi P, Pillai GK. Formulation and evaluation of methotrexate niosomes. *Drug Dev Ind Pharm.*1993; 19:1331–42.
7. Parthasarathi G, Udupa N, Umadevi P, Pillai G K. Niosome-encapsulated vincristine sulfate: improved anticancer activity with reduced toxicity in mice. *J. Drug Targ.* 1994; 2:173–82. DOI: 10.3109/10611869409015907
8. Uchegbu I F, Double J A, Turton J A, Florence A T. Distribution, metabolism and tumoricidal activity of doxorubicin administered in sorbitan monostearate (Span 60) niosomes in the mouse. *Pharma Res.* 1995; 12:1019–24. DOI: 10.1023/a:1016210515134
9. Williams D M, Carter K C, Baillie A J. Visceral leishmaniasis in the BALB/c mouse: a comparison of the in vivo activity of five nonionic surfactant vesicle preparations of sodium stibogluconate. *J Drug Targ.* 1995; 3:1–7. DOI: 10.3109/10611869509015926
10. Blazek-Welsh AI, Rhodes DG. Maltodextrin-based proniosomes. *AAPS pharm Sci.* 2001; 3:E1. DOI: 10.1208/ps030101
11. Arunothayanun P, Turton JA, Uchegbu IF, Florence AT. Preparation and in vitro in vivo evaluation of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)-loaded polyhedral and spherical tubular niosomes. *J Pharm Sci.* 1999;88:34-38. DOI: 10.1021/js980286u
12. Uchegbu IF, Double JA, Turton JA, Florence AT. Distribution, metabolism and tumoricidal activity of doxorubicin administered in sorbitan monostearate (Span 60) niosomes in the mouse. *Pharm Res.* 1995; 12:1019. DOI: 10.1023/a:1016210515134
13. Yoshioka T, Sternberg B, Florence AT. Preparation and Properties of Vesicles (Niosomes) Of Sorbitan Monoesters (Span-20, Span-40, Span-60 and Span-80) and A Sorbitan Triester (Span-85). *Int J Pharm.* 1994; 105:1-6. DOI: 10.1016/0378-5173(94)90228-3
14. Fang J Y, Yu S Y, Wu P C, Huang Y B, Tsai Y H. In vitro skin permeation of estradiol from various proniosome formulations. *Int J Pharm,* 2001; 215:91–99. DOI: 10.1016/s0378-5173(00)00669-4
15. Manconi M, Sinico C, Valenti D, Loy G, Fadda A M. Niosomes as carriers for tretinoin. I. preparation and properties. *Int J Pharm.* 2002; 234:237–248. DOI: 10.1016/s0378-5173(01)00971-1
16. Manconi M, Valenti D, Sinico C, Lai F, Loy G, Fadda A M. Niosomes as carriers for tretinoin II. Influence of vesicular incorporation on tretinoin photostability. *Int J Pharm.* 2003; 260:261–272. DOI: 10.1016/s0378-5173(03)00268-0
17. Haselkorn JK, Little JW, et al. Spasticity Management in Multiple Sclerosis: Evidence-Based Management Strategies for Spasticity Treatment in Multiple Sclerosis. *J Spinal Cord Med.* 2005; 28(2). PMID: 15889701
18. Burchiel KJ, Hsu FP. Pain and spasticity after spinal cord injury: mechanisms and treatment. *Spine.* 2001; 26(24Suppl):S146–S160. DOI: 10.1097/00007632-200112151-00024

19. Brogden RN, Speight TM, Avery GS. Baclofen: a preliminary report of its pharmacological properties and therapeutic efficacy in spasticity. *Drugs*. 1974; 8(1):1–14. DOI: 10.2165/00003495-197408010-00001
20. Davidoff RA. Antispasticity drugs: mechanisms of action. *Ann Neurol*. 1985;17(2):107–116. DOI: 10.1002/ana.410170202
21. Wagstaff AJ, Bryson HM. Tizanidine. A review of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the management of spasticity associated with cerebral and spinal disorders. *Drugs*. 1997;53(3):435–452. DOI: 10.2165/00003495-199753030-00007
22. Nance PW. Tizanidine: An α 2-agonist imidazoline with antispasticity effects. *Today's Ther Trends*. 1997;15(1):11–25.
23. Kita M, Goodkin DE. Drugs used to treat spasticity. *Drugs*. 2000;59(3):487–495. DOI: 10.2165/00003495-200059030-00006
24. Cook JB, Nathan PW. On the site of action of diazepam in spasticity in man. *J Neurol Sci*. 1967; 5(1): 33–37. DOI: 10.1016/0022-510x(67)90005-6
25. Davidoff RA. Pharmacology of spasticity. *Neurology* 1978;28(9 Pt 2):46–51. DOI: 10.1212/wnl.28.9_part_2.46
26. Arunothayanun P, Turton JA, Uchegbu IF, Florence AT. Preparation and *in vitro* and *in vivo* evaluation of luteinizing hormone releasing hormone (LHRH)-loaded polyhedral and spherical tubular niosomes. *J Pharm Sci*. 1999; 88: 34-38. DOI: 10.1021/js980286u
27. Baillie AJ, Coombs GH, Dolan TF. Non-ionic surfactant vesicles (Niosomes) as delivery system for the anti-leishmanial drug, sodium stibogluconate. *J Pharm Pharmacol*. 1986; 38: 502-505. DOI: 10.1111/j.2042-7158.1986.tb04623.x
28. Varsheny HM, Tanwar YS, lowalekar R, Rathore KS. Designing and characterization of verapamil hydrochloride niosomes, *Indian Pharmacy*. 2007; 6:77-79.
29. Aggarwal D, Kaur IP. Improved pharmacodynamics of timolol maleate from a mucoadhesive niosomal ophthalmic drug delivery system. *Int J Pharmac*. 290 (1-2) (2005) 155-159. DOI: 10.1016/j.ij-pharm.2004.10.026
30. Karki R, Mamatha GC, Subramanya G, Udupa N. Preparation, characterization and tissue disposition of niosomes containing isoniazide, *Riv Jew Cent*. 2008; 1(2):224-227.
31. Doijad RC, Manvi FV, Swathi S, Rony M. Niosomal drug delivery of cisplatin: development and characterization, *Indian Drugs*. 2008; 45(9):713-718.
32. Vogel HG. *Drug Discovery and Evaluation, Pharmacological Assays*, Second Edition, Springer-Verlag Berlin Heidelberg, New York, 2002; 398.
33. Keservani RK, Sharma AK, Suman R. Novel vesicular approach for topical delivery of baclofen via niosomes. *Lat Am J Pharm* 2010; 29 (8): 1364-1370.
34. Kamboj S, Saini V, Bala S. Formulation and characterization of drug loaded nonionic surfactant vesicles (niosomes) for oral bioavailability enhancement. *Scientific World Journal*. 2014 2;2014:959741. doi: 10.1155/2014/959741.
35. Abdelkader H, Ismail S, Kamal A, Alany RG. Preparation of niosomes as an ocular delivery system for naltrexone hydrochloride: Physicochemical characterization. *Pharmazie*. 2010, 65, 811–817.
36. Kaur IP, Mitra AK, Aggarwal D. Development of a vesicular system for effective ocular delivery of acetazolamide a comprehensive approach and successful venture. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2007, 17, 33–41

doi: 10.30827/ars.v63i1.22507

Artículos originales

Estudio comparativo de la calidad biofarmacéutica de Diazepam 10 mg comercializados en el mercado peruano

Comparative study of the biopharmaceutical quality of Diazepam 10 mg commercialized in the Peruvian market

Segundo Saavedra-Suárez¹  0000-0002-1554-0670

Pedro Alva-Plasencia¹  0000-0002-0009-7143

Miriam Gutiérrez-Ramos¹  0000-0002-7982-5165

Yuri Curo-Vallejos¹  0000-0002-9734-5173

Lennin Rodríguez-Saavedra^{1,2,3}  0000-0001-8377-6434

¹Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Trujillo, Perú.

²Universidad de Chile, Facultad de Ciencias Químicas y Farmacéuticas, Santiago, Chile.

³Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Lima, Perú.

Correspondencia

Segundo Saavedra-Suárez
lrodriguezsa@unitru.edu.pe

Recibido: 31.10.2021

Aceptado: 16.12.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin financiamiento.

Conflicto de intereses

Los autores dejan constancias que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada y los resultados expresados en el presente artículo.

Agradecimientos

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, especialmente la cátedra de Tecnología Farmacéutica, Biofarmacia y Farmacocinética por el apoyo brindado con el laboratorio y los equipos.

Resumen

Introducción: el Diazepam pertenece a un grupo de medicamentos llamados benzodiazepinas. Se sabe que estos medicamentos actúan en el cerebro a través del GABA. Se utiliza para aliviar la ansiedad y control de la agitación causada por la abstinencia de alcohol.

Método: se evaluó la variación de peso, friabilidad, dureza, tiempo de desintegración, cuantificación de principio activo, velocidad y perfil de disolución entre el medicamento innovador y medicamentos multifuentes comercializados en el mercado peruano, según lo establecido en la USP 42.

Resultados: los resultados permitieron establecer que todas las tabletas multifuente de Diazepam 10 mg incluidos en esta investigación son bioequivalentes con la marca innovadora elegida y, por lo tanto, pueden ser intercambiables.

Conclusiones: se estableció que las tabletas multifuentes de Diazepam 10 mg incluidos en esta investigación son bioequivalentes con el innovador y, por lo que permite proponer a la comunidad científica la determinación de la equivalencia farmacéutica como elemento de apoyo en la toma de decisiones de compra en el servicio farmacéutico.

Palabras clave: diazepam; intercambiabilidad; bioequivalencia.

Abstract

Introduction: diazepam belongs to a group of medicines called benzodiazepines. These drugs are known to work in the brain through GABA and, it used to relieve anxiety and control the agitation caused by alcohol withdrawal.

Method: variation in weight, friability, hardness, disintegration time, quantification of active ingredient, speed and dissolution profile between the innovative and multi-source drugs marketed in the Peruvian market. The evaluation of these presentations did with the USP 42 Pharmacopeia.

Results: the results established that all Diazepam 10 mg multi-source tablets included in this research are bioequivalent with the chosen innovative brand and, therefore, can be interchangeable.

Conclusions: The results observed that the multi-source tablets of Diazepam 10 mg included in this research are bioequivalent with the innovator and, therefore, allow the determination of pharmaceutical equivalence as a support element in the decision-making process for purchasing in the service pharmacist.

Keywords: diazepam; interchangeability; bioequivalence

Puntos clave

Estudiado el sistema de patentes que protege a los medicamentos innovadores de la creación de especialidades farmacéuticas genéricas (EFG) con el mismo principio activo, abordamos en este artículo el aspecto relativo a la demostración de la equivalencia terapéutica con una especialidad de referencia, al que deben someterse las EFG como requisito indispensable para su autorización y comercialización. Los estudios de bioequivalencia se utilizan como herramienta para demostrar que un medicamento genérico (multifunte) tiene la misma eficacia terapéutica que el medicamento innovador de referencia, existiendo entonces la posibilidad del uso alternativo de uno u otro. De esta forma, se evita la realización de nuevos ensayos clínicos, que resultan muy complejos y costosos de llevar a cabo, mientras se recurre a los estudios de bioequivalencia mucho más asequibles. Estos estudios se basan en el principio de que en una misma persona, si un mismo principio activo contenido en dos medicamentos similares (la especialidad genérica y la de referencia) se absorbe en la misma cantidad y velocidad en sangre, se hallará en el lugar donde ejerce la acción en una concentración similar ejerciendo entonces un efecto terapéutico también similar. En este estudio, los datos demuestran que los comprimidos multifuentes de Diazepam 10 mg comparados con el innovador cumplen con los parámetros de bioequivalencia e intercambiabilidad.

Introducción

Se ha empleado el monitoreo de medicamentos posteriores a la comercialización para juzgar la calidad, eficacia terapéutica y seguridad del medicamento. La información obtenida de dicho monitoreo podría ser utilizada para el desarrollo de productos y la mejora de la normativa vigente. En esta investigación se estudió la comparación de la calidad biofarmacéutica de tabletas de Diazepam 10mg innovador y multifunte comercializados en el mercado peruano.

El Diazepam (DZP) es una droga derivada de la 1,4-benzodiazepina. El nombre químico de DZP es 7-cloro-1-metil-5-fenil-3H-1,4-benzodiazepin-2-ona, (Figura 1). Es un compuesto básico, con un pKa de 3,4 y se encuentra casi totalmente bajo forma no ionizada (99 %) a pH fisiológico de 7,4, pudiendo de esta manera atravesar fácilmente las membranas celulares, polvo cristalino blanquecino a amarillo, prácticamente inodoro e insípido. Es un derivado de las benzodiazepinas con propiedades ansiolíticas, sedantes, hipnóticas y anticonvulsivas. Además, potencia las actividades inhibitorias del ácido gamma-aminobutírico (GABA) al unirse al receptor GABA, ubicado en el sistema límbico y el hipotálamo. Esto aumenta la frecuencia de apertura del canal de cloruro, lo que permite el flujo de iones de cloruro en la neurona y, en última instancia, conduce a la hiperpolarización de la membrana y a una disminución de la excitabilidad neuronal. Fue sintetizado al final de los años 1950 por Leo Sternbach en Hoffmann-La Roche y se comercializa con el nombre comercial Valium®.⁽¹⁾

De acuerdo con el Sistema de Clasificación Biofarmacéutica (BCS) propuesto por Amidon, G. et al. (1995), las sustancias farmacológicas son clasificadas en cuatro clases según su solubilidad y permeabilidad.⁽²⁾ En diferentes investigaciones realizadas por el FDA, concluyen que el DZP está en el BCS Clase I, estas sustancias presentan buena solubilidad en agua y además se absorben con facilidad a través de la mucosa gastrointestinal. Por esto, su biodisponibilidad por vía oral es prácticamente del 100%, siempre y cuando no presente metabolismo presistémico ni se degrade a nivel gastrointestinal.^(3,4) Algunos medicamentos multifunte pueden estar exentos de presentar estudios de biodisponibilidad “in vivo” ya que, por sus características, pueden demostrar bioequivalencia a través de otros métodos. Estos medicamentos se comercializan por un procedimiento diferente, y se denominan bioexenciones.⁽⁵⁾ Una bioexención es la autorización de comercialización de una formulación oral basándose, única y estrictamente, en criterios de disolución, en sustitución de un estudio de bioequivalencia “in vivo”.⁽⁶⁾

La FDA presentó en el año 2003 las primeras guías para la exención de estudios de bioequivalencia “in vivo”, para las formas farmacéuticas orales de liberación inmediata pertenecientes a la clase I del sistema BCS (alta solubilidad y alta permeabilidad).⁽⁷⁾ Esta iniciativa permitía demostrar la bioequivalencia mediante ensayos de disolución “in vitro”.⁽⁸⁾

Al principio, las bioexenciones eran usadas por los propios fabricantes de los medicamentos de referencia cuando necesitaban realizar cambios post-registro, o cambios de escala que no afectaban a la indicación de la formulación.⁽⁹⁾

El riesgo de una discrepancia terapéutica por errores de bioequivalencia siempre existe al usar un medicamento genérico, incluso si se lleva a cabo un ensayo clínico completo. La autorización de un medicamento por bioexención se realiza basándose en estadísticas y datos científicos representativos del producto.⁽¹⁰⁾ Actualmente existe un comportamiento psicológico común de que los productos farmacéuticos de alto costo fabricados por las principales compañías farmacéuticas son mejores en comparación con los productos de bajo costo fabricados por pequeñas empresas a escala.^(11,12) Estos hechos dirigieron el interés para evaluar la calidad de algunas marcas de Diazepam disponibles comercialmente en el mercado peruano con especial énfasis en la desintegración y estudio de disolución debido a su enorme prominencia prediciendo la biodisponibilidad y la calidad del producto. Seis unidades de cada marca se utilizaron para la disolución. Otros parámetros de calidad para las tabletas se realizaron como dureza, friabilidad, variación de peso, tiempo de desintegración, cuantificación de principio activo y uniformidad de contenido también fueron determinados de acuerdo con los protocolos establecidos. Los resultados de la prueba fueron sometidos a análisis estadísticos para comparar el perfil de disolución. Modelos de enfoques independientes de factor de diferencia (f1), factor de similitud (f2) y Eficiencia de disolución (% ED) también fueron empleados.

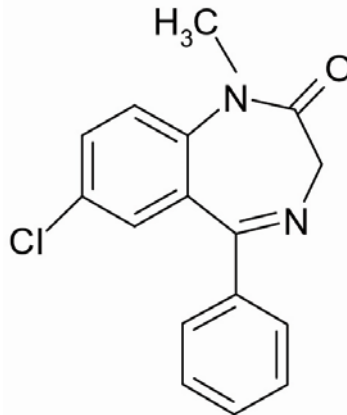


Figura 1. Fórmula estructural del Diazepam, USP 42.

Métodos

Todos los productos químicos utilizados fueron comprados de Merck Company. Las tabletas de Diazepam 10 mg (de fabricación nacional e importado) se compraron en las diferentes boticas autorizadas del mercado local. El estándar de Diazepam fue adquirido de E. Merck, Darmstadt, Alemania. Las pruebas de cromatografía de líquidos de alta resolución se realizaron en un HPLC-20 AT pump, SPD-20 A UV/visible detector (Shimadzu, Japón), friabilizador (Veego friabilator VFT-2, USA), disolutor (TDT-08L, Electrolab, USA), durómetro (8M, Dr. Schleuniger, Switzerland), desintegrador (Model: VDT-2, Veego USA), balanza analítica (Model: AY-200, SHIMADZU Corporation, Japan) y membranas Millipore (0,45 µm) fabricadas en USA.

Medición de la dureza de las tabletas de Diazepam

Sobre la base del método publicado en la USP 42, se tomaron por separado 20 tabletas de cada uno: Diazepam innovador (DZPR), Diazepam multifuente 1 (DZPM1) y Diazepam multifuente 2 (DZPM2). El grado de dureza se midió por el siguiente procedimiento: poner en funcionamiento el durómetro, seleccionar la unidad de trabajo “(kp)” de kilopondios. Colocar la tableta entre la barra estacionaria y la barra medidora (movible) y a continuación se determina la dureza.⁽¹³⁾

Medición de la friabilidad de las tabletas de Diazepam

Sobre la base de los métodos informados en la USP 42, para tabletas con un peso unitario igual o menor a 650 mg, se tomó una muestra de tabletas enteras correspondiente lo más cercano posible a 6,5 g. Para tabletas con un peso unitario mayor a 650 mg, tomar una muestra de 10 tabletas enteras. Pesar con exactitud la muestra de tabletas y colocarla en el tambor del Friability Tester, girar el tambor a 25 rpm por 4 minutos y retirar las tabletas. Se calcularon los porcentajes de friabilidad de los comprimidos y se considera aceptable una pérdida media de peso máxima de la muestra utilizada de no más de 1,0%.⁽¹³⁾

Medición del tiempo de desintegración de las tabletas de Diazepam.

Para esta prueba se empleó el desintegrador (Model: VDT-2, Veego USA) equipado con una canastilla de 6 tubos de extremo abierto con una longitud de 7,5-8 cm y un diámetro de 2,15 cm y con un tamiz de acero inoxidable de malla 10 en la base del tubo y seis discos de plástico. Adicionar 900 mL de agua destilada en un vaso de precipitado de 1.0 L. Calentar a $37\text{ }^{\circ}\text{C} \pm 2\text{ }^{\circ}\text{C}$, controlando la temperatura, colocar una tableta por tubo y cubriéndola con el disco plástico, accionar el equipo durante 15 minutos.⁽¹³⁾

Variación de peso

Se seleccionaron al azar 20 tabletas de cada uno de los tipos de tabletas y se pesaron en una balanza analítica. De acuerdo con la especificación farmacopeicas, el rango aceptable debe estar dentro del 92,5-107,5% del peso promedio.⁽¹³⁾

Preparación de la solución stock

Pesar con exactitud alrededor de 50 mg de ER (estándar de referencia) Diazepam, transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, disolver con 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos. Diluir a volumen con metanol y homogeneizar. Medir exactamente 10 mL de esta solución, transferir a un matraz volumétrico de 50 mL y diluir a volumen con metanol y mezclar. Filtrar la solución a través de una membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro la concentración de la solución resultante es de 0,1 mg/mL Diazepam, inyectar al cromatógrafo.⁽¹³⁾

Preparación de la curva de calibración

Se elaboró una curva de calibración en el intervalo de concentraciones de 0,2; 0,4; 0,6; 0,8 y 1,0 mg/mL. De la solución stock transferir a un matraz volumétrico de 10 mL alícuotas de 2, 4, 6, 8 y 10 mL respectivamente, llevar al aforo con fase móvil (Acetonitrilo:Agua purificada:Metanol (2:2:1 v/v)) y mezclar.⁽¹³⁾

Inyectar al cromatógrafo por quintuplicado, volúmenes iguales de 20 μL de cada una de las concentraciones y registrar los pico respuesta.

Para comprobar la linealidad del método se preparó soluciones estándar de concentración conocida, tomando como referencia la cantidad nominal de principio activo. Se tomó una cantidad conocida de estándar y se preparó 5 soluciones al 80%, 90%, 100%, 110% y 120%, realizando así una curva de calibración lineal, y se inyectaron 5 veces de cada solución. Requisitos de aptitud de sistema: $R^2 > 0,9990$; DSR $\leq 1,0\%$, variación porcentual: $\pm 1\%$ del valor teórico.

Así mismo para la precisión, en este parámetro se prepararon soluciones estándar y muestra de concentraciones conocidas. Para lo cual se prepararon tres muestras de concentración similar a la del es-

tándar y se determinó la repetibilidad de los resultados. Se inyectaron 5 veces el estándar y 2 veces cada muestra y se evaluó la desviación estándar relativa de los resultados, la cual debe ser menor a 2,0

En relación con la exactitud intermedia, para cumplir con este parámetro, Se realizaron análisis en 2 equipos, con 2 analistas diferentes y en días diferentes. Se realizó un dosaje o valoración del principio activo en cuestión, cumpliendo todos los requisitos de aptitud del sistema; y la variabilidad entre ambos resultados no debe ser mayor a 1,0%

Elaboración de la curva de calibración del estándar

Para elaborar la curva estándar, se inyectaron 5 veces y cada vez de cada una de las soluciones estándar preparadas en el equipo de HPLC desde las concentraciones más bajas a las más altas. Los cromatogramas y los datos relevantes, como el área del pico, la altura del pico, el tiempo de retención, etc., se registraron y guardaron como tablas de informe de pico en el programa del software. Para garantizar la precisión del método de medición de todos los procedimientos para elaborar la curva de calibración se repitieron tres veces. Luego, se trazó la curva de calibración. Sobre la base de la curva de calibración, las muestras desconocidas se inyectaron en el instrumento de HPLC y los cromatogramas se registraron, luego se determinaron las cantidades de activo de las muestras desconocidas.⁽¹³⁾

Cuantificación del principio activo

Tomar no menos de 20 tabletas y moler a polvo fino. Pesar con exactitud alrededor de 160 mg de polvo (equivalente a 10 mg de Diazepam), transferir a un matraz volumétrico de 100 mL, adicionar 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 5 minutos. Diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro e inyectar (0,1 mg/mL Diazepam). Las tabletas de Diazepam 10 mg deben contener no menos de 90,0% y no más de 110,0% de la cantidad declarada.⁽¹³⁾

Uniformidad del contenido

Se utilizó 10 comprimidos de cada tipo. Para este ensayo se colocaron las muestras en matraces volumétricos de 100 mL separados, adicionar 5 mL de agua purificada y agitar suavemente hasta completa disgregación. Adicionar 30 mL de metanol y llevar al ultrasonido por 10 minutos. Agitar mecánicamente por 10 minutos. Diluir a volumen con metanol (Verificar el enrase a temperatura ambiente). Homogeneizar, filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm de diámetro e inyectar (0,1 mg/mL Diazepam).⁽¹³⁾

Determinación del perfil de disolución

De acuerdo con las condiciones informadas en la monografía de Diazepam en la USP 42, se preparó una solución de ácido clorhídrico 0,1N. Se usaron 900 mL de esta solución como medio de disolución. Las mediciones lo realizamos mediante un instrumento de disolución tipo cesta con 100 rpm. La temperatura del medio se ajustó a $37 \pm 0,5$ °C. Según la farmacopea de USP42, el 85% del ingrediente activo de la tableta debe disolverse en el medio después de 30 minutos. En esta investigación, se colocaron individualmente 6 comprimidos de cada tipo de comprimidos en la canasta especial del instrumento y se midió y calculó la extensión de la velocidad de disolución como porcentaje del ingrediente activo liberado en varios momentos. Después del inicio de la prueba, se extrajo una alícuota de 20 mL del medio de disolución en intervalos de tiempo de 5, 10, 15, 20, 30, 45 y 60 minutos, y se filtró individualmente por filtrar por membrana de PVDF (hidrófila) de 0,45 μm y de 25 mm. Mientras tanto, después de cada extracción de la alícuota de 20 mL, se añadieron 20 mL de la solución tampón al medio de disolución para obtener el volumen hasta 900 mL. La cuantificación del fármaco fue realizada a través de método cromatográfico de HPLC. Las condiciones utilizadas para el análisis fueron: fase móvil agua:metanol:acetonitrilo (2:1:2 V/V), 20 μL de volumen de inyección, flujo de 1 mL/min, columna C18 4 mm x 30 cm L1, y detector a 254 nm. Se determinó el grado de disolución como el porcentaje liberado del ingrediente activo. Al dividir los 10 mg del posible ingrediente activo de una tableta de Diazepam (10 mg) en el volumen total del medio de disolución (900 mL), se obtuvo una concentración de 11,1 $\mu\text{g/mL}$. Esta concentración fue considerada como 100% de liberación de fármaco. Al dividir las concentraciones

nes obtenidas a partir de los datos de HPLC para cada tableta individual en los tiempos especificados, se calculó el porcentaje de liberación para cada tableta.⁽¹³⁾

Eficiencia de disolución (%ED)

La eficiencia de disolución (ED) se empleó para comparar la liberación del fármaco de las diferentes marcas. La eficiencia de disolución es el área bajo la curva de disolución dentro de un rango de tiempo expresado como un porcentaje de la curva de disolución al máximo durante el mismo período de tiempo. Se puede decir que el medicamento innovador y el producto multifuente son equivalentes si la diferencia entre sus eficiencias de disolución está dentro de los límites apropiados ($\pm 10\%$, que a menudo se usa).⁽¹⁴⁾

Resultados

Tabla 1. Dureza promedio (KP) y Velocidad de desintegración (min) de los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PROMEDIO (KP)	D.S.	PROMEDIO (MIN)	D.S.
DZPR	5,5	0,28	5,3	0,10
DZPM1	5,4	0,19	5,6	0,13
DZPM2	5,4	0,29	5,6	0,06

Tabla 2. Peso promedio de los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PROMEDIO (mg)	C.V.	D.S.	VARIANZA
DZPR	152,1	1,18%	1,80	3,24
DZPM1	152,8	0,78%	1,19	1,43
DZPM2	152,6	0,86%	1,31	1,73

Tabla 3. Especificación establecida del porcentaje peso perdido después del ensayo de friabilidad según USP42 para los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PESO INICIAL (mg)	PESO FINAL (mg)	% DE PERDIDA	ESPECIFICACIÓN USP 42	CUMPLE
DZPR	6531,5	6514,4	0,26	% DE PERDIDA < 1%	SI
DZPM1	6596,4	6571,2	0,38		SI
DZPM2	6573,8	6541,5	0,49		SI

Tabla 4. Porcentaje promedio del contenido de principio activo según lo declarado (%) y Porcentaje promedio de la cantidad disuelta de 6 tabletas para establecer la velocidad de disolución (Q%) de los comprimidos innovador y multifuente de Diazepam 10 mg.

DIAZEPAM	PROMEDIO (%)	D.S.	Q% (PROMEDIO)	D.S.
DZPR	100,98	0,37	95	2,08
DZPM1	99,90	0,38	97	1,47
DZPM2	100,10	0,37	101	1,67

Tabla 5. Factor de Diferencia (f1) y Factor de similitud (f2) de DZPR con los DZPM1 y DZPM2.

f1	DZPM1	DZPM2
DZPR	4,40	2,36
f2	DZPM1	DZPM2
DZPR	69,70	79,55

Tabla 6. Perfil de disolución y Eficiencia de disolución (ED%) del DZPR, DZPM1 y DZPM2.

TIEMPO	DZPR		DZPM1		DZPM2	
	MEDIA	D.S.	MEDIA	D.S.	MEDIA	D.S.
0	0	0	0	0	0	0
5	83,53	15,11	70,77	17,36	83,05	18,20
10	91,62	10,36	89,63	7,07	89,03	15,89
15	94,31	8,27	99,17	2,17	91,60	14,20
20	96,49	6,50	100,36	1,22	92,58	11,62
30	97,90	4,82	100,10	0,77	95,04	7,61
45	100,45	3,48	99,28	0,86	97,90	3,65
60	101,46	1,86	99,05	0,84	100,92	3,14
ED%	92,71		92,23		90,43	

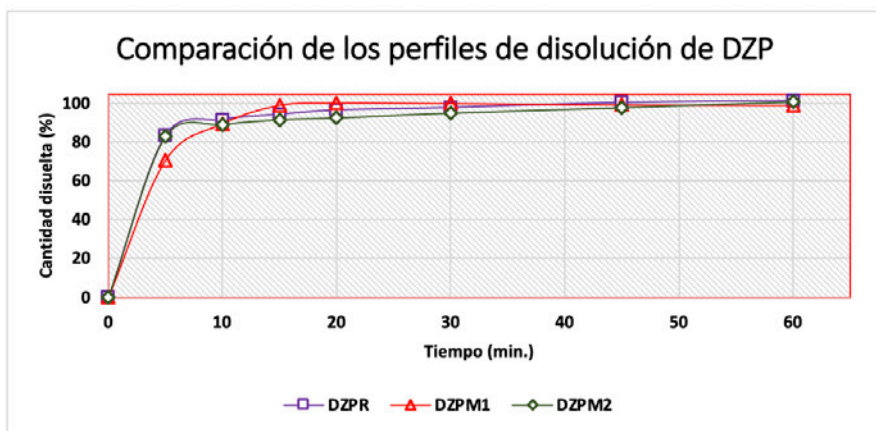


Figura 2. Perfil de disolución de tabletas de Diazepam 10 mg. innovador y multifuente. (DZPR, DZPM1 y DZPM2).

Discusión

La definición de bioequivalencia, según la FDA, es la ausencia de una diferencia significativa en la tasa y el grado en que un ingrediente farmacéutico activo en equivalentes farmacéuticos tiene contacto con el sitio de acción del medicamento. Los dos medicamentos también deben tener la misma dosis y condiciones similares para poder comparar y aprobar la bioequivalencia de los dos. La equivalencia farmacéutica debe demostrar que los dos medicamentos liberan el ingrediente activo en el en la misma cantidad, la misma velocidad y tienen la misma calidad.^(3,4) Todas las tabletas de Diazepam 10 mg utilizadas en esta investigación estaban dentro de su vida útil de 3 años a partir de la fecha de fabricación. Los comprimidos fueron sometidos a una serie de pruebas para evaluar los parámetros de calidad. No se encuentran anomalías en la apariencia física de las muestras de diferentes marcas.

La prueba de dureza del material es indicativa de su resistencia. La característica física más importante para evaluar la tableta es la dureza.⁽¹⁵⁾ El límite aceptable de dureza de una tableta es de 5 a 8 Kp. Además, una fuerza entre 4 y 10 Kp también se considera satisfactoria.⁽¹⁶⁾ Se determinó la dureza de las diferentes tabletas de Diazepam y oscilaban entre 5,4 y 5,5 Kp que cumple con la especificación USP 42 (Tabla 1).

El tiempo de desintegración de las tabletas de Diazepam 10 mg se muestra en la Tabla 1. Ninguna de las muestras excedió la especificación del tiempo de desintegración que estaba entre 5,3 a 5,6 min.

La prueba de variación de peso es un método satisfactorio para determinar la uniformidad del contenido del medicamento de las tabletas y sirve como un indicador de las buenas prácticas de manufactura (BPM) mantenidas por los fabricantes, así como la cantidad de ingrediente farmacéutico activo (IFA) contenido en la formulación.⁽¹⁷⁾ La variación de peso para todas las tabletas utilizadas en este estudio mostró cumplimiento dentro de las especificaciones oficiales, ya que ninguno de los productos se desvió de la especificación. Cuando la variación de peso está dentro de las especificaciones, se cree que las tabletas contienen un ingrediente activo uniforme para dar la respuesta terapéutica deseada, pero cuando la variación de peso está fuera de la especificación, se piensa que las tabletas contienen menos o más ingrediente activo para dar una respuesta terapéutica ineficaz o efecto tóxico respectivamente. Puede variar debido al resultado de las deficientes propiedades de flujo de granulación, lo que resulta en un relleno desigual de la matriz.⁽¹⁸⁾ Se observó que todas las marcas cumplen con la especificación USP 42 que estaba entre $152,1 \text{ mg} \pm 1,18\%$; $152,8 \text{ mg} \pm 0,78\%$ y $152,6 \text{ mg} \pm 0,86\%$ (Tabla 2).

Los resultados de la prueba de friabilidad son inferiores al 1%, y según la farmacopea, el límite es del 1% del peso inicial de las tabletas, por lo que todas las tabletas de Diazepam 10 mg pasaron a la prueba de friabilidad, lo que significa que todas estas marcas de tabletas de Diazepam tienen buena resistencia y puede tolerar los golpes durante el transporte para su distribución (Tabla 3).

Los resultados de las pruebas de dosaje de todas las marcas estuvieron entre 99,90 y 100,10% que cumplen con la especificación USP 42 para la prueba de ensayo (Tabla 4).

Se determinó la velocidad de disolución de las diferentes tabletas de Diazepam 10 mg. La especificación USP 42 indica que debe ser mayor a 85% de la cantidad declarada en la Tabla 4 los resultados obtenidos de disolución están en el intervalo de 95 y 101% dentro de lo establecido por la farmacopea.

Para comparar los perfiles de disolución de las tabletas, se empleó un enfoque independiente del modelo de factor de diferencia f_1 y factor de similitud f_2 . El factor de diferencia f_1 es el porcentaje de diferencia entre dos curvas en cada punto y es una medida del error relativo entre las dos curvas. El factor de similitud (f_2) es una transformación de raíz cuadrada recíproca logarítmica de la suma del error al cuadrado y es una medida de la similitud en el porcentaje de disolución entre dos curvas. La Tabla 5 muestra los valores f_1 , f_2 de diferentes marcas con respecto a la marca innovadora elegida. En el cálculo de f_2 , generalmente solo se considera una medición después de que el producto comparador haya alcanzado el 85% de disolución. Los valores para f_2 son más de 50 y todos los valores de f_1 son menos de 15. Por lo tanto, podemos decir que todas las marcas son equivalentes con el producto innovador.^(19,20,21)

La eficiencia de disolución (ED) también se empleó para comparar la liberación del fármaco de las diferentes marcas. La eficiencia de disolución es el área bajo la curva de disolución dentro de un rango de tiempo expresado como un porcentaje de la curva de disolución al máximo durante el mismo período de tiempo. Algunos estudios de bioequivalencia indican que cuando la diferencia de eficiencia de disolución del medicamento innovador con el multifuente no difiere de $\pm 10\%$ se consideran como equivalentes.^(18,22) La ED de todas las marcas no difirió en 10 con la marca innovadora. Entonces, podemos decir que todas las marcas son equivalentes a la marca innovadora (Tabla 6).

Los resultados del estudio del perfil de disolución muestran que las diferentes marcas liberan aproximadamente el 100% del medicamento en una hora. Todas liberan aproximadamente el 70% del principio en 5 minutos, lo que significa que el principio activo, se disuelve rápidamente en estas marcas. Los datos demuestran que el estudio de disolución de Diazepam 10 mg cumple con los estándares de farmacopea y al no existir diferencia significativa en los diferentes tiempos de muestro, nos permiten establecer que puede intercambiarse los medicamentos multifuente de Diazepam 10 mg. con el innovador (Figura 2).

Conclusión

En la práctica industrial actual, para comparar el medicamento innovador con sus multifuente, las pruebas in vitro juegan un papel importante. Esta investigación revela que no hay diferencias notables en los parámetros de calidad de los productos investigados. Los datos presentados demuestran que los multifuentes de Diazepam 10 mg comparados con el innovador cumplen con los parámetros de bioequivalencia e intercambiabilidad.

Bibliografía

1. Jiménez L, Rodríguez Y. Determinación de una técnica selectiva por cromatografía en capa fina para identificación de benzodiazepinas. 2017. [Tesis de pregrado], Universidad Norbert Wiener, Lima. Perú.
2. Amidon G, Lennernäs H, Shah V, Crison J. A Theoretical Basis for a Biopharmaceutical Drug Classification: The Correlation of in Vitro Drug Product Dissolution and in Vivo Bioavailability. *Pharmaceutical Research: An Official Journal of the American Association of Pharmaceutical Scientists*. 1995. 12(3): 413-420.
3. FDA – Food and Drug Administration U.S. Centro de Evaluación e Investigación de Drogas. Guidances (Drugs) - Guía para la Industria: Pruebas de disolución de formas de dosificación oral sólidas de liberación inmediata. [Internet]. 1997. [citado 15 Ene 2020] Disponible en: <https://www.fda.gov/regulatory-information/search-fda-guidance-documents/guia-para-la-industria-pruebas-de-disolucion-de-formas-de-dosificacion-oral-solidas-de-liberacion>.
4. FDA - Food and Drug Administration U.S. Comparability Protocols for Human Drugs and Biologics: Guidance for Industry Guidance for Industry Contains Nonbinding Recommendations. [Internet]. 2016. [citado 08 Mar 2020] Disponible en: <http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm><http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/default.htm>
5. Iriarte R. Desarrollo de Medios de Disolución Biorrelevantes para Fármacos con Problemas de Bioequivalencia. [Tesis de pregrado]. Universidad Miguel Hernández, Alicante. España.
6. Alfredo L, Campos S. Medicamentos genéricos: su importancia económica en los sistemas públicos de salud y la necesidad de estudios in vitro para establecer su bioequivalencia. *Rev Pensam Actual*. 2017. 17(28): 108–120. Doi: 10.15517/PA.V17I28.29549
7. Löbenberg R, Amidon G. Modern bioavailability, bioequivalence and biopharmaceutics classification system. New scientific approaches to international regulatory standards. *Eur J Pharm Biopharm*. 2000. 50(1): 3–12. Doi: 10.1016/S0939-6411(00)00091-6

- 8.** Granero L, Polache A. Absorption of Drugs after Oral Administration. In *Preclinical Development Handbook*, S.C. [Internet]. 2017. [citado 18 Abr 2020] Gad (Ed.). Doi:10.1002/9780470249031.ch9
- 9.** Ono A, Sugano K. Application of the BCS biowaiver approach to assessing bioequivalence of orally disintegrating tablets with immediate release formulations. *Eur J Pharm Sci.* 2014. 64: 37-43. Doi: 10.1016/j.ejps.2014.08.003
- 10.** Shah V, Radulescu F, Miron D, Yacobi A. Commonality between BCS and TCS. *Int J Pharm.* 2016. 509: 35-40. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2016.05.058
- 11.** Baishya H, Gogoi B, Bordoloi D, Gogoi P. In-vitro evaluation of two marketed brands of dexamethasone tablets IP as per Indian pharmacopoeia. *Int J Pharm Pharm.Sci.* 2018. 3(1): 197-201.
- 12.** Domínguez V, Collares M, Ormaechea G, Tamosiunas G. Uso Racional De Benzodiazepinas: Hacia Una Mejor Prescripción. *Revista Uruguaya de Medicina Interna.* 2016. 3: 14-24.
- 13.** Farmacopea de los EE.UU, USP XLII & NF 37. 2019, The United States Pharmacopeial Convention Inc., Rockville, MD. 1364-1367 pp.
- 14.** Takafumi K, Shuichi A. Integration of In Silico Pharmacokinetic Modeling Approaches Into In Vitro Dissolution Profiles to Predict Bioavailability of a Poorly Soluble Compound. *J Pharm Sci.* 2019; 108(11):3723-3728. Doi: 0.1016/j.xphs.2019.06.026 0
- 15.** Karmakar P, Kibria M. In-vitro comparative evaluation of quality control parameters between paracetamol and paracetamol/caffeine tablets available in Bangladesh. *Int Curr Pharm J.* 2016. 1(5):103-9.
- 16.** Musa H, Sule Z, Gwarzo M. Assessment of physicochemical properties of metronidazole tablets marketed in Zaria, Nigeria. *Int J Pharm Pharm Sci.* 2011. 3(suppl 3):27-29.
- 17.** Murtha L, Julian N, Radebaugh G. Simultaneous determination of pseudoephedrine hydrochloride, chlorpheniramine maleate, and dextromethorphan hydrobromide by second- derivative photodiode array spectroscopy. *J Pharm Sci.* 1988. 77(8):715-8. Doi: 10.1002/jps.2600770815
- 18.** Kalakuntla R, Veerlapati U, Chepuri M, Raparla R. Effect of various super disintegrants on hardness, disintegration and dissolution of medicine from dosage form. *J Adv Sci Res.* 2016. 1(1):15-9.
- 19.** Bendari A, Al-Shehi B, Ahuja A. Comparison of pharmaceutical properties of different marked brands of metonidazole tables available in Oman. *Int J Pharm Arc.* 2015. 4:2.
- 20.** Kostag K, Teixeira M, Costa M, De Almeida T, El Seoud O. Assessing cellulose dissolution efficiency in solvent systems based on a robust experimental quantification protocol and enthalpy data. *Holzfor-schung.* 2019; 73(12):1103-1112. Doi: 10.1515/hf-2019-0086
- 21.** Manali D, PrajapataShital B, ButaniaMukesh C, Gohel B. Liquisolid: A promising technique to improve dissolution efficiency and bioavailability of poorly water soluble nimodipine. *J Drug Deli Sci Tech.* 2019; 53:1773-2247. Doi: 10.1016/j.jddst.2019.101135
- 22.** Yasmine F, Hebatallah M. Eman S, Hala Z, Khadiga K. Ecofriendly Determinations of Pseudoephedrine HCl and Triprolidine HCl in Their Tablet Form: Evaluation of Dissolution Profile.[Internet] .2019. 4(31):8946-8952. Doi: 10.1002/slct.201901222

doi: 10.30827/ars.v63i1.22325


Artículos originales

Relación entre el control de la presión arterial y la adherencia al tratamiento medida mediante el sistema de receta XXI en Granada (España)

Relationship between blood pressure control and treatment adherence measured using the electronic prescription in Granada (Spain)

Elisa Pareja-Martínez¹  0000-0002-8326-2289

Elisabeth Esquivel-Prados¹  0000-0002-0756-7195

Fernando Martínez-Martínez^{1,2}  0000-0001-8247-1751

José P. García-Corpas^{1,2}  0000-0002-1250-5300

¹Universidad de Granada. Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica. Granada. España

²Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Granada. España

Correspondencia

Dr. José P. García Corpas
jpcorpas@ugr.es

Recibido: 27.09.2021

Aceptado: 16.12.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Los autores declaran que no han recibido ningún tipo de financiación

Conflicto de intereses

Los autores declaran que tienen ningún conflicto de interés

Resumen

Introducción: La adherencia al tratamiento ha sido identificada como uno de los factores más importantes para conseguir valores de presión arterial adecuados en pacientes hipertensos. **Objetivo:** Describir cuál es la adherencia de los pacientes al tratamiento antihipertensivo determinada mediante los registros de retirada de medicamentos por prescripción electrónica (Receta XXI) y estudiar la relación que existe entre dicha adherencia y el control de la presión arterial (PA).

Método: Descriptivo transversal desde mayo de 2017 hasta mayo de 2019, en 6 farmacias comunitarias de la provincia de Granada (España). Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que tomaban al menos un medicamento antihipertensivo durante un mínimo de 6 meses. Variables principales: Control de la presión arterial y adherencia al tratamiento antihipertensivo mediante el Sistema Receta XXI.

Resultados: 95 pacientes fueron incluidos en el estudio. 49 (51,6%) no tenían controlada la PA y 29 (30,5%) paciente mostraron tener una adherencia sub-óptima. El análisis multivariante mostró que el grado de adherencia no estaba asociado a ninguna de las variables incluidas en el estudio y el control de la PA sólo estuvo relacionado con el sexo (OR: 0,044; IC95%: 0,005-0,427), con haber padecido arritmia cardiaca (OR: 0,004; IC95%: 0,000-0,106) y con padecer ansiedad (OR: 0,109; IC95%: 0,013-0,933).

Conclusión: La prevalencia de hipertensión arterial no controlada fue muy elevada (51,6%) y no hubo asociación con factores de riesgo sociodemográficos habituales como la actividad física, tabaquismo o IMC. La falta de adherencia al tratamiento también tuvo una prevalencia muy alta (30,5%) sin embargo no mostró ser factor de riesgo PA no controlada.

Palabras clave: Servicios Comunitarios de Farmacia, Prescripción Electrónica, Hipertensión, Cumplimiento y Adherencia al Tratamiento, Servicios Farmacéuticos; Farmacias.

Abstract

Background: Treatment adherence has been identified as one of the most relevant factors in achieving adequate blood pressure values in hypertensive patients. **Aims:** To describe patient adherence to antihypertensive treatment determined by drug collection records of the electronic prescription system and study the relationship between this adherence and blood pressure control.

Methods: Cross-sectional study conducted from May 2017 to May 2019, in 6 community pharmacies in the province of Granada (Spain). Patients over 18 years of age who took at least one antihypertensive medication for at least six months were included. Main outcome measure: Blood pressure control and adherence to antihypertensive treatment using the electronic prescription.

Results: A total of 95 patients were included in the study. A total of 49 patients (51.6%) showed no blood pressure control, and 29 patients (30.5%) showed suboptimal adherence. The multivariate analysis showed no association between the degree of adherence and the variables included in the study, and blood pressure control was only related to sex (OR: 0.044; 95%CI: 0.005-0.427), to cardiac arrhythmia (OR: 0.004; 95% CI: 0.000-0.106) and to anxiety (OR: 0.109; 95% CI: 0.013-0.933).

Conclusion: The prevalence of uncontrolled blood pressure was very high (51.6%), and no association with common sociodemographic risk factors, such as physical activity, smoking, or body mass index, was found. Non-adherence to treatment also had a very high prevalence (30.5%), but it was not associated with disease control.

Keywords: Community Pharmacy Services; Electronic Prescription; High blood pressure; Treatment Adherence; Pharmaceutical Services; Pharmacies.

Puntos clave

La proporción de pacientes con HTA no controlada es mayor del 50% a pesar de que hay medicamentos suficientes para conseguir los objetivos terapéuticos.

La falta de adherencia al tratamiento supera el 30% pero no ha mostrado estar relacionado con el control de la PA.

Estos resultados ponen en duda la efectividad de las estrategias terapéuticas prescritas o la implicación del paciente en su salud. Esto debe ser tenido en cuenta para conseguir una mayor eficiencia y efectividad de los tratamientos.

Introducción

Se ha estimado que hay 1.130 millones de hipertensos en el mundo y más de 150 millones en Europa central y oriental. En términos generales, la prevalencia de hipertensión arterial (HTA) en adultos se sitúa alrededor de un 30-45%. Además se estima que en 2025 habrá de un 15 a un 20% más de personas con HTA llegando a 1.500 millones de afectados. En 2015 fue el principal factor asociado a muerte prematura tras causar casi 10 millones de muertes⁽¹⁾. En España, en 2014, las enfermedades vasculares supusieron un coste total de 7,700 millones de euros, lo que representa un 0,7% del PIB⁽²⁾.

La adherencia al tratamiento ha sido identificada como uno de los factores más importantes para conseguir valores de presión arterial (PA) adecuados en pacientes hipertensos⁽¹⁾. La adherencia sub-óptima⁽³⁾ (el paciente sigue una pauta o dosis inferior a la recomendada por el médico), está asociada a una mayor incidencia de eventos cardiovasculares y, finalmente, mayores costos al sistema de salud⁽⁴⁻⁶⁾.

Entre un tercio y la mitad de los pacientes no cumplen con la terapia prescrita⁽⁷⁻⁸⁾. Un estudio realizado en EEUU en 282.520 pacientes hipertensos mayores de 65 años que iniciaban su tratamiento para la HTA, mostraron que la adherencia perfecta al tratamiento antihipertensivo a los 12 meses solo fue alcanzada por el 40% de los pacientes, y el 18% abandonaron completamente el tratamiento en dicho periodo⁽⁹⁾.

Es de vital importancia mejorar la adherencia al tratamiento para conseguir los resultados clínicos adecuados. Para conseguirlo es necesario medir la adherencia de forma precisa e identificar a los pacientes que necesitan ayuda para cumplir con la estrategia terapéutica propuesta por el médico. Actualmente, se puede medir la adherencia mediante métodos directos (muy precisos pero muy costosos) y mediante métodos indirectos (muy fáciles de utilizar pero bastante menos fiables)⁽¹⁰⁾. Entre los métodos indirectos los cuestionarios son ampliamente utilizados pero tienden a sobreestimar la adherencia al tratamiento farmacológico^(11,12). Los *Medical Event Monitoring System* (MEMS) registran cada apertura del envase y se utilizan principalmente en investigación debido a su elevado costo. Un tercer método, es recuento de comprimidos en donde se estima el porcentaje de comprimidos consumidos por el paciente respecto a los prescritos por el médico⁽¹²⁾. Estos últimos métodos pueden sobreestimar la adherencia porque el paciente podría no tomar el comprimido aunque se haya abierto el MEMS o se haya contabilizado en el recuento. Es decir, el paciente puede mentir.

Por tanto, es necesario idear nuevas herramientas que permitan evaluar la adherencia a la medicación antihipertensiva. En España se ha implantado un sistema informático conocido como Receta XXI. Con éste sistema, el médico prescribe a cada paciente los medicamentos que necesita y estos datos quedan registrados en la historia clínica del paciente. Además, el paciente posee una tarjeta identificativa con la que puede retirar la medicación prescrita en la farmacia comunitaria. Este sistema es una herramienta útil para la adecuada gestión de los medicamentos por parte del sistema de salud. Además, el sistema solo permite la retirada de un nuevo envase de medicamentos cuando detecta que el paciente lo necesita para continuar con su tratamiento en función de la posología prescrita por el médico, por lo tanto también ayuda al sistema de salud al uso racional de medicamentos.

Esta herramienta podría ser útil para estimar la adherencia al tratamiento farmacológico prescrito en base a los envases retirados por el paciente de la farmacia en un tiempo determinado, con un bajo cos-

te y de fácil uso en el ámbito de la farmacia comunitaria. En base a esto, el objetivo de este estudio fue describir cuál es la adherencia de los pacientes al tratamiento antihipertensivo determinada mediante los registros de retirada de medicamentos de Receta XXI y estudiar la relación que existe entre dicha adherencia y el control de la PA.

Métodos

Diseño y población

Se realizó un estudio descriptivo transversal de mayo de 2017 hasta mayo de 2019, en 6 farmacias comunitarias de Granada capital y del área metropolitana de Granada (Armillá, Peligros y Maracena) que aceptaron participar voluntariamente en el estudio.

Se incluyeron pacientes mayores de 18 años que tomaban al menos un medicamento antihipertensivo durante un mínimo de 6 meses. Aquellos pacientes con prescripciones distintas a las del sistema público de salud, con problemas cognitivos que dificultaban una entrevista, con dificultades con el idioma, mujeres embarazadas, y pacientes que estaban participando en algún programa de adherencia fueron excluidos.

La selección de la muestra se llevó a cabo mediante muestreo consecutivo durante 2 meses en cada farmacia participante. El tamaño de muestra se calculó en el supuesto de muestreo aleatorio simple, para una prevalencia esperada del 50% de pacientes no adherentes, con un intervalo de confianza del 95% (IC95%) y con un error muestral del 5%. Con estas condiciones la muestra necesaria fue de 73 personas. Asumiendo un 30% de pérdidas se buscó una muestra mínima de 95 pacientes.

Variables principales

Control de la PA: Cada paciente fue instruido en el manejo del dispositivo Home Blood Pressure Monitoring (HBPM) Omron M10-IT para la automedida de la PA. Posteriormente se entregó un dispositivo a cada participante que debía usar durante una semana. Pasado este tiempo debía devolverlo a la farmacia⁽¹³⁾.

Se recogieron mediciones de PA durante 7 días consecutivos o un mínimo de 3 mediciones en días alternos preferiblemente días laborales. El paciente no debía haber tomado su medicación antihipertensiva, fumado, tomado café o té, haber comido o hecho ejercicio en los 30 minutos previos a la medición. Debía estar sentado con el brazo apoyado sobre una mesa y los pies en el suelo sin cruzar durante al menos 5 minutos. Se realizaron mediciones tanto por la mañana (entre las 6h y las 9h) y por la tarde (entre las 18h y las 21h). En el caso de personas que trabajaron con un horario nocturno, la medición se realizó después de despertarse y antes de acostarse. En cada medición se hicieron 3 determinaciones, separadas 1-2 minutos entre sí. Para calcular la PA media se descartaron los datos del primer día y la primera determinación de cada mañana y cada tarde. Se consideró que la PA era no controlada cuando el promedio fuera PAS mayor o igual a 135 mmHg y/o el promedio de la PAD era mayor o igual a 85 mmHg. Se consideró aceptable un valor de PAS de 130 mmHg en enfermedad con renal crónica y en mayores de 65 años. Para pacientes con comorbilidades, los puntos de corte se ajustaron a las directrices de las actuales guías clínicas europeas⁽¹⁴⁾.

Adherencia al tratamiento antihipertensivo: Se definió como la proporción de comprimidos retirados de la farmacia por el paciente respecto al número de comprimidos necesarios para cumplir con la terapia impuesta por el médico en un tiempo determinado. Se estudió un máximo de 2 años hacía atrás en la historia farmacoterapéutica del paciente hasta la fecha de su última retirada de medicamentos. Se consideró que el paciente era adherente a la medicación si tomaba al menos un 80% de cada uno los comprimidos prescritos para tratar la HTA. Si esta condición no se cumplía en algún medicamento, se consideró que el paciente tenía adherencia sub-óptima. La adherencia se midió en base a los registros del sistema "Receta XXI"⁽¹⁵⁾. Actualmente, todas las farmacias de Granada están dotadas de este sistema.

También se recogieron variables sociodemográficas: sexo (hombre/mujer), edad, estado civil (Soltero/Vive en pareja/Divorciado/Viudo), hábito tabáquico (Nunca fumó/Exfumador/Fumador), IMC ($>25/25-29,9/\geq 30$ kg/m²), nivel de estudios (sin estudios/primarios/bachillerato o formación profesional o universitarios); se midió la actividad física del paciente (alta/moderada/baja) mediante el Cuestionario Internacional de Actividad Física (IPAQ)⁽¹⁶⁾, y si el paciente poseía o no las siguientes enfermedades: Infarto de miocardio, angina de pecho, insuficiencia cardíaca, ictus, insuficiencia renal, insuficiencia arterial periférica, trombosis venosa profunda, diabetes mellitus, dislipemias, Asma, EPOC, Ansiedad, Depresión, Hipertiroidismo, Hipotiroidismo. Además, se recogió el número de antihipertensivos que tomaba y los años con diagnóstico HTA.

Recogida de datos

Una vez comprobado que cada paciente podía ser candidato a participar en el estudio se le ofreció participar. Después de ser informado y completar el consentimiento informado fue citado para ser formado en el manejo del dispositivo Omron M10-IT, fue tallado y pesado, y se hizo una entrevista personalizada para la recolección de los datos sociodemográficos y personales necesarios para el estudio. Pasada la semana que el paciente debía medir la PA en casa, debía volver a la farmacia a devolver el dispositivo y los datos que éste tenía grabados fueron volcados a una base de datos para su posterior análisis.

Análisis estadístico

Para describir la muestra se utilizó la media y la dispersión estándar (DE) para las variables cuantitativas y un análisis de frecuencias para las variables cualitativas. Se compararon las diferencias que había en las variables de estudio en función del control de la PA (controlado/no controlado) y en función de la adherencia (adherente/no adherente) mediante el test Chi cuadrado o Test de Fisher para las variables cualitativas y mediante el test t-Student para variables cuantitativas.

Posteriormente se realizó un análisis de regresión logística binaria multivariante para estudiar la relación entre el control de la PA y la adherencia ajustando por el resto de covariables. Para estudiar la bondad de ajuste del modelo (calibración) se utilizó el test de Hosmer-Lemeshow y para estudiar la capacidad de discriminación del modelo se utilizó el área bajo curva ROC.

Consideraciones éticas

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (0056-N-15). Todos los pacientes firmaron un consentimiento informado para participar en el estudio.

Resultado

Un total de 95 pacientes fueron incluidos en el estudio. 54 (56,8%) fueron mujeres y la edad media fue 68,1 (DE: 10,0) años. 62 (65,3%) pacientes habían sido hipertensos durante más de 5 años y 45 (47,4%) sólo tomaban un medicamento para controlar su PA. 49 (51,6%) pacientes tuvieron una actividad física baja, y 49 (51,6%) indican que no habían fumado nunca. 49 (51,6%) no tenían controlada la PA (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de la muestra respecto al control de la presión arterial.

	Total (N=95)	BP NO CONTROLLED n=49 (51,6%)	BP CONTROLLED n=46 (48,4%)	p-value
Sexo; n (%)	41 (43,2)	29 (59,2)	12 (26,1)	0,001
Hombre	54 (56,8)	20 (40,8)	34 (73,9)	
Mujer				
Edad; mean (DE)	68,1 (10,0)	70,5 (9,9)	65,6 (9,5)	0,016
Estado Civil; n (%)	3 (3,2)	2 (4,1)	1 (2,2)	0,582
Soltero	60 (63,2)	31 (63,3)	29 (63,0)	
Vive en Pareja	7 (7,4)	5 (10,2)	2 (4,3)	
Divorciado	25 (26,3)	11 (22,4)	14 (30,4)	
Viudo				
IMC; mean (DE)	28,6 (4,7)	28,6 (5,0)	28,6 (4,3)	0,394
Nivel de estudio; n (%)	6 (6,3)	3 (6,1)	3 (6,5)	0,256
Sin estudios	56 (58,9)	33 (37,3)	23 (50,0)	
Primarios	25 (26,3)	11 (22,4)	14 (30,4)	
Bachillerato/FP	8 (8,4)	2 (4,1)	6 (13,0)	
Universitario				
Hábito tabáquico; n (%)	49 (51,6)	26 (53,1)	23 (50,0)	0,796
Nunca ha fumado	27 (28,4)	12 (24,5)	15 (32,6)	
Exfumador > 1 año	4 (4,2)	2 (4,1)	2 (4,3)	
Exfumador <1 años	15 (15,8)	9 (18,4)	6 (13,0)	
Fumador				
Actividad Física; n (%)	39 (41,1)	21 (42,9)	18 (39,1)	0,121
Alta	7 (7,4)	1 (2,0)	6 (13,0)	
Media	49 (51,6)	27 (55,1)	22 (47,9)	
Baja				
Infarto de miocardio; n (%)	90 (94,7)	47 (95,9)	43 (95,5)	0,595
No	5 (5,3)	2 (4,1)	3 (6,5)	
Sí				
Angina de pecho; n (%)	92 (96,8)	46 (93,9)	46 (100)	0,088
No	3 (3,2)	3 (6,1)	0	
Sí				
Insuficiencia cardiaca; n (%)	92 (96,8)	49 (100)	43 (93,5)	0,690
No	3 (3,2)	0	3 (6,5)	
Sí				
Arritmia cardiaca; n (%)	81 (85,3)	46 (93,9)	35 (76,1)	0,014
No	14 (14,7)	3 (76,1)	11 (23,9)	
Sí				
Ictus; n (%)	90 (94,7)	45 (91,8)	45 (97,8)	0,191
No	5 (5,3)	4 (8,2)	1 (2,2)	
Sí				
Insuficiencia renal; n (%)	90 (94,7)	48 (98,0)	42 (91,3)	0,147
No	5 (5,3)	1 (2,0)	4 (8,7)	
Sí				
IAP; n (%)	68 (71,6)	39 (79,6)	29 (63,0)	0,074
No	27 (28,4)	10 (20,4)	17 (37,0)	
Sí				
Trombosis venosa; n (%)	90 (94,7)	46 (93,9)	44 (95,7)	0,699
No	5 (5,3)	3 (6,1)	2 (4,3)	
Sí				
Diabetes Mellitus; n (%)	71 (74,7)	34 (69,4)	37 (80,4)	0,216
No	24 (25,3)	15 (30,6)	9 (19,6)	
Sí				

	Total (N=95)	BP NO CONTROLLED n=49 (51,6%)	BP CONTROLLED n=46 (48,4%)	p-value
Dislipemia; n (%)		26 (53,1)	28 (60,9)	0,443
No	54 (56,8)	23 (46,9)	18 (39,1)	
Sí	41 (43,2)			
Asma; n (%)	88 (92,6)	46 (93,9)	42 (91,3)	0,631
No	7 (7,4)	3 (6,1)	4 (8,7)	
Sí				
EPOC; n (%)			44 (95,7)	0,166
No	87 (91,6)	43 (87,8)	2 (4,3)	
Sí	8 (8,4)	6 (12,2)		
Ansiedad; n (%)	73 (76,8)	44 (89,8)	29 (63,0)	0,002
No	22 (23,2)	5 (10,2)	17 (37,0)	
Sí				
Depresión; n (%)	83 (87,4)	45 (91,8)	38 (82,6)	0,176
No	12 (12,6)	4 (8,2)	8 (17,4)	
Sí				
Hipertiroidismo; n (%)	84 (88,4)	44 (89,8)	40 (87,0)	0,666
No	11 (11,6)	5 (10,2)	6 (13,0)	
Sí				
Hipotiroidismo; n (%)	92 (96,8)	48 (98,0)	44 (95,7)	0,520
No	3 (3,2)	1 (2,0)	2 (4,3)	
Sí				
Años con HTA; n(%)	10 (10,5)	6 (12,2)	4 (8,7)	0,683
1año	23 (24,2)	13 (26,5)	10 (21,7)	
1-5 años	62 (65,3)	30 (61,2)	32 (69,6)	
>5años				
NMT; mean (DE)	5,6 (3,8)	5,3 (3,5)	6,0 (4,0)	0,394
PASm; mean (DE)	131,3 (16,1)	143,2 (12,4)	119,0 (7,7)	<0,001
PADm; mean (DE)	77,1 (8,2)	81,2 (7,7)	73,0 (6,2)	<0,001
AntiHTA; n (%)	45 (47,4)	22 (44,9)	23 (50,0)	0,748
1	31 (32,6)	18 (36,7)	13 (28,3)	
2	14 (14,7)	6 (12,2)	8 (17,4)	
3	5 (5,3)	3 (3,2)	2 (4,3)	
4				

AntiHTA: Número de medicamentos antihipertensivos que toma el paciente; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA: Hipertensión arterial diagnosticada; IAP: Insuficiencia Renal Periférica; NMT: Número Total de medicamentos que toma el paciente; PADm: Presión Arterial Diastólica media; PASm: Presión Arterial Sistólica media.

Respecto a la adherencia al tratamiento antihipertensivo, 29 (30,5%) pacientes mostraron tener una adherencia sub-óptima. No hubo diferencias entre los grupos de adherencia óptima y sub-óptima respecto a ninguna de las variables estudiadas a excepción de los años desde que el paciente fue diagnosticado de HTA ($p=0,008$), ni siquiera respecto a la presión arterial sistólica media y diastólica media (tabla 2).

Tabla 2. Caracterización de la muestra respecto a la adherencia del paciente.

	Total N=95	ADHERENCIA SUBÓP- TIMA n=29 (30.5%)	ADHERENCIA OPTIMA n=66 (69.5%)	p-value
Sexo; n (%)	41 (43,2)	12 (43,9)	29 (41,4)	0,817
Hombre	54 (56,8)	17 (56,1)	37 (58,6)	
Mujer				
Edad; mean (DE)	68,1 (10,0)	66,2 (12,0)	69,0 (8,8)	0,264
Estado Civil; n (%)	3 (3,2)	-	3 (4,5)	0,461
Soltero	60 (63,2)	19 (65,5)	41 (62,1)	
Vive en Pareja	7 (7,4)	1 (3,4)	6 (9,1)	
Divorciado	25 (26,3)	9 (31,1)	16 (24,2)	
Viudo				
IMC; mean (DE)	28,6 (4,7)	29,7 (4,0)	28,1 (7,8)	0,115
Nivel de estudio; n (%)	6 (6,3)	3 (10,3)	3 (4,5)	0,591
Sin estudios	56 (58,9)	15 (51,7)	41 (62,1)	
Primarios	25 (26,3)	9 (31,0)	16 (24,2)	
Bachillerato/FP	8 (8,4)	2 (6,9)	6 (9,1)	
Universitario				
Hábito tabáquico; n (%)	49 (51,6)	14 (28,6)	35 (53,0)	0,351
Nunca ha fumado	27 (28,4)	11 (37,9)	16 (24,2)	
Exfumador > 1 año	4 (4,2)	-	4 (6,1)	
Exfumador <1 años	15 (15,8)	4 (13,8)	11 (16,7)	
Fumador				
Actividad Física; n (%)	39 (41,1)	11 (37,9)	28 (42,4)	0,740
Alta	7 (7,4)	3 (10,3)	4 (6,1)	
Media	49 (51,6)	15 (51,7)	34 (51,4)	
Baja				
Infarto de Miocardio; n (%)	90 (94,7)	27 (93,1)	63 (95,5)	0,636
No	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (4,5)	
Sí				
Angina de pecho; n (%)	92 (96,8)	29 (100,0)	63 (95,5)	0,243
No	3 (3,2)	-	3 (4,5)	
Sí				
Insuficiencia cardiaca; n (%)	92 (96,8)	28 (96,6)	64 (97,0)	0,915
No	3 (3,2)	1 (33,3)	2 (3,0)	
Sí				
Arritmia cardiaca; n (%)	81 (85,3)	24 (82,8)	57 (70,4)	0,648
No	14 (14,7)	5 (17,2)	9 (64,3)	
Sí				
Ictus; n (%)	90 (94,7)	27 (93,1)	63 (95,5)	0,636
No	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (4,5)	
Sí				
Insuficiencia renal; n (%)	90 (94,7)	26 (89,7)	64 (97,0)	0,141
No	5 (5,3)	3 (10,3)	2 (3,0)	
Sí				
IAP; n (%)	68 (71,6)	19 (65,5)	49 (74,2)	0,385
No	27 (28,4)	10 (34,5)	17 (25,8)	
Sí				
Trombosis venosa; n (%)	90 (94,7)	27 (93,1)	63 (95,5)	0,636
No	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (4,5)	
Sí				
Diabetes Mellitus; n (%)	71 (74,7)	25 (86,2)	46 (69,7)	0,088
No	24 (25,3)	4 (13,8)	20 (30,3)	
Sí				

	Total N=95	ADHERENCIA SUBÓPTIMA n=29 (30.5%)	ADHERENCIA OPTIMA n=66 (69.5%)	p-value
Dislipemia; n (%)		19 (65,5)	35 (53,0)	0,258
No	54 (56,8)	10 (34,5)	31 (47,0)	
Sí	41 (43,2)			
Asma; n (%)	88 (92,6)	27 (93,1)	61 (92,4)	0,907
No	7 (7,4)	2 (6,9)	5 (7,6)	
Sí				
EPOC; n (%)		27 (93,1)	60 (90,9)	0,723
No	87 (91,6)	2 (6,9)	6 (9,1)	
Sí	8 (8,4)			
Ansiedad; n (%)	73 (76,8)	21 (72,4)	52 (78,8)	0,498
No	22 (23,2)	8 (27,6)	14 (21,2)	
Sí				
Depresión; n (%)	83 (87,4)	24 (82,8)	59 (89,4)	0,370
No	12 (12,6)	5 (17,2)	7 (10,6)	
Sí				
Hipertiroidismo; n (%)	84 (88,4)	24 (82,8)	60 (90,9)	0,253
No	11 (11,6)	5 (17,2)	6 (9,1)	
Sí				
Hipotiroidismo; n (%)	92 (96,8)	28 (96,6)	64 (97,0)	0,915
No	3 (3,2)	1 (3,4)	2 (3,0)	
Sí				
Años con HTA; n(%)	10 (10,5)	2 (6,9)	8 (6,9)	0,008
1año	23 (24,2)	13 (44,8)	10 (15,2)	
1-5 años	62 (65,3)	14 (48,3)	48 (77,4)	
>5años				
NMT; mean (DE)	5,6 (3,8)	5,9 (3,8)	5,5 (3,8)	0,630
PASm; mean (DE)	131,3 (16,1)	127,8 (15,7)	132,9 (16,2)	0,142
PADm; mean (DE)	77,1 (8,2)	76,0 (8,3)	77,5 (8,2)	0,814
AntiHTA; n (%)	45 (47,4)	12 (41,4)	33 (50,0)	0,668
1	31 (32,6)	9 (31,0)	22 (33,3)	
2	14 (14,7)	6 (20,7)	8 (12,1)	
3	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (3,2)	
4				

AntiHTA: Número de medicamentos antihipertensivos que toma el paciente; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA: Hipertensión arterial diagnosticada; IAP: Insuficiencia Renal Periférica; NMT: Número Total de medicamentos que toma el paciente; PADm: Presión Arterial Diastólica media; PASm: Presión Arterial Sistólica media;

El análisis multivariante mostró que el grado de adherencia no estaba asociado a ninguna de las variables incluidas en el estudio (Tabla 3).

Tabla 3. Riesgo de tener adherencia sub-óptima obtenida mediante regresión logística binaria multivariante.

	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Sexo	1	0,458-5,689	1	0,526-15,106
Hombre	1,110		2,819	
Mujer				
Edad	0,972	0,929-1,016	0,959	0,887-1,037
IMC	1	0,641-15,797	1	0,908-152,505
>25	3,182	1,052-27,891	11,769	2,793-832,168
25-29,9	5,417		48,210	
≤30				
Nivel de estudios	1	0,066-2,015	1	0,019-7,315
Sin estudios	0,366	0,086-2,896	0,370	0,033-17,489
Primarios	0,500		0,754	
Bach/FP/Univ				
Vive*	1	0,465-2,887	1	0,079-3,101
Sólo	1,159		0,496	
Acompañado				
Hábito tabáquico**	1	0,525-3,598	1	0,162-5,653
Nunca	1,375	0,247-3,341	0,958	0,165-17,286
Exfumador	0,909		1,690	
Fumador				
Actividad Física	1	0,445-2,832	1	0,069-2,026
Alta	1,123	0,366-9,955	0,373	0,001-1,993
Moderada	1,909		0,039	
Baja				
IM	1	0,246-9,845	1	0,224-51,517
No	1,556		3,396	
Sí				
Angina de pecho	1	-	-	-
No	0			
Sí				
IC	1	0,099-13,128	1	0,000-2,305
No	1,143		0,019	
Sí				
Arritmia cardiaca	1	0,400-1,349	1	0,378-31,691
No	1,319		3,462	
Sí				
Ictus	1	0,246-9,845	1	0,208-35,727
No	1,556		2,728	
Sí				
Insuficiencia renal	1	0,583-23,397	1	0,628-300,578
No	3,692		13,738	
Sí				
IAP	1	0,590-3,898	1	0,779-24,911
No	1,517		4,405	
Sí				
TVP	1	0,246-9,845	1	0,031-5,762
No	1,556		0,425	
Sí				
Diabetes Mellitus	1	0,113-1,196	1	0,008-1,541
No	0,368		0,110	
Sí				
Dislipemias	1	0,240-1,470	1	0,089-2,114
No	0,594		0,434	
Sí				

	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Asma	1	0,165-4,953	1	0,094-16,680
No	0,904		1,255	
Sí				
EPOC	1	0,140-3,909	1	0,060-12,928
No	0,741		0,878	
Sí				
Ansiedad	1	0,518-3,868	1	0,023-13,287
No	1,415		1,720	
Sí				
Depresión	1	0,507-6,079	1	0,095-7,225
No	1,756		0,828	
Sí				
Hipertiroidismo	1	0,581-7,476	1	0,299-22,438
No	2,083		2,592	
Sí				
Hipotiroidismo	1	0,099-13,128	1	0,000-1,437
No	1,143		0,013	
Sí				
Años con HTA	1	0,899-30,078	1	0,754-218,118
≤1 año	5,200	0,222-6,135	12,820	0,053-6,240
1-5 años	1,167		0,576	
≥5 años				
AntiHTA	1	0,406-3,116	1	0,467-14,810
1	1,125	0,649-6,161	2,637	0,776-95,436
2	2,000		8,604	
≥3				

Test de Hosmer-Lemeshow: 8,885 (p=0,352); R² de Cox y Snell= 0,330; R² de Nagelkerke=0,466

AntiHTA: número de medicamentos antihipertensivos; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA: Hipertensión Arterial; IAP: Insuficiencia Arterial Periférica; IC: Insuficiencia Cardíaca; IM: Infarto de Miocardio; IMC: Índice de Masa Corporal; TPV: Trombosis Venosa Profunda.

*Dado la escasa cantidad de pacientes que muestran alguna de las categorías y con el fin de dar estabilidad al modelo matemático, se agrupan las categorías “soltero”, “divorciado” y “viudo” en “vive sólo”; y se renombra “vive en pareja” como “vive acompañado”

**Dado la escasa cantidad de pacientes que muestran alguna de las categorías y con el fin de dar estabilidad al modelo matemático, se agrupan las categorías “Exfumador >1año” y “Exfumador <1año” en “Exfumador”.

Por su parte, el control de la PA sólo estuvo relacionado con el sexo (OR: 0,044; IC95%: 0,005-0,427), con haber padecido arritmia cardíaca (OR: 0,004; IC95%: 0,000-0,106) y con padecer ansiedad (OR: 0,109; IC95%: 0,013-0,933). Para este modelo la prueba de Hosmer-Lemeshow fue 7,371 (p=0,497) y el área bajo curva 0,919 (IC95%: 0,866-0,971) (Tabla 4).

Tabla 4. Riesgo de tener Presión Arterial no controlada obtenido mediante regresión logística binaria multivariante.

	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Sexo	1	0,102-0,581	1	0,005-0,427
Hombre	0,243		0,044	
Mujer				
Edad	1,054	1,009-1,101	1,189	1,056-1,340
IMC	1	0,626-5,945	1	0,236-15,215
>25	1,929	0,405-4,426	1,893	0,133-11,221
25-29,9	1,339		1,224	
≤30				

	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Nivel de estudios	1	0,266-7,749	1	0,400-1373,332
Sin estudios	1,435	0,113-3,726	23,445	0,051-85,714
Primarios	0,650		2,097	
Bach/FP/Univ				
Vive	1	0,438-2,325	4,966	0,564-43,708
Sólo	1,010			
Acompañado				
Hábito tabáquico	1	0,295-1,797	1	0,004-0,985
Nunca	0,729	0,410-4,299	0,065	0,189-14,437
Exfumador	1,327		1,652	
Fumador				
Actividad Física	1	0,452-2,448	1	0,507-16,920
Alta	1,052	0,016-1,300	2,929	0,002-1,750
Moderada	0,143		0,054	
Baja				
IM		0,097-3,827	1	0,000-1,241
No	1		0,025	
Sí	0,610			
Angina de pecho	1	†	-	-
No	1,6 x 10 ⁹			
Sí				
IC	1	†	-	-
No	1,140			
Sí				
Arritmia cardiaca	1	0,054-0,801	1	0,000-0,106
No	0,208		0,004	
Sí				
Ictus	1	0,430-37,197	1	0,101-163,217
No	4,000		4,053	
Sí				
Insuficiencia renal	1	0,024-2,035	1	0,001-3,254
No	0,219		0,043	
Sí				
IAP	1	0,175-1,094	-	-
No	0,437			
Sí				
TVP	1	0,229-9,001	1	0,122-228,808
No	1,435		5,277	
Sí				
Diabetes Mellitus	1	0,702-4,683	1	0,482-55,586
No	1,814		5,176	
Sí				
Dislipemias	1	0,609-3,111	1	0,479-36,362
No	1,376		4,174	
Sí				
Asma	1	0,145-3,240	-	-
No	0,685			
Sí				
EPOC	1	0,587-16,057	-	-
No	3,070			
Sí				
Ansiedad	1	0,064-0,583	1	0,013-0,933
No	0,194		0,109	
Sí				

	OR cruda	IC95%	OR ajustada	IC95%
Depresión	1	0,118-1,512	1	0,176-16,479
No	0,422		1,705	
Sí				
Hipertiroidismo	1	0,215-2,675	1	0,098-26,659
No	0,758		1,614	
Sí				
Hipotiroidismo	1	0,040-5,233	1	0,000-1,613
No	0,458		0,010	
Sí				
Años con HTA	1	0,191-3,923	1	0,005-4,482
≤1 año	0,867	0,160-2,434	0,149	0,003-1,113
1-5 años	0,625		0,061	
≥5 años				
AntiHTA	1	0,576-3,641	1	1,463-148,289
1	1,448	0,322-2,753	14,729	0,758-251,103
2	0,941		13,733	
≥3				
Adherente	1	0,184-1,102	1	0,071-2,298
No	0,450		0,405	
Sí				

Test de Hosmer-Lemeshow: 7,371 ($p=0,497$); R^2 de Cox y Snell = 0,497; R^2 de Nagelkerke = 0,663. AUC: 0,919 (IC95%: 0,866-0,971)

[†]IC95% tiende a infinito porque no hay pacientes en esa categoría.

AntiHTA: número de medicamentos antihipertensivos; EPOC: Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica; HTA: Hipertensión Arterial; IAP: Insuficiencia Arterial Periférica; IC: Insuficiencia Cardíaca; IM: Infarto de Miocardio; IMC: Índice de Masa Corporal; TPV: Trombosis Venosa Profunda

*Dado la escasa cantidad de pacientes que muestran alguna de las categorías y con el fin de dar estabilidad al modelo matemático, se agrupan las categorías “soltero”, “divorciado” y “viudo” en “vive sólo”; y se renombra “vive en pareja” como “vive acompañado”

**Dado la escasa cantidad de pacientes que muestran alguna de las categorías y con el fin de dar estabilidad al modelo matemático, se agrupan las categorías “Exfumador >1año” y “Exfumador <1año” en “Exfumador”.

Discusión

Europa ha demostrado tener la prevalencia de HTA más elevada del mundo⁽¹⁷⁾ llegando hasta un 55% de la población⁽¹⁸⁾. Además, Borgui et al. llegaron a la conclusión de que la prevalencia media de hipertensión arterial no controlada era de un 51,6%, variando desde 38,6% en Grecia hasta 59,7% en Turquía⁽¹⁹⁾. En este estudio, la prevalencia de hipertensión no controlada fue de 51,6%, por lo coincide con la indicada por Borgui et al. Este dato es preocupante, pone en evidencia el trabajo del profesional sanitario y sugiere algunas cuestiones: ¿Las prescripciones no son adecuadas? ¿No hay un seguimiento adecuado del paciente?

Parece que uno de los problemas más relevantes es la reticencia para aumentar la medicación en pacientes no controlados debido: a) a reservas de los pacientes respecto a su tratamiento; b) a falta de concienciación de los pacientes y de los profesionales sanitarios; y c) a la negativa de los médicos a actuar al respecto (inercia clínica) a pesar de tener más conocimiento sobre el problema⁽¹⁷⁾. En este estudio el 47,7% toma solo un medicamento y el 36,2% dos medicamentos a pesar de que es sabido que la mayoría de los pacientes necesitan más de un medicamento para controlar su PA⁽²⁰⁾. En otros países se ha visto que sólo entre un 14-26% de los pacientes con HTA no controlada obtienen un aumento de la medicación⁽²¹⁾. Por tanto, parecen necesarias estrategias adecuadas de intensificación del tratamiento cuando no se consigue el objetivo terapéutico propuesto por guías de práctica clínica para la gestión de la HTA.

Otra posible causa que podría explicar la falta de control de la HTA es el comportamiento diario del paciente para controlar su enfermedad (dieta, ejercicio, consumo de tabaco o alcohol, etc.). En nuestra muestra de estudio el 51,6% tuvo una actividad física baja, y no hubo diferencia estadísticamente significativa entre las personas que tenían la PA controlada (55,1%) y las que no (47,9%). La elevada edad media de la población de estudio podría explicar por qué hubo una baja actividad física tanto en el grupo de pacientes con PA controlada y en el de PA no controlada. Por su parte, el consumo de tabaco fue muy reducido (15,8% de los pacientes). El tabaco ha demostrado ser un importante factor de riesgo cardiovascular, pero en los últimos años en España hay una tendencia a la disminución del consumo de esta droga⁽²²⁾. Si el número de personas que dejan de fumar habitualmente es suficientemente grande, éste factor de riesgo podría empezar a ser poco importante desde un punto de vista global de la enfermedad. Esto ocurre en este estudio, y la relación del tabaco con el control de la PA no es estadísticamente significativa.

Además de los hábitos de vida del paciente, la adherencia al tratamiento antihipertensivo se ha considerado como una de las causas más importantes para conseguir el control de la PA^(4,7). Este estudio pone en evidencia la elevada prevalencia de mala adherencia terapéutica (30,5%) en Granada (España). Este resultado va en la misma dirección que lo descrito en otros estudios⁽²³⁻²⁵⁾. A pesar de este resultado, la falta de adherencia no muestra relación con el control de la PA (OR: 0,405; IC95%:0,071-2,298). Parece que los pacientes que toman dos medicamentos tienen más riesgo que tener la PA no controlada que los que toman un medicamento (OR: 14,729; IC95%:1,463-148,289) y sin embargo, los que toman más de tres medicamentos no tienen relación significativa con el control de la PA. Este resultado pone de nuevo de manifiesto que algo está fallando en el tratamiento de paciente. ¿Es posible que los tratamientos sean inadecuados o complicados para el paciente? ¿Es posible que no se haga un seguimiento del paciente que permita un reajuste del tratamiento que permita controlar la hipertensión?

Con el fin de facilitar la adherencia a los tratamientos se ha sugerido usar monoterapia (fármaco único o combinación fija)^(1,25,26), o en su defecto, medicamentos con una larga semivida plasmática⁽¹¹⁾. No obstante, e independientemente del tipo de tratamiento establecido, es necesario un seguimiento continuo del paciente que verifique que estrategia terapéutica prescrita cumple con el objetivo terapéutico propuesto por las guías de práctica clínica. Este seguimiento en España actualmente es insuficiente. Además, la adherencia al tratamiento no tiene sentido si la estrategia terapéutica no es adecuada y un seguimiento cercano de la farmacoterapia del paciente podría ayudar a detectar errores, ineffectividad e inseguridad de la estrategia terapéutica utilizada y permitiría informar al médico para que en función de la relación beneficio/riesgo elija la estrategia terapéutica más adecuada. Además, permitiría al farmacéutico hacer recomendaciones al paciente respecto a sus hábitos de vida que ayudasen a controlar los valores de PA.

Limitaciones

Actualmente, la forma más frecuente de medir la adherencia a los tratamientos con medicamentos es el uso de cuestionarios validados. Estos son muy útiles porque proporcionan una información directa del paciente y además son rápidos y baratos. No obstante, también tienen algunos inconvenientes. En la mayoría de ellos, las propiedades psicométricas no son tan buenas como sería deseable. Además, los resultados son variables dependiendo del método utilizado y del país donde se realizó la validación del cuestionario⁽¹²⁾. Por esta razón, se propuso el sistema Receta XXI como una forma alternativa validada de medir la adherencia al tratamiento⁽¹⁵⁾. No obstante, aunque tiene ventajas como el acceso de todos los médicos y farmacéuticos a la medicación prescrita al paciente y la comprobación de si esta medicación está siendo retirada de forma adecuada, también tiene inconvenientes. Por ejemplo, si el paciente no va al médico para renovar su tratamiento por alguna razón, hay un tiempo desde que se detecta la incidencia hasta que se resuelve en que el paciente no tiene medicación⁽²⁷⁾. Además, aunque no se tuvo en cuenta la medicación que los pacientes pudieran tener en su domicilio o en segundas viviendas antes de entrar en el estudio. Estos problemas podrían haberse traducido en una estimación no adecuada de la falta de adherencia, aunque para diluir este posible efecto se estudió el historial de retirada de medicamentos del paciente durante bastante tiempo (6 meses hasta un máximo de 2 años). Además pudo aparecer un sesgo de selección debido a que no se incluyeron pacientes “de paso” (no

habituales) y pacientes que retiraban sus medicamentos con prescripciones distintas a las del sistema de salud público. Por estas razones los resultados deben ser interpretados con cautela. Por otra parte, debido al diseño de este estudio no pueden establecerse relaciones causales, por lo que sería de interés en próximas investigaciones utilizar diseños más apropiados para ello.

Conclusión

La prevalencia de hipertensión arterial no controlada fue muy elevada (51,6%) y no hubo asociación con factores de riesgo sociodemográficos habituales como la actividad física, tabaquismo o IMC. La falta de adherencia al tratamiento también tuvo una prevalencia muy alta (30,5%) sin embargo tampoco estuvo asociada al control de la enfermedad. Por otro lado, padecer enfermedades como arritmia cardíaca o ansiedad fueron factores protectores de la falta de adherencia. Respecto al sistema de Receta XXI parece ser un sistema de fácil uso y que podría ser útil para medir la adherencia, aunque tiene limitaciones que deben ser subsanadas.

Bibliografía

1. Mancia G, Rosei EA, Azizi M, Burnier M, Clement DL, Coca A, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018;30:21–2104. Doi:10.1093/eurheartj/ehy339
2. Timmis A, Townsend N, Gale C, Grobbee R, Maniadakis N, Flather M, et al. European Society of Cardiology: Cardiovascular Disease Statistics 2017. *Eur Heart J*. 2018;39:508–79. Doi: 10.1093/eurheartj/ehx628
3. Vrijens B, De Geest S, Hughes DA, Przemyslaw K, Demonceau J, Ruppar T, et al. A new taxonomy for describing and defining adherence to medications. *Br J Clin Pharmacol*. 2012;73:691–705. Doi:10.1111/j.1365-2125.2012.04167.x
4. Hertzua K, Tabák AG, Martikainen P, Vahtera J, Kivimäki M. Adherence to antihypertensive therapy prior to the first presentation of stroke in hypertensive adults: population-based study. *Eur Heart J*. 2013;34:2933–9. Doi: 10.1093/eurheartj/ehs219
5. Van der Laan DM, Elders PJM, Boons CCLM, Beckeringh JJ, Nijpels G, Hugtenburg JG. Factors associated with antihypertensive medication non-adherence: a systematic review. *J Hum Hypertens*. 2017;31:687–94. Doi:10.1038/jhh.2017.48
6. Costa FV. Improving Adherence to Treatment and Reducing Economic Costs of Hypertension: The Role of Olmesartan-Based Treatment. *High Blood Press Cardiovasc Prev*. 2017;24:265–74. doi: 10.1007/s40292-017-0221-4
7. Poulter NR, Borghi C, Parati G, Pathak A, Toli D, Williams B, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens*. 2020;38:579–87. Doi: 10.1093/eurheartj/ehy339
8. Vrijens B, Antoniou S, Burnier M, de la Sierra A, Volpe M. Current Situation of Medication Adherence in Hypertension. *Front Pharmacol*. 2017;8:100. Doi:10.3389/fphar.2017.00100
9. Hargrove JL, Pate V, Casteel CH, Golightly YM, Loehr LR, Marshall SW, et al. Antihypertensive Adherence Trajectories Among Older Adults in the First Year After Initiation of Therapy. *Am J Hypertens*. 2017;30:1015–23. Doi: 10.1093/ajh/hpx086
10. Lam WY, Fresco P. Medication Adherence Measures: An Overview. *Biomed Res Int*. 2015;2015:217047. Doi: 10.1155/2015/217047
11. Osterberg L, Blaschke T. Adherence to medication. *N Engl J Med*. 2005;353:487–97. Doi:10.1056/NEJMra050100
12. Pareja-Martínez E, Esquivel-Prados E, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP. Questionnaires on adherence to antihypertensive treatment: a systematic review of published questionnaires and their psychometric properties. *Int J Clin Pharm* 2020;42:355–365. Doi:10.1007/s11096-020-00981-x

- 13.** Sendra-Lillo J, Martínez-Martínez F, García-Corpas JP, Marín Rivas F, Sabater-Hernández D. Validity of home blood pressure measurements manually registered by patients after an educational session provided by community pharmacists. *Blood Press Monit.* 2015;20:232–6. Doi: 10.1097/MBP.0000000000000119
- 14.** Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 Practice Guidelines for the management of arterial hypertension of the European Society of Cardiology and the European Society of Hypertension. *Blood Press.* 2018;27:314–40. Doi: 10.1080/08037051.2018.1527177.
- 15.** Márquez-Contreras E, López García-Ramos L de, Martell-Claros N, Gil-Guillen VF, Márquez-Rivero S, Pérez-López E, et al. Validation of the electronic prescription as a method for measuring treatment adherence in hypertension. *Patient Educ Couns.* 2018;101:1654–60. Doi:10.1016/j.pec.2018.04.009
- 16.** Rubio Castañeda FJ, Tomás Aznar C, Muro Baquero C. Validity, Reliability and Associated Factors of the International Physical Activity Questionnaire Adapted to Elderly (IPAQ-E). *Rev Esp Salud Publica.* 18 de enero de 2017;91. Doi: 91:e201701004
- 17.** Reuter H, Jordan J. Status of hypertension in Europe. *Curr Opin Cardiol.* 2019;34:342–9. Doi: 10.1097/HCO.0000000000000642
- 18.** Beaney T, Schutte AE, Tomaszewski M, Ariti C, Burrell LM, Castillo RR, et al. May Measurement Month 2017: an analysis of blood pressure screening results worldwide. *Lancet Glob Health* 2018;6:e736–43. Doi: 10.1016/S2214-109X(18)30259-6
- 19.** Borghi C, Tubach F, De Backer G, Dallongeville J, Guallar E, Medina J, et al. Lack of control of hypertension in primary cardiovascular disease prevention in Europe: Results from the EURIKA study. *Int J Cardiol.* 2016;218:83–8. Doi: 10.1016/j.ijcard.2016.05.044
- 20.** Burnier M. Antihypertensive Combination Treatment: State of the Art. *Curr Hypertens.* 2015;17:51. Doi:10.1007/s11906-015-0562-0
- 21.** Wang YR, Alexander GC, Stafford RS. Outpatient hypertension treatment, treatment intensification, and control in Western Europe and the United States. *Arch Intern Med* 2007;167:141–7. Doi: 10.1001/archinte.167.2.141
- 22.** Tarrazo M, Pérez-Ríos M, Santiago-Pérez MI, Malvar A, Suanzes J, Hervada X. Changes in tobacco consumption: boom of roll-your-own cigarettes and emergence of e-cigarettes. *Gac Sanit.* 2017;31:204–9. Doi: 10.1016/j.gaceta.2016.06.002
- 23.** Márquez Contreras E, Gil Guillén V, Casado Martínez JJ, Martel Claros N, de la Figuera Von Wichmann M, Martín de Pablos JL, et al. Análisis de los estudios publicados sobre el incumplimiento terapéutico en el tratamiento de la hipertensión arterial en España entre los años 1984 y 2005. *Aten Primaria.* 2006;38:325–32. Doi:10.1157/13093369
- 24.** Perseguer-Torregrosa Z, Orozco-Beltrán D, Gil-Guillen VF, Pita-Fernandez S, Carratalá-Munuera C, Pallares-Carratalá V, et al. Magnitude of pharmacological nonadherence in hypertensive patients taking antihypertensive medication from a community pharmacy in Spain. *J Manag Care Spec Pharm.* 2014;20:1217–25. Doi:10.18553/jmcp.2014.20.12.1217
- 25.** Abegaz TM, Shehab A, Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Elnour AA. Nonadherence to anti-hypertensive drugs. *Medicine (Baltimore)* 2017;96(4):e5641. Doi: 10.1097/MD.0000000000005641
- 26.** Peacock E, Krousel-Wood M. Adherence to Antihypertensive Therapy. *Med Clin North Am.* 2017;101:229–45. Doi: 10.1016/j.mcna.2016.08.005
- 27.** Alfaro IG. Electronic prescription: limitations and possible improvements to ensure greater adherence to treatments. *Rev Esp Salud Pública.* 2019;93:e201909070.


doi: 10.30827/ars.v63i1.22390

Originales Breves

Citotoxicidad diferencial según el régimen de quimioterapia contra las células madre del cáncer de páncreas: estudio preliminar in vitro

Differential chemotherapeutic regimen cytotoxicity against pancreatic cancer stem cells: a preliminary in vitro study

Kevin Doello¹  0000-0002-1061-6808

Francisco J. Quiñero^{2,3,4}  0000-0002-9087-8161

Gloria Perazzoli^{3,4}  0000-0003-2205-749X

Lidia Gago^{2,3}

Mari Ángeles Chico^{2,3}  0000-0002-6130-6519

Cristina Mesas^{2,3,4}  0000-0001-6369-5485

¹Medical Oncology Service, Virgen de las Nieves Hospital, 18014 Granada, Spain.

²Institute of Biopathology and Regenerative Medicine (IBIMER), Center of Biomedical Research (CIBM), University of Granada, 18100 Granada, Spain.

³Instituto Biosanitario de Granada (ibs. GRANADA), 18014 Granada, Spain.

⁴Department of Anatomy and Embryology, Faculty of Medicine, University of Granada. 18071 Granada, Spain.

Correspondencia

Kevin Doello
kevindoello@gmail.com

Recibido: 09.10.2021

Aceptado: 24.11.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

This work was supported by funds from group CTS-107 (Andalusian Government). F. J. Q. acknowledges the FPU2019 grant from the Ministerio de Educación Ciencia y Deporte y Competitividad (Spain).

Conflicto de intereses

No conflicts of interest to declare.

Agradecimientos

We are grateful to Scientific Instrumentation Center (CIC) from the Granada University.

Resumen

Introducción: El tratamiento del cáncer de páncreas en estadios avanzados se basa en diferentes regímenes de quimioterapia. Las células madre cancerosas son responsables de la quimiorresistencia tumoral y la recurrencia tras tratamientos en etapa adyuvante y metastásica. El objetivo de este artículo fue evaluar cómo estos regímenes quimioterapéuticos afectan a la proporción de células madre cancerosas y la expresión de sus marcadores.

Método: Utilizamos la línea celular de adenocarcinoma pancreático PANC-1 como modelo para aplicar diferentes protocolos quimioterapéuticos (monoterapia y terapia combinada) utilizando 5-Fluorouracilo, Oxaliplatino, Irinotecán, Gemcitabina y Abraxane.

Resultados: Tras analizar mediante RT-qPCR diferentes marcadores de células madre tumorales (SOX2, OCT4, CD133, CD44 y CD24) en células de cáncer de páncreas tratadas con diferentes protocolos quimioterapéuticos, el Oxaliplatino y la Gemcitabina en monoterapia fueron los quimioterápicos que seleccionaron en mayor medida las células madre cancerosas mientras que el protocolo FOLFIRI las disminuyó.

Conclusiones: En cuanto a la selección de marcadores, ha sido mucho mayor en el caso de Gemcitabina en monoterapia. En conclusión, estos hallazgos podrían mejorar y personalizar la terapia del cáncer de páncreas.

Palabras clave: cáncer de páncreas; células madre tumorales; quimiorresistencia; protocolos quimioterapéuticos; terapia personalizada.

Abstract

Introduction: Pancreatic cancer treatment in advanced stages is based on different chemotherapy regimens. Cancer stem cells are responsible for tumor chemoresistance and recurrence in adjuvant and metastatic settings. The objective of this article was to evaluate how these chemotherapeutic regimens affect the proportion of cancer stem cells and the expression of stemness markers.

Method: We used the pancreatic adenocarcinoma cell line PANC-1 as a model to apply different chemotherapeutic protocols (monotherapy and combined therapy) using 5-Fluorouracil, Oxaliplatin, Irinotecan, Gemcitabine and Abraxane.

Results: After analyzing different tumor stem cell markers (SOX2, OCT4, CD133, CD44 and CD24) in pancreatic cancer cells treated with different chemotherapeutic protocols by means of RT-qPCR, Oxaliplatin and Gemcitabine in monotherapy were the chemotherapies that selected the most cancer stem cells while the FOLFIRI protocol decreased them.

Conclusions: Regarding the selection of markers, it has been much higher in the case of Gemcitabine alone. In conclusion, these findings could improve and personalize pancreatic cancer therapy.

Keywords: Pancreatic cancer; cancer stem cells; chemoresistance; chemotherapeutic protocols; personalized therapy.

Highlights

Recurrence and chemoresistance in pancreatic cancer are largely related to cancer stem cells. The aim of this study was to determinate the effect of different chemotherapy protocols used in the clinic on tumor stem cell markers *in vitro*. The results show that gemcitabine monotherapy and oxaliplatin monotherapy increase these markers while the combination of 5-fluorouracil and irinotecan (FOLFIRI) decreases them. The expression of the different markers also changes depending on the treatment used.

Introduction

The current treatment of pancreatic cancer, the 9th most frequent and 4th deadliest type of cancer, remains ineffective. Although surgical resection can be applied when the tumor is well defined (20% of cases)⁽¹⁾, most patients with pancreatic cancer are treated with chemotherapy. Pancreatic cancer has a highly aggressive nature and, in most cases, it is diagnosed in advanced stages of the disease (III and IV). In stage IV, even with chemotherapeutic treatment, usually based on Gemcitabine-Abraxane (GEM-ABRAX) or 5-Fluorouracil (5-FU)-Irinotecan (CPT-11)- Oxaliplatin (OXA) also named FOLFIRINOX, the average survival is around 10 months. In localized resectable stages, the 5-year relapse rate is approximately 60% in patients treated with adjuvant chemotherapy regimens such as FOLFIRINOX and 80% in those exclusively treated with GMZ⁽²⁻⁵⁾.

One of the main causes for the failure of chemotherapeutic treatments in pancreatic adenocarcinoma (PAD) is the development of drug resistance. Accordingly, a limited cytotoxic diffusion within the tumor has been described, seemingly due the specific nature of the extracellular matrix of PAD, which shows high levels of hyaluronic acid and fibronectin that originate a hypoxic environment⁽⁶⁾. In addition, the presence of cancer stem cells (CSCs) in these tumors is considered a key factor for drug resistance. In fact, CSCs have been demonstrated to show higher levels of different proteins involved in carcinogenesis compared to non-cancer stem cells. These proteins include poly-ADP ribose polymerase (PARP), which is implicated in DNA repair; P-glycoprotein, BCRP and MRP, which participate in drug detoxification; or NFkB and STAT3, which are involved in anti-apoptotic mechanisms⁽⁷⁾. Moreover, CSCs could be responsible for the poor prognosis of metastatic pancreatic cancer and high relapse rates despite adjuvant treatment. Pancreatic CSCs are positive for CD133, CD24, CD44 and EpCAM⁽⁸⁾. Besides, multiple factors related to cell differentiation and stemness (e.g., Nanog, SOX2, Oct4) have been proposed to explain the high recurrence and aggressiveness of pancreatic cancer cells⁽⁹⁾.

In this context, the main objective of this article was to analyze the cytotoxicity and antitumor capacity of different chemotherapeutic regimens on pancreatic CSCs *in vitro*, as well as to determine which regimens have the highest cytotoxicity and antitumor effects on certain subpopulations of CSCs.

Methods

Cell culture

The pancreatic adenocarcinoma cell line PANC-1, obtained from Center of Scientific Instrumentation of Granada University, was grown in Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM), supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and ATB (antibiotic, streptomycin + amphotericin B) at 1%. Cell line was maintained at 37°C in an atmosphere containing 5% CO₂.

In vitro proliferation assays

PANC-1 Cells were seeded in 24-well plates (8000 cells/well) and incubated overnight. Then, the different treatments, 5-FU, OXA, CPT-11, GMZ (Sigma Aldrich-Merck, Darmstadt, Germany) and Abraxane (nab-paclitaxel) (Celgene, New Jersey, EEUU) were dissolved in DMEM and were administered without FBS and ATB. In the same way, there were control wells. In brief, after 72h, plates were fixed with 10% acid trichloroacetic (TCA) for 20 minutes and washed with distilled water for 3 times. Once dried, they have been stained with sulforhodamine B, which binds to the basic proteins of membrane of the cells

that remain glued to the wells of the plate, those that were live in the trial. They have been stained for 20 min, after which they have been washed with 1% acetic acid three times. They have been left dry. Once dry, tris-base has been added to the wells for 20 min and then they obtained 100 μ L that have been added to a 96-well plate to read with a spectrophotometer and the Ascent software at 492nm. Absorbance values and inhibitory concentration 50 (IC50) values were calculated.

RT-qPCR assay

To determine modulation of CSCs markers expression, a Real-Time PCR was carried out. RNA (1 μ g) (RNeasy Mini Kit, Qiagen, MD, USA) was reversed transcribed with M-MLV reverse transcriptase (Sigma, Italy). RNA was transcribed to cDNA by retrotranscription assay and a qPCR was carried out using the primers for pancreatic stem cells markers CD24, CD44, CD133, SOX2 and Oct4 (Sigma Aldrich-Merck, Darmstadt, Germany). In addition, GAPDH was used as an endogenous control. The PCR cycling program was: 50°C (2min), 95°C (2 min), 40 cycles of denaturation at 95°C (30 s), annealing at 56°C (30 s), and extension at 72°C (40 s), followed by a melting curve analysis (range 56–95°C) with increments of 0.5°C/ 5 s to assess the primer specificity. The target transcripts were independently normalized to GAPDH (housekeeping gene), and the RNA of the T0 cells was used as the calibration control. The results were expressed on a logarithmic scale as fold changes (FCs), with the $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$ method.

Results and discussion

Pancreatic CSCs are defined by simultaneous positivity for, at least, three stem cell markers among which are CD24, a small cell surface mucin; CD44, a surface receptor for hyaluronic acid and fibronectin and CD133 or prominin, a tyrosine phosphorylase that is located in lipid rafts⁽⁸⁾. Previous studies showed great resistance of CSCs from different tumor types to chemotherapeutic agents in monotherapy such as GMZ, Paclitaxel, 5-FU, CPT-11 and OXA. In fact, GMZ selected pancreatic CSCs⁽¹⁰⁾, colorectal CSCs were resistant to OXA and CPT-11^(11,12), and gastric and ovarian CSCs were resistant to 5-FU and Paclitaxel, respectively^(13,14). To our knowledge, this is the first study analyzing the modulation of stemness markers by RT-qPCR in pancreatic cancer cells after exposure to different drug concentrations (near to IC50) (Table 1) both for monotherapy (GMZ, ABRAX, 5-FU, OXA and CPT-11) and combined therapy (GMZ-ABRAX, FOLFOX and FOLFIRI).

Interestingly, we demonstrated a higher percentage of CSCs in monotherapy regimens that were especially higher with the use of OXA. In addition, GMZ in monotherapy significantly increased several stemness markers (Figure 1.B). These results suggested that GMZ in adjuvant monotherapy could favor the presence of CSCs and tumor recurrence. By contrast, FOLFOX and FOLFIRI regimes were associated with a lower percentage of CSCs (Figure 1.C). FOLFIRINOX was not tested because of its high cytotoxicity. The association of GMZ and ABRAX did not significantly affect the proportion of CSCs.

In addition, an analysis of the RT-qPCR results showed that GMZ primarily selected positive CSCs for CD133, CD24, SOX2 and Oct4; OXA for CD44 and CPT-11 for SOX2. In addition, 5-FU reduced CSC marker expression whereas ABRAX did not seemingly select any of them. Regarding the combined regimens, GMZ-ABRAX selected pancreatic positive CSCs for CD133, CD24 and SOX2; FOLFOX showed a high tendency to select CD133 positive cells while FOLFIRI significantly decreased positive CSCs for CD133 and CD24 (Figure 1.C). These results suggest that the chemotherapeutic regimens showed a predilection for different CSC subpopulations with different stemness markers. This differential sensitivity could be used to develop personalized treatments after histological studies or liquid biopsy. Indeed, CD44 CSCs have been reported to show resistance to GMZ treatment⁽⁶⁾. However, our results showed that only OXA selected CD44 positive CSCs while GMZ increased the presence of CD24, CD133, Oct4 and SOX2 positive CSCs. Furthermore, a significant progression of pancreatic cancer has been shown in patients using GMZ-ABRAX treatment, probably by selecting for CD133-positive CSCs⁽⁸⁾. In this case, our results supported this hypothesis since GMZ-ABRAX selected cells positive for CD133, CD44 and SOX2.

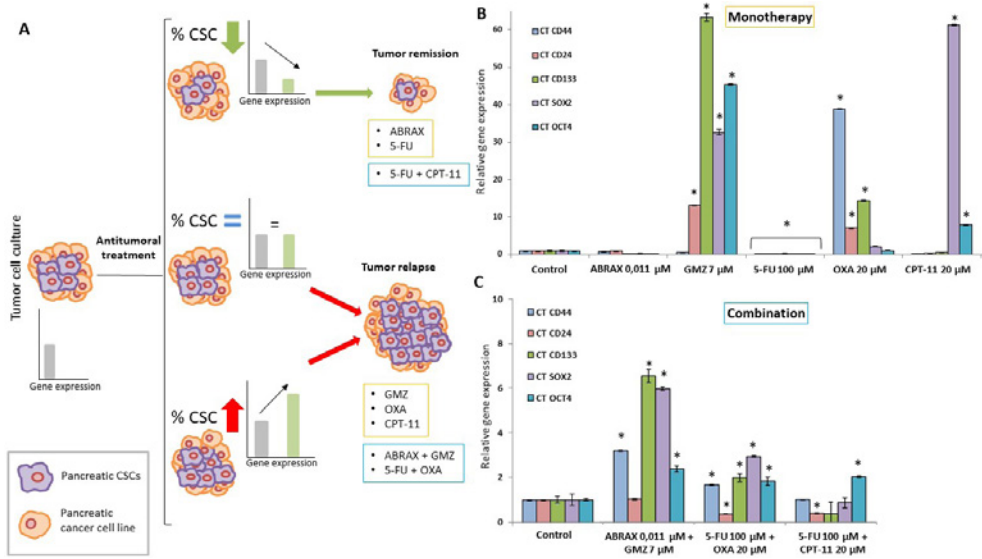


Figure 1. Modulation of CSCs markers in PANC-1 cells after exposure to monotherapy and combined therapy. A, Graphical representation of the determination of CSCs markers and their proportion in different treatments. B and C, qPCR analysis to determine the relative fold change of CD24, CD44, CD133, SOX2 and Oct4 mRNA expression in PANC-1 cells after exposure to monotherapy using 5-FU (100 μM), OXA (20 μM), CPT-11 (20 μM), GMZ (7 μM), and ABRAX (0.011 μM), and combined therapy using GMZ-ABRAX (20 + 0.011 μM), 5-FU-OXA (100 + 20 μM) and 5-FU-CPT11 (100 + 20 μM). Untreated samples (control) were established as calibrator. Data represents the mean value ± S.D. of triplicate experiences. * p<0.05.

Table 1. Ic50 value of different chemotherapies agents tested in PANC-1.

Chemotherapy	Ic50 (μM)
Abraxane	0.0096 ± 0.001
Gemcitabine	6.78 ± 0.42
5-Fluorouracile	97.27 ± 1.62
Oxaliplatin	18.32 ± 1.05
CPT-11	16.42 ± 0.98

Based on our *in vitro* results, the combination of the two monotherapies that did not select CSCs or cells with stemness markers (i.e. 5-FU and ABRAX) could show significant benefits in the treatment of pancreatic cancer. In addition, modulation of CSCs by the combined therapies tested in culture cells was observed. Accordingly, we could suggest conducting randomized controlled trials based on the combination of GMZ-ABRAX and FOLFIRI applied alternately (e.g. 2:1) in metastatic stages of pancreatic cancer. This would imply the use of treatment cycles focused on CSCs rather than merely the tumor mass, as is the case with GMZ-ABRAX. At tumor progression to GMZ-ABRAX, FOLFIRI could be a good chemotherapeutic regime because it reduces the CSCs population and stemness markers that are up-regulated by GMZ-ABRAX regime. With regard to adjuvant therapy, conducting clinical trials to demonstrate the superiority -or non-inferiority- of FOLFIRI over FOLFIRINOX would also be clarifying since pancreatic CSCs seem to be more sensitive to the first regimen. According, to this results the use of GMZ in monotherapy as adjuvant treatment in PAD could be counterproductive due to selection of several stemness markers and further studies should be developed to confirm these results.

In conclusion, pancreatic CSCs and different cell subpopulations with stemness have a differential sensitivity to chemotherapeutic regimens. Specifically, pancreatic CSCs showed the greatest sensitivity to

FOLFIRI compared to the rest of regimens analyzed in this study. These results could contribute to the development of personalized treatments and to delay tumor recurrence and progression in pancreatic cancer. In fact, this is the first *in vitro* study that tests the differential cytotoxicity of chemotherapeutic agents against different populations of pancreatic CSCs.

References

1. Kurtanich T, Roos N, Wang G, Yang J, Wang A, Chung EJ. Pancreatic Cancer Gene Therapy Delivered by Nanoparticles. *SLAS Technol.* 2019;24(2):151-60. doi: 10.1177/2472630318811108.
2. Thota R, Pauff JM, Berlin JD. Treatment of metastatic pancreatic adenocarcinoma: a review. *Oncology (Williston Park).* 2014;28(1):70-4.
3. DeVita VT, Lawrence TS, Rosenberg SA. DeVita, Hellman, and Rosenberg's cancer: Principles & practice of oncology: Tenth edition. DeVita, Hellman, and Rosenberg's Cancer: Principles & Practice of Oncology: Tenth Edition. 2015;1-2280.
4. Conroy T, Hammel P, Hebbar M, Ben Abdelghani M, Wei AC, Raoul J-L, et al. FOLFIRINOX or Gemcitabine as Adjuvant Therapy for Pancreatic Cancer. *N Engl J Med.* 2018;379(25):2395-406. doi: 10.1056/NEJMoa1809775.
5. Neoplasia de páncreas - SEOM: Sociedad Española de Oncología Médica © 2019 [Internet]. [citado 2 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://seom.org/info-sobre-el-cancer/pancreas?showall=1>.
6. Theocharis AD, Skandalis SS, Gialeli C, Karamanos NK. Extracellular matrix structure. *Adv Drug Deliv Rev.* 2016;97:4-27. doi: 10.1016/j.addr.2015.11.001.
7. Quiñonero F, Mesas C, Doello K, Cabeza L, Perazzoli G, Jimenez-Luna C, et al. The challenge of drug resistance in pancreatic ductal adenocarcinoma: a current overview. *Cancer Biol Med.* 2019;16(4):688-99. doi: 10.20892/j.issn.2095-3941.2019.0252.
8. Gzil A, Zarębska I, Bursiewicz W, Antosik P, Grzanka D, Szyłberg Ł. Markers of pancreatic cancer stem cells and their clinical and therapeutic implications. *Mol Biol Rep.* 2019;46(6):6629-45. doi: 10.1007/s11033-019-05058-1.
9. Herreros-Villanueva M, Bujanda L, Billadeau DD, Zhang J-S. Embryonic stem cell factors and pancreatic cancer. *World J Gastroenterol.* 2014;20(9):2247-54. doi: 10.3748/wjg.v20.i9.2247.
10. Yin T, Wei H, Gou S, Shi P, Yang Z, Zhao G, et al. Cancer Stem-Like Cells Enriched in Panc-1 Spheres Possess Increased Migration Ability and Resistance to Gemcitabine. *Int J Mol Sci.* 2011;12(3):1595-604. doi: 10.3390/ijms12031595.
11. Hz Y, Y M, Y Z, Lm X, Xj C, Wb D, et al. Autophagy contributes to the enrichment and survival of colorectal cancer stem cells under oxaliplatin treatment. *Cancer Lett.* 2015;361(1):128-36. doi: 10.1080/15548627.2017.1290751.
12. Su P, Yang Y, Wang G, Chen X, Ju Y. Curcumin attenuates resistance to irinotecan via induction of apoptosis of cancer stem cells in chemoresistant colon cancer cells. *Int J Oncol.* 2018;53(3):1343-53. doi: 10.3892/ijo.2018.4461.
13. Craveiro V, Yang-Hartwich Y, Holmberg JC, Joo WD, Sumi NJ, Pizzonia J, et al. Phenotypic modifications in ovarian cancer stem cells following Paclitaxel treatment. *Cancer Med.* 2013;2(6):751-62. doi: 10.1002/cam4.115.
14. Xu Z-Y, Tang J-N, Xie H-X, Du Y-A, Huang L, Yu P-F, et al. 5-Fluorouracil Chemotherapy of Gastric Cancer Generates Residual Cells with Properties of Cancer Stem Cells. *Int J Biol Sci.* 2015;11(3):284-94. doi: 10.7150/ijbs.10248.

doi: 10.30827/ars.v63i1.21930

Artículos de revisión

Evidencia del manejo de miopatías asociadas a estatina con coenzima Q10

Evidence for the management of myopathies associated with statin with coenzyme Q10

Francisco Javier Ferreira Alfaya  0000-0002-6805-0608

Farmacéutico en Institución Penitenciaria de Melilla, España

Máster en Atención Farmacéutica (Universidad de Granada)

Máster en Nutrición Humana (Universidad de Granada)

Correspondencia

Francisco Javier Ferreira Alfaya
ferre1605@gmail.com

Recibido: 31.07.2021

Aceptado: 23.11.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses

Agradecimientos

No hay agradecimientos

Resumen

Introducción: La incidencia de eventos cardiovasculares fatales es muy elevada y el tratamiento con estatinas es vital para reducir este riesgo en muchos pacientes, sin embargo, sus efectos adversos sobre el músculo esquelético dificultan la adherencia o la continuación del mismo. Se ha propuesto la suplementación de coenzima Q₁₀ para revertir mialgias asociadas a el empleo de estatinas. Los ensayos clínicos que se realizaron en los últimos 10 años obtuvieron resultados contrapuestos.

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia sobre la eficacia del empleo de suplementos de coenzima Q₁₀ en para mitigar las miopatías causadas por las estatinas.

Metodología: Se realizó una búsqueda sistemática de la literatura publicada hasta Julio de 2020. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE y SCOPUS. También se consultaron instituciones como la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS), la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Resultados: La etiología de las mialgias asociadas a estatinas sigue siendo desconocida y la evidencia encontrada en los ensayos clínicos y metaanálisis obtuvieron conclusiones dispares. La European Medicine Agency (EMA) solo considera el empleo de suplementos en síndrome de deficiencia primaria de coenzima Q₁₀, mientras en Reino Unido el National Institute for Health and Care Excellence (NICE) y el National Institute of Health (NIH) no recomiendan el empleo de estos suplementos para tratar mialgias asociadas al empleo de estatinas.

Conclusiones: El conjunto de los estudios analizados no consiguió una evidencia unánime para poder recomendar este empleo de suplementos de coenzima Q₁₀ de modo confiable. Se necesitan estudios mejor diseñados que aporten reproducibilidad y robustez a futuros ensayos clínicos.

Palabras clave: síntomas musculares asociados a estatina; inhibidores de la HMG-CoA reductasa; coenzima Q₁₀

Abstract

Introduction: The incidence of fatal cardiovascular events is very high and statin treatment is vital to reduce this risk in many patients, however, its adverse effects on skeletal muscle make it difficult to adhere or continue it. Coenzyme Q₁₀ supplementation has been proposed to reverse myalgia associated with the use of statins. The clinical trials carried out in the last 10 years obtained conflicting results.

The aim of the present work is to review the evidence on the efficacy of the use of coenzyme Q₁₀ supplements in mitigating myopathies caused by statins.

Methodology: A systematic review of the published literature until July 2020 was undertaken. The searched databases were MEDLINE and SCOPUS. Institutions such as the Agencia Española del Medicamento y productos Sanitarios (AEMPS), European Medicines Agency (EMA) and Food and Drug Administration were also consulted.

Results: The etiology of statin-associated myalgias remains unknown, and the evidence found in clinical trials and meta-analysis drew disparate conclusions. The European Medicine Agency (EMA) only considers the use of supplements in primary coenzyme Q₁₀ deficiency syndrome, while in the United Kingdom the National Institute for Health and Care Excellence (NICE) and the National Institute of Health (NIH) do not recommend the use of these supplements to treat myalgias associated with the use of statins.

Conclusions: The set of studies analyzed did not obtain unanimous evidence to be able to reliably recommend this use of coenzyme Q₁₀ supplements. Better designed studies that provide reproducibility and robustness to future clinical trials are needed.

Keyword: statin associated muscle symptoms; HMG-CoA reductase inhibitors; coenzyme Q₁₀

Puntos clave

Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en España, las estatinas reducen este riesgo.

Los síntomas adversos de la terapia con estatina sobre el músculo esqueleto, que abarcan desde miopatías hasta rabdiomiolisis, dificultan la adherencia al tratamiento.

La terapia con estatina reduce los niveles de colesterol en la misma magnitud que los de coenzima Q₁₀, al ser ambos productos finales de la ruta del mevalonato.

La suplementación con coenzima Q₁₀ es la principal estrategia estudiada para posibilitar que un mayor número de pacientes puedan beneficiarse de la terapia con estatina.

La etiología de las mialgias inducidas por estatinas sigue siendo desconocida y el conjunto de ECAs contenidos que evaluaron la suplementación de CoQ₁₀ con este fin no aportó una evidencia unánime.

Introducción

En España, según el Instituto Nacional de Estadística, las enfermedades cardiovasculares continúan siendo la principal causa de defunción, representando el 28.25% de las muertes totales⁽¹⁾.

Las estatinas reducen significativamente el riesgo cardiovascular⁽²⁻⁷⁾, siendo actualmente los fármacos hipolipemiantes más efectivos^(4,8,9). Desafortunadamente, conllevan efectos secundarios de etiología no esclarecida⁽¹⁰⁻¹²⁾ que afectan principalmente al músculo esquelético, produciendo desde miopatías hasta rabdiomiolisis^(7,13-17), razón por la que en ocasiones existen dificultades en la adherencia a la terapia con estatina^(5,10,13,17), no pueden administrarse en dosis suficientes o no pueden administrarse en absoluto^(3,5,11,17-19).

Las estatinas son hidrolizadas en el hígado dando lugar a la forma activa beta-hidroxiácido, con una elevada actividad inhibitoria sobre la HMG CoA reductasa (3-hidroxi-3-metilglutaril-coenzima A reductasa), esta enzima cataliza la conversión del HMG (3-hidroxi-3 metilglutaril) en mevalonato, el paso limitante en la síntesis de colesterol endógeno^(2,15,17,20,21). La inhibición de la HMG CoA reductasa es necesaria tanto para la síntesis de colesterol como para la de Coenzima Q₁₀ (CoQ₁₀), ello implica la reducción de su concentración sérica de ambos productos finales de la ruta del mevalonato^(22,23). De este modo, se sugiere que las estatinas podrían afectar la función mitocondrial en músculo esquelético^(2,3,8,15). Además, la CoQ₁₀ es un transportador básico en la cadena respiratoria de la mitocondria^(2,4,17,22-24).

Con estos argumentos la suplementación oral de CoQ₁₀ ha sido propuesta como candidata para reducir los síntomas musculares asociados a estatina^(6,7,17), sin notificarse efectos secundarios⁽¹³⁾.

Se necesitan estrategias para el tratamiento de los síntomas musculares asociados a estatina para aumentar el número de pacientes que puedan beneficiarse del tratamiento con estatina, fármacos que salvan vidas, pues la adherencia a la terapia con estatina se relaciona inversamente con eventos cardiovasculares adversos evitables y terapias más costosas^(6,25).

Por otro lado, las miopatías asociadas a estatina se han asociado a mayores costes en atención médica y eventos cardiacos, las estimaciones de su incidencia varían de menos del 1% en ensayos clínicos financiados por la industria, de 10 a 25% en ensayos clínicos no financiados por la industria y aproximadamente el 60% en algunos estudios observacionales⁽⁴⁾.

En las oficinas de farmacia cada vez es más frecuente el ofrecimiento de suplementos de CoQ₁₀ en combinación con la administración de estatinas, a pesar de la limitada evidencia disponible sobre la relación de la depleción de CoQ₁₀ y la irrupción de los síntomas adversos sobre el músculo esquelético^(6,13,17,22,26-28).

El objetivo de este trabajo es revisar la evidencia del efecto de la suplementación oral de CoQ₁₀ en pacientes con miopatía originada por inhibidores de la HMG CoA reductasa.

Métodos

Para responder a nuestra pregunta de estudio se ha realizado una búsqueda sistemática en paralelo, desde el 2 hasta el 15 de junio de la literatura publicada en los últimos 10 años en Medline a través de PubMed y en SCOPUS, se incluyeron revisiones, ensayos clínicos y estudios de metanálisis. Las palabras claves empleadas fueron: “coenzyme q10”, “statin therapy” y “myopathy”. No se aplicaron restricciones por idioma. Se excluyeron artículos que trataran experimentación animal. También se consultó la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). La European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Resultados

Se detectaron un total de 176 artículos en la búsqueda. Tras la lectura de títulos y resúmenes se descartaron 141 por no ajustarse con el objetivo de estudio. Finalmente, tras la lectura del contenido se incluyeron 33 artículos al presente trabajo.

Funciones atribuidas a la CoQ₁₀

La principal función reconocida de la CoQ₁₀ es en la producción de ATP en la cadena transportadora de electrones^(6,9,23,24), también se destaca su papel en diversos procesos metabólicos como la prevención de la peroxidación lipídica, inhibición de oxidación proteica y ADN, participar en la beta oxidación de ácidos grasos y en la modulación de genes⁽²²⁾. Su forma reducida, el ubiquinol, disminuye el daño de los radicales libres contra el estrés oxidativo^(24,29).

Etiología de los síntomas musculares asociados a estatina. Mecanismos propuestos

Los mecanismos que producen estas miopatías no están claramente definidos^(2,4,9,12,15,21,30,31). La aparición de este efecto adverso podría ser multifactorial⁽¹⁴⁾.

El descenso en concentraciones séricas CoQ₁₀, obtenido en la vía metabólica del mevalonato, ha sido propuesto como un posible mecanismo etiológico^(5,17,24). La terapia con estatina reduce los niveles de CoQ₁₀ al ser un producto de la misma vía metabólica que la que produce colesterol^(15,17,22) y se ha propuesto que las miopatías resultantes sean resultado de la reducción de CoQ₁₀ inducida por estatinas^(3,4,7,13,17,18,22,32). La CoQ₁₀ participa en la cadena transportadora de electrones en las mitocondrias y se sugiere que juega un papel fundamental en la transferencia de energía al músculo esquelético^(2,17).

Se han propuesto otros mecanismos para explicar la miopatía inducida por estatinas, incluida la inducción de apoptosis, la predisposición genética^(15,17,24), interferencias en la señalización del calcio^(2,14) y la disfunción mitocondrial^(2,5,17,21,27). Otros mecanismos podrían estar implicados en la inhibición de la función mitocondrial o tener lugar en un proceso metabólico posterior a la depleción de CoQ₁₀⁽⁶⁾.

El estrés oxidativo y la producción de especies reactivas de oxígeno podrían tener un rol crítico la toxicidad inducida por estatinas^(4,6,8,30). Se han evaluado varios antioxidantes para investigar su papel protector contra los síntomas musculares adversos causados por inhibidores de la HMG CoA reductasa⁽⁸⁾. Se sostiene que la administración conjunta de antioxidantes como tocoferoles, flavonoides, carotenoides junto con estatinas podrían reducir las estas miopatías⁽³⁰⁾. La inhibición de la biosíntesis de CoQ₁₀ reduce nuestra capacidad defensa antioxidante aumentando los radicales libres en músculo esquelético⁽²⁴⁾.

Sin embargo, no todos los estudios alcanzaron la conclusión de la función mitocondrial resulta afectada con la terapia con estatina⁽²⁾. Se han propuesto otros mecanismos no necesariamente relacionados con la disfunción mitocondrial, por ejemplo, la deficiencia de vitamina D⁽¹⁴⁾, estudios anteriores respaldaron la hipótesis de que la deficiencia de vitamina D puede aumentar la exposición a las miopatías asociadas a estatina⁽³³⁾ y su gravedad en usuarios de estatinas mayores de 40 años y niveles séricos de 25 hidroxivitamina D inferiores a 15 ng/ml^(6,8).

Por otro lado, existen diversos polimorfismos en genes relacionados con el metabolismo y transporte de las estatinas que han sido asociados con un mayor riesgo de aparición de miopatías⁽³⁴⁾. El transportador de aniones orgánicos OATP1B1 facilita la absorción hepática de las estatinas, por lo que cambios

en su funcionalidad pueden incrementar el riesgo y la severidad del daño muscular inducido por estatinas⁽³⁵⁾. El alelo C del polimorfismo rs4149056 (521T>C) en el gen SLCO1B1 que codifica a OATP1B1 se ha asociado con la aparición de miopatía inducida por rosuvastatina y simvastatina⁽³⁶⁻³⁸⁾. Con respecto a polimorfismos en el CYP450, un estudio observó que el alelo *3 del gen CYP3A5 (rs776746; 6981A>G) era más frecuente en el grupo de pacientes con miopatías bajo tratamiento con atorvastatina o rosuvastatina⁽³⁹⁾. A su vez, un estudio observó asociación significativa entre los portadores del genotipo CYP3A5 *3/*3 con el aumento del riesgo de mialgias y con un mayor grado de daño muscular, al ser tratados con atorvastatinas en comparación con el genotipo *1/*3⁽⁴⁰⁾. Por otra parte, el alelo G del polimorfismo rs4693075 (c.779-1022C>G) del gen COQ2, relacionado con la biosíntesis de CoQ₁₀, se ha asociado con un aumento del riesgo de miopatías en pacientes con hiperlipidemias de tipo II tratados con atorvastatina o rosuvastatina^(41,42).

Dado que la deficiencia de CoQ₁₀ es la hipótesis más aceptada, numerosos estudios han analizado los efectos de la suplementación de CoQ₁₀ en pacientes con síntomas musculares causados por estatinas^(3,4,9,13,18,22,23,27,28,43).

Evidencia disponible. ECAs y metaanálisis

Efecto de las estatinas sobre las concentraciones fisiológicas de CoQ₁₀

El tratamiento con inhibidores de la HMG CoA reductasa generalmente reduce la concentración sérica de CoQ₁₀ en la misma magnitud que reduce el colesterol^(15,16,43).

Banach et al.⁽²²⁾ en un estudio de metaanálisis para evaluar el impacto de la terapia con estatinas en las concentraciones plasmáticas de CoQ₁₀ que incluyó 6 Ensayos Clínicos Aleatorizados (ECAs) controlados con placebo, coincidieron en una reducción significativa de los niveles plasmáticos de CoQ₁₀, independientemente de los diferentes diseños de los ensayos: criterios de inclusión y exclusión, estatina empleada y su dosis, duración comprendida entre 6 y 26 semanas, índice de masa corporal, sexo edad de la población de estudio y variedades interindividuales en el punto de partida como niveles plasmáticos de CoQ₁₀, colesterol total, LDL-C, HDL-C y triacilglicéridos.

No obstante, bajos niveles plasmáticos de CoQ₁₀ no reflejan generalmente un descenso en la concentración en músculo esquelético, como muestran resultados contradictorios obtenidos en biopsias en tejidos dianas^(2,4,13,26). En este metaanálisis no se encontraron diferencias significativas en dolor muscular ($p=0.20$) o concentración plasmática de creatinquinasa (CK) ($p=0.38$) entre individuos que recibieron suplementos de CoQ₁₀ y respecto al placebo^(4,10).

Por tanto, la evidencia sobre que la suplementación de CoQ₁₀ en pacientes tratados con estatina alcance el músculo esquelético en cantidad suficiente para mejorar los déficits asociados al tratamiento hipolipemiente y sus consecuentes síntomas musculares es muy limitada^(6,14,15,27). Sin embargo, en un estudio previo Keith et al. detectaron un incremento significativo en las concentraciones de CoQ₁₀ en tejido muscular cardiaco tras suplementación de 4 semanas de 150 mg diarios de CoQ₁₀ independientemente del consumo de estatinas⁽¹³⁾.

¿Suplementos de CoQ₁₀ podrían mitigar los síntomas musculares asociados a estatina?

La relación de la terapia con estatinas con la reducción de niveles plasmáticos de CoQ₁₀ podría justificar su suplementación para revertir estas miopatías^(3,4,7,13,18,21-23,32).

Young et al.⁽¹³⁾ publicó un estudio doble ciego controlado con placebo en el que no se halló una mejoría clínica significativa asociada a la suplementación de 200 mg diarios de CoQ₁₀ sobre las miopatías asociadas a estatina, tal estimación se realizó mediante escala visual analógica de dolor.

Zlatohlavek et al.⁽³⁾ monitorizó a 28 pacientes tratados con estatina. La función muscular y el dolor se midieron utilizando una escala de dolor del uno al diez. Después de la administración de CoQ₁₀ durante seis meses, el dolor muscular y la sensibilidad disminuyeron de manera estadísticamente significativa. Este estudio tuvo importantes limitaciones, el criterio de valoración fue subjetivo, tampoco hubo grupo placebo, más notable cuando los pacientes fueron previamente informados de los posibles beneficios de la suplementación con CoQ₁₀.

Littlefield et al.⁽¹³⁾ en su revisión sobre el efecto de la suplementación de la CoQ₁₀ sobre las miopatías asociadas a estatina incluyó 3 ECAs con resultados favorables, no obstante, todos presentaron debilidades importantes en sus diseños, en el primero Langsjoen et al. suspendieron la terapia con estatina a la vez que se añadió suplementación diaria de 240 miligramos de CoQ₁₀, la mejora sintomática al interrumpir el tratamiento hipolipemiente es esperada, sin ser necesariamente causada por el aporte exógeno de CoQ₁₀, en el segundo ECA, Caso et al. atribuyeron una mejora sintomática al grupo tratado con CoQ₁₀ pero sin alcanzar diferencia significativa con el grupo control suplementado con vitamina E para la intensidad del dolor e interferencias con actividades diarias, y en el tercer ECA, Keith et al. observaron aumento de los niveles plasmáticos y en tejidos musculares tanto esqueléticos como cardíacos de CoQ₁₀, pero no fueron relacionados con una evolución clínica beneficiosa.

Skarlovnik et al.⁽³²⁾ elaboraron un ECA de 30 días de duración con 50 pacientes, el primer grupo de 25 pacientes recibió 100 miligramos de CoQ₁₀, el grupo control recibió placebo. Se empleó el cuestionario para el dolor, el Brief Pain Inventory (BPI) y se realizaron análisis de sangre en el momento de la inclusión en el estudio y después de 30 días de suplementación. Con la suplementación con CoQ₁₀ disminuyeron los síntomas musculares asociados al consumo de estatina en el 75% de los pacientes, mientras que en el grupo de placebo no se detectó ninguna evolución sintomática.

Bookstaver et al.⁽²⁷⁾ en un ECA de 76 pacientes de 3 meses tomaron mediciones de dolor mediante escala visual analógica en el inicio y fin del estudio sin observar efecto dosis-respuesta de la suplementación de 120 mg diarios de CoQ₁₀ respecto al grupo placebo.

Bogsrud et al.⁽⁴³⁾ evaluó la administración conjunta de CoQ₁₀ y Selenio para tratar miopatías asociadas a estatinas, se reclutaron 43 pacientes y se evaluó la evolución clínica mediante 3 cuestionarios validados para el dolor y función muscular (la escala visual analógica, el Giessener checklist (GGB) y el Buss-Perry Aggression Questionnaire (BPAQ) al principio y al final del ensayo. Tras 6 semanas de estudio no se observaron diferencias significativas entre los síntomas del grupo experimental y el placebo, a pesar del incremento esperado de los niveles séricos de CoQ₁₀ y selenio.

Parker et al.⁽⁹⁾ diseñaron un ECA, con 100 pacientes con tratamiento de 20 mg diarios de simvastatina, dirigido a examinar el efecto de 600 mg de CoQ₁₀ sobre la intensidad de las miopatías asociadas a estatina mediante cuestionario BPI. Este ECA destacó la utilidad mostrada por estos suplementos en reducir la intensidad de las miopatías en pacientes intolerantes a la terapia con estatina comparado con placebo. No obstante, se trata de un estudio no ciego, lo que podría afectar a la interpretación de los síntomas.

Taylor et al.⁽²⁸⁾ en un ECA doble ciego de 8 semanas, de 41 pacientes con síntomas musculares asociados a estatina, un grupo fue tratado con 20 miligramos de simvastatina diarios y 600 miligramos de ubiquinol y al grupo control se asignó 20 miligramos de simvastatina con placebo. El dolor muscular estimado mediante el BPI y la capacidad aeróbica (VO₂ max) fueron medidas antes y al finalizar el ensayo en ambos grupos. El grupo tratado con la combinación de estatina y ubiquinol obtuvo niveles séricos medios más elevados de CoQ₁₀, sin embargo, no se detectaron diferencias en la severidad de estas miopatías, fuerza muscular o VO₂ max entre los grupos, independientemente del aumento de concentración en suero de CoQ₁₀.

Derosa et al.⁽¹⁸⁾ en un ensayo posterior concluyeron que la administración de CoQ₁₀ junto con reducción de la dosis de estatinas a la mitad en pacientes con miopatías asociadas mejoró la percepción de los síntomas adversos por los pacientes. Siendo reconocida la miopatía un efecto adverso característico de la terapia con estatina, es de esperar que la reducción de dosis se acompañe de una reducción de sus repercusiones biológicas negativas, no siendo atribuido este beneficio de modo fehaciente a la administración de CoQ₁₀.

Banach et al.⁽²²⁾ en su metaanálisis no encontró efectos significativos en el tratamiento de las miopatías asociadas a estatina con CoQ₁₀, a pesar de una pequeña tendencia (p=0.20) hacia una disminución del dolor muscular. Además incluyó un estudio que investigó el efecto de la suplementación de CoQ₁₀ sobre la recuperación de fosfocreatina, directamente relacionada con la función mitocondrial muscular, no encontró diferencias en con la administración de estatina sola⁽⁶⁾.

Sin embargo, Qu et al.⁽⁷⁾ en un metaanálisis posterior que incluyó 433 pacientes con terapia con estatina, de los cuales 222 en el grupo de placebo, concluyeron que la suplementación con CoQ₁₀ mejoró la tolerancia a estatina.

Tabla 1. Conjunto de estudios clínicos que evaluaron la suplementación de coenzima Q10 en síntomas musculares asociados al tratamiento con estatina.

Autor, año	Diseño del estudio	Número de pacientes	Duración	Dosis diaria de sustancia experimental	Dosis diaria de estatina	Resultados primarios	Principales hallazgos
Langsjoen et al ⁽¹³⁾ , 2005	Análisis prospectivo	328 (50 con tratamiento de estatina)	2 años	Dosis promedio 240 mg de ubiquinona	A, F, L, P, S (dosis heterogéneas)	Presencia de posibles efectos adversos de las estatinas (mialgia, disnea por fatiga, pérdida de memoria y neuropatía periférica)	Los síntomas musculares asociados a estatina son reversible con la combinación de suplementos CoQ ₁₀ e interrupción del tratamiento con estatina.
Caso et al ⁽¹³⁾ , 2007	Ensayo controlado, doble ciego y aleatorizado	32	1 mes	100 mg de ubiquinona o 400 UI de vitamina E	A, L, P, S (dosis heterogéneas)	BPI	La suplementación con CoQ ₁₀ puede mitigar las miopatías asociadas y ofrecer una alternativa a la interrupción del tratamiento con estatinas. Por el contrario, no se observaron cambios clínicos en el grupo tratado con vitamina E
Young et al ⁽¹³⁾ , 2007	Ensayo clínico simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo	44	3 meses	200 mg ubiquinona	10-40 mg S	EVA	No hubo diferencias entre el grupo experimental y el placebo.
Keith et al ⁽¹³⁾ , 2008	Ensayo clínico simple ciego, aleatorizado y controlado con placebo	39	2 meses	150 mg ubiquinona	A, C, L, P, S (dosis heterogéneas)	Concentraciones plasmática y tisular de CoQ ₁₀	La suplementación con CoQ ₁₀ aumentó significativamente los niveles plasmáticos, pero no influyó en las concentraciones de los músculos de la pared torácica
Zlatohlavek et al ⁽³⁾ , 2012	Ensayo clínico no ciego	28	6 meses	60 mg ubiquinol	Tipos y dosis heterogéneas de estatinas	Dolor y debilidad muscular (escala de 1-10)	El suplemento de CoQ ₁₀ previno o al menos redujo las miopatías asociadas a estatina y los niveles séricos de CoQ ₁₀ aumentaron

Autor, año	Diseño del estudio	Número de pacientes	Duración	Dosis diaria de sustancia experimental	Dosis diaria de estatina	Resultados primarios	Principales hallazgos
Bookstaver et al ⁽²⁷⁾ , 2012	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	76	3 meses	120 mg ubiquinona	A, P, R (dosis heterogéneas)	EVA	Se observó una mejoría clínica, pero la CoQ ₁₀ no fue más efectiva que el placebo
Bogsrud et al ⁽⁴³⁾ , 2013	Ensayo clínico prospectivo, doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	43	3 meses	400 mg ubiquinona + 200 µg Selenio	10 mg A	EVA, GBB, AQ	Aumento del nivel sérico de CoQ ₁₀ pero sin mejoría clínica
Parker et al ⁽⁹⁾ , 2013	Ensayo controlado, aleatorizado y no ciego	100	8 semanas	600 mg uboquinona	20 mg S	BPI	La suplementación de CoQ ₁₀ redujo las miopatías asociadas a estatina en pacientes que eran intolerantes
Skarlovnik et al ⁽³²⁾ , 2014	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	50	30 días	100 mg ubiquinona	A, L, F, R, S (dosis heterogéneas)	BPI y controles plasmáticos	La suplementación con CoQ ₁₀ redujo las miopatías asociadas y se observaron menos interferencias en las actividades diarias
Taylor et al ⁽²⁸⁾ , 2015	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	41	8 semanas	600 mg ubiquinol	20 mg S	BPI y VO ₂ max	Aumento del nivel de CoQ ₁₀ en suero, pero no redujo el dolor muscular en pacientes con síntomas asociados a estatina
Derosa et al ⁽¹⁸⁾ , 2019	Ensayo clínico doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo	60	3 meses	100 mg CoQ ₁₀	Dosis diferente: A, L, P, R, S. * La mitad de la dosis habitual	EVA	La combinación de suplementación de CoQ ₁₀ y reducción de dosis de estatinas a la mitad en pacientes con intolerancia previa, mejora la percepción de las miopatías asociadas, mientras que no cambia con el placebo
CoQ ₁₀ : Coenzima Q ₁₀ ; BPI: Brief Pain Inventory questionnaire; EVA: Escala Visual Analógica; A: Atorvastatina; C: Cerivastatina; F: Fluvastatina; L: Lovastatina; S: Simvastatina; R: Rosuvastatina; VO ₂ max: Capacidad aeróbica; GBB: Cuestionario Giessener checklist; AQ: Cuestionario Buss-Perry Aggression Questionnaire							

En resumen, 10 ensayos encontrados en la búsqueda, que incluyeron un total de 592 pacientes, la mitad de ellos no obtuvieron un resultado favorable estadísticamente significativo en comparación con placebo^(13,27,28,43).

CoQ₁₀ en las guías médicas

La Agencia Europea del Medicamento autorizó la ubiquinona solo para el tratamiento del síndrome de deficiencia primaria de CoQ₁₀ como medicamento huérfano⁽⁴⁴⁾. Mientras en Reino Unido, las guías médicas del National Institute for Health (NIH) y del National Institute for Health and Care Excellence (NICE) no recomiendan la suplementación de CoQ₁₀ para mejorar la adherencia a estatinas⁽¹⁷⁾. Por otro lado, en Estados Unidos la Food and Drug Administration (FDA) en su actualización de julio de 2020 solo evalúa la suplementación de CoQ₁₀ para trastornos mitocondriales⁽⁴⁵⁾.

Por lo tanto, el uso de suplementos de CoQ₁₀ en el tratamiento de síntomas musculares asociados a estatina no ha sido contemplado por las principales agencias médicas occidentales.

Discusión

Se detectaron importantes variaciones metodológicas y farmacológicas en los ECAs analizados. El diseño de los estudios contenidos en la búsqueda fue muy heterogéneo lo que da sentido a la importante variabilidad de resultados obtenidos en los ECAs.

Los tamaños de muestra los ECAs identificados son muy reducidos⁽²⁷⁾, duración muy variable, parámetros de inclusión y exclusión dispares y terapias con estatinas heterogéneas^(3,13,18,27,32), con reducción de la dosis a la mitad⁽¹⁸⁾, algunos estudios incluyeron un periodo de descanso^(4,18,28) o discontinuidad del tratamiento hipolipemiante⁽¹³⁾.

Existe multitud de dificultades clínicas en la valoración de las miopatías asociadas a estatinas, no todos los pacientes que reciben el tratamiento experimentan este efecto adverso⁽¹³⁾, ni todos los síntomas musculares inespecíficos son ocasionados por estatinas, por lo que pudieron inscribirse pacientes en los ECAs con fatiga o mialgias no relacionadas con la terapia con estatina^(26,28). Es posible que la diferencias metabólicas entre individuos a nivel de citocromo P450 (CYP2D6, CYP3A4, CYP3A5) sean responsable de la aparición de las síntomas musculares asociados a estatina^(2,14).

Además, la difícil interpretación del dolor y debilidad muscular pueden ser muy variables entre individuos^(7,46), predominaron las medidas de resultado subjetivas en los ECAs analizados: cuestionarios^(9,13,28,32,43), escala visual analógica de dolor^(13,18,27,43) o escala 1-10⁽³⁾. Por otra parte, tampoco existen test específicos para este síntoma⁽⁴⁾. Además, otros fármacos producen mialgias similares: neurolépticos, fibratos, antivirales, inmunosupresores o analgésicos^(6,14).

En algunos estudios se emplearon diferentes procedimientos para identificar y diferenciar las mialgias inducidas por estatina respecto a las ocasionadas por otras causas.

Bookstaver et al.⁽²⁷⁾ solo incluyeron a pacientes cuyas mialgias irrumpieron tras los dos meses del inicio del tratamiento con estatina o aumento de dosis.

Bogsrud et al.⁽⁴³⁾ reclutaron a 43 pacientes con terapia con atorvastatina e historial de mialgia. Para descartar aquellos con miopatía no causadas por estatina, se reintrodujo el tratamiento con 10 mg diarios de atorvastatina después de 6 semanas de descanso del tratamiento. Los 41 pacientes que experimentaron mialgia fueron aleatorizados para participar en el estudio.

Parker et al.⁽⁹⁾ al realizaron un ensayo de preinclusión cruzado de 4 semanas que contó con 135 pacientes para confirmar mialgias realmente asociadas a estatina, para ello se documentó la presencia o ausencia de mialgias durante la terapia con estatina o con el placebo respectivamente. Finalmente se incluyeron en el estudio los 100 pacientes que experimentaron mialgias con el tratamiento con estatina pero no con el placebo. Con este propósito también fueron aplicados como criterios de exclusión haber recibido cualquier tratamiento que alterara el metabolismo de estatinas, haber recibido inyecciones intramusculares que alteren los niveles normales de CK o historia de rabdomiólisis severa con niveles de CK que superaran 10 veces el límite superior del rango de normalidad. Los pacientes con administración regular de corticoesteroides u otros medicamentos con efectos adversos sobre el músculo esquelético.

Skarlovnik et al.⁽³²⁾ emplearon diferentes métodos para detectar las mialgias asociadas a estatina: reducción de dosis, descanso y reexposición o cambio de estatina. Ante sospecha de mialgia de distinto origen se consideraban a los pacientes como no seleccionables para ser incluidos en el estudio, tras la evaluación de un neurólogo y un ortopedista.

Taylor et al.⁽²⁸⁾ verificaron aquellas mialgias derivadas de la terapia con estatina en un ensayo cruzado, doble ciego, aleatorizado de 8 semanas con 20 mg de simvastatina y placebo en 120 pacientes con síntomas previos de mialgia por estatina. Los 41 pacientes que experimentaron dolor muscular con simvastatina pero no con placebo fueron incorporados al estudio principal de otras 8 semanas de duración. Los pacientes tratados con fármacos que afectaran al músculo esquelético, como corticosteroides, fueron excluidos.

Derosa et al.⁽¹⁸⁾ después de una etapa de preinclusión de 1 mes en el que un total de 77 pacientes suspendieron el tratamiento de la estatina previamente prescrita, se seleccionaron los 72 participantes cuyos perfiles lipídicos y niveles de creatinfosfoquinasa (CPK) o transaminasas regresaban al rango aceptable (por debajo de 3 veces los niveles normales) y sus síntomas clínicos cesaron para una segunda fase de también 1 mes de duración en la que las estatinas se reintrodujeron a la mitad de la dosis habitual. Finalmente, los 60 pacientes resultantes que no experimentaron síntomas miálgicos ni alteraciones en los niveles de CPK, transaminasas o perfil lipídico fueron aleatorizados para recibir placebo o 100 mg de CoQ₁₀ diarios durante 3 meses en el estudio principal. Para asegurar la estatina como factor desencadenante, se excluyeron a pacientes con alteraciones neurológicas significativas, abuso de alcohol o drogas y aquellos que tuvieron tratamientos en los 3 meses anteriores de antipsicóticos, corticosteroides orales, barbitúricos, antiserotérgicos o ciproheptadina.

Muchos estudios mostraron una relación directa entre la suplementación y el aumento de los niveles séricos de CoQ₁₀. Sin embargo, se detectaron pocos ECAs en esta revisión que emplearan biopsias musculares y quienes las practicaron obtuvieron resultados contrapuestos para asegurar que efectivamente la suplementación oral de CoQ₁₀ mejora la concentración en tejido muscular^(6,9). Keller et al.,⁽¹⁶⁾ concluyó que el tratamiento con estatina no supuso una influencia significativa sobre las concentraciones de CoQ₁₀ en tejido diana pesar de la suplementación⁽¹³⁾. Tampoco se ha establecido un umbral terapéutico en el tejido musculo-esquelético para confirmar si la suplementación con CoQ₁₀ podría realmente mitigar este efecto adverso.

Se detectó gran variabilidad en las dosis de suplementos de CoQ₁₀ en los ensayos, comprendidas entre 100^(13,18,32), hasta 600 mg diarios de ubiquinona⁽⁹⁾. Es posible que en algunos ECAs no se alcanzara un umbral suficiente para mitigar las miopatías asociadas a estatina^(6,16,26,46). Se ha sugerido que se necesitan dosis más elevadas de CoQ₁₀, sin embargo, los estudios de toxicidad a elevadas dosis son escasos, altas dosis de CoQ₁₀ se relacionaron con concentraciones de glucosa más bajas, e interferencias con quimioterapia, tratamientos antihipertensivos o anticoagulantes⁽¹⁷⁾ y afectar al reemplazo de hormonas tiroideas⁽²⁶⁾.

Existen notables diferencias de biodisponibilidad en las formulaciones de CoQ₁₀, la forma reducida de la CoQ₁₀, el ubiquinol, tiene un mejor perfil farmacocinético en comparación con la forma no reducida, la ubiquinona^(29,46). Mientras que la ubiquinona, es un polvo insoluble en agua con solubilidad lipídica incompleta, con una biodisponibilidad oral limitada y absorción deficiente, el ubiquinol alcanza concentraciones plasmáticas más elevadas cuando se consume por vía oral, en comparación con la ubiquinona⁽⁴⁶⁾. Entre los ensayos contenidos en la búsqueda tan solo Zlatohlavek et al.⁽³⁾ y Taylor et al.⁽²⁸⁾ emplearon 60 y 600 mg de ubiquinol respectivamente, sin embargo, no se observó efecto dosis respuesta estable con mejoría clínica tras una suplementación diez veces superior.

Asimismo, la efectividad del tratamiento de CoQ₁₀ podría verse alterada por factores dietéticos como la ingesta de grasas o alcohol^(6,23).

Las lagunas en el conocimiento sobre la etiología de los síntomas musculares adversos asociados a estatinas son una debilidad en los ECAs que evaluaron esta estrategia terapéutica, los ensayos que emplearon suplementación de CoQ₁₀ para tratar estas miopatías se basaron en una hipótesis no confirmada. De hecho, Irwin et al.⁽¹²⁾ en un metaanálisis que contó con los resultados agrupados de 135 ECAs concluyó que solo existe un efecto limitado de la terapia con estatinas sobre los síntomas adversos

musculares asociados, incluso en aquellos individuos con antecedentes de miopatía, intolerancia a las estatinas o elevaciones asintomáticas de CK. Además, los resultados de este estudio mostraron que ni la lipofilia ni la dosis de las estatinas tuvieron un impacto clínicamente significativo en el desarrollo de estos efectos adversos sobre el músculo esquelético.

La ausencia de un efecto dosis-respuesta en la suplementación con CoQ₁₀ invita a plantear nuevas hipótesis no relacionadas con la respiración celular, como la vitamina D⁽³³⁾.

Los ensayos clínicos favorables al uso de suplementos de CoQ₁₀ para revertir estos síntomas musculares destacaron por su escaso rigor metodológico: ausencia del grupo placebo^(3,9), reducción de la dosis a la mitad⁽¹⁸⁾ o suspensión de la terapia con estatinas^(13,19) o ausencia de medidas en tejidos donde se espera su acción.

Conclusiones

- Los estudios clínicos arrojaron resultados contradictorios y el aumento de las concentraciones de CoQ₁₀ en el tejido del músculo esquelético tras suplementación oral es actualmente especulativo. La evidencia disponible obtenida del conjunto de ECAs es insuficiente para que sea recomendada de modo confiable en la práctica clínica para facilitar la adherencia a estatina.
- Se requiere mayor investigación sobre los factores etiológicos implicados en la aparición de los síntomas adversos sobre el músculo esquelético asociados a estatinas.
- Se necesitan conferir robustez y reproducibilidad a los resultados en futuros estudios clínicos ante las variaciones metodológicas y farmacológicas detectadas, que se traducen en disparidad de resultados obtenidos. Es necesario estandarizar los protocolos, así como la dosis de estatina y de CoQ₁₀ como ubiquinona o ubiquinol. La variabilidad en las interpretaciones clínicas de cada paciente es una debilidad en los estudios clínicos que evalúan este fin de la suplementación con CoQ₁₀, el predominio de cuestionarios o escalas de dolor como medidas de resultado dado el carácter subjetivo de los síntomas resalta la necesidad de objetivar la respuesta.

Bibliografía

1. Instituto Nacional de Estadística. Defunciones por causas (lista reducida) por sexo y grupos de edad (7947) [Internet] 2021 Jun. [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.ine.es/jaxiT3/Tabla.htm?t=7947>
2. Apostolopoulou M, Corsini A, Roden M. The role of mitochondria in statin-induced myopathy. *Eur J Clin Invest*. 2015 Jul;45(7):745–54. DOI: 10.1111/eci.12461
3. Zlatohlavek L, Vrablik M, Grauova B, Motykova E, Ceska R. The effect of coenzyme Q10 in statin myopathy. *Neuro Endocrinol Lett*. 2012;33 Suppl 2:98–101.
4. Zaleski AL, Taylor BA, Thompson PD. Coenzyme Q10 as Treatment for Statin-Associated Muscle Symptoms-A Good Idea, but.... *Adv Nutr Bethesda Md*. 2018 01;9(4):519S-523S. DOI: 10.1093/advances/nmy010
5. Thompson PD, Panza G, Zaleski A, Taylor B. Statin-Associated Side Effects. *J Am Coll Cardiol*. 2016 24;67(20):2395–410. DOI: 10.1016/j.jacc.2016.02.071
6. Taylor BA. Does Coenzyme Q10 Supplementation Mitigate Statin-Associated Muscle Symptoms? Pharmacological and Methodological Considerations. *Am J Cardiovasc Drugs Drugs Devices Interv*. 2018 Apr;18(2):75–82. DOI: 10.1007/s40256-017-0251-2
7. Qu H, Guo M, Chai H, Wang W-T, Gao Z-Y, Shi D-Z. Effects of Coenzyme Q10 on Statin-Induced Myopathy: An Updated Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *J Am Heart Assoc*. 2018 02;7(19):e009835. DOI: 10.1161/JAHA.118.009835

8. Liu A, Wu Q, Guo J, Ares I, Rodríguez J-L, Martínez-Larrañaga M-R, et al. Statins: Adverse reactions, oxidative stress and metabolic interactions. *Pharmacol Ther.* 2019;195:54–84. DOI: 10.1016/j.pharmthera.2018.10.004
9. Parker BA, Gregory SM, Lorson L, Polk D, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with statin myopathy: rationale and study design. *J Clin Lipidol.* 2013 Jun;7(3):187–93. DOI: 10.1016/j.jacl.2013.02.002
10. Stroses ES, Thompson PD, Corsini A, Vladutiu GD, Raal FJ, Ray KK, et al. Statin-associated muscle symptoms: impact on statin therapy-European Atherosclerosis Society Consensus Panel Statement on Assessment, Aetiology and Management. *Eur Heart J.* 2015 May 1;36(17):1012–22. DOI: 10.1093/eurheartj/ehv043
11. Backes JM, Ruisinger JF, Gibson CA, Moriarty PM. Statin-associated muscle symptoms-Managing the highly intolerant. *J Clin Lipidol.* 2017 Feb;11(1):24–33. DOI: 10.1016/j.jacl.2017.01.006
12. Irwin JC, Khalesi S, Fenning AS, Vella RK. The effect of lipophilicity and dose on the frequency of statin-associated muscle symptoms: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2018 Feb;128:264–73. DOI: 10.1016/j.phrs.2017.09.013
13. Littlefield N, Beckstrand RL, Luthy KE. Statins' effect on plasma levels of Coenzyme Q10 and improvement in myopathy with supplementation. *J Am Assoc Nurse Pract.* 2014 Feb;26(2):85–90. DOI: 10.1002/2327-6924.12046
14. Harper CR, Jacobson TA. Evidence-based management of statin myopathy. *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Sep;12(5):322–30. DOI: 10.1007 / s11883-010-0120-9
15. Mas E, Mori TA. Coenzyme Q(10) and statin myalgia: what is the evidence? *Curr Atheroscler Rep.* 2010 Nov;12(6):407–13. DOI: 10.1007/s11883-010-0134-3
16. Keller DL. Coenzyme Q10 and statin-induced myopathy--I. *Mayo Clin Proc.* 2015 Mar;90(3):419–20. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.006
17. Coenzyme Q10 and statin-related myopathy. *Drug Ther Bull.* 2015 May;53(5):54–6. DOI: 10.1136/dtb.2015.5.0325
18. Derosa G, D'Angelo A, Maffioli P. Coenzyme q10 liquid supplementation in dyslipidemic subjects with statin-related clinical symptoms: a double-blind, randomized, placebo-controlled study. *Drug Des Devel Ther.* 2019;13:3647–55. DOI: 10.2147/DDDT.S223153
19. Dyadyk AI, Kugler TE, Zborowskyy SR, Suliman YV. [Statin-associated muscle symptoms: epidemiology, risk factors, mechanisms and treatment]. *Kardiologija.* 2019 Jun 19;59(5S):4–12. DOI: 10.18087/cardio.2522
20. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Ficha Técnica Simvastatina Normon 40 mg comprimidos recubiertos con película EFG [Internet]. [cited 2020 Jul 7]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/65199/FT_65199.html
21. Broniarek I, Jarmuszkiewicz W. [Statins and mitochondria]. *Postepy Biochem.* 2016;62(2):77–84.
22. Banach M, Serban C, Sahebkar A, Ursoniu S, Rysz J, Muntner P, et al. Effects of coenzyme Q10 on statin-induced myopathy: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Mayo Clin Proc.* 2015 Jan;90(1):24–34. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.08.021
23. Garrido-Maraver J, Cordero MD, Oropesa-Avila M, Vega AF, de la Mata M, Pavon AD, et al. Clinical applications of coenzyme Q10. *Front Biosci Landmark Ed.* 2014 Jan 1;19:619–33. DOI: 10.2741/4231
24. Ayer A, Macdonald P, Stocker R. CoQ₁₀ Function and Role in Heart Failure and Ischemic Heart Disease. *Annu Rev Nutr.* 2015;35:175–213. DOI: 10.1146/annurev-nutr-071714-034258
25. Klose G. [Statin-associated muscle symptoms]. *MMW Fortschr Med.* 2018 Jan;160(1):40–3. DOI: 10.1007/s15006-018-0090-3

26. Braillon A. Coenzyme Q10 and statin-induced myopathy--II. *Mayo Clin Proc.* 2015 Mar;90(3):420. DOI: 10.1016/j.mayocp.2015.01.005
27. Bookstaver DA, Burkhalter NA, Hatzigeorgiou C. Effect of coenzyme Q10 supplementation on statin-induced myalgias. *Am J Cardiol.* 2012 Aug 15;110(4):526–9. DOI: 10.1016/j.amjcard.2012.04.026
28. Taylor BA, Lorson L, White CM, Thompson PD. A randomized trial of coenzyme Q10 in patients with confirmed statin myopathy. *Atherosclerosis.* 2015 Feb;238(2):329–35. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2014.12.016
29. Tan JT, Barry AR. Coenzyme Q10 for statin-associated myalgia. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018 15;75(2):15. DOI: 10.2146/ajhp170680
30. Ahmadi Y, Ghorbanihaghjo A, Naghi-Zadeh M, Yagin NL. Oxidative stress as a possible mechanism of statin-induced myopathy. *Inflammopharmacology.* 2018 Jun;26(3):667–74. DOI: 10.1007/s10787-018-0469-x
31. Nielsen ML, Pareek M, Henriksen JE. [Reduced synthesis of coenzyme Q10 may cause statin related myopathy]. *Ugeskr Laeger.* 2011 Nov 14;173(46):2943–8.
32. Skarlovnik A, Janić M, Lunder M, Turk M, Šabovič M. Coenzyme Q10 supplementation decreases statin-related mild-to-moderate muscle symptoms: a randomized clinical study. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* 2014 Nov 6;20:2183–8. DOI: 10.12659/MSM.890777
33. Lowe K, Kubra KT, He ZY, Carey K. Vitamin D Supplementation to Treat Statin-Associated Muscle Symptoms: A Review. *Sr Care Pharm.* 2019 Apr 1;34(4):253–7. DOI: 10.4140/TCP.n.2019.253
34. Guan ZW, Wu KR, Li R, Yin Y, Li XL, Zhang SF, et al. Pharmacogenetics of statins treatment: Efficacy and safety. *J Clin Pharm Ther.* 2019 Dec;44(6):858–67. DOI: 10.1111/jcpt.13025
35. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014 Oct;96(4):423–8. DOI: 10.1038/clpt.2014.125
36. de Keyser CE, Peters BJM, Becker ML, Visser LE, Uitterlinden AG, Klungel OH, et al. The SLCO1B1 c.521T>C polymorphism is associated with dose decrease or switching during statin therapy in the Rotterdam Study. *Pharmacogenet Genomics.* 2014 Jan;24(1):43–51. DOI: 10.1097/FPC.000000000000018
37. Xiang Q, Chen SQ, Ma LY, Hu K, Zhang Z, Mu GY, et al. Association between SLCO1B1 T521C polymorphism and risk of statin-induced myopathy: a meta-analysis. *Pharmacogenomics J.* 2018 Dec;18(6):721–9. DOI: 10.1038/s41397-018-0054-0
38. Liu JE, Liu XY, Chen S, Zhang Y, Cai LY, Yang M, et al. SLCO1B1 521T > C polymorphism associated with rosuvastatin-induced myotoxicity in Chinese coronary artery disease patients: a nested case-control study. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017 Nov;73(11):1409–16. DOI: 10.1007/s00228-017-2318-z
39. Ramakumari N, Indumathi B, Katkam SK, Kutala VK. Impact of pharmacogenetics on statin-induced myopathy in South-Indian subjects. *Indian Heart J.* 2018 Dec;70 Suppl 3:S120–5. DOI: 10.1016/j.ihj.2018.07.009
40. Wilke RA, Moore JH, Burmester JK. Relative impact of CYP3A genotype and concomitant medication on the severity of atorvastatin-induced muscle damage. *Pharmacogenet Genomics.* 2005 Jun;15(6):415–21. DOI: 10.1097/01213011-200506000-00007
41. Oh J, Ban MR, Miskie BA, Pollex RL, Hegele RA. Genetic determinants of statin intolerance. *Lipids Health Dis.* 2007 Mar 21;6:7. DOI: 10.1186/1476-511X-6-7
42. Puccetti L, Ciani F, Auteri A. Genetic involvement in statins induced myopathy. Preliminary data from an observational case-control study. *Atherosclerosis.* 2010 Jul;211(1):28–9. DOI: 10.1016/j.atherosclerosis.2010.02.026
43. Bogsrud MP, Langslet G, Ose L, Arnesen K-E, Sm Stuen MC, Malt UF, et al. No effect of combined coenzyme Q10 and selenium supplementation on atorvastatin-induced myopathy. *Scand Cardiovasc J SCJ.* 2013 Apr;47(2):80–7. DOI: 10.3109/14017431.2012.756119

- 44.** European Medicines Agency. Committee for Orphan Medicinal Products. Public summary of opinion on orphan designation: Ubiquinol for the treatment of primary coenzyme Q10 deficiency syndrome (EMA/620954/2016) [Internet]. 2016 Nov [cited 2021 Jul 8]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/orphan-designation/eu/3/16/1765-public-summary-positive-opinion-orphan-designation-ubiquinol-treatment-primary-coenzyme-q10_en.pdf
- 45.** US Food and Drug Administration. Bulk Drug Substances Nominated for Use in Compounding Under Section 503B of the Federal Food, Drug, and Cosmetic Act. [Internet]. 2021Jun [cited 2020 Jul 7]. Available from: <https://www.fda.gov/media/94164/download>
- 46.** Ruisinger JF, Moriarty PM, Backes JM. Coenzyme Q10 for statin-associated myalgia. *Am J Health-Syst Pharm AJHP Off J Am Soc Health-Syst Pharm.* 2018 15;75(2):14–5. DOI: 10.2146/ajhp170551

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v63i1.22187

Artículos de revisión

Plantas medicinales que actúan sobre el sistema inmune

Medicinal plants that act on the immune system

Inmaculada del Rocío Perejón-Rubio¹  0000-0003-0387-4697

García-Gimenez, MD¹  0000-0002-6415-0521

¹Universidad de Sevilla, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Sevilla, España.

Correspondencia

Inmaculada del Rocío Perejón Rubio
perejon.inma@gmail.com

Recibido: 06.09.2021

Aceptado: 01.12.2021

Publicado: 20.12.2021

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Resumen

Introducción: El sistema inmune puede verse afectado por distintos factores, por lo que en ocasiones el empleo de plantas medicinales es un remedio efectivo para estimular las defensas y prevenir resfriados. Con la llegada actual de la pandemia de COVID-19 se ha incrementado notablemente la demanda de estos medicamentos a base de plantas medicinales, por lo que se hace necesario su conocimiento por parte de los farmacéuticos comunitarios entre otros profesionales de la salud.

Método: Se ha realizado una revisión bibliográfica sobre distintas plantas que actúan a nivel del sistema inmune en distintas bases de datos, revistas especializadas y libros.

Resultados: *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Eleutherococcus senticosus* Rupr. y Maxim. y *Pelargonium sidoides* DC. han demostrado su actividad inmunoestimulante, indicadas para la prevención de afecciones respiratorias leves. Por otro lado, se distinguen distintas plantas poseedoras de vitaminas y minerales que pueden ejercer efectos inmunomoduladores, así como distintos estudios recientes intentan verificar posibles efectos preventivos frente al SARS-CoV-2 por parte de algunas drogas vegetales como el bulbo de *Allium sativum* L. (ajo), el bulbo de *Allium cepa* L. (cebolla), el rizoma de *Curcuma longa* L. o la corteza de *Uncaria tomentosa* (Will.) DC.

Conclusiones: Aunque algunas plantas han demostrado su acción sobre el sistema inmune, aún son necesarias más investigaciones que permitan incrementar el conocimiento sobre las distintas propiedades y mecanismos implicados en la actuación sobre el sistema inmune.

Palabras clave: *Echinacea purpurea*; *Panax ginseng*; *Eleutherococcus senticosus*; *Pelargonium sidoides*; sistema inmune.

Abstract

Introduction: The immune system can be affected by different factors, so sometimes the use of medicinal plants is an effective remedy to stimulate the defenses and prevent colds. With the arrival of the current COVID-19 pandemic, the demand for these herbal medicines has increased significantly, making it necessary for community pharmacists and other health professionals to be aware of them.

Method: A bibliographic review has been carried out on different plants that act at the level of the immune system in different databases, specialized journals and books.

Results: *Echinacea purpurea* (L.) Moench, *Panax ginseng* C.A. Meyer, *Eleutherococcus senticosus* Rupr. y Maxim. and *Pelargonium sidoides* DC. have demonstrated their immunostimulating activity, indicated for the prevention of mild respiratory diseases. On the other hand, different plants possessing vitamins and minerals that can exert immunomodulatory effects are distinguished, as well as different recent studies on possible preventives against SARS-CoV-2 by some plant drugs such as the bulb of *Allium sativum* L. (garlic), the bulb of *Allium cepa* L. (onion), the rhizome of *Curcuma longa* L. or the bark of *Uncaria tomentosa* (Will.) DC.

Conclusions: Although some plants have demonstrated their action on the immune system, more research is still needed to learn more about the different properties and mechanisms involved in acting on the immune system.

Keywords: *Echinacea purpurea*; *Panax ginseng*; *Eleutherococcus senticosus*; *Pelargonium sidoides*; immune system.

Puntos clave

A pesar de llevar estudiándose durante décadas, aún existen muchas incógnitas sobre el complejo funcionamiento del sistema inmune, por lo que continuamente aparecen estudios sobre moléculas y mecanismos implicados en éste. Además, también se está investigado sobre aquellas plantas que poseen principios activos que puedan ejercer su actividad a nivel de este sistema. Con el presente estudio se desea recopilar información sobre las distintas plantas inmuoestimulantes, aportando datos sobre su composición, posologías, actividades farmacológicas, reacciones adversas o contraindicaciones, de modo que puedan ser de utilidad para profesionales en el ámbito de los medicamentos a base de plantas medicinales, como son los farmacéuticos. Actualmente, la pandemia de COVID-19 ha provocado un mayor reclamo de medicamentos a base de plantas medicinales que consigan fortalecer al sistema inmune e incluso estimularlo, por lo que han surgido muchas investigaciones en el último año en este campo. Es por ello por lo que se espera un mayor reclamo de conocimiento actualizado por parte de los profesionales de la salud sobre estos aspectos y la aparición de nuevas investigaciones para poder emplear determinados medicamentos a base de plantas medicinales en la estimulación del sistema inmune.

Introducción

El sistema inmune comienza a desarrollarse desde el nacimiento, adquiriendo especificidad a lo largo de la vida del individuo, caracterizándose por su gran capacidad de adaptación a distintas situaciones y por diferenciar lo propio de lo “extraño” en su función de autodefensa⁽¹⁾.

En primer lugar, todo tipo de agente externo va a encontrarse con la existencia de una serie de barreras que van a impedir un paso libre hacia el interior del organismo, de modo que a menudo se refiere a ellas como la “primera línea de defensa”⁽²⁾. Como primera barrera defensiva encontramos la piel, constituyéndose como el órgano más extenso al recubrir todo nuestro cuerpo. Además, debido a la presencia de distintas capas superpuestas, no solo va a actuar como barrera física y química, sino también como microbiológica por la presencia de microbiota natural competidora frente a los agentes patógenos externos^(2,3). Estas primeras defensas naturales van a tener un papel importante en la activación del sistema inmune y en su regulación, constituyéndose un punto clave al poner freno a la entrada de la gran mayoría de posibles microorganismos perjudiciales para la salud⁽⁴⁾.

El sistema inmune innato va a actuar prácticamente igual en cualquier tipo de infección, exista o no una exposición previa al elemento que inicia la actividad inmune, ya que no posee memoria⁽⁴⁾. Va a estar formado por distintos componentes celulares permitiéndole actuar de un modo rápido e inespecífico frente a agentes externos, siendo los macrófagos y los neutrófilos los componentes celulares que más importancia tienen gracias a su labor fagocítica⁽¹⁾. En el caso de los neutrófilos también van a contribuir en la liberación de sustancias como las citocinas que van a influir en los procesos inflamatorios, pudiendo ser llamados por los macrófagos y extravasándose hasta el lugar indicado de la infección^(5,6). En el caso de los eosinófilos y mastocitos, van a liberar sustancias tóxicas que van a permitir la destrucción de los componentes y microorganismos causantes de la infección, así como los basófilos van a liberar sustancias proinflamatorias. Otro tipo de componente son las células dendríticas (CD), capaces de detectar a los antígenos y presentarlos a los linfocitos T⁽⁶⁾. Por otro lado, las células NK (del inglés, *Natural Killer*) o linfocitos NK, son los componentes del sistema inmune innato que van a encargarse de unirse a los elementos detectados como “extraños” para que liberen sustancias tóxicas como la perforina, la cual realiza perforaciones en las membranas provocando la citólisis de los agentes patógenos, o las granzimas que producen la apoptosis^(2,7).

Pese a la existencia de las anteriores barreras primarias, ciertos microorganismos, bien por su virulencia o por la presencia de alteraciones en el hospedador, consiguen sobrepasarlas, desencadenando reacciones alérgicas, enfermedades o infecciones, fomentando la respuesta del sistema adaptativo⁽⁸⁾.

El sistema inmune adaptativo genera inmunidad frente a elementos foráneos ajenos al propio organismo, diferenciándose del sistema inmune innato por presentar dos características principales: memoria de gran duración y especificidad⁽⁹⁾. Se dice que tiene memoria porque cuando detecta un antígeno con

el que anteriormente había tenido contacto y se consiguió erradicar favorablemente la infección, las respuestas que se producen a continuación para eliminarlo van a darse con mayor rapidez, eficacia e intensidad, todo ello gracias a la presencia de anticuerpos específicos. Además, también se caracteriza por ser específico al tener capacidad de diferenciar aquello que es propio del organismo de lo ajeno^(4,7).

Dependiendo del tipo de componente que va a actuar, se diferencia entre las respuestas mediadas por células o inmunidad celular y las respuestas mediadas por anticuerpos o inmunidad humoral. En la inmunidad celular van a colaborar los linfocitos T, diferenciándose en células T citotóxicas o CD8 para atacar a los elementos intracelulares extraños, a algunas células cancerígenas o a las procedentes de trasplantes. Sin embargo, es en la respuesta humoral donde se van a sintetizar anticuerpos que ataquen a sustancias a nivel extracelular, a partir de la diferenciación de células B con ayuda de los linfocitos T colaboradores o CD4^(4,7).

A lo largo de la vida de un individuo, el sistema inmune va a ir perdiendo capacidades y funciones, de modo que puede ser más susceptible de sufrir enfermedades e infecciones. A pesar de que la edad es un factor clave para que esto ocurra, no es lo único⁽¹⁰⁾. El desarrollo de enfermedades o afecciones producidas por la estimulación excesiva o hipersensibilidad del sistema inmune puede conllevar a reacciones alérgicas o a enfermedades autoinmunes, como es el caso del lupus eritematoso sistémico o la artritis reumatoide, sin embargo, una actuación insuficiente puede generar enfermedades por inmunodepresión como el SIDA (Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida)^(5,11).

Para contribuir al desarrollo y a un funcionamiento adecuado del sistema inmune, hay que tener en cuenta algunos aspectos claves que, de lo contrario, pueden repercutir negativamente en éste. Por lo tanto, es recomendable reducir el estrés, realizar ejercicio diario, tener un sueño reparador llevar una alimentación saludable y adecuada⁽¹²⁾. Debido a ello, en esta revisión bibliográfica se ha establecido como objetivo principal hacer una intensa búsqueda de especies vegetales y moléculas naturales que pueden ser empleadas para este fin, aportando además información necesaria para realizar un adecuado consejo farmacéutico.

Métodos

Durante la redacción de la presente memoria se ha realizado una revisión narrativa en distintas bases de datos acreditadas y de carácter científico con motivo de la elaboración de una revisión bibliográfica. Entre las bases de datos consultadas se encuentran, *Medline*, *Dialnet*, *Science Direct*, *Scopus*, *Web of Science* y el catálogo de la Universidad de Sevilla *Fama*. Además, se ha utilizado *Google Académico* para la realización de búsquedas generales a fin de completar información y para obtener una visión general del tema tratado en la revisión.

Finalmente, para la elaboración de la revisión se han empleado un total de 56 referencias bibliográficas de organismos oficiales, textos electrónicos y bases de datos con publicaciones recientes, en inglés y español. De dichas referencias bibliográficas, 17 han sido extraídas de Medline, 5 de Dialnet, 5 de Science Direct, 2 de Scopus, 2 de Web of Science, 1 del catálogo Fama, y otras 17 referencias sobre organismos y páginas web oficiales. Además, se han consultado siete libros entre los que se encuentran: Farmacognosia: Fitoquímica de plantas medicinales, de J. Bruneton, *Herbs & Natural Supplements: An Evidence-based Guide*, de L. Braun y M. Cohen, Principios de Anatomía y Fisiología, de G. J. Tortora y B. Derrickson o *Review of Natural Products: the most complete source of natural product information*, de A. DerMarderosian y J. Beutler. También se han consultado páginas web oficiales como son: la Agencia Europea del Medicamento (EMA), el Centro de Investigación sobre Fitoterapia (INFITO), la Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (ESCOP) o la Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT). Por otro lado, algunas de las revistas científicas utilizadas han sido: *Phytotherapy research*, *Molecules*, *Journal of Ethnopharmacology* o *Phytomedicine*.

Para obtener la información necesaria se han empleado palabras claves: “*Adjuvants*, *Immunologic*”, “*plants*”, “*immune system*” y “*phytotherapy*”.

Resultados

Plantas que actúan sobre el sistema inmune como inmunoestimulantes

Raíz y sumidad florida de equinácea (*Echinacea purpurea* (L.) Moench.)

La equinácea es una planta de la familia *Asteraceae*, originaria del Norte de América, donde era usada por los nativos indígenas para la cicatrización de heridas por vía tópica, o bien la mascaban para los dolores de garganta o muelas⁽¹³⁾. La droga está constituida por la sumidad florida o la raíz desecada, entera o cortada⁽¹⁴⁾ y se puede encontrar comercializada formando parte de mezclas con otras plantas para tratar patologías respiratorias. Recientemente, se ha comenzado a estudiar la implicación que podría tener en impedir la entrada y posterior duplicación de su material genético del SARS-CoV-2 y que, aunque no se han demostrado evidencias, la equinácea puede llegar a ser una potente propuesta^(13,15).

Químicamente se compone de ácidos fenólicos como el ácido cafeico, clorogénico, o chicórico⁽¹⁵⁾, contiene aceite esencial, alquilamidas, saponinas y polisacáridos, además de algunos flavonoides y alcaloides^(13,16,17). Dicha composición le otorga propiedades inmunoestimulantes al potenciar el proceso de fagocitosis, la capacidad de activar a las células NK, neutrófilos y macrófagos y fomentar la liberación de otros componentes que median la respuesta inmune. Además, actúa en el sistema inmune adaptativo aumentando el número de linfocitos T^(15,18,19). Por otro lado, también tiene capacidad antiinflamatoria y antimicrobiana complementaria a su acción inmunoestimulante⁽²⁰⁾, indicándose para los primeros síntomas del resfriado común, pudiendo ser utilizada como coadyuvante al efecto de los antibióticos para prevenir complicaciones en infecciones respiratorias establecidas, o bien como preventivo al impedir la adhesión de ciertas bacterias y virus^(13,20,21).

Hay que tener en cuenta que está desaconsejado su uso en embarazadas y lactantes por falta de estudios, y tampoco es recomendable que lo usen los menores de 12 años^(15,21,22). Además, se debe descansar una semana tras 8 consecutivas de toma diaria⁽¹⁵⁾. En cuanto a posibles interacciones, la equinácea puede hacerlo con fármacos inmunosupresores, citostáticos y glucocorticoides, potenciando su efecto al ejercer su acción sobre el citocromo P450. Está contraindicado su toma junto con alcohol y fármacos que produzcan daño hepático, ya que puede potenciar el riesgo de hepatotoxicidad^(17,21,23). También puede desencadenar reacciones alérgicas de menor o mayor grado, dolores musculares, alteración del sabor y efectos gastrointestinales como náuseas, dolor abdominal o diarreas^(13,17,23).

Raíz de Ginseng (*Panax ginseng* C.A. Meyer)

El ginseng es una planta de la familia *Araliaceae* originaria de la zona asiática, concretamente de países como Corea y China, donde era conocida por ser un remedio universal, sumado a la creencia de que era una fuente de rejuvenecimiento y fortaleza^(24,25). La droga la constituye la raíz, siendo de color amarillenta, con una forma a veces antropomórfica y de apariencia frágil. En función de su preparación existen dos tipos de ginseng, el blanco y el rojo^(14,16).

Respecto a su composición, los principales son los ginsenósidos, unas saponinas triterpénicas que van a ser las responsables de gran parte de sus propiedades, debiendo estar presentes en un porcentaje mínimo de 0,4% de ginsenósidos Rg1 y Rb1, siendo Rb1, Rb2, Rc, Rd, Re, Rf y Rg1 los que se presentan mayoritariamente en la raíz^(14,16,24,25). El ginseng rojo coreano va a ser el que mayor número de saponinas presente, por lo que va a ser de mayor calidad⁽²⁴⁾.

Gracias a su actividad inmunoestimulante es capaz de aumentar el número de células NK y linfocitos T, intensifica el proceso de fagocitosis y de la producción de citocinas, por lo que estaría implicado en la inmunidad innata y específica^(25,26). Además, gracias a su actividad adaptógena podría estar indicada en cansancio, estrés, debilidad e insomnio⁽²⁵⁾.

La raíz de *P. ginseng* suele presentarse en distintas formas e incluso mezclada con otras plantas para complementar o potenciar su acción. Se puede tomar hasta 3 meses, pero tras 2 semanas con síntomas o empeoramiento se debe acudir al profesional sanitario⁽²¹⁾. Es importante tener en cuenta que la dosis recomendada es de 1 gramo al día y que no se debe superar la dosis de 2 gramos al día para evitar reacciones adversas⁽¹⁴⁾, pero aunque se sigan estas posologías hay que tener precaución en su

toma en ciertos casos, por ejemplo, no es recomendable en niños o adolescentes menores de 18 años, hipertensos o incluso aquellas personas que sufran arritmias cardíacas, ansiedad o nerviosismo⁽²⁷⁾. De igual modo tampoco se aconseja su consumo en embarazadas o en periodo de lactancia ya que no se han realizado ensayos concluyentes⁽²¹⁾.

Las diferentes especies de *Panax* pueden interactuar con distintos principios activos según algunos estudios, entre ellos la warfarina, produciendo una disminución del INR (*International Normalized Ratio*) al potenciar el metabolismo de esta con posibilidad de hemorragias, o con fenelzina produciendo dolores de cabeza, temblores y manía⁽²⁷⁾. Además, es un inductor del citocromo P3a4, por lo que puede potenciar o reducir la actividad de algunos medicamentos⁽²⁶⁾. También se ha descrito un cuadro de síntomas conocido con el nombre se “síndrome de abuso de ginseng”, el cual se caracteriza por diarreas matutinas, amenorrea, erupciones tóxicas, insomnio, intranquilidad e hipertensión, además de mastalgia y un incremento del sangrado menstrual y deseo sexual^(14,16,17,21).

Raíz de Eleuterococo (*Eleutherococcus senticosus* Rupr. y Maxim.)

El eleuterococo es una planta usada tradicionalmente como tónico perteneciente a la familia *Araliaceae*, también conocida con el nombre de ginseng siberiano por su procedencia de la zona Siberiana, concretamente de Rusia, Corea, China y Japón principalmente^(28,29). La droga vegetal la forma la raíz seca, entera, troceada o pulverizada, cuyo contenido de sus principios activos fundamentales debe de ser de 0,08% como mínimo en eleuterósido B y E^(14,30).

E. senticosus va a estar compuesto por distintos eleuterósidos en una proporción de entre 0,6 y 0,9%, estos componentes van a ser muy heterogéneos químicamente^(14,29). Estas sustancias pueden actuar potenciando su actividad inmunoestimulante al estimular la función de fagocitosis y de igual modo, también consigue aumentar el número de otros componentes del sistema inmune, como son las células T y NK^(14,18,28). Al igual que *Panax ginseng*, esta planta también tiene propiedad adaptógena, fomentando el rendimiento del cuerpo durante el ejercicio, aportando mayor cantidad de oxígeno a los músculos y permitiendo una mayor resistencia al reducir la fatiga muscular^(17,30), utilizándose en casos de astenia y cansancio, sobretudo en personas que sientan debilidad, pérdida de energía o fatiga muscular^(21,31), pero también como preventivo de resfriado y gripe ya que parece reducir los síntomas relacionados gracias al eleuterósido B1, aunque no está demostrado⁽³²⁾.

Para la toma de eleuterococo hay que tener en cuenta que no se debe tomar junto con alcohol, ya que puede potenciar el efecto de somnolencia que produce⁽³²⁾, no debe usarse en menores de 12 años⁽²¹⁾, ni en embarazadas o lactantes por falta de ensayos⁽²³⁾. Además, algunos estudios han demostrado que la toma conjunta de eleuterococo y digoxina, heparina o antiagregantes puede potenciar sus efectos o incluso disminuirlos con anticoagulantes orales por posible efecto sobre el citocromo P450^(17,21,23). Tampoco se aconseja su uso en personas alérgicas a los principios activos de la familia *Araliaceae*⁽³¹⁾, y aunque no está demostrado, se desaconseja el empleo de *E. senticosus* en personas que presentes problemas cardíacos, tales como hipertensión, arritmias, taquicardia, y en pacientes con ansiedad o insomnio^(16,30).

Respecto a los posibles efectos adversos de la administración de eleuterococo puede provocar episodios de dificultad para dormir, nerviosismo, taquicardia y dolor de cabeza^(21,31).

Raíz de Pelargonio (*Pelargonium sidoides* DC.)

El pelargonio, también conocido como geranio africano, es una planta de la familia *Geraniaceae* originaria del sur de África, que ha sido usada durante siglos por las tribus africanas como remedio para la tos y contra infecciones respiratorias⁽³³⁾. La raíz de pelargonio desecada y normalmente fragmentada va a conformar la droga vegetal, siempre que tenga una concentración superior a un 2% de pirogalol, un tipo de tanino⁽¹⁴⁾. También va a contener diversos compuestos de naturaleza fenólica como el ácido gálico o formando sulfatos o heterósidos, entre ellas se encuentran la escopoletina o la esculina, además de otras cumarinas en notable cantidad y diversidad^(14,18,33).

Esta droga es capaz de estimular al sistema inmune disminuyendo tanto el tiempo de convalecencia como la gravedad de los síntomas presentes en enfermedades del tracto respiratorio. En gran parte,

gracias a las cumarinas presentes en la raíz, se ha observado un incremento en la funcionalidad de células NK y macrófagos, estimulando además a la liberación de sustancias proinflamatorias y especies reactivas oxidantes capaces de fomentar el llamamiento de linfocitos T y B para que actúen^(17,33,34). Por otro lado, al tener también propiedad antibacteriana, antiviral y expectorante⁽³³⁾ puede usarse junto con otros preparados para la tos presente en patologías respiratorias, ya que va a facilitar la liberación del moco⁽³⁵⁾. Y en caso de resfriado común y otras patologías respiratorias puede usarse como preventivo y coadyuvante tanto en adultos como en niños^(14,21,33).

Se recomienda, en situación de embarazo o lactancia, no usarlo por falta de evidencias contrastadas^(23,27) y suspender el tratamiento en caso de que aparezcan síntomas a nivel hepático por posible toxicidad⁽²¹⁾ y no administrarlo en menores de seis años según la Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (ESCOF) y la Agencia Europea de Medicamentos (EMA), por necesidad de más estudios^(21,22). Puede desencadenar alergias cutáneas y molestias gastrointestinales de leve intensidad, aunque de manera muy poco frecuente, hemorragias nasales y de encías leves (1 persona de cada 10.000). Por otro lado, existe la posibilidad de desarrollar algunos problemas hepáticos, aunque no se ha determinado la frecuencia^(21,31). Además, es importante no tomarla en caso de alergias a los principios activos o en posibles afecciones hepáticas^(14,23).

A continuación, en la Tabla 1 se recopilan las distintas posologías y formas de administración de las anteriores drogas vegetales y algunas recomendaciones.

Tabla 1. Distintas formas de administración, dosis, posologías y recomendaciones de drogas vegetales inmunestimulantes^(14,21,27).

Droga vegetal	Forma administración	Dosis y posología	Recomendación
Raíz de <i>Echinacea purpurea</i> (L.) Moench.	A) Zumo exprimido/seco B) Cápsulas C) Extracto seco	A) 6-9 ml/día B) 2 cápsulas de 250 mg/día C) 40 mg/2 horas	- Tomar al inicio de los síntomas. - Más de 10 días con síntomas: acudir al médico.
Raíz de <i>Panax ginseng</i> C.A. Meyer	A) Extractos sólidos de ginseng blanco B) Extractos líquidos de ginseng blanco C) Polvo de raíz de ginseng blanco D) Polvo de raíz de ginseng rojo	A) 500-1250 mg/1-2 veces al día B) 19,4 ml/día C) 250-1200 mg/2-8 veces al día según la dosis D) 600 mg/3 veces al día	- No superar la dosis diaria de 2 g.
Raíz de <i>Pelargonium sidoides</i> DC.	A) Extractos secos B) Distintos extractos líquidos C) Polvo de raíz	A) Desde 90 mg a 4 g de 1-4 veces al día B) Desde 2 a 30 ml/día C) 0,75-3 g/día	- Duración máxima de toma: 3 meses. - Empeoramiento o continuación de síntomas tras 2 semanas: acudir a médico.
Raíz de <i>Eleutherococcus senticosus</i> Rupr. y Maxim.	A) Extracto líquido B) Extracto seco	A) 1,25 ml/3 al día B) 20 mg/3 al día	- Tras 1 semana con síntomas acudir al médico.

Plantas que refuerzan el sistema inmune aportando minerales y vitaminas

Anteriormente se ha mencionado la importancia de una correcta alimentación e ingesta de nutrientes básicos y elementales que permitan así un correcto funcionamiento del organismo y sus distintos sistemas, y entre ellos, el del sistema inmune. El consumo diario en la cantidad suficiente de vitaminas y minerales puede contribuir a este hecho, de lo contrario, existirían deficiencias nutricionales que fomenten la aparición de enfermedades y deficiencias en la actuación del sistema inmune. Se ha demostrado que algunas plantas van a poseer estos nutrientes y que, por lo tanto, toman un papel importante en el correcto desarrollo y funcionamiento del organismo, entre ellos el sistema inmune^(32,35,36,37).

Vitaminas A, B, C, D y E

Algunas de las vitaminas más interesantes desde el punto de vista inmunológico son las vitaminas A o retinol, B6 o piridoxina, C o ácido ascórbico, D2 o ergocalciferol y E o tocoferol y aparecen recogidas en la Tabla 2.

Tabla 2. Funciones de las vitaminas inmunomoduladoras y alimentos vegetales que las contienen^(32,35,36,37,38,39,40).

Vitaminas	Función inmunológica	Ejemplos de fuente vegetal
Vitamina A	<ul style="list-style-type: none"> - Disminución de la gravedad y recurrencia de infecciones respiratorias. - Mantenimiento de las barreras naturales del organismo, impidiendo la entrada de agentes externos. - Producción de anticuerpos y leucocitos. - Proliferación y diferenciación de linfocitos. 	<p>FRUTAS Y VERDURAS DE COLORACIONES NARANJAS, ROJAS, AMARILLAS Y VERDES POR SU COMPOSICIÓN EN BETACAROTENO (PROVITAMINA A).</p> <p>Fruto de acerola (<i>Malpighia emarginata</i>), rizo- ma de jengibre (<i>Zingiber officinale</i>), sumidad de artemisa (<i>Artemisia annua</i>), sumidad de avena (<i>Avena sativa</i>).</p>
Vitamina B ₆	<ul style="list-style-type: none"> - Activación de linfocitos T. - Estimula la fagocitosis. - Producción de anticuerpos. - Su déficit contribuye al mal funcionamiento del sistema inmune. 	<p>EN VERDURAS, FRUTA FRESCA, CEREALES Y LEGUMBRES.</p> <p>Hojas de albahaca sagrada (<i>Ocimum sanc- trum</i>), hojas de curry (<i>Murraya koenigii</i>), ajo, cebada, cúrcuma, arroz.</p>
Vitamina C	<ul style="list-style-type: none"> - Acción antivírica por producción de interferón. - Antioxidante, impide el envejecimiento del sistema inmune. - Fomenta la producción de linfocitos T. - Mantenimiento de las barreras naturales del organismo produciendo colágeno. 	<p>FRUTAS (CÍTRICOS), VERDURAS DE HOJAS VERDES Y HORTALIZAS.</p> <p>Espino albar (<i>Crataegus monogyna</i>), perejil (<i>Petroselinum crispum</i>) menta (<i>Menta x piperi- ta</i>), orégano (<i>Oryganum vulgare</i>).</p>
Vitamina D	<ul style="list-style-type: none"> - Incremento de células presentadoras de antígenos y linfocitos T. - En enfermedades autoinmunes e infecciones víricas, puede frenar o impedir su desarrollo. - Excepto las células B, el resto de las células del sistema inmune presentan receptores de la vitamina D, de ahí recientes estudios para COVID-19. - Promueve la diferenciación de monocitos en macrófagos. 	<p>ESCASO ORIGEN VEGETAL.</p> <p>Aguacate (<i>Persea americana</i>), almendras (<i>Prunus dulcis</i>) o germen de trigo (<i>Triticum spp</i>).</p>
Vitamina E	<ul style="list-style-type: none"> - Aumenta la resistencia a infecciones respiratorias. - Estimula la proliferación de IL-2 y linfocitos T. - Fomenta la actividad fagocítica alveolar. 	<p>CEREALES, LEGUMBRES Y FRUTOS SECOS.</p> <p>Cola de caballo (<i>Equisetum arvense</i>), ortiga (<i>Urtica dioica</i>), avena (<i>Avena sativa</i>), maíz (<i>Zea mays</i>) y alfalfa (<i>Medicago sativa</i>).</p>

Minerales: Zinc, Hierro, Cobre y Selenio

De igual modo, el consumo de minerales también es importante para el desarrollo óptimo del sistema inmune, por lo que en la Tabla 3 se recogen los distintos minerales destacables por su función inmunológica y en que alimentos de origen vegetal se pueden encontrar. Entre ellos, los más destacados son el zinc, hierro, cobre y selenio⁽³⁵⁾.

Tabla 3. Recopilación de funciones de minerales inmunomoduladores y alimentos vegetales que los contienen^(17,32,39,40,41,42).

Minerales	Función inmunológica	Ejemplos de fuente vegetal
Cobre	<ul style="list-style-type: none"> - Fomenta la respuesta de los macrófagos. - En exceso puede producir inmunosupresión y en déficit disminuye el número de linfocitos e IL-2, favoreciendo las infecciones. - Contribuye a la estimulación de células NK, linfocitos T y B, macrófagos y neutrófilos. - Existen estudios actuales contra COVID-19. 	FRUTOS SECOS, SEMILLAS Y LEGUMBRES FUNDAMENTALMENTE. Guayaba (<i>Psidium guajava</i>), limón (<i>Citrus limo</i>), cacao (<i>Theobroma cacao</i>) y hojas de té (<i>Camellia sinensis</i>).
Hierro	<ul style="list-style-type: none"> - Inmunosupresor si hay déficit, disminuyendo la secreción de citocinas, aumentando la oxidación y fomentando la aparición de infecciones respiratorias. - Marcador en situaciones de inflamación por aumento de ferritina. - En exceso puede fomentar la aparición de infecciones, el descenso de la fagocitosis y del número de linfocitos. 	VERDURAS DE HOJAS VERDES, CEREALES Y FRUTOS SECOS. Perejil (<i>Petroselinum crispum</i>), raíz de ginseng (<i>Panax ginseng</i>), hojas de ortiga (<i>Urtica dioica</i>), frutos de cardo mariano (<i>Silybum marianum</i>), cola de caballo (<i>Equisetum arvense</i>) y sumidades de alfalfa (<i>Medicago sativa</i>).
Selenio	<ul style="list-style-type: none"> - Interviene en el sistema inmune innato y adquirido, así como en el equilibrio redox tras la acción de los macrófagos. - Mejora la respuesta inmunitaria frente a elementos extraños. - En estados de carencia, bajan los niveles de inmunoglobulinas M y G, y se impide la actuación de neutrófilos y la síntesis de anticuerpos. 	FRUTAS, VERDURAS Y CEREALES. Ajo (<i>Allium sativum</i>), guayaba (<i>Psidium guajava</i>) y albahaca sagrada (<i>Ocimum tenuiflorum</i>), calabaza (<i>Curcubita pepo</i>) y germen de trigo (<i>Triticum spp</i>).
Zinc	<ul style="list-style-type: none"> - En deficiencias aumenta la probabilidad de infección respiratoria. - Estimula la síntesis de anticuerpos. - Incrementa el número y la función de los macrófagos. - Efecto antioxidante de especies reactivas de oxígeno liberadas por los macrófagos. - Tanto en carencia como en exceso influye negativamente en el sistema inmune. 	CEREALES, LEGUMBRES Y FRUTOS SECOS. Cola de caballo (<i>Equisetum arvense</i>), ortiga (<i>Urtica dioica</i>), avena (<i>Avena sativa</i>), maíz (<i>Zea mays</i>) y alfalfa (<i>Medicago sativa</i>).

Nuevas investigaciones sobre extractos, principios activos y plantas medicinales que refuerzan el sistema inmune ante SARS-CoV-2

Con la pandemia actual de COVID-19 que estamos siendo azotados, ha conllevado a la generación en la población de un sentimiento de angustia, ansiedad y depresión, lo cual puede derivar en alteraciones inmunológicas que den paso a un incremento del riesgo en desarrollar infecciones respiratorias con mayor probabilidad.

A raíz de esto, cada vez están surgiendo más investigaciones referentes a cómo la medicina tradicional a base de plantas y elementos vegetales pueden suponer un refuerzo inmunológico, siendo los siguientes recogidos en la Tabla 4 los más estudiados.

Tabla 4. Resumen de las distintas investigaciones de plantas, drogas y extractos de plantas frente a la pandemia de COVID-19^(43,44,45,46,47,48,49,50,51).

Drogas vegetales	Nuevas investigaciones
Rizoma de <i>Curcuma longa</i> L. (Curcumina)	Agonista natural del receptor PPAR- γ : inhibe la proliferación descontrolada de citocinas proinflamatorias. Se une a los receptores de la enzima convertidora de angiotensina-2 (ACE-2), inhibiéndolos e impidiendo la entrada del virus en las células del hospedador. Un consumo regular de <i>Piper nigrum</i> (pimienta negra) puede incrementar el tiempo de actuación de la curcumina y su biodisponibilidad.
Corteza de <i>Uncaria tomentosa</i> (Willd.) DC. (Proantocianidinas)	Las proantocianidinas impiden la salida de partículas de SARS-CoV-2 al interferir en el acoplamiento de un complejo formado entre ACE-2. Además, impide la replicación y maduración, disminuyendo alteraciones bioquímicas y moleculares.
Bulbo de <i>Allium cepa</i> L. (Polisacáridos)	Útil en los primeros síntomas al inhibir los efectos inflamatorios a nivel pulmonar. Disminuye la fibrosis pulmonar, la respuesta inflamatoria y el estrés oxidativo, mejorando así la función pulmonar y reduciendo el nivel de infección en aquellos pacientes infectados o incluso en su empleo como profiláctico.
Bulbo de <i>Allium sativum</i> L. (Ajoenos)	Impide la formación de edemas, fibrosis o infiltraciones celulares a nivel pulmonar Función inhibitoria de la replicación del virus al interferir directamente en la ACE-2.

Discusión

El sistema inmunológico, tal y como se ha descrito anteriormente, es bastante complejo ya que existe un gran número de moléculas y mecanismos implicados^(1,8). Muchas patologías están relacionadas con nuestro sistema inmunológico y son de difícil tratamiento⁽²⁾, por eso hoy día se sigue investigando intensamente para buscar moléculas que aporten soluciones a estos problemas, entre ellas las de origen natural.

Aunque existe bastante información sobre plantas y compuestos naturales que pueden reforzar el sistema inmunológico, durante la búsqueda bibliográfica se presentaron algunas limitaciones ya que en pocos casos hay una validación científica necesaria para que puedan utilizarse como medicamentos a base de plantas medicinales seguros y eficaces. Esta situación de incertidumbre científica es a consecuencia de los distintos resultados obtenidos en diferentes investigaciones, las cuales unas consiguen relacionar su composición química con su actividad farmacológica, pero en otros no es demostrable. Esto parece ser debido a la gran complejidad para determinar que compuestos contienen, así como por sus estructuras químicas o la gran posible variedad en las composiciones entre unos y otros. Por todo lo anterior, se hace necesario la estandarización de las muestras, para que al realizar los estudios pertinentes se consiga tener reproducibilidad. Por otro lado, se han encontrado resultados contradictorios en algunos casos, muchos de ellos partían de una hipótesis teórica en función de sus componentes, pero al ensayarlo no obtenían evidencias claras de su actuación. A pesar de esto, el farmacéutico como profesional sanitario debe de ser capaz de obtener una información actualizada, contrastada y no confusa, por lo que puede ser una tarea difícil debido a la complejidad y al gran número de investigaciones actualmente en curso.

Según una encuesta del Centro de investigación sobre Fitoterapia (INFITO), un 60% de los pacientes prefieren acudir a las farmacias a adquirir los productos fitoterápicos, por lo que el papel del farmacéutico es clave. Además, el Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF), está realizando campañas para fomentar un consumo seguro con la participación del farmacéutico⁽³⁵⁾. El farmacéutico como profesional sanitario tiene conocimientos suficientes en fitoterapia para realizar una dispensación informada y aportar consejos farmacéuticos en el empleo de plantas medicinales.

Además, gracias al trato cercano con el paciente puede ejercer una labor fundamental en el conocimiento y divulgación de los beneficios para la salud que poseen las plantas, eliminando aquellas concepciones erróneas de que lo natural es “inocuo”⁽⁵²⁾.

Actualmente, con la llegada de la pandemia de COVID-19, se ha incrementado mucho más el consumo de compuestos naturales como tratamientos coadyuvantes, preventivos o alternativos a otros tratamientos. Esto es debido a la búsqueda, por parte de los pacientes, de alternativas naturales para la prevención de la propia enfermedad o bien para tratar todos los achaques a consecuencia de ésta, los cuales están afectando a la población reduciendo el sueño o aumentando la ansiedad^(22,53). Estos suplementos alimenticios a base de plantas contienen micronutrientes que van a actuar modulando el sistema inmune, mejorando el transcurso de la enfermedad o reduciendo su afección^(9,15,54).

El hecho de usar drogas vegetales como estimulantes del sistema inmune ha sido estudiado y comprobado en algunos casos, pudiendo ser debido a la presencia de compuestos con actividad farmacológica, vitaminas y minerales, los cuales están relacionados con el refuerzo del sistema inmune. Por ejemplo, las vitaminas A, B, C o D y minerales como hierro, zinc, cobre y selenio constituyen una de las alternativas más utilizadas y de los temas más reclamados por los pacientes^(9,35). Sin embargo, la raíz de *Echinacea purpurea* (L.) Moench., la raíz de *Panax ginseng* C.A. Meyer, la raíz *Pelargonium sidoides* DC. o la raíz de *Eleutherococcus senticosus* Rupr. y Maxim. son las únicas plantas medicinales donde hay información completa para que puedan ser utilizadas para reforzar el sistema inmune.

Además, actualmente se ha aislado del rizoma de *Curcuma longa* L., moléculas como la curcumina⁽⁴³⁾, del bulbo de *Allium sativum* L. derivados azufrados (ajoenos)⁽⁵⁵⁾, polisacáridos del bulbo de *Allium cepa* L.⁽⁵⁶⁾ o alcaloides de la corteza de *Uncaria tomentosa* (Will.) DC.⁽⁴⁸⁾. Todos están siendo investigados como posibles moléculas con una prometedora actividad sobre el sistema inmune.

Conclusión

El sistema inmune es muy complejo y hoy día está relacionándose con patologías que hasta hace poco tenían una etiología desconocida, por eso cada vez hay más investigaciones sobre su funcionamiento. Aunque hay muchas plantas medicinales y moléculas de origen natural descritas como reguladoras del sistema inmune, sólo se ha podido demostrar clínicamente que sólo cuatro plantas poseen ensayos suficientes que avalen su indicación como inmunoestimulantes: la raíz de *Echinacea purpurea* (L.) Moench., la raíz de *Panax ginseng* C.A. Meyer, la raíz *Pelargonium sidoides* DC. y la raíz de *Eleutherococcus senticosus* Rupr. y Maxim. Por otro lado, la pandemia de COVID-19 ha provocado un mayor reclamo de medicamentos a base de plantas que consigan fortalecer al sistema inmune por lo que la investigación no cesa, compuestos como la curcumina de *Curcuma longa* L., los ajoenos de *Allium sativum* L., los polisacáridos de *Allium cepa* L. o los alcaloides de *Uncaria tomentosa* (Will.) DC. son moléculas con un interesante futuro en el proceso inmunológico. Además, es importante destacar el papel de los farmacéuticos de las oficinas de farmacia como educadores sanitarios frente aquellos bulos que han circulado por Internet, proporcionando indicaciones a los pacientes sobre medicamentos a base de plantas medicinales con una constatada seguridad, calidad y eficacia.

Bibliografía

1. Nicholson LB. The immune system. *Essays Biochem.* 2016;60:275-301. doi:10.1042/EBC20160017
2. Tortora GJ, Derrickson B. *Principios de Anatomía y Fisiología.* 13ª ed. Madrid: Panamericana; 2011.
3. Nguyen AV, Soulika AM. The dynamics of the skin's immune system. *Int J Mol Sci.* 2019;20:1-53. doi:10.3390/ijms20081811
4. Díaz Martín D, Úbeda Cantera M, López Suárez A, Álvarez de Mon Soto M. Respuesta inmune innata y sus implicaciones fisiopatológicas. *Med.* 2017;12(24):1388-97. doi:10.1016/j.med.2016.12.009
5. Kindt TJ, Goldsby RA, Osborne BA. *Inmunología de Kuby.* 6ª edición. México: McGrawHill; 2007.

6. Monserrat Sanz J, Gómez Lahoz AM, Sosa Reina MD, Prieto Martín A. Introducción al sistema inmune. Componentes celulares del sistema inmune innato. *Med.* 2017;12(24):1369-78. doi:10.1016/j.med.2016.12.006
7. Toche P. Panoramic Vision of the Inmune System. *Rev méd Clín Las Condes.* 2012;23(4):446-457. doi:10.1016/S0716-8640(12)70335-8
8. Campos-Granados CM. El sistema inmune en los mamíferos: las defensas del cuerpo. *Nutr Anim Trop.* 2014;8(1):80-93.
9. Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN). Informe del Comité Científico de la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN) sobre el papel de la nutrición en las enfermedades autoinmunes. *Revista del comité científico: AESAN;* 2010. Número 13.
10. Weyand CM, Goronzy JJ. Aging of the immune system: Mechanisms and therapeutic targets. *Ann Am Thorac Soc.* 2016;13(5):422-8. doi:10.1513/AnnalsATS.201602-095AW
11. López Plaza B, Bermejo López LM. Nutrición y trastornos del sistema inmune. *Nutr Hosp.* 2017;34(4):68-71. doi:10.20960/nh.1575
12. Vilaplana M. Nutrición y sistema inmunitario, una relación muy estrecha. *Offarm.* 2010;29(6):75-80
13. Carretero ME, Ortega T. Equináceas en aparato respiratorio. Situación actual. *Panorama Actual Med.* 2018;42(414):619-623.
14. Fitoterapia.net. Plantas medicinales [Internet]. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en: <https://www.fitoterapia.net/index.html>
15. Nagoor Meeran MF, Javed H, Sharma C, Goyal SN, Kumar S, Jha NK, et al. Can *Echinacea* be a potential candidate to target immunity, inflammation, and infection - The trinity of coronavirus disease 2019. *Heliyon.* 2021;7(2):1-13. doi:10.1016/j.heliyon.2021.e05990
16. Bruneton J. *Farmacognosia: Fitoquímica de plantas medicinales.* 2ª ed. Madrid: Acribia S.A.; 2000.
17. Castillo E, Martínez I. *Manual de fitoterapia.* 2ª ed. Barcelona: Elsevier; 2016.
18. DerMarderosian A, Beutler J. *The review of natural products: the most complete source of natural product information.* 8ª ed. Missouri: Clinical Drug Information; 2014.
19. Navarro C, Ortega T, García JA, Stübing G, Bautista J, Carretero ME et al. *Plantas medicinales y complementos de la dieta en las afecciones respiratorias.* 1ª ed. INFITO; 2005.
20. Sociedad Española de Fitoterapia (SEFIT). *Fitoterapia* [Internet]. [acceso 27 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.sefit.es/>
21. European Medicines Agency (EMA). *Monografías de medicamentos a base de plantas de la UE* [Internet]. [Consultado en abril de 2021]. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en>
22. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios. CIMA: Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS [Internet]. [acceso 14 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=detalleForm>
23. Cooperativa Científica Europea de Fitoterapia (ESCOP). *Monografías* [Internet]. [acceso 2 de junio de 2021]. Disponible en: <https://escop.com/>
24. Braun L, Cohen M. *Herbs & Natural Supplements: An Evidence-based Guide.* 3ª ed. Sydney: Elsevier; 2010.
25. Borràs, MP. Ginseng (*Panax ginseng*). *Natura Med.* 2003;21(2):76-81.
26. Shi ZY, Zeng JZ, Tsai Wong AS. Chemical structures and pharmacological profiles of ginseng saponins. *Molecules.* 2019;24(13):1-14. doi:10.3390/molecules24132443

27. Huaccho-Rojas J, Balladares A, Yanac-Tellería W, Rodríguez CL, Villar-López M. Revisión del efecto antiviral e inmunomoduladora de plantas Medicinales a propósito de la pandemia COVID-19. Arch Venez Farmacol y Ter. 2020;39(6):795-807. doi:10.5281/zenodo.4407706
28. Jin L, Schmiech M, El Gaafary M, Zhang X, Syrovets T, Simmet T. A comparative study on root and bark extracts of *Eleutherococcus senticosus* and their effects on human macrophages. Phytomedicine. 2020;68:1-10. doi:10.1016 / j.phymed.2020.153181
29. Martín AM, Ocaña JC, Marín F. Manejo del estrés moderado con una asociación de plantas medicinales adaptógenas, vitamina B6 y magnesio. Rev. fitoter. 2018;18(1):23-33.
30. Carretero, ME. Ginseng siberiano: *Eleutherococcus senticosus* (Rupr. & Maxim.) Maxim [Internet]. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2007. [acceso 22 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://botplusweb.portalfarma.com/Documentos/2007/2/16/28745.pdf>
31. Vidal Vademecum Spain. Vademecum [Internet]. [acceso 28 de abril de 2021]. Disponible en: <https://www.vademecum.es/>
32. National Institutes of Health (NIH). MedlinePlus 2021 [Internet]. [acceso 29 de abril de 2021]. Disponible en: <https://medlineplus.gov/spanish/>
33. Castaño, I. *Pelargonium sidoides*. Angelini Pharma España, 2020. [acceso 3 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://www.angelinifarmacias.es/wp-content/uploads/2020/05/Monograf%C2%A1a-Juanolcold.pdf>
34. Moyo M, Van Staden J. Medicinal properties and conservation of *Pelargonium sidoides*. DC J Ethnopharmacol. 2014;152(2):243-255. doi:10.1016 / j.jep.2014.01.009
35. Centro de Investigación sobre Fitoterapia (INFITO). Plantas medicinales [Internet]. [acceso 5 de mayo de 2021]. Disponible en: <http://www.infito.com/>
36. National Institutes of Health (NIH). Hojas de datos de suplementos de vitaminas y minerales. 2021 [Internet]. [acceso 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://ods.od.nih.gov/factsheets/list-Vitamins-Minerals/>
37. Sociedad Española de Dietética y Ciencias de la Alimentación (SEDCA). ¿Dónde está cada nutriente? 2019 [Internet]. [acceso 11 de mayo de 2021]. Disponible en: <https://nutricion.org/donde-esta-cada-nutriente/>
38. Peterson CT, Rodionov DA, Osterman AL, Peterson SN. B Vitamins and Their Role in Immune Regulation and Cancer. Nutrients. 2020;12(11):1-23. doi:10.3390 / nu12113380
39. Segurola Gurrutxaga H, Cárdenas Lagranja G, Burgos Peláez R. Nutrientes e inmunidad. Nutr Clínica En Med. 2016;10(1):1-19. doi:10.7400/NCM.2016.10.1.5034
40. Vilaplana M. Nutrición y sistema inmunitario. Farm. prof. (Internet). 2015;29(6):22-25.
41. Chevallier A. Enciclopedia de plantas medicinales. 1ª ed. Gran Bretaña: Acento; 1996.
42. Raha S, Mallick R, Basak S, Duttaroy AK. Is copper beneficial for COVID-19 patients? Med Hypotheses. 2020;142:1-3. doi:10.1016/j.mehy.2020.109814
43. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or synthetic) and nutritional agonists of PPAR-γ as candidates for cytokine storm modulation in covid-19 disease. Molecules. 2020;25(2076):1-15. doi:10,3390 / moléculas25092076
44. Gupta H, Gupta M, Bhargava S. Potential use of turmeric in COVID-19. Clin Exp Dermatol. 2020;45:902-3. doi:10.1111 / ced.14357
45. Kumar G, Kumar D, Singh NP. Therapeutic Approach against 2019-nCoV by Inhibition of ACE-2 Receptor. Drug Res. 2021;71:213-8. doi:10.1055 / a-1275-0228
46. Roshdy WH, Rashed HA, Kandeil A, Mostafa A, Moatasim Y, Kutkat O, et al. EGYVIR: An immunomodulatory herbal extract with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. PLoS One. 2020;15(11):1-19. doi:10.1371 / journal.pone.0241739

- 47.** Yepes-Perez AF, Herrera-Calderón O, Oliveros CA, Flórez-Álvarez L, Zapata-Cardona MI, Yepes L et al. The Hydroalcoholic Extract of *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) Inhibits the Infection of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2) *In Vitro*. *Evid. Based Complementary Altern. Med.* 2021; 1-11. doi:10.1155 / 2021/6679761
- 48.** Yepes-Pérez AF, Herrera-Calderon O, Quintero-Saumeth J. *Uncaria tomentosa* (cat's claw): a promising herbal medicine against SARS-CoV-2/ACE-2 junction and SARS-CoV-2 spike protein based on molecular modeling. *J Biomol Struct Dyn.* 2020; 1-17. doi:10.1080 / 07391102.2020.1837676
- 49.** Dorsch W, Ring J. Anti-inflammatory substances from onions could be an option for treatment of COVID-19-a hypothesis. *Allergo J Int.* 2020;29:284-285. doi:10.1007 / s40629-020-00146-2
- 50.** Thota SM, Balan V, Sivaramakrishnan V. Natural products as home-based prophylactic and symptom management agents in the setting of COVID-19. *Phyther Res.* 2020;34:3148-67. doi:10.1002 / ptr.6794
- 51.** García-Ishimine R, Rodríguez-Vega J, Lora-Loza M. Plantas medicinales antivirales: una revisión enfocada en el COVID-19. *Med Natur.* 2021;15(1):38-45.
- 52.** Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos (CGCOF). La fitoterapia, en manos de expertos. 2018 [Internet]. [Consultado en abril de 2021] Disponible en: <https://www.portalfarma.com/Profesionales/medicamentos/Documents/2018-Consenso-plantas-medicinales.pdf>
- 53.** Khabour OF, Hassanein SFM. Use of vitamin/zinc supplements, medicinal plants, and immune boosting drinks during COVID-19 pandemic: A pilot study from Benha city, Egypt. *Heliyon.* 2021;7(3):1-6. doi:10.1016 / j.heliyon.2021.e06538
- 54.** Babich O, Sukhikh S, Prosekov A, Asyakina L, Ivanova S. Medicinal plants to Strengthen immunity during a pandemic. *Pharmaceutics.* 2020;13:1-18. doi:10.3390 / ph13100313
- 55.** Khubber S, Hashemifesharaki R, Mohammadi M, Gharibzahedi SMT. Garlic (*Allium sativum* L.): a potential unique therapeutic food rich in organosulfur and flavonoid compounds to fight with COVID-19. *Nutr J.* 2020;19(124):20-2. doi:10.1186/s12937-020-00643-8
- 56.** Mehmood A, Khan S, Khan S, Ahmed S, Ali A, Xue M et al. In silico analysis of quranic and prophetic medicinal plants for the treatment of infectious viral diseases including corona virus. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28:3137-3151. doi:10.1016 / j.sjbs.2021.02.058