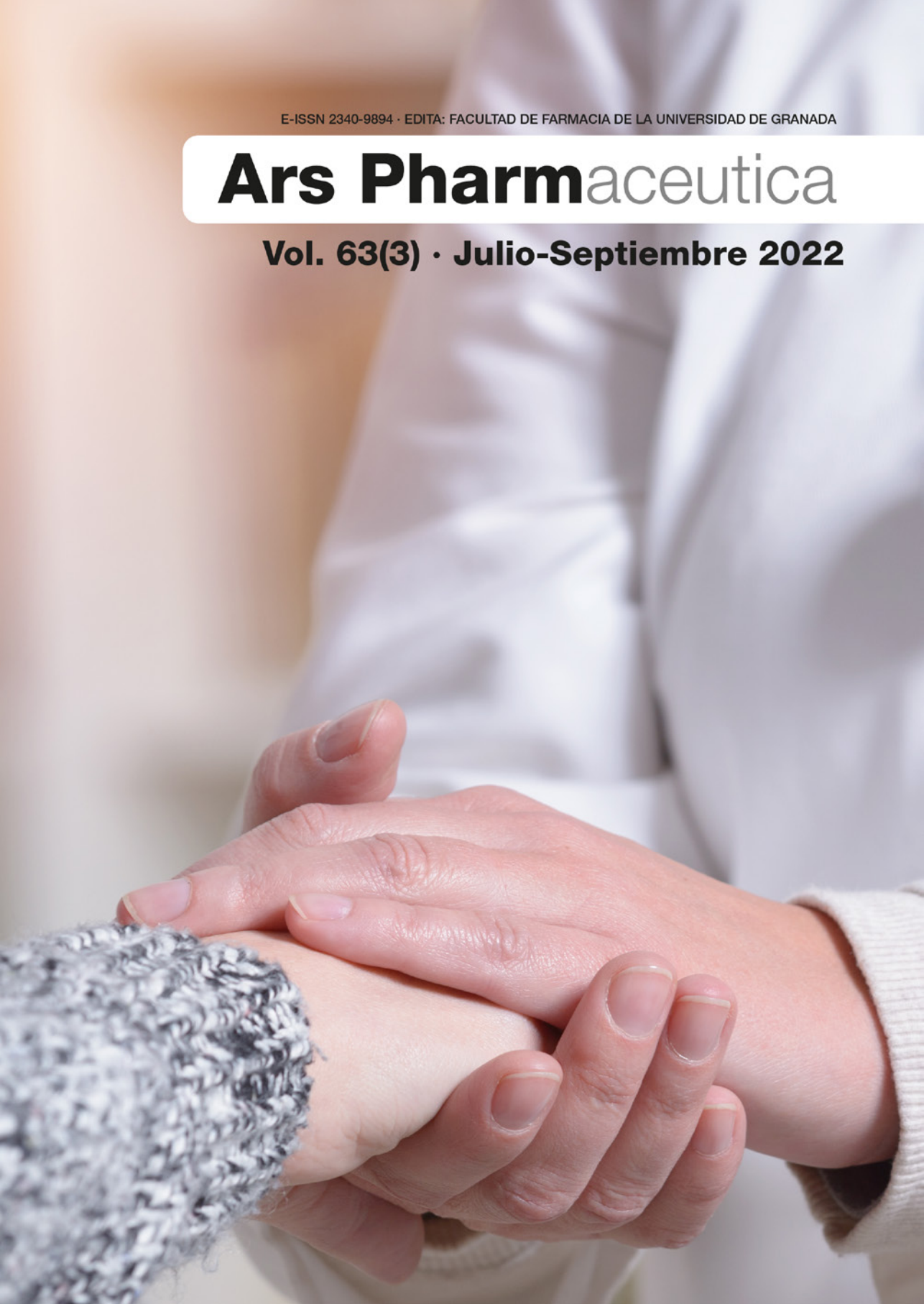


E-ISSN 2340-9894 · EDITA: FACULTAD DE FARMACIA DE LA UNIVERSIDAD DE GRANADA

Ars Pharmaceutica

Vol. 63(3) · Julio-Septiembre 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

<http://revistaseug.ugr.es/index.php/ars>

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

Artículos Originales / Original Articles

- 209-221 NILIMA THOMBRE, PAYAL JANGAM, RINKU UMARANI, NEHA KULKARNI, SANJAY KSHIR-SAGAR
Development and evaluation of Deferasirox loaded nanoparticles for the treatment of Breast cancer: evaluation *in-vitro* and cell line study
Desarrollo y evaluación de nanopartículas cargadas de Deferasirox para el tratamiento del cáncer de mama: evaluación in-vitro y estudio de línea celular
- 222-233 MARIA ISABEL VALVERDE-MERINO, MARIA JOSE ZARZUELO, MANUEL GOMEZ-GUZMAN, MARIA FERNANDEZ-RODRIGUEZ, NOELIA AMADOR-FERNANDEZ, ALBERTO URIBE-SANCHEZ, FERNANDO MARTINEZ-MARTINEZ
Un nuevo camino en la Atención Farmacéutica: la idoneidad de la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada
A new path in Pharmaceutical Care: the fitness of Objective Structured Clinical Evaluation
- 234-243 NUNO CORREIA, FRANCISCO GUARNER, GEORGINA LOGUSSO
Macrogol: Evaluación de la percepción de efectividad y calidad de vida en individuos con estreñimiento
Macrogol: Evaluation of the perception of effectiveness and quality of life in individuals with constipation
- 244-254 NANCY BURGUET-LAGO, ALLELEN CAMPAÑA-BURGUET, GRISET TOLEDO CARRABEO
Vigilancia de seguridad del inyectable en solución Heparina sódica 5000UI/mL a partir de notificaciones espontáneas
Safety surveillance of injectable in heparin sodium 5000IU/mL solution from spontaneous notifications

- 253-262 SERGIO SIFONTES-RODRÍGUEZ, CLAUDIA SISSELY CHAVIANO-MONTES DE OCA, LIANET MONZOTE-FIDALGO, SUSANA MENESES-GÓMEZ, NIURKA MOLLINEDA-DIOGO, JOSÉ ANTONIO ESCARIO GARCÍA-TREVIJANO
La anfotericina B normalmente es subdosificada en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea experimental
Amphotericin B is usually underdosed in the treatment of experimental cutaneous leishmaniasis
- 263-273 MARÍA DE LOS ANGELES GONZÁLEZ VERA, MARÍA DEL CARMEN VALCÁRCEL CABRERA, JAVIER LÓPEZ NARBONA, MARÍA DEL CARMEN SÁNCHEZ-CANTALEJO GARRIDO, JUAN PEDRO VAQUERO PRADA, ANTONIO OLRÍ DE LABRY LIMA
Effect of an intervention New Medicine Service to improve adherence in the Spanish community pharmacies: a protocol of a pragmatic randomised trial
Eficacia del Servicio de Asistencia en Nuevos Medicamentos para mejorar su adherencia en pacientes con enfermedades crónicas en farmacias comunitarias españolas: protocolo de un ensayo pragmático aleatorizado

Artículos revisión / Review Articles

- 274-293 FRANCISCO JAVIER FERREIRA ALFAYA, MARÍA JOSÉ ZARZUELO ROMERO
Pictogramas farmacéuticos: ¿una oportunidad para la Alfabetización en Salud?
Pharmaceutical Pictograms: an opportunity for Health Literacy?
- 294-305 FRANCISCO JAVIER FERREIRA ALFAYA, CARLOS FUENTES-SENISE, YASMIN CURA
Clinical and economic aspects of chondroitin sulfate in osteoarthritis management: a brief review of recent evidence
Aspectos clínicos y económicos del Sulfato de Condroitina en el manejo de la artrosis: una revisión breve de la literatura reciente

doi: 10.30827/ars.v63i3.22142

Artículos originales

Development and evaluation of Deferasirox loaded nanoparticles for the treatment of Breast cancer: evaluation *in-vitro* and cell line study

Desarrollo y evaluación de nanopartículas cargadas de Deferasirox para el tratamiento del cáncer de mama: evaluación *in-vitro* y estudio de línea celular

Nilima Thombre¹  0000-0002-8758-5130

Payal Jangam¹  0000-0002-6357-0372

Rinku Umarani²  0000-0003-2173-8322

Neha Kulkarni²  0000-0002-6996-8509

Sanjay Kshirsagar¹  0000-0002-7063-6640

¹SavitribaiPhule Pune University, Pune, Department of Pharmaceutics, MET'sInstitute of Pharmacy, Nashik 422 003, India

²Centre for Nanobioscience, Department of Science & Technology, Agharkar Research Institute, Gopal Ganesh Agarkar Road, Pune-411 004, Maharashtra, India

Correspondence

Thombre Nilima A.
nilimat_iop@bkc.met.edu

Recibido: 30.08.2021

Aceptado: 18.04.2022

Publicado: 22.06.2022

Funding

This work has not been financially funded by any funding agency

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Authorship

We, all authors hereby declare that we have approved the final manuscript and the manuscript has not been submitted in whole or in part to other journals at the same time as Ars Pharmaceutica.

Resumen

Introducción: El objetivo del presente estudio fue estudiar la eficacia potencial de la actividad antitumoral de nanopartículas cargadas con Deferasirox. En el trabajo de investigación actual, se desarrollaron y evaluaron nanopartículas cargadas con Deferasirox para estudiar su eficacia utilizando una línea celular de cáncer de mama. Las nanopartículas de Deferasirox se prepararon mediante el método de evaporación del disolvente usando Ethocel™ como polímero y Kolliphor® P 188 como surfactante. Se diseñó un diseño factorial 2^3 usando la concentración de polímero, la concentración de surfactante y rpm como variables independientes y el porcentaje de eficiencia de atrapamiento y el porcentaje de liberación de fármaco como variables dependientes. Las 9 formulaciones se prepararon y evaluaron en cuanto al tamaño de partícula, estudios espectrales, estudios térmicos, eficacia de atrapamiento de fármacos y estudios de disolución de fármacos *in-vitro*. El estudio de viabilidad celular *in-vitro* en la línea celular de cáncer de mama (MCF-7) se realizó mediante un ensayo MTT.

Resultados: Las nanopartículas desarrolladas poseen un tamaño de partícula de 428,3 nm y un PDI de 0,626. La formulación optimizada mostró una liberación máxima de fármaco de $82,62 \pm 1,04$ después de 6 h de forma controlada y una eficiencia de atrapamiento de $72,64 \pm 0,24$. Los estudios espectrales FTIR y el termograma DSC indicaron que no hubo interacción entre el fármaco y los polímeros utilizados. Por lo tanto, la formulación de nanopartículas de Deferasirox mostró actividad antitumoral contra la línea celular de cáncer de mama humano (MCF7) según el resultado del estudio de la línea celular las nanopartículas de deferasirox fueron estables y podrían ser prometedoras para la administración de fármacos a las células cancerosas.

Palabras clave: Deferasirox; Cáncer de mama; Nanopartícula; Estudio de línea celular.

Abstract

Introduction: The aim of the present study was to study the potential efficacy of antitumor activity of nanoparticles loaded with Deferasirox. In the current research work, nanoparticle loaded with Deferasirox were developed and evaluated to study its efficacy using breast cancer cell line. Nanoparticles of Deferasirox were prepared by solvent evaporation method using Ethocel™ as a polymer and Kolliphor® P 188 as a surfactant. 2^3 factorial design used with concentration of polymer, concentration of surfactant and rpm as independent variables and percentage of entrapment efficiency and percentage of drug release as dependent variables. All formulations were prepared and evaluated for particle size, spectral studies, thermal studies, drug entrapment efficiency and *in-vitro* drug dissolution studies. *In-vitro* cell viability study on breast cancer cell line (MCF-7) was performed by MTT assay. Developed nanoparticles possess the particle size 428.3 nm and PDI 0.626. Optimized formulation showed 82.62 ± 1.04 maximum drug release after 6 h in a controlled manner and entrapment efficiency 72.64 ± 0.24 . The FTIR spectral studies and DSC thermogram indicated that there was no interaction between the drug and polymers used. Thus, Deferasirox nanoparticle formulation showed the anti-tumoral activity against human breast cancer cell line (MCF7) as per outcome of cell line study. Nanoparticles of Deferasirox were stable and could be promising drug delivery for cancerous cells.

Keywords: Deferasirox; Breast cancer; Nanoparticle; Cell line study

Highlights

Nanoparticulate oral drug delivery system can be substitute to conventional dosage form Ethocel™ as a polymer and Kolliphor® P 188 can be applied to develop stable nanoparticulate formulation. Statistical technique like factorial design would be helpful in formulation optimization.

Introduction

From last two decades, application of nanoparticulate drug delivery system hiked in various areas such as pharmaceutical field, paint industry, electronics, construction, packaging industry, food technology, energy, health care systems, automotive, and defense system. As nanoparticles (NPs) possess particle size in between 1 and 100 nm has colloidal nature which enhanced their applicability in pharmaceutical field for encapsulation, absorption and dispersion of active pharmaceutical ingredient (API) in various dosage forms. NPs based Drug delivery system (DDS) can be developed with variation in their physicochemical properties by applying wide diverse materials such as lipids, polymers and inorganic constituents which helps to enhance their applications also⁽¹⁾. Most polymer based nanoparticles (PNPs) developed by precipitation, emulsification and salting-out methodologies have high solubility and permeability enabling them to be stable with slow drug release over a long period of time making these PNPs efficient nanocarriers for various anti-cancer agents⁽²⁻³⁾. Iron is an important element which plays a crucial function in the metabolism of human body⁽⁴⁾. In various diseased conditions such as transfusion hemosiderosis, genetic diseases, or hereditary haemochromatosis iron get absorbed by the body in excess than normal which leads to develop iron overload. This excess absorption of iron leads to retention in vital organs like heart, liver, pancreas which leads to failure after long time if not treated properly. Currently, the treatment for iron overload involves proper diet modification along with therapeutic agents such as Deferasirox. Thus the patients suffering from iron overload is usually suggested to administer with Deferasirox having half life between 8-12 hrs. It is also found that tumor cell growth depends on iron whereas application of chelators reduces the iron uptake which can be one of the treatments to develop conventional cancer therapies⁽⁵⁾. Deferasirox is the first oral medication approved by FDA in 2005, and European Medicines Agency (EMA) in 2006 for the treatment of chronic iron overload disorders. It is iron chelator used to treat hemosiderosis, iron overload and thalassemia. It also detected with anticancer activity against various cancer cell lines which reflects requirement of large amounts of iron to cancer cells as compared to normal cells for mediation of their quick DNA replication and proliferation. To determine effective therapeutic effects, re-formulation of DFX-loaded NPs with high solubility and bioavailability were developed. DFX has a short plasma half-life and can be deliver systemically using long courses of intravenous (IV) infusion or intramuscular (IM) injection which can be challenging also. These routes of administrations found to be difficult to attain therapeutic concentrations of drug which may require higher doses and may cause systemic toxicity. Thus use of mucoadhesive system prevent enzymatic degradation and increases the contact time with the mucosa to attain therapeutic concentration⁽⁶⁾.

Therefore, it would be beneficial to develop Deferasirox nanoparticles (DNPs) to lessen number of doses and toxicity which will facilitate to improve the therapeutic efficacy of Deferasirox and helps to reduce cancer cell growth in cancer treatment. In current research, DNPs were assessed for particle size detection, entrapment efficiency, drug release, and cell viability analysis and stability studies.

Materials and Methods

Materials

Novartis Pvt. Ltd., Mumbai, India gifted Deferasirox whereas Ethyl cellulose 7 premium (percentage of ethoxy content: 48 and viscosity 6-8cps) as Ethocel™ and Poloxamer 188 as Kolliphor® P 188 was gained as gift samples from BASF, Mumbai, India. AR grade reagents were applied throughout study.

Methods

Preparation of Nanoparticles by Emulsion Solvent Evaporation Technique:

NPs were developed using conventional solvent-displacement method. An initial screening of the main parameters that commonly have impact on NPs formation was executed as initial step of the study. The studied parameters were stirring rate, time of stirring, type and stabilizer concentration. An adequate amount of Deferasirox and Ethocel™ were liquefied in ethyl acetate of 10 mL as organic phase at 37°C with magnetic stirrer. This solution was injected into 40 mL of a solution of the surfactant during 4 min under high-speed stirring at 37°C (Ultraturrax® T25, IKA, Germany). Finally, the residual ethyl acetate was eliminated by continuous stirring for 24 hrs at 25°C. The remaining surfactant and un-encapsulated drug was then removed by ultracentrifugation at speed of 11,000 rpm for 40 min. To evaluate the outcome of process conditions, NPs were prepared at different stirring rates: 20,000, 22,000, and 24,000 rpm, with a high-speed stirrer (Ultraturrax®, T25, IKA, Germany). Drying of batches was performed in incubator at 50°C⁽⁷⁾.

Evaluation of Deferasirox Nanoparticles (DNPs):

Factorial design experiments

Factorial design of 2³ schemes was applied for existing research work including 3 factors at 2 levels and assessed for interactions among chosen variables'. Concentration of polymer Ethocel™ (X₁), surfactant concentration Kolliphor® P 188 (X₂) and rpm (X₃) at two different levels were selected as variables Table 1.

Table 1: Experimental variables of factorial design with their coded levels and actual values of Ethocel™ (mg), concentration of Kolliphor® P 188 (%) and RPM, Results of % Drug release, % Drug Entrapment Efficiency

Batch	Factor 1 Ethocel™ (mg)	Factor 2 Kolliphor® P 188 (%)	Factor 3 RPM	Response 1 % Drug Release	Response 2 % Drug Entrapment Efficiency
F1	10	0.5	20000	84.82±0.49	70.19±0.31
F2	20	0.5	20000	77.53±0.16	81.71± 0.37
F3	10	1.00	20000	84.65±0.42	67.34±0.64
F4	20	1.00	20000	78.73±0.42	88.06±0.56
F5	10	0.5	22000	87.34±0.11	65.54±0.44
F6	20	0.5	22000	84.2±0.03	77.55±0.80
F7	10	1.00	22000	85.42±0.61	69.46±0.51
F8	20	1.00	22000	81.41±0.71	74.94±0.15

The study includes matrix design with responses such as percentage of drug entrapment efficiency (DEE), percentage of drug release mentioned into Table 1. Formulation was developed and was assessed as per statistical design using Design-Expert Version 7.0.0 software (Stat-Ease Inc., Minneapolis, MN 55413, USA). Responses investigated as per effects of independent factors mathematically presented in following quadratic equation:

$$Y = \beta_0 + \beta_1 X_1 + \beta_2 X_2 + \beta_3 X_3 + \beta_{12} X_1 X_2 + \beta_{13} X_1 X_3 + \beta_{23} X_2 X_3 + \beta_{123} X_1 X_2 X_3$$

Where, β_0 is arithmetic mean response of formulation runs; β_1 , β_2 and β_3 are estimated coefficients for selected (X₁, X₂, X₃) independent factors; β_{12} , β_{13} , β_{23} and β_{123} are estimated coefficients for (X₁X₂, X₁X₃, X₂X₃ and X₁X₂X₃ resp.) interaction and Y is the dependent variable.

Selected factors varied for low to high level signify average outcome due to main effect terms (X₁, X₂ and X₃). X₁X₂X₃ are interaction terms demonstrate variation in responses on modifications of three selected factors. Degree of coefficient and mathematical outcome was considered for interpretation of effects of variables⁽⁸⁾. The optimization technique found to be more effective and economic due to its mini-

imum experimentation with less time as compared to conventional techniques for developing dosage forms⁽⁹⁾.

Acceptance of appropriate model was detected by Analysis of variance (ANOVA). Response surface curves interpreted for representation of interaction effects and main effects. Developed formulations were evaluated thrice for all experiments and outcomes were quoted as mean \pm SD where significance was detected for $p < 0.05$.

Particle Size Analysis:

Malvern Zeta sizer was applied for detection of poly- dispersity index (PDI) and average particle size (z average) of developed NPs formulation using laser dynamic light scattering technique. NPs suspension was diluted to 1/50 v/v in water for detection of particle size where $n=3$. Particle size distribution of NPs sample specifies PDI value. The presence of aggregate detected with elevated value of PDI and various particle size ranges. Thus, lower stability and homogeneity could be the outcome of elevated value of PDI⁽¹⁰⁾.

Zeta Potential:

Malvern Zeta sizer was applied for detection of zeta potential by diluting 50 times the developed NPs formulation 50 times with distilled water. The particle surface charge detects stability of NPs which was designated by zeta potential⁽¹¹⁾.

Infrared Analysis:

IR spectra of Deferasirox, Ethocel™, Deferasirox and Ethocel™ physical mixture (maintained at $40 \pm 2^\circ\text{C}/75\% \pm 5\% \text{RH}$ for 2 month) were scanned for absorbance and recorded by IRAffinity-1, Shimadzu⁽¹²⁾.

Differential Scanning Calorimetry (DSC):

DSC thermo gram of Deferasirox, Ethocel™, optimized formulation and its physical mixtures (maintained at $75\% \pm 5\% \text{RH}$ and $40 \pm 2^\circ\text{C}$ for 60 days) verified by means of Shimadzu DSC-60 calorimeter and examined 10°C per minute as heating rate with $10 - 200^\circ\text{C}$ temperature range⁽¹³⁾.

Scanning electron microscopy (SEM) study:

Surface morphology and shape of DNPs was evaluated using SEM. Metal stubs containing developed formulation with conductive gold coating along-with sputter coater loaded to instrument for capturing images⁽¹⁴⁾.

X-ray diffraction:

Deferasirox, polymer and DNPs were studied for crystallinity using XRD and recorded graph. Scanning was done up to 2 ranges between 2 and 90μ ⁽¹⁵⁾.

Percentage of yield

Developed formulations were evaluated for percentage of yield by weighing the NPs on collection and calculated as follows.

$$\text{Percentage of Yield} = \frac{\text{Total weight of nanoparticles}}{\text{Theoretical weight of drug and polymer}} \times 100$$

Drug entrapment efficiency:

Developed DNPs (equivalent to 6 mg of Deferasirox) were solubilised at 100 rpm in 100 mL of ethyl acetate at RT and subjected at 10000 rpm for centrifugation for half an hour, followed by UV Spectrophotometric evaluation of supernatant at 315 nm (Jasco, Japan)⁽¹⁶⁻¹⁷⁾.

$$\text{Drug Entrapment efficiency(\%)} = \frac{(\text{Total amount of drug loaded}) - (\text{free drug in supernatant}) \times 100}{\text{Total amount of drug loaded}}$$

In-vitro Drug Diffusion:

Simple diffusion cell apparatus was applied for detection of drug release from developed NPs using *in-vitro* method which was unwrapped at both ends. One end fixed with eggshell membrane which provided as a donor compartment. Recently prepared phosphate buffer saline having pH of 6.5 was applied as diffusion medium. Eggshell membrane was saturated near about 12 hrs in the diffusion medium. The medium was agitated by means of the magnetic stirrer followed by maintaining at 37±0.5 °C. 5 mL of sample was removed as per schedule and subjected to spectrophotometer at 245 nm⁽¹⁸⁾.

Mucoadhesive study:

Potentiality of each developed batch for mucoadhesion was detected by adapting the method. Mucosal tissues of sheep oral cavity gained from local abattoir were cut into 1cm² area followed by mounting on glass slide. About 100 NPs were spread onto the wet rinsed oral tissue specimen. Glass slide hang to one of the grooves of USP tablet disintegration test apparatus containing 400 mL phosphate buffer (pH 6.5) maintained at RT. Mounted tissue kept in upward and downward motion at 20 rpm. Immediately, the time taken for entire cleansing of NPs from the tissue surface was noted⁽¹⁹⁾.

Cell Viability Studies:

- Cell culture materials and maintenance:

National Centre for Cell Sciences, Pune, India offered human breast cancer cell line Michigan Cancer Foundation-7 (MCF-7). Minimal essential medium (MEM), trypsin phosphate versene glucose (TPVG), antibiotic antimycotic solution 100X and fetal bovine serum (FBS) were obtained from HiMedia laboratories. MEM enriched with FBS (10 %) and antibiotic antimycotic solution (1 %) was applied for maintenance of cells. Growth of cells was detected at 37 °C and 5 % of CO₂ atmosphere in tissue culture flasks.

Anti-tumoral activity using human cancer cell line

DNPs formulation, pure drug Deferasirox was screened using human breast cancer cells (MCF-7) for antitumor activity. The anti-tumoral activity is estimated using cell viability assay. The cell viability was evaluated using colorimetric based MTT assay which is as per principle that colorless tetrazolium salt MTT ([3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide]) is reduced by viable cells to purple formazan crystals. The absorbance recorded at 570 nm is direct related to cell viability.

96-well plate was applied for seeding of MCF7 cells (2 x10⁵ cells/mL) and subjected for incubation at RT in atmosphere containing 5 percentage of CO₂ for 48 h. After 48 h, medium was discarded. DNPs formulation (1 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 50 µg/mL and 100 µg/mL) was applied to cells in MEM medium (supplemented with 1 percentage of fetal bovine serum, 1 percentage of antibiotic antimycotic solution) and cells were subjected for incubation for one day. DNPs formulation was prepared in 2 % of DMSO solution (prepared in phosphate buffer saline) so that final concentration of DMSO for each treatment will be 0.2 % of DMSO. Along with DNPs formulation, cells were also treated with 0.2 % of DMSO solution alone (prepared in phosphate buffer saline) which was applied as a control. After 24 h, medium was discarded followed by phosphate buffer saline wash to the cells. All wells were charged with MTT solution (40 µg/well) and plate was subjected for incubation at RT in 5 % of CO₂ atmosphere for 4 h. After 4 h, carefully supernatant was disposed of and DMSO (200 µL) was supplied to all well to liquefy formed formazan crystals. Optical density was measured using a microtitre plate reader (Synergy HT, BioTek Instruments Inc., USA) at 570 nm. The same procedure was followed for pure drug Deferasirox (1 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 50 µg/mL and 100 µg/mL), surfactant polaxomer (1 µg/mL, 5 µg/mL, 10 µg/mL, 50 µg/mL and 100 µg/mL) for evaluating its anti-tumoral activity.

The cell viability was calculated using following formula,

Cell viability (%) = (OD test/OD control) × 100

Where OD is optical density

Data are represented as mean ± SD (standard deviation). Concentration of nanoparticles showing ≥ 90 percentage of cell viability was considered safe⁽²⁰⁻²¹⁾.

Stability Studies: Developed NPs were set aside in hermetically sealed glass containers and subjected at various temperatures such as 4°C, RT and 45 °C. API content was detected in frequency of Ist, IInd, IIIrd and IVth week (Harmonized Tripartite Guidelines 2003).

Results and Discussion

Statistical analysis

Surface responses of DoE are provided (Table 2 and Figure 1). Analysis of statistics governs number of experiments, precision and its impact on outcome of experiment that estimate response variables, conduction of trial batches to decide mainly potential model, application of obtained data to mathematical tools and generation of optimum responses by applying independent formulation variables obtained values. Factorial design, well accepted statistical experimental tool employed for current study to develop formulation by considering interactions among chosen factors. To estimate influence independent variables on properties and execution of formulation, 2³ full factorial design was employed. Polymer proportion, surfactant concentration and rpm as independent variables at two levels were assessed its influence on percentage of drug release, percentage of DEE. The responses obtained are specified in Table 1. As per outcome from trial formulations, investigated responses were fixed in the 2³ factorial design to get model equations for responses evaluated in this investigation. All models were statistically estimated by application of one-way ANOVA (p <0.05). Outcome of experiments studied were greatly influenced by selected variables detected from achievement of regression analysis and ANOVA. Percentage of drug release of DNPs (Table 1) was found in between 77.53±0.16 % to 87.34±0.11 %. As per regression analysis, significant release of API from DNPs was influenced variables applied (r²=0.8454). Main influence of polymer concentration and rpm elucidated with comparative magnitudes of regression coefficient. Response surface plot depicted drug release increases with decrease in polymer concentration and rpm (Figure 1). High percentage of polymer concentration increases drug entrapment of drug. Regression equation for percentage of drug release as follows:

$$\text{Drug release} = +87.5700 - 1.82450X_1 + 1.02500E-004 X_3 + 6.65000E-005X_1X_3$$

(r²=0.8454 F value =7.29, p<0.05, i.e. significant) As per Table 1, variables significance was detected (r²=0.9161) on DEE and varied from 65.54±0.44 to 88.06±0.56. Thus, escalation in polymer concentration and rpm increases DEE. Regression equation for DEE as follows:

$$\text{Drug Entrapment efficiency} = -8.4550 + 8.98700X_1 + 3.05500E-003X_3 - 3.68750E-004X_1X_3$$

(r²= 0.9937, F value =14.55, p<0:05, ie. significant). Optimized DNPs noticed drug release after 6 h of 82.62%±1.04, DEE of, 72.64%±0.2 with small percentage of error values of 1.04 and 0.20, respectively (Table 1). Obtained model equations' validity and application of optimization model with its description helped to evaluate percentage of error. Low percentage of error was detected which designated that full 2³ factorial design was suitable as per achieved mathematical models.

3D response surface plot represented augmentation in percentage of drug release with decrease in rpm and polymer concentration (Figure 1) whereas polymer concentration escalation hikes DEE. (Figure 1).

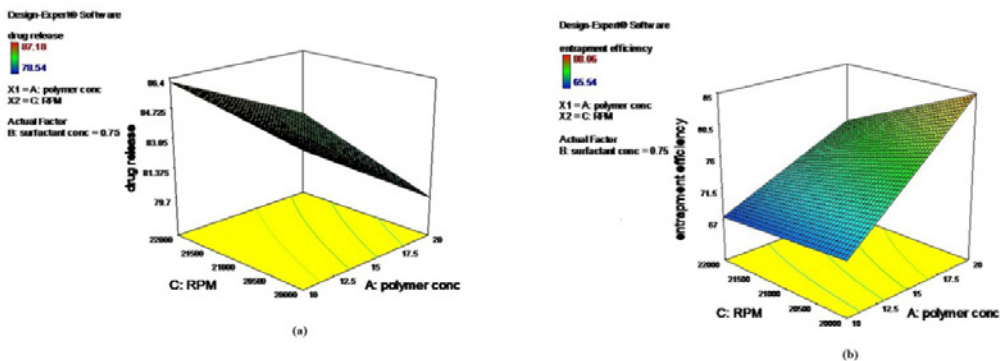


Figure 1. Response surface curve depicting the effect of factorial variables on (a) percentage of Drug release, (b) percentage of Drug entrapment efficiency

Particle size analysis

The particle size as well as PDI of formulation was evaluated. The nature of drug delivery from the formulation depends on size of NPs. Mean particle size of NPs was established to be 428.3 nm and PDI 0.626. Thus developed NPs are suitable for administration as per obtained particle size and PDI.

Zeta potential determination

Zeta potential of Deferasirox loaded Ethocel™ nanoparticles for optimized batch was determined and it was found -14.4 mV. Zeta potential of Deferasirox loaded Ethocel™ nanoparticles for optimized batch was detected with -14.4 mV which indicates moderate stability without agglomeration. Free carboxylic acid groups of Ethocel™ polymer leads to development of negative surface charge. The possible effects of surface charge may affect the *in-vivo* life span of the natural drug delivery system.

Fourier Transform Infrared (FTIR) Analysis:

IR spectrum of Deferasirox, Ethocel™ and Deferasirox + Ethocel™ physical mixture were studied. IR of Deferasirox showed peaks at 3194.12 , 3086 , 2954 cm^{-1} (N-H Stretching), 1666.50 cm^{-1} (C=O stretching), 1612 cm^{-1} (aromatic, C=C stretching). IR spectra with characteristic peaks for physical mixture of Deferasirox + Ethocel™ with neither deletion of existing peak nor addition of new peak in the spectrum indicated compatibility excipients with Deferasirox. The current study outcome revealed development of stable formulations.

Scanning electron microscopy (SEM) study:

Morphology of NPs was studied by SEM and shown in Figure 2 SEM of the optimized batch showed the smooth surface with spherical shape, may be due to optimum polymer and Kolliphor® P 188 concentration (Figure 2).

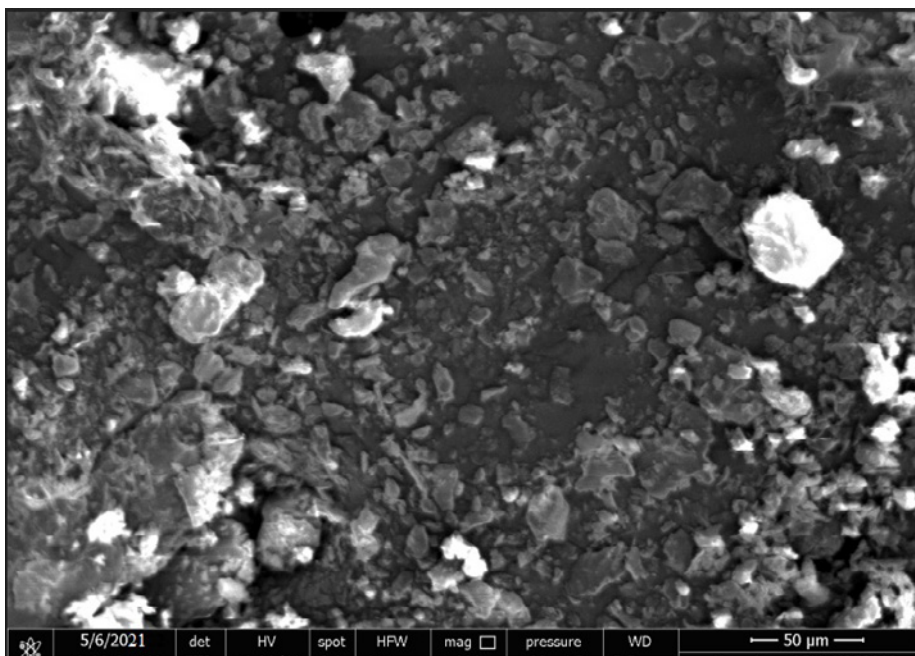


Figure 2. SEM image of Optimized formulation

Differential Scanning Colorimetry:

Deferasirox, Ethocel™ and DNPs were studied for characterization of structure, physical state and crystal characterization. Sharp endothermic peak was detected as per DSC thermo gram at 260.95°C due to liquefaction of API. Thermal transition at 227.66°C is detected with melting of Ethocel™. DSC of DNPs formulation showed thermo gram without API peak. DSC studies detected that Deferasirox was homogeneously dispersed in nanoparticles.

X-ray diffraction study

XRD spectra for Deferasirox, Ethocel™ and DNPs were studied. XRD with distinctive deep peaks was detected by Deferasirox between 20 of 10 and 14 and 17. Absence of crystalline peaks of DFX in developed NPs indicates drug dispersion in polymer at molecular level with development of its amorphous nature of formulation.

Percentage of yield:

Developed formulations were detected for percentage of yield by considering weight of NPs on drying in between 30 % and 50 %. As per the obtained percentage of yield of developed formulations, enhancement of polymer proportion slightly increased yield.

Entrapment efficiency:

The entrapment efficiency was compasses between 65.54±0.44 to 88.06±0.56. The DEE of optimized formulation was established to be 72.64±0.24%.

Drug release study:

Developed DNPs were studied for *in-vitro* drug release and presented as Figure 3. Sustained release was detected from DNPs formulated using Ethocel™ up to 6h as shown in Figure 3. The Drug release

of optimized formulation was established to be 82.62 ± 1.04 . Drug release mechanism determined by subjecting release data to various models like Korsmeyer, Higuchi, zero order and Peppas. All the formulation followed Higuchi Plot equation which indicated that NPs followed more than one type of release phenomenon and it appeared to be by Non-Fickian mechanism. (Table 2).

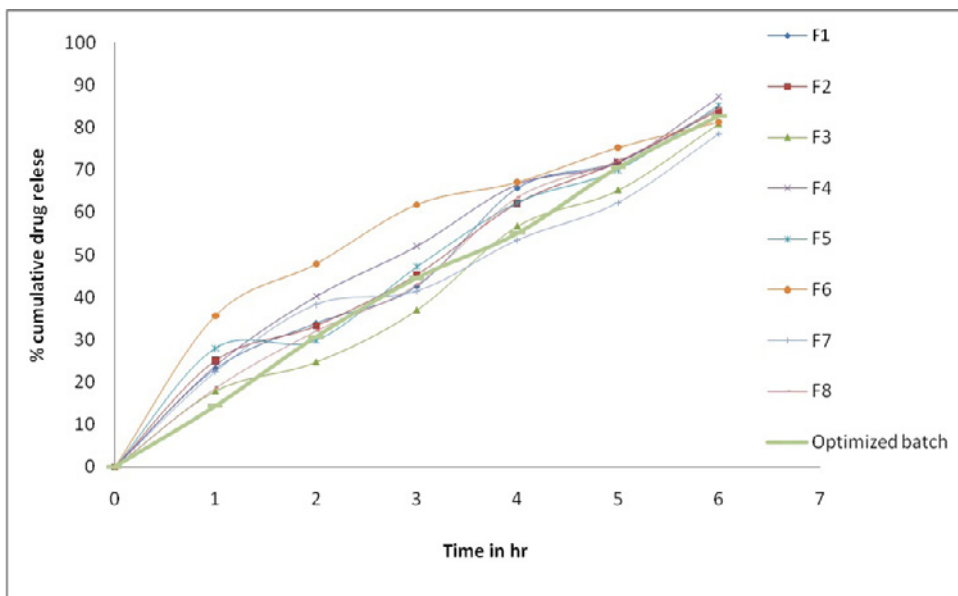


Figure 3. Graphical representation of Cumulative percentage of drug release Vs Time

Table 2: *In-vitro* release kinetic parameter of optimized DNPs formulation

Sr. No.	Models	R ² values
1	Zero order	0.970
2	First order	0.926
3	Higuchi	0.991
4	Hixon Crowell	0.975
5	Korsmeyer- Peppas	0.980

Mucoadhesion Test:

Mucoadhesion for various formulations of NPs were studied. Adherence capacity of developed NPs to mucosa at site of absorption for long duration was evaluated by mucoadhesion study. The escalation in polymer concentration increases mucoadhesion. Percentage of mucoadhesion was obtained in between 72 ± 0.361 % to 89 ± 0.489 %.

Anti-tumoral activity study:

Anti-tumoral activity of Deferasirox NPs, Deferasirox (pure drug) and corresponding Kolliphor® P 188 (surfactant) was studied using cancer cell line of human breast (MCF-7) by MTT assay. All the three pure drug, surfactant and nanoparticle formulation were studied using cancer cell line of human breast (MCF-7) by MTT assay in range of concentration from $1 \mu\text{g/mL}$ to $100 \mu\text{g/mL}$ Initially API and DNPs were studied at higher dose ($100 \mu\text{g/mL}$ to $500 \mu\text{g/mL}$) and were detected to be cytotoxic at all the doses tested. Therefore, cell viability assay was repeated using lower concentrations.

1) Cytotoxicity of NPs formulation

Cytotoxicity of NPs formulation was examined and presented in Figure 6 (a). It was examined that at higher dose concentration from 50 µg/mL up to 500 µg/mL less than 50% cells were viable. At lower Deferasirox nanoparticle formulation dose (1 µg/mL, 5 µg/mL and 10 µg/mL) ~80% cells were viable (Figure 4 (a)).

2) Cytotoxicity of drug

Cytotoxicity of drug Deferasirox treated cells are presented in Figure 4 (b). Pure drug Deferasirox treated cells also showed dose dependent cell viability. It was examined that as pure drug dose increases from 50 µg/mL up to 500 µg/mL there is decrease in cell viability. Pure drug was not toxic to breast cancer cells at lower concentration (1 µg/mL, 5 µg/mL and 10 µg/mL) (Figure 4 (b)).

3) Cytotoxicity of Kolliphor® P 188

Cytotoxicity of Kolliphor® P 188 was studied and presented in Figure 4 (c). Kolliphor® P 188 is safe to use as a surfactant and can be added in formulation which is detected as per obtained results. It showed non-toxic effect on MCF7 cells at all the tested concentrations (1 µg/mL to 100 µg/mL). Results of cell viability assay concluded that pure drug Deferasirox and Deferasirox nanoparticle formulation showed anti-tumoral activity at tested concentration from 50 µg/mL up to 500 µg/mL. Kolliphor® P 188 showed higher cell viability indicating suitability of Kolliphor® P 188 as surfactant (Figure 4(c)).

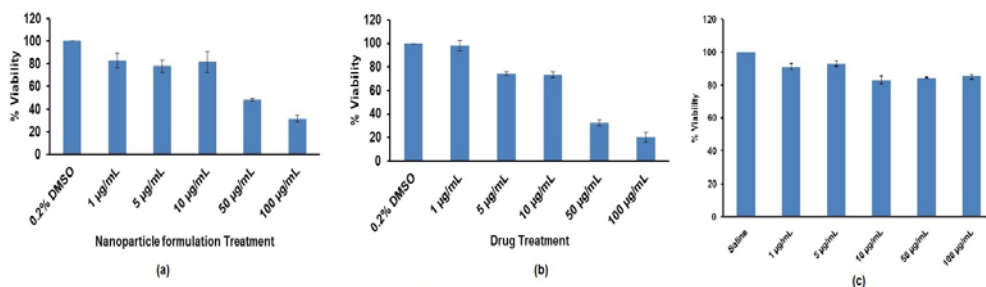


Figure 4. Graphical representation of Cytotoxicity of (a) Deferasirox loaded nanoparticles; (b) Deferasirox; (c) Kolliphor® P 188

Stability Studies:

Short term accelerated stability study was executed at 40±2 °C and 75±5 % RH for 3 months and the outcomes are mentioned in Table 3. After conducting short term accelerated stability study at 40±2 °C and 75 ±5 % RH for 3 months, the optimized nanoparticle formulation was tested for DEE and drug release. After performing evaluation of optimized nanoparticle formulation, % drug release and DEE of formulation was established to be 70.68±0.002 and 79.57±0.54 respectively indicating developed NPs formulation was stable for the storage period. (Table 3) (Harmonized Tripartite Guidelines 2003)

Table 3: Stability study of optimized DNPs formulation

Parameter	Initial (0 day)	40±2 °C/75 ±5 % RH
% Drug Entrapment efficiency	72.64±0.24	70.68±0.002
% Drug release	82.62±1.04	79.57±0.54

Conclusion

As per result, it can be concluded that from the cell viability assay Deferasirox and Deferasirox nanoparticle formulation showed anti-tumoral activity at tested concentration from 50 µg/mL up to 500 µg/mL whereas Kolliphor® P 188 showed higher cell viability indicating suitability of Kolliphor® P 188 as surfactant. Thus, results verified that nanoparticles loaded with Deferasirox are promising agents for targeted drug delivery in breast cancer and great potential in delivery of Deferasirox to the targeted region as an alternative to the conventional dosage form.

Acknowledgment

Authors are thankful to Novartis Ltd, Mumbai, India, for gifting sample of Deferasirox. The authors are also pleased to Centre for Nanobioscience, Department of Science & Technology, Agharkar Research Institute, Gopal Ganesh Agarkar Road, Pune-411 004, Maharashtra, India for providing Cell line facility to conduct this work. Authors are also grateful to Trustees, Bhujbal Knowledge City, MET's Institute of Pharmacy, Adgaon, Nasik, Maharashtra, India, for providing the necessary facilities to carry out this work.

References

1. Jaison J, Ahmed B, Yen S, Alain D, Michael K D. Review on nanoparticles and nanostructured materials: History, Sources, Toxicity And Regulations. *Beilstein J Nanotechnol.* 2018; 9: 1050-1074. Doi:10.3762/bjnano.9.98.
2. Liyanage PY, Hettiarachchi SD, Zhou Y, Ouhtit A, Seven ES, Oztan CY, Celik E, Leblanc RM. Nanoparticle-mediated targeted drug delivery for breast cancer Treatment. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer.* 2019; 1871(2): 419-433. Doi:10.1016/j.bbcan.2019.04.006
3. Thombre NA, Gide PS. Floating-bioadhesive gastroretentive Caesalpinia pulcherrima-based beads of amoxicillin trihydrate for Helicobacter pylori eradication. *Drug Delivery.* 2016;23(2):405-419. Doi: 10.3109/10717544.2014.916766.
4. Srai S, Bomford A, McArdle HJ. Iron transport across cell membranes: molecular understanding of duodenal and placental iron uptake. *Best Practice & Research Clinical Haematology.* 2002;15(2):243-259. Doi:10.1016/s1521-6926(02)90003-4
5. Kontoghiorghes J, Pattichi K, Hadjigavriel M, Kolnagou A. Transfusional iron overload and chelation therapy with deferoxamine and deferiprone (L1). *Transfusion science.*2000; 23 (3): 211-223. Doi:10.1016/S0955-3886(00)00089-8
6. Rahdar A, Hajinezhad MR, Sargazi S, Barani M, Bilal M, Kyzas GZ. Deferasirox-loaded pluronic nanomicelles: Synthesis, characterization, in vitro and in vivo studies. *J Mol Liq.* 2021;323:114605. Doi:10.1016/j.molliq.2020.114605.
7. Dora CP, Singh SK, Kumar S, Datusalia, AK, Aakash D. Development and characterization of nanoparticles of glibenclamide by solvent displacement method. *Acta Pol Pharm.* 2010; 67 (3): 283-90.
8. Bolton S, Bon C. *Pharmaceutical statistics: practical and clinical applications.* 5th edn. Factorial Designs, Informa Healthcare, London, New York; 2010.p 222-239.
9. Singh B, Kapil R, Nandi M, Ahuja N. Developing oral drug delivery systems using formulation by design: vital precepts, retrospect and prospects. *Expert Opin Drug Deliv.* 2011;8(10):1341-1360. Doi:10.1517/17425247.2011.605120
10. Sharma D, Maheshwari D, Philip G, Rana R, Bhatia S et al. Formulation and Optimization of Polymeric Nanoparticles for Intranasal Delivery of Lorazepam Using Box-Behnken Design: *In-vitro* and *In Vivo* Evaluation. *BioMed Research International.* 2014; 1-14 . Doi: 10.1155/2014/156010

11. Fedele L, Colla L, Bobbo S, Agresti F. Experimental stability analysis of different water-based nano-fluids. *Nanoscale Research Letters*. 2011; 6(300):1-8 . Doi: 10.1186/1556-276X-6-300
12. Khatamifar M. et al. Preparation of Deferasirox in nano-scale by ultrasonic irradiation and optimization the amount and reaction time parameters. *Int J Nano Dimens*. 2015; 6 (4): 363-369.
13. Tadwee I, Shahi SR, Thube MW, et al. Spray dried nasal mucoadhesive microspheres of carbamazepine: preparation and *in-vitro/ex-vivo* evaluation. *Int J Sci Publ Res Pharm*. 2011; 2(1): 23–32.
14. Jain N, Gulat N, Kumar D, Nagaich U. Microspheres: Mucoadhesion based controlled drug delivery system. *RGUHS J Pharm Sci*. 2012; 2(3): 28-40.
15. Mahajan HS, Gattani SG. Nasal administration of ondansetron using a novel microspheres delivery system Part II: ex vivo and in vivo. *Pharm Dev Technol*. 2010;15(6): 653–657. Doi:10.3109/10837450903479970
16. Khan R, Prajapati SK, Singh G. Formulation and evaluation of mucoadhesive microspheres of flurbiprofen. *Pharmacol Online*. 2010;3: 659–70.
17. Taghavi F, Gholizadeh M, Saljooghi A. Deferasirox loaded on fumed silica nanoparticles used in cancer treatment. *New J Chem*. 2016; 40: 2696-2703. Doi:10.1039/C5NJ02790J
18. Cerchiara T, Luppi B, Chidichimo G, Bigucci F, Zecchi V. Chitosan and poly (methyl vinyl ether co maleic anhydride) microparticles as nasal sustained delivery system. *Eur J Pharm Biopharm* .2005; 61(3): 195–200. Doi:10.1016/j.ejpb.2005.05.005
19. Mushtaque M, Maria S, Dehghan MH, Zaheer Z, Khan S, Khan FA. Effects of solvents: Preparation and characterization of sustained release intranasal microspheres of rizatriptan benzoate. *Journal of Innovations in Pharmaceutical and Biological Sciences*. 2014;1: 68-71
20. Hassan F, Mohammed G, El-Hiti G, Alshanon A, Yousif E. Cytotoxic effects of tamoxifen in breast cancer cells. *J Unexplored Med Data* 2018;3:3. Doi:10.20517/2572-8180.2017.25
21. Thulasi G, Anusha D, Chellathai D. A Comparative Study on Viability of MCF-7 Human Breast Cancer Cell Lines Using Piperine and Tamoxifen – An *In-vitro* Study with A Novel Mishmash. *Biomed Pharmacol J*. 2018;11(4): 1955-1959. Doi:10.13005/bpj/1568

doi: 10.30827/ars.v63i3.24104

Artículos originales

Un nuevo camino en la Atención Farmacéutica: la idoneidad de la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada

A new path in Pharmaceutical Care: the fitness of Objective Structured Clinical Evaluation

Maria Isabel Valverde-Merino¹  0000-0001-8875-1551

Maria Jose Zarzuelo¹  0000-0001-8635-8094

Manuel Gomez-Guzman²  0000-0003-2452-9286

Maria Fernandez-Rodriguez¹

Noelia Amador-Fernandez¹

Alberto Uribe-Sanchez¹

Fernando Martinez-Martinez¹  0000-0001-8247-1751

¹Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Sección de Farmacia Asistencial, Social y Legal, Granada, España.

²Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacología, Granada, España.

Correspondencia

Maria Jose Zarzuelo
mjzarzuelo@ugr.es

Recibido: 07.03.2022

Aceptado: 18.04.2022

Publicado: 22.06.2022

Financiación

Este trabajo fue financiado por la Unidad de Calidad, Innovación y Prospectiva de la Universidad de Granada, como Proyecto de Innovación Docente Avanzado número 153, dentro de la convocatoria del Plan FIDO 2018-2020, siendo Coordinador FMM y MJZR, MIVM, NAF, MFR, AU, MGG miembros del equipo participante.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECO) es una de las herramientas más novedosas y con mejores resultados en la evaluación de competencias clínicas. Su uso en Farmacia constituye una oportunidad para innovar y mejorar el proceso de enseñanza-aprendizaje.

Método: el proceso de implementación se estructuró en dos etapas: 1) Fase de preparación, que incluyó el diseño teórico de la prueba ECO con tres componentes clave (Comité Organizador, Mapa de Competencias y Tabla de Especificaciones y Selección de Casos y Diseño de Estaciones) y la planificación práctica con el montaje de la prueba; 2) Fase de ejecución y evaluación de resultados.

Resultados: el estudio piloto se desarrolló en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, España en el curso 2018-2019, y participaron 33 estudiantes de AF de Grado y 14 estudiantes de Máster en AF. Se evaluaron cinco competencias: Clínica, Técnica, Servicios Farmacéuticos Asistenciales, Comunicación y Actividades Educativas, distribuidas en cinco estaciones, tres de paciente simulado estandarizado y dos estaciones escritas. Se identificaron los recursos materiales, humanos y económicos necesarios, se elaboraron los documentos de cada estación y se seleccionaron y entrenaron los participantes.

Conclusiones: la prueba ECO es una herramienta útil e idónea para evaluar las competencias específicas de Atención Farmacéutica. El procedimiento descrito y los elementos clave identificados facilitan la implantación de este tipo de pruebas innovadoras en Farmacia.

Palabras clave: Docencia universitaria en Farmacia; Educación basada en competencias; Evaluación Clínica Objetiva Estructurada ECO; Atención Farmacéutica; Innovación docente.

Abstract

Introduction: Objective Structured Clinical Evaluation (OSCE) is a novel and best-performing tool in the evaluation of clinical competencies. Its use in Pharmacy represents an opportunity to innovate and improve the teaching-learning process.

Method: The implementation process was structured in two stages: 1) Preparation phase, which included the theoretical design and practical planning of the OSCE test with three key components (Organizing Committee, Map of Competencies and Table of Specifications and Selection of Cases and Design of Stations) and the practical planning with the assembly of the test; 2) Phase of execution and evaluation of results.

Results: The pilot study was carried out at the School of Pharmacy (University of Granada, Spain) in the 2018-2019 academic year, and 33 undergraduate students and 14 Master students participated. Five competencies were evaluated: Clinical, Technical, Pharmaceutical Services, Communication and Educational activities, delivered in five stations, three with simulated standardized patients and two written stations. Material, human and economic resources were identified. The necessary material, human and economic resources were identified, the documents for each station were prepared and the participants were selected and trained.

Conclusions: OSCE is a suitable and great tool for evaluating the specific competencies of Pharmaceutical Care. The procedure and key elements identified facilitate the implementation of this type of innovative tests in Pharmacy.

Keywords: Education Pharmacy; Competency-Based Education; Objective Structured Clinical Examination; Pharmaceutical Care; Educational Innovation.

Puntos clave

- La Atención Farmacéutica es una práctica clínica y asistencial que requiere una formación y evaluación intensiva en la Universidad, en la que el estudiante adquiera un papel activo en su proceso de enseñanza-aprendizaje.
- El presente trabajo describe en detalle el desarrollo de una herramienta novedosa, la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE), como complemento adecuado para la enseñanza de Atención Farmacéutica y que permite evaluar si los estudiantes alcanzan las competencias asistenciales que precisan para su desarrollo profesional.
- La Evaluación Clínica Objetiva Estructurada es un tipo de evaluación necesario y novedoso en Farmacia, con beneficios destacables para los estudiantes, el profesorado y la propia facultad que lo implanta.

Introducción

El desarrollo profesional de la Farmacia está cambiando hacia un enfoque asistencial, exigiendo cada vez más una formación universitaria en competencias que permita el adecuado ejercicio laboral. La Atención Farmacéutica (AF) engloba todas las actividades que realiza el farmacéutico orientadas al paciente con el objetivo de conseguir el máximo beneficio posible en su salud⁽¹⁾. La prestación de Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales⁽²⁾ implica la necesidad de adquirir nuevos conocimientos y habilidades indispensables para su práctica, que deben ser transmitidos desde los primeros pasos de la formación de los futuros farmacéuticos. Así, las competencias de AF están incluidas dentro del mapa de competencias propuesto por diferentes sociedades y organizaciones profesionales⁽³⁾.

La educación superior universitaria necesita adaptarse sin demora a esta demanda, formando profesionales capacitados para desarrollar su trabajo de una manera efectiva y real⁽⁴⁾. Sin embargo, la implantación de estos programas de educación basado en competencias no es sencilla y para que se lleve a cabo con éxito debe realizarse de manera coordinada y estructurada⁽⁵⁾.

El análisis de necesidades académicas y profesionales refleja que es preciso modificar el enfoque de los docentes y estudiantes universitarios, asignando una mayor importancia a la metodología práctica como complemento irremplazable a la formación teórica⁽⁶⁾. Esta forma de educación dista del modelo tradicional en la que los alumnos únicamente actúan como receptores de información, para pasar a un modelo combinado donde los estudiantes se sitúan como participantes activos y creativos en su aprendizaje y evaluación⁽⁷⁾. La formación impartida no puede limitarse a asegurar unos conocimientos teóricos óptimos para la realización de un trabajo, sino que deben ser entrenadas las actitudes y habilidades necesarias para su desempeño, comprendiendo todo ello las competencias de cada materia⁽⁸⁾.

Este enfoque requiere modificar el modelo clásico de evaluación e innovar en los métodos e instrumentos evaluativos para que el estudiante participe activamente en su proceso de evaluación⁽⁹⁾. Lo que interesa al evaluar una materia es conocer cómo se va a comportar un estudiante cuando desarrolle su actividad profesional. La pirámide de Miller descrita en 1990⁽¹⁰⁾, define cuatro niveles de evaluación (saber, saber cómo, demostrar cómo y hacer), de manera que cuanto más alto sea el nivel alcanzado mayor similitud habrá con el comportamiento profesional real. Entre los diferentes métodos de evaluación⁽¹¹⁾, la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada (ECOE) es una de las herramientas más novedosas y con mejores resultados en la evaluación de competencias clínicas⁽¹²⁾.

La prueba ECOE fue descrita por Harden en 1975 como alternativa a los métodos clásicos de evaluación clínica⁽¹³⁾. Se trata de un tipo de examen donde se combinan diferentes instrumentos evaluativos que abarcan los tres primeros niveles de la pirámide de Miller. Se desarrolla a lo largo de varias estaciones situadas en circuito o rueda en las que se simulan situaciones clínicas habituales, de manera que posibilita acercar la evaluación de la formación a la práctica real a la que tenga que enfrentarse los alumnos en su futuro profesional. La observación de la resolución de cada estación permite al evaluador aproximarse a una imagen bastante fiable de las competencias adquiridas, asignando una calificación en función de diferentes criterios y ponderaciones específicas⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

El objetivo de este estudio fue realizar el diseño, puesta en práctica y pilotaje de una prueba ECOE para evaluar las competencias de AF adquiridas por los estudiantes de Farmacia (en adelante, ECOE en AF).

Métodos

El estudio se estructuró en dos fases secuenciales, de acuerdo con la cronología y actividades realizadas (Figura 1). Durante todo el proceso de implantación, se siguieron las pautas recomendadas en la bibliografía⁽¹²⁻¹⁷⁾.

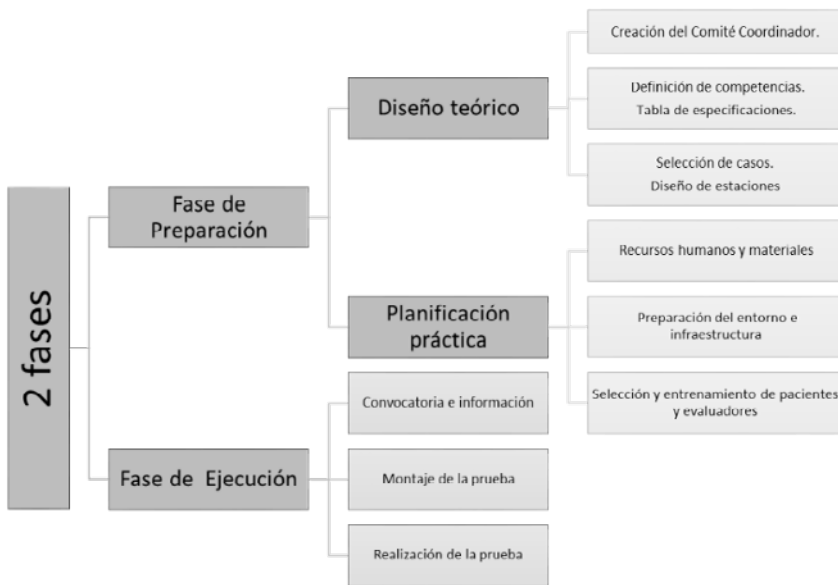


Figura 1. Fases del diseño de la prueba Evaluación Clínica Objetiva Estructurada en Atención Farmacéutica.

1. Fase de preparación: que comprende a su vez dos etapas:

1.1. Diseño teórico de la Prueba ECOE:

Se identificaron tres componentes clave para el diseño de la ECOE, que se adaptaron a las características concretas de la docencia en Farmacia y AF.

- Comité Coordinador de la prueba:

Se constituyó un Comité Coordinador como órgano responsable de la prueba ECOE. Sus funciones principales fueron: diseñar el mapa de competencias, elaborar la tabla de especificaciones, planear las situaciones clínicas y sus criterios, seleccionar los casos e instrumentos evaluativos y acordar la toma de decisiones sobre el desarrollo de la prueba. Los miembros del Comité se distribuyeron en equipos y responsables de cada estación.

- Mapa de competencias y Tabla de especificaciones

Se consensaron y definieron las competencias básicas de AF, desagregándolas en componentes competenciales y ponderando su relevancia en porcentaje. Posteriormente se seleccionaron las competencias que iban a ser evaluadas en el ECOE.

Se construyó la tabla de especificaciones, como documento básico de trabajo, donde se relacionaron las áreas a evaluar con los componentes competenciales evaluados y su ponderación. Las competen-

cias fueron distribuidas de manera que cada componente competencial era evaluado por varios casos y cada estación evaluaba varias competencias.

- Selección de casos y diseño de estaciones

Los casos constituyeron el contenido de la ECOE y debían reflejar situaciones clínicas habituales, respetando criterios de prevalencia, relevancia, globalidad, amplitud de componentes, factibilidad y facilidad de evaluación. Los casos se materializaron en las estaciones, que podían ser dinámicas (o de paciente estandarizado) y estáticas (o escritas).

1.2. Planificación práctica de la Prueba ECOE:

Durante esta segunda etapa, los miembros del Comité, mediante reuniones periódicas presenciales, llevaron a cabo las siguientes actividades:

Elaboración, revisión y archivo de la documentación de cada estación (ficha de estación, situación de partida, checklist evaluativo, guion de paciente-evaluador y material de apoyo).

Preparación de las estaciones, escenificación y entorno de cada servicio evaluado.

Listado, valoración y adquisición de recursos materiales, humanos y económicos.

Selección y entrenamiento de pacientes y evaluadores.

Organización de sesiones de promoción, información y formación de los estudiantes acerca de la nueva metodología ECOE propuesta.

2. Fase de ejecución:

Esta fase incluyó la convocatoria a estudiantes, el montaje de la prueba y su celebración, así como la recogida posterior. Las estaciones se dispusieron en un circuito en rueda, de manera que varios alumnos pudieran realizar las estaciones de manera simultánea en un tiempo limitado.

Al finalizar la prueba, se recogieron los listados de verificación puntuados por los evaluadores de cada estación y se registraron y analizaron los datos en Excel®. Se diseñó un cuestionario de opinión ad hoc con 18 ítems puntuados mediante una escala Likert de 5 puntos, siendo 1 la valoración más negativa posible (deficiente o muy poco) y 5 la valoración más positiva posible (excelente o mucho).

Ámbito de realización

El estudio piloto se desarrolló durante el curso académico 2018/2019, en la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada, España.

Población de estudio y participantes

La población de estudio fueron estudiantes de grado de la asignatura de AF y estudiantes de Máster de AF que aceptaron voluntariamente participar en el pilotaje. Todos los estudiantes fueron informados en dos sesiones previas acerca de las características de la prueba y las implicaciones de su participación.

En el piloto participaron profesores y colaboradores en la docencia de AF, cuyas funciones y actividades se distribuyeron en equipos, actuando como coordinadores y evaluadores de la Prueba. Asimismo, se contó con actrices que representaron el papel de paciente simulado en tres estaciones.

Aspectos éticos

Este estudio fue aprobado como Proyecto de Innovación Docente Avanzado del Área de Calidad, Innovación y Unidad de Prospectiva de la Universidad de Granada, España dentro de la convocatoria del Plan FIDO 2018-2020, siendo FMM Coordinador y MIVM, MJZ, MGG, MFR, NAF y AU miembros del equipo participante.

Resultados

Diseño teórico de la prueba ECOE en AF

Se constituyó el Comité Coordinador de la Prueba compuesto por 12 expertos en la materia de AF, liderados por un Coordinador general. El Comité celebró 6 reuniones periódicas mensuales en 6 meses, en las que se definieron sus funciones y se distribuyeron sus miembros en equipos de estación. Todas las reuniones fueron dirigidas por un responsable y se levantó acta de cada una de ellas. El Comité mantuvo una comunicación fluida a través de email.

Se consensuaron y ponderaron 7 competencias específicas de AF, de las cuales 5 de ellas se evaluaron en la ECOE diseñada: Clínicas, Técnicas, Servicios Farmacéuticos Asistenciales, Habilidades de comunicación y Actividades educativas y preventivas (Tabla 1).

Tabla 1. Competencias definidas y evaluadas en Atención Farmacéutica.

Competencias AF (definidas)	Ponderación	Competencias AF (evaluadas)	Ponderación
1. Farmacia Asistencial	10%	---	---
2. Competencias clínicas básicas en AF	20%	1. Competencias clínicas	25%
3. Competencias técnicas básicas en AF	15%	2. Competencias técnicas	20%
4. Servicios Farmacéuticos Asistenciales	30%	3. Servicios Farmacéuticos Asistenciales	30%
5. Comunicación y colaboración en AF	15%	4. Comunicación farmacéutico-paciente	20%
6. Desarrollo profesional en AF	5%	---	---
7. Actividades educativas preventivas	5%	5. Actividades educativas y preventivas	5%
TOTAL	100%	TOTAL	100%

AF: Atención Farmacéutica

El Comité Coordinador construyó la tabla de especificaciones en la que se relacionaron las estaciones, los instrumentos evaluativos y los componentes competenciales. Las 5 estaciones se correspondieron a Servicios Farmacéuticos Asistenciales o actividades de farmacia comunitaria: Dispensación, Indicación Farmacéutica, Seguimiento Farmacoterapéutico, Adherencia y Análisis de registros de dispensaciones. Los instrumentos evaluativos utilizados fueron 3 pacientes simulados estandarizados (interacción del estudiante con el paciente) y 2 de evaluación escrita (documento y preguntas para completar). Cada estación evaluó 2-3 competencias, de forma que la puntuación total fue 100%.

Para la selección de casos, se plantearon diferentes situaciones clínicas y profesionales habituales que cumplieran los criterios definidos, y posteriormente cada equipo de estación fue el encargado de desarrollar el caso, diseñar la estación completa y elaborar la documentación. Con el fin de evitar el efecto copia entre estudiantes de diferente rueda, se elaboraron 3 variantes de cada uno de los casos.

Planificación práctica de la prueba ECOE en AF

El desarrollo práctico de la prueba supuso la utilización de una gran cantidad de recursos materiales, humanos y económicos, así como la organización de la documentación, espacio y tiempo disponible. (Figura 2).

Se dispuso el entorno de la prueba en una galería de la Facultad de Farmacia, diferenciando el espacio entre estaciones mediante paneles. Cada estación fue escenificada como una Farmacia Comunitaria,

en la zona de mostrador (2 estaciones) o en la zona de atención personalizada (3 estaciones). Los materiales utilizados estuvieron relacionados con cartelería y papelería, y simulación del escenario (mobiliario, cajas de medicamentos etc.). Los recursos económicos y el coste asociado al diseño, montaje y puesta en marcha fueron divididos en varias partidas según se refirieron a gastos relacionados con compras y materiales, participación de colaboradores, evaluadores y actrices, y otros gastos de gestión y coordinación.

Respecto a recursos humanos, se contó con la participación de 3 actrices entrenadas, 5 evaluadores y 3 coordinadores generales. Las actrices interpretaron el papel de paciente en las estaciones dinámicas, a partir de los guiones previamente elaborados. Los evaluadores fueron instruidos en su papel como observadores, no pudiendo interactuar con el estudiante. Ambos, actrices y evaluadores, fueron entrenados por los responsables de cada estación en dos sesiones presenciales.



Figura 2. Planificación práctica de la prueba ECOE y recursos necesarios.

Montaje y ejecución de la prueba ECOE en AF (piloto)

La ECOE diseñada estuvo compuesta por 5 estaciones basadas en casos clínicos prácticos, de las cuales 3 fueron estaciones dinámicas y 2 estaciones estáticas, situadas alternativamente en forma de circuito o rueda (Figura 3). Todos los participantes, tanto estudiantes como evaluadores, estuvieron correctamente identificados mediante etiquetas identificativas. Los estudiantes contaron con la información de la situación de partida y otros documentos de apoyo para su consulta dentro de la estación. Los evaluadores dispusieron de una lista de verificación con diferentes ítems ponderados donde marcaron la puntuación obtenida por cada estudiante.

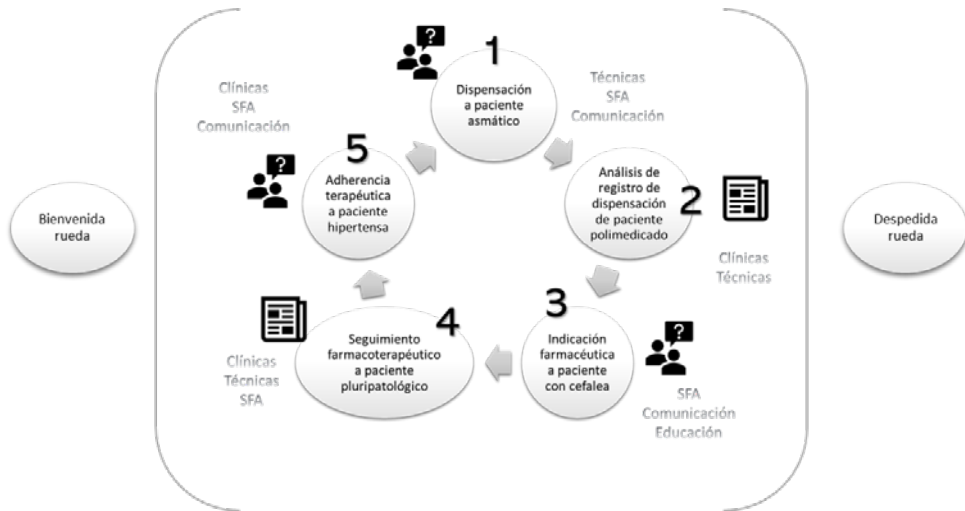


Figura 3. Representación esquemática de la Evaluación Clínica Objetiva Estructurada en Atención Farmacéutica diseñada y montada. SFA: Servicios Farmacéuticos Asistenciales

El piloto se llevó a cabo con 33 estudiantes de Grado y 14 estudiantes de Máster durante dos días consecutivos en junio de 2019. Cada grupo de 5 estudiantes fue recibido por el coordinador en un área de bienvenida en la cual se les recordó las condiciones y los tiempos establecidos. Por cada estación, los estudiantes contaron con 2 minutos para la lectura de la situación de partida y 8 minutos para el desarrollo dentro de la estación. Los avisos de cambio de estación y tiempos se realizaron mediante un sistema de megafonía y timbre. Cada rueda de la ECOE permitió evaluar a 5 estudiantes a la vez, por lo que la duración de la prueba para cada estudiante fue de 50 minutos, manteniendo un descanso de 10 minutos entre las ruedas. Se realizaron diez ruedas, distribuidas en horario de mañana y tarde, con una duración total de 10 horas para evaluar a 47 estudiantes. Al finalizar la prueba, los estudiantes pasaron a un área de despedida donde completaron de manera anónima el cuestionario de opinión.

Discusión y conclusiones

La actual educación superior está experimentando un movimiento hacia la formación integral, cuya finalidad es formar y evaluar en competencias⁽¹⁸⁾, y para ello debe contarse con herramientas que permitan la resolución práctica simulada lo más semejante posible a la experiencia real. Las actividades asistenciales de la práctica profesional farmacéutica requieren la aplicación de nuevos métodos de docencia y evaluación ajustados a esta realidad.

La utilización de la ECOE en disciplinas sanitarias ha supuesto un avance en la evaluación universitaria de grado y posgrado. Sin embargo, mientras que médicos⁽¹⁹⁻²⁰⁾ y enfermeros⁽²¹⁻²²⁾, ven con relativa naturalidad esta evaluación al finalizar sus periodos universitarios o especializados, su implantación en Farmacia aún dista de ser una práctica normalizada en nuestro país. Aunque a nivel internacional se han dado pasos importantes en las últimas décadas, el panorama español muestra ciertas diferencias con otros países⁽²³⁾, por lo que es destacable la condición innovadora de esta propuesta en el ámbito de los estudios universitarios españoles de Farmacia. Además, la utilización de la prueba ECOE en AF viene sustentada por tres aspectos:

Primero, por la doble necesidad detectada tanto en la profesión como en el entorno universitario de una docencia y evaluación de competencias clínicas y asistenciales⁽²⁴⁾. Así, se evidencia que éste debe

ser el siguiente paso en la evolución educativa y asistencial, y que ambas deben caminar conjunta y complementariamente.

En segundo lugar, la fundamentación normativa afirma este cambio de orientación en las competencias farmacéuticas. En la Orden CIN/2137/2008, de 3 de julio⁽²⁵⁾, se definen las competencias que los estudiantes del Grado de Farmacia deben adquirir, entre otras “llevar a cabo las actividades de farmacia clínica y social, siguiendo el ciclo de atención farmacéutica” y “desarrollar habilidades de comunicación e información, tanto orales como escritas, para tratar con pacientes”. Además, dentro de los planes de estudios de Graduado en Farmacia, la asignatura de AF está incluida en mayor o menor extensión o categoría académica⁽²⁶⁾. El grupo de trabajo Foro de AF en Farmacia Comunitaria en 2017 publicó un documento de consenso “Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica” donde aparece la ECOE como método de evaluación de sus contenidos⁽²⁷⁾.

Por último, está apoyado por el fundamento psicopedagógico de este tipo de metodología. La ECOE proporciona un contexto de aprendizaje donde se proponen actividades de evaluación que ayudan al estudiante a pensar y experimentar por sí mismo cómo actuaría para la resolución de la situación clínica planteada. Se fomenta la autonomía al tener que tomar decisiones propias, la búsqueda de conocimientos para lograr sus objetivos y el enfrentamiento ante dificultades⁽²⁸⁾. Además, existe un papel claramente relacional en la ECOE, especialmente manifiesto en aquellas estaciones con interacción con paciente simulado⁽²⁹⁾. A través de los casos clínicos, promueve el desarrollo de habilidades de comunicación personales y sociales y permiten la evaluación de comportamientos aprendidos con la práctica y la experiencia.

Sin duda, la implantación de la ECOE supone un desafío para toda la comunidad universitaria, que debe adaptar su forma de trabajar y evaluar a la nueva metodología. De manera concordante a otros estudios⁽³⁰⁻³²⁾, este estudio piloto muestra que la utilidad esperada de esta herramienta evaluativa y su potencial se pone de manifiesto en los beneficios observados en cada uno de los agentes implicados.

Por un lado, a los estudiantes les permite demostrar los conocimientos, habilidades y actitudes adquiridas de manera práctica y experimental, haciendo de la ECOE una opción muy atractiva y positiva de cara a su preparación para el mundo profesional⁽³³⁾.

En la ECOE, el rol del evaluador también cambia, dejando de ser un calificador numérico para actuar como observador de comportamientos, lo que le permite evaluar si los conocimientos impartidos son comprendidos, retenidos y aplicados por los estudiantes. Además, permite identificar fortalezas y áreas de mejora en la docencia, actuando como auto-evaluación periódica de la enseñanza de cada curso académico⁽¹⁸⁾. En este sentido, este piloto ha mostrado que el aprendizaje de Servicios Farmacéuticos Asistenciales ha sido positivamente valorado, mientras que debe profundizarse en otras actividades como los análisis de documentación escrita y la educación sanitaria al paciente. Por ello, la prueba ECOE supone un beneficio para el profesorado de la asignatura y sirve como motivación para alcanzar nuevos retos docentes.

La ECOE es un reto y una oportunidad para la propia facultad que lo implanta. Por un lado, le permite determinar si dentro del plan docente general los conocimientos enseñados son útiles y cercanos a la práctica profesional y los estudiantes están listos para salir al entorno laboral, respondiendo al diálogo comenzado entre universidad-profesión. Por otro lado, constituye una mejora de los métodos de evaluación existentes, mostrando que la evaluación práctica en competencias mejora el aprendizaje de los alumnos y la evaluación de la enseñanza por parte del profesorado⁽³⁴⁻³⁵⁾.

Finalmente, la ECOE diseñada y pilotada puede servir de modelo e impulso para su aplicación en otras áreas o asignaturas, por otros equipos o departamentos, o bien liderado por el Decanato para su implantación como prueba final del Grado en Farmacia.

Agradecimientos

A la Facultad de Farmacia por apoyar este proyecto, al coordinador de innovación docente de la Facultad de Medicina de Granada y a todos miembros del Comité Coordinador y participantes en el desarrollo de la Prueba ECOE en AF por su disponibilidad y trabajo en este estudio.

Bibliografía

1. Faus MJ, Amariles P, Martínez-Martínez, F. Atención Farmacéutica. Servicios farmacéuticos orientados al Paciente. 2ª ed. Granada: Fleming y Técnica Avican; 2022.
2. Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. Servicios profesionales farmacéuticos asistenciales: definición y clasificación. Panorama Actual del Medicamento. 2016; 40(395): 709-711.
3. International Pharmaceutical Federation - FIP Education Initiatives. A Global Competency Framework for Services Provided by Pharmacy Workforce; 2012 [acceso 2 de marzo de 2022] Disponible en: https://www.fip.org/files/fip/PharmacyEducation/GbCF_v1.pdf
4. Martínez-Clares P, Martínez-Juárez M, Muñoz-Cantero J. Formación basada en competencias en educación sanitaria: aproximaciones a enfoques y modelos de competencia. RELIEVE - Revista Electrónica De Investigación Y Evaluación Educativa. 2008; 14(2):1-23. Doi: 10.7203/relieve.14.2.419.
5. Koster A, Schalekamp T, Meijerman I. Implementation of Competency-Based Pharmacy Education (CBPE). Pharmacy. 2017; 5(4):10. Doi: 10.3390/pharmacy5010010.
6. Salinas J. Innovación docente y uso de las TIC en la enseñanza universitaria. Revista de Universidad y Sociedad del Conocimiento (RUSC). 2004;1:1-16. Doi: 10.7238/rusc.v1i1.228.
7. Montes de Oca Recio N, Machado Ramírez EF. Estrategias docentes y métodos de enseñanza-aprendizaje en la Educación Superior. Humanidades Médicas. 2011;11(3):475-488. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/hmc/v11n3/hmc05311.pdf>
8. Raiyn J. The role of visual learning in improving students' high-order thinking skills. Journal of Education and Practice. 2016;7(24):115-121.
9. Fernández March A. La evaluación orientada al aprendizaje en un modelo de formación por competencias en la educación universitaria. REDU. Revista De Docencia Universitaria. 2011; 8(1):11. Doi: 10.4995/redu.2010.6216.
10. Miller G. The assessment of clinical skills/competence/performance. Academic Medicine. 1990; 65(9):S63-7. Doi: 10.1097/00001888-199009000-000450.
11. van der Vleuten C, Schuwirth L. Assessing professional competence: from methods to programmes. Medical Education. 2005; 39(3):309-317. Doi: 10.1111/j.1365-2929.2005.02094.x.
12. Khan K, Ramachandran S, Gaunt K, Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part I: An historical and theoretical perspective. Medical Teacher. 2013; 35(9):e1437-e1446. Doi: 10.3109/0142159x.2013.818634.
13. Harden R, Gleeson F. Assessment of clinical competence using an objective structured clinical examination (OSCE). Medical Education. 1979; 13(1):39-54. Doi: 10.1111/j.1365-2923.1979.tb00918.x.
14. Serdio Romero E. ECOE: Evaluación Clínica Objetiva Estructurada. I. Competencias y su evaluación. Medicina de Familia (And). 2002; 1:49-52.
15. Serdio Romero E. ECOE: Evaluación Clínica Objetiva Estructurada. II. Diseño de una ECOE. Medicina de Familia (And). 2002; 2:127-132.
16. Serdio Romero E. ECOE: Evaluación Clínica Objetiva Estructurada. III. Montaje y desarrollo de una ECOE. Medicina de Familia (And). 2002; 4:277-281.

- 17.** Khan K, Gaunt K, Ramachandran S, Pushkar P. The Objective Structured Clinical Examination (OSCE): AMEE Guide No. 81. Part II: Organisation & Administration. *Medical Teacher*. 2013; 35(9):e1447-e1463. Doi: 10.3109/0142159x.2013.818635.
- 18.** Croft H, Gilligan C, Rasiah R, Levett-Jones T, Schneider J. Current Trends and Opportunities for Competency Assessment in Pharmacy Education—A Literature Review. *Pharmacy*. 2019; 7(2):67. Doi: 10.3390/pharmacy7020067.
- 19.** García-Puig J, Vara-Pinedo F, Vargas-Núñez J. Implantación del Examen Clínico Objetivo y Estructurado en la Facultad de Medicina de la Universidad Autónoma de Madrid. *Educación Médica*. 2018; 19(3):178-187. Doi: 10.1016/j.edumed.2017.01.003
- 20.** Ramos J, Martínez-Mayoral M, Sánchez-Ferrer F, et al. Análisis de la prueba de evaluación clínica objetiva estructurada (ECOE) de sexto curso en la Facultad de Medicina de la Universidad Miguel Hernández de Elche. *Educación Médica*. 2019; 20:29-36. Doi: 10.1016/j.edumed.2017.07.020.
- 21.** Aronowitz T, Aronowitz S, Mardin-Small J, Kim B. Using Objective Structured Clinical Examination (OSCE) as Education in Advanced Practice Registered Nursing Education. *Journal Of Professional Nursing*. 2017; 33(2):119-125. Doi: 10.1016/j.profnurs.2016.06.003.
- 22.** Bdair I, Abuzaineh H, Burqan H. Advantages and Disadvantages of the Objective Structured Clinical Examination OSCE in Nursing Education: A Literature Review. *International Journal Of Trend In Scientific Research And Development*. 2019; 3(2): 270-274. Doi: 10.31142/ijtsrd20269.
- 23.** Zarzuelo MJ, Valverde-Merino MI, Fernández-Rodríguez M, et al. Results of Development and Application of an Objective Structured Clinical Examination: A Pioneering Experience in Pharmaceutical Care. *Indian Journal of Pharmaceutical Education and Research*. 2021; 55(2):621-628.
- 24.** Corbo M, Patel J, Abdel Tawab R, Davies J. Evaluating clinical skills of undergraduate pharmacy students using objective structured clinical examinations (OSCEs). *Pharmacy Education*. 2006; 6(1):53-58. Doi: 10.1080/15602210500528372
- 25.** ORDEN CIN/2137/2008, de 3 de julio, por la que se establecen los requisitos para la verificación de los títulos universitarios oficiales que habiliten para el ejercicio de la profesión de Farmacéutico. *Boletín Oficial del Estado*. 2008.
- 26.** Universidad de Granada. Plan de Ordenación Docente 2019-2020 de la Facultad de Farmacia de Granada. Disponible en: <https://farmacia.ugr.es/pod/2020/>
- 27.** Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria. 2017. Propuesta de contenidos específicos en Atención Farmacéutica. Madrid: Consejo General de Colegios de Farmacéuticos.
- 28.** Sánchez Cañizares SM, Santos Roldán L, Fuentes García FJ, Núñez Tabales JM. Enseñanza-Aprendizaje por competencias en la Educación Superior. La construcción de casos de Empresa. *Educación XX1*. 2015; 18(1):237-258. doi: 10.5944/educXX1.18.1.12319.
- 29.** Austin Z, Gregory P, Tabak D. Simulated Patients vs. Standardized Patients in Objective Structured Clinical Examinations. *American Journal Of Pharmaceutical Education*. 2006; 70(5):119. Doi: 10.5688/aj7005119.
- 30.** Andrés Trejo-Mejía J, Blee-Sánchez G, Peña-Balderas J. Elaboración de estaciones para el examen clínico objetivo estructurado (ECOE). *Investigación En Educación Médica*. 2014; 3(9):56-59. Doi: 10.1016/s2007-5057(14)72725-5.
- 31.** Kristina S, Wijoyo Y. Assessment of Pharmacy Students' Clinical Skills using Objective Structured Clinical Examination (OSCE): A Literature Review. *Systematic Reviews In Pharmacy*. 2018; 10(1):55-60. Doi: 10.5530/srp.2019.1.9.
- 32.** Curtis S, Smith K, Taylor J. Implementation of objective structured clinical examinations (OSCEs) in a doctor of pharmacy program. *Currents In Pharmacy Teaching And Learning*. 2019;11(8):832-837. Doi: 10.1016/j.cptl.2019.04.011.

- 33.** Rodríguez Gómez G, Ibarra Saiz MS, Cubero Ibáñez J. Competencias básicas relacionadas con la evaluación. Un estudio sobre la percepción de los estudiantes universitarios. *Educación XX1*. 2018; 21(1):181-208, Doi: 10.5944/educXX1.20184.
- 34.** Gleason B, Peeters M, Resman-Targoff B, et al. An Active-Learning Strategies Primer for Achieving Ability-Based Educational Outcomes. *American Journal Of Pharmaceutical Education*. 2011; 75(9):186. Doi: 10.5688/ajpe759186.
- 35.** Pedersen K, Moeller M, Paltved C, et al. Students' Learning Experiences from Didactic Teaching Sessions Including Patient Case Examples as Either Text or Video: A Qualitative Study. *Academic Psychiatry*. 2017; 42(5):622-629. Doi: 10.1007/s40596-017-0814-1.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v63i3.24409

Artículos originales

Macrogol: Evaluación de la percepción de efectividad y calidad de vida en individuos con estreñimiento

Macrogol: Evaluation of the perception of effectiveness and quality of life in individuals with constipation

Nuno Correia¹  0000-0001-7501-8684

Francisco Guarner²  0000-0002-4051-0836

Georgina Logusso³  0000-0003-0336-6983

¹Sanofi, Lisboa, Portugal.

²Consultor de Gastroenterología, Barcelona, Spain.

³Sanofi, Barcelona, Spain.

Correspondencia

Nuno Correia
nuno.correia@sanofi.com

Recibido: 06.04.2022

Aceptado: 11.05.2022

Publicado: 22.06.2022

Financiación

Este trabajo ha sido financiado por Sanofi España.

Conflicto de intereses

NC y GL son empleados de Sanofi y pueden tener acciones u opciones sobre acciones. FG ha recibido subvenciones o ayudas a la investigación de Abbvie, Takeda, AB-Biotics, y honorarios por servicios de consulta prestados a Danone, Biocodex, Sanofi, Actial, Menarini.

La redacción médica fue realizada por Javier Moran de Food consulting y fue financiada por Sanofi España.

Resumen

Introducción: El estreñimiento tiene una prevalencia del 14-30% en España, su causa es multifactorial y afecta negativamente al bienestar y a la calidad de vida de las personas. Entre los tratamientos para el estreñimiento funcional se encuentran los laxantes osmóticos como Macrogol 4000. El grado de satisfacción con los laxantes es proporcional a la efectividad y mejora de la calidad de vida percibidas.

Método: se realizó una encuesta en farmacias españolas a 100 consumidores que adquirirían Macrogol 4000 como producto sanitario, con objeto de tratar los síntomas del estreñimiento. Se midieron los cambios en la calidad de vida y la percepción subjetiva de la efectividad a los 4, 8 y 14 días de tratamiento empleando la metodología CATI, basada en encuestas telefónicas.

Resultados: Tras 14 días de consumo se observó una reducción significativa ($p<0,05$) del malestar físico y psicosocial. Las respuestas a los cuestionarios de percepción de efectividad mejoraron a partir del octavo día. Aumentó el acuerdo con las percepciones subjetivas de alivio del estreñimiento (81%-97%), de bienestar (90%-96%) y mejora de las sensaciones físicas (77%-97%). Al final del estudio, el 95% de los sujetos estaba satisfecho o muy satisfecho con el tratamiento elegido.

Conclusiones: El uso del producto sanitario Macrogol 4000 durante 14 días mejora el malestar físico y psicosocial al mismo tiempo que se produce un incremento de la percepción de su efectividad en individuos con estreñimiento funcional.

Palabras clave: estreñimiento; calidad de vida; macrogol; encuestas de percepción de efectividad.

Abstract

Introduction: Constipation has a prevalence of 14-30% in Spain, its cause is multifactorial and negatively affects people's well-being and quality of life. Treatments for functional constipation include osmotic laxatives such as Macrogol 4000. The degree of satisfaction with laxatives is proportional to the perceived effectiveness and improvement in quality of life.

Method: a survey was conducted in Spanish pharmacies among 100 consumers who purchased Macrogol 4000 as a medical device, in order to treat the symptoms of constipation. Changes in quality of life and subjective perception of effectiveness were measured after 4, 8 and 14 days of treatment using CATI methodology, based on telephone surveys.

Results: After 14 days of consumption, a significant reduction ($p<0.05$) in physical and psychosocial discomfort was observed. Responses on the effectiveness perception questionnaires improved after day 8. The number of responses expressing agreement with subjective perceptions of relief from constipation (81%-97%), of well-being (90%-96%) and of improved physical sensations (77%-97%) increased. At the end of the study, 95% of participants were satisfied or very satisfied with the chosen treatment.

Conclusions: The use of Macrogol 4000 for 14 days improves physical and psychosocial discomfort at the same time as there is an increase in the perception of its effectiveness in individuals with functional constipation.

Keywords: constipation; quality of life; macrogol; effectiveness perception surveys

Puntos clave

Es elevada la frecuencia de síntomas de estreñimiento en la población general. El impacto del estreñimiento en la calidad de vida es evidente y está establecido que los individuos dan tanta importancia a los factores mentales y emocionales como a los físicos. La intervención farmacéutica es fundamental para los individuos con estreñimiento. El tratamiento con Macrogol 4000 durante 14 días en individuos con estreñimiento logró mejorar significativamente el malestar físico y psicosocial y aumentó la satisfacción general y percepción de efectividad de la intervención. Los profesionales farmacéuticos podrán realizar una intervención con base científica al recomendar un producto sanitario para aquellos individuos que refieran síntomas de estreñimiento funcional y se acerquen a la oficina de farmacia en busca de consejo, como primera línea de atención.

Introducción

El estreñimiento tiene una prevalencia del 14-30% en España⁽¹⁾, de causa multifactorial y afecta negativamente la calidad de vida. Habitualmente ocurre durante un período limitado de tiempo, afectando principalmente a mujeres y adultos mayores⁽²⁾. Se caracteriza por escasa frecuencia de las deposiciones, elevado esfuerzo defecatorio y sensación de evacuación incompleta.

El objetivo del tratamiento es aumentar el número de deposiciones, sin esfuerzo, dolor o distensión abdominal asociada. El tratamiento farmacológico se indica cuando no es suficiente modificar la dieta y estilo de vida⁽⁴⁾. Los laxantes se clasifican en cinco grupos: formadores de masa, osmóticos, emolientes y lubricantes, procinéticos y secretores. El laxante recomendado como opción de tratamiento en personas con estreñimiento crónico, calificado según el Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation Working Group (GRADE) es el Macrogol que pertenece al grupo de laxantes osmóticos⁽⁵⁻⁷⁾. El Macrogol actúa generando un gradiente osmótico en el intestino favoreciendo la secreción luminal de fluidos y consecuentemente la hidratación y aumento de volumen de las heces favoreciendo la peristalsis⁽³⁾.

Para este estudio se ha seleccionado Macrogol 4000 (DulcoSoft®) comercializado en España como producto sanitario recomendado para tratamiento sintomático del estreñimiento y el reblandecimiento de las heces duras.

Una revisión sistemática de 10 ensayos clínicos en adultos concluyó que el impacto del estreñimiento en la calidad de vida es significativo y comparable con el efecto de otras enfermedades crónicas comunes y, por tanto, la utilización de un tratamiento adecuado puede mejorar la calidad de vida de un gran número de pacientes⁽⁸⁾. Las herramientas utilizadas en los estudios clínicos para medir la calidad de vida son cuestionarios o encuestas⁽⁹⁾.

La encuesta es un instrumento de investigación científica siendo una técnica de recogida de datos a través de la interrogación para obtener de manera sistemática medidas de las variables de una investigación previamente diseñada. Involucra diferentes técnicas: el diseño de la muestra y del cuestionario, establecimiento de índices y escalas, entrevista, codificación, organización y seguimiento del trabajo de campo, preparación de los datos, técnicas de análisis, software de registro y análisis y presentación de resultados. Las encuestas permiten alcanzar un alto grado de validez externa y obtener información referida a hechos o acontecimientos de naturaleza objetiva como subjetiva, convirtiéndose en herramientas recomendadas en el ámbito clínico y científico para la medición de la calidad de vida asociada a determinadas condiciones de salud^(4,5).

Métodos

Se aplicó la metodología CATI basada en la entrevista telefónica para evaluar la evolución, de determinadas variables de malestar físico y psicosocial que se pueden presentar durante el estreñimiento y afectar la calidad de vida. Además, se evaluó la percepción subjetiva de la efectividad del Macrogol 4000 y la preferencia acerca de los tratamientos utilizados con anterioridad.

Durante los 14 días de estudio los participantes anotaban la fecha, hora y dosis de la toma del producto. Transcurridas 24 horas, registraban presencia o no de efecto.

Diseño del estudio y población

Se trata de una encuesta a 100 consumidores de laxantes que evaluó cambios en determinados hábitos relacionados con la calidad de vida de individuos con estreñimiento funcional tras el tratamiento con Macroglol 4000.

Se administraron cuestionarios antes de iniciar el tratamiento y transcurridos 4, 8 y 14 días desde el inicio de este.

Se incluyeron individuos de ambos sexos, mayores de 18 años con síntomas de estreñimiento al momento de la adquisición de macroglol en la Farmacia Comunitaria. Además, debían confirmar deposiciones de Tipo 1 o 2 según la Escala de Bristol de clasificación de las heces y la presencia de al menos dos de las siguientes 5 opciones: 1) Menos de tres deposiciones espontáneas completas a la semana, o alguno de los siguientes en al menos en una de cada cuatro deposiciones 2) Esfuerzo excesivo, 3) Sensación de obstrucción o bloqueo anorrectal, 4) Maniobras manuales para facilitar la defecación, 5) Sensación de evacuación incompleta, que son los criterios de Roma IV para diagnosticar estreñimiento funcional. Se excluyeron mujeres embarazadas, lactantes y quienes no podían completar las evaluaciones.

Se invitaron individuos de todas las Comunidades Autónomas.

VARIABLES DE EVALUACIÓN

Los datos de las variables principales y secundarias se recogieron a través de encuestas telefónicas utilizando la metodología CATI.

La variable principal fue el cambio en los hábitos relacionados con la calidad de vida a los 14 días del tratamiento. Para medir esta variable se utilizaron dos cuestionarios con respuestas múltiples. En el primero, se evaluaba el malestar físico y el participante debía elegir entre las respuestas “todo el tiempo”, “La mayoría del tiempo”, “a veces”, “Raras veces” y “Nunca”, al ser preguntado por la frecuencia de los siguientes eventos durante las últimas dos semanas: 1) Siente alguna molestia física, 2) Siente la necesidad de evacuar, pero tiene dificultades para hacerlo, 3) Se ha sentido avergonzado al estar con otras personas, 4) Ha estado comiendo cada vez menos debido a no ser capaz de tener deposiciones. En el segundo cuestionario se evaluaba el malestar psicosocial y el participante debía elegir entre las respuestas “Mucho/extremadamente”, “Bastante”, “Moderadamente”, “Poco”, y “Nada” al ser preguntado por la intensidad de los siguientes eventos: 1) Tiene cuidado con lo que come, 2) Su apetito ha disminuido, 3) Ha estado preocupado por no poder elegir lo que come (por ejemplo en casa de un amigo), 4) Ha estado avergonzado por permanecer en el baño durante mucho tiempo cuando estaba fuera de casa, 5) Ha estado avergonzado por tener que ir al baño muy a menudo cuando estaba fuera de casa, 6) Ha estado preocupado por tener que cambiar su rutina diaria.

Las variables secundarias fueron los cambios observados en determinados eventos relacionados con los síntomas durante el tratamiento de 14 días (cuestionario de percepción subjetiva) y el grado de satisfacción con el tratamiento. Estas variables se midieron a los 4, 8 y 14 días desde el inicio del tratamiento. El cuestionario de percepción subjetiva estaba compuesto por 13 preguntas a las cuales se respondía eligiendo una de las siguientes opciones: “totalmente de acuerdo”, “bastante de acuerdo”, “Ni de acuerdo ni en desacuerdo”, “bastante en desacuerdo” o “totalmente en desacuerdo”.

Tratamiento utilizado

Macroglol 4000 polvo para solución oral -. Posología: 1 – 2 sobres al día disueltos en líquido (equivalente a 10-20 g de macroglol 4000), preferiblemente tomados en una sola dosis por la mañana.

Macroglol 4000 solución oral. Posología: 20 - 40 ml de solución al día (equivalente a 10 - 20 g de Macroglol 4000), preferiblemente como dosis única por la mañana.

Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó utilizando el programa Gambia Barbwin versión 7.5. Se realizó un análisis descriptivo de todas las variables en estudio: media y desviación estándar para los datos cuantitativos y números y frecuencias para los datos cualitativos; tanto en las condiciones basales como a los 4, 8 y 14 días del estudio. Para las variables cuantitativas se desarrollaron comparaciones de t-Student entre los diferentes tiempos de medida. Se utilizó un nivel de 5% de significación. Los valores de $p < 0,05$ fueron considerados significativos.

Ética y confidencialidad de los datos

El procesamiento de datos recopilados al inicio del estudio, tras la aceptación expresa de participación y durante el tratamiento, estuvo sujeto a la legalidad vigente en cuanto a la protección de datos (Reglamento (UE) 2016/679 del Parlamento Europeo y del Consejo de 27 de abril de 2016 (RGPD) relativo a la protección de las personas físicas en lo que respecta al tratamiento de datos personales y a la libre circulación de estos datos y la Ley Orgánica 3/2018 de 5 de diciembre, de Protección de datos Personales y garantía de derechos digitales (LOPDGDD)). Se codificaron los archivos de datos protegiendo el anonimato de individuos participantes. Los datos personales obtenidos durante el estudio (teléfono y nombre) fueron eliminados tras su finalización. Los participantes recibían una compensación económica acorde al tiempo utilizado por la participación.

Procedimientos

Los individuos que adquirirían Macrogol 4000 en la Farmacia comunitaria eran informados del estudio por el farmacéutico. Si aceptaban participar, eran contactados para iniciar el estudio. Los cuestionarios empleados fueron previamente validados por un comité científico formado por especialistas en Gastroenterología, Farmacia y Farmacología clínica.

El estudio tuvo una duración de 14 días para cada participante durante los que fue contactado 4 veces para responder los cuestionarios.

El primer día se informó al participante sobre los procedimientos del estudio y la confidencialidad de los datos, se pidió el consentimiento expreso para participar y, una vez obtenido, se le asignó un código. Se recogieron los datos demográficos antropométricos, datos sobre duración y frecuencia del estreñimiento y previo uso de otros tratamientos. A continuación, se realizó el cuestionario sobre hábitos relacionados con la calidad de vida durante el estreñimiento.

Los días 4, 8 y 14 desde el inicio del tratamiento los participantes fueron contactados telefónicamente para responder sobre percepción subjetiva de efectividad y satisfacción, respectivamente. Además, el día 14 debían contestar nuevamente al cuestionario sobre hábitos relacionados con la calidad de vida.

Resultados

Características demográficas

Participaron 100 individuos residentes en diferentes Comunidades Autónomas, que completaron todas las encuestas (73 mujeres y 27 hombres). La edad media fue de $47,3 \pm 17,7$ años. El 48% de los hombres y el 59% de las mujeres tenían menos de 50 años.

Características antropométricas

Según el Índice de Masa Corporal (IMC) cerca de la mitad de los individuos estudiados (49) pertenecían a la clasificación de normopeso, 7 individuos bajo peso, 29 sobrepeso y 15 eran obesos.

Características clínicas

Los sujetos presentaron síntomas de estreñimiento durante los últimos 3 meses. El 94% de los participantes tenía sensación de evacuación incompleta, el 85% sentía esfuerzo excesivo y el 85% tenía sensación de bloqueo anorrectal.

Los tratamientos más utilizados en los últimos 3 meses fueron los laxantes orales (54%), los enemas (35%) y los supositorios (27%). Algunos sujetos utilizaban más de un tipo de tratamiento a la vez.

Adherencia al tratamiento

Cambios en los hábitos relacionados con la calidad de vida

Malestar físico y malestar psicosocial

Tanto las respuestas que indican la presencia de malestar físico como psicosocial se redujeron al final del tratamiento con respecto al inicio, ver Figura 1. Por ejemplo, el porcentaje de individuos con malestar físico antes del tratamiento fue 71%, 87%, 32% y 56% respectivamente, mientras que, a los 14 días, estos porcentajes pasaron a ser 25%, 44%, 15% y 34%, respectivamente.

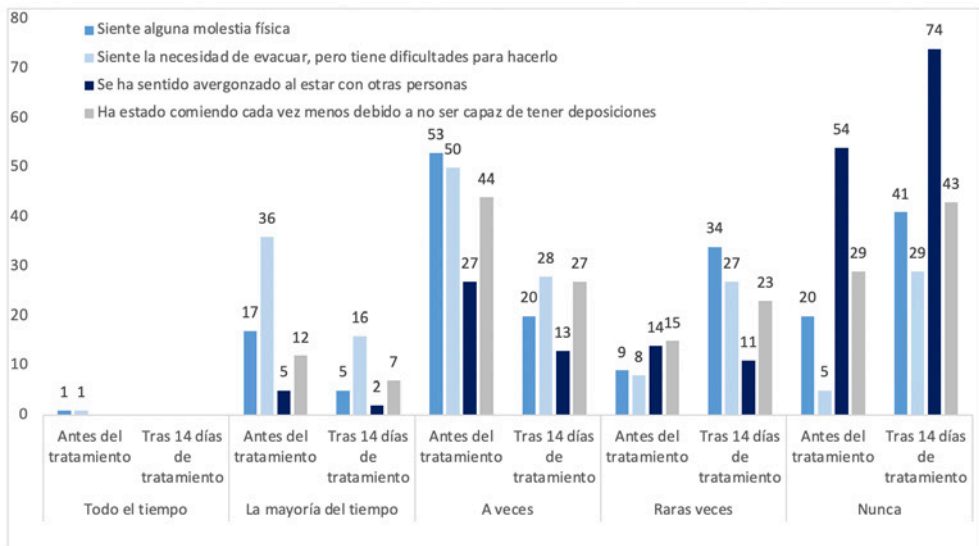


Figura 1. Evolución del malestar físico. Porcentaje de respuestas para cada evento antes y después del tratamiento.

Cambios en la percepción subjetiva de la efectividad

Se evaluó la percepción subjetiva de la efectividad de Macrogol 4000 transcurridos 4, 8 y 14 días desde el inicio del tratamiento. Para ello, se midieron 13 variables que hacían referencia a percepciones sobre los efectos del tratamiento. Para mostrar los resultados, las 13 frases se han organizado en 4 bloques:

Bloque 1 (Modo de uso): Es fácil/cómodo de tomar; Si se toma durante unos días, es suficiente para regularizar el tránsito intestinal.

Bloque 2 (Percepciones de alivio del estreñimiento): Estimula el movimiento intestinal; Proporciona sensación de una evacuación completa; Ayuda a aliviar el estreñimiento; ayuda a volver a ir al baño de manera confortable.

Bloque 3 (Percepciones físicas): Reduce la sensación de hinchazón; Facilita la evacuación sin esfuerzo/dolor; actúa suavemente; Regulariza la frecuencia de las deposiciones

Bloque 4 (Percepciones de bienestar): Me permite hacer vida normal/olvidarme del estreñimiento; Permite sentirme bajo control; ayuda a sentirme liberado y fresco

En las figuras 2, 3, 4 y 5 se muestra la evolución del grado de acuerdo de cada variable (bloques 1, 2, 3 y 4, respectivamente) transcurridos 4, 8 y 14 días desde el primer día de ingesta.

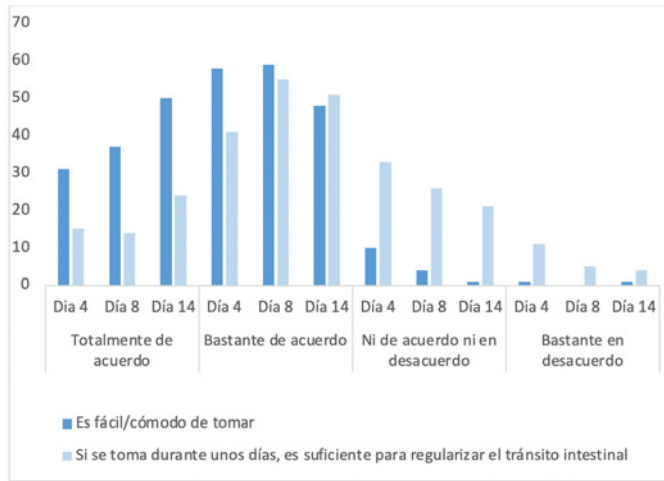


Figura 2. Evolución de grado de acuerdo de las percepciones del bloque 1.

Se vio incrementado durante el tratamiento el acuerdo con la facilidad de la toma y con la suficiencia de unos días de consumo para regularizar el tránsito intestinal, ver Figura 2. La suma de las respuestas “totalmente de acuerdo” y “bastante de acuerdo” durante el tratamiento se incrementó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) pasando de 89% al inicio, 96% a los 8 días y 98% a los 14 días para “es fácil/cómodo de usar” y de 56% al inicio, 69% a los 8 días y 75% a los 14 días para “si se toma durante unos días, es suficiente para regularizar el tránsito intestinal”.

Se observó que los participantes estuvieron totalmente de acuerdo o bastante de acuerdo con las percepciones de alivio del estreñimiento desde el cuarto día de consumo, incrementándose el grado de acuerdo de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$) hacia el final del tratamiento, ver Figura 3. La suma de las respuestas “totalmente de acuerdo” y “bastante de acuerdo”, para cada percepción a los 4, 8 y 14 días del estudio fue: 1) estimula el movimiento intestinal, 75%, 88% y 93% con un incremento significativo ($p < 0,05$); 2) Proporciona sensación de una evacuación completa, 68%, 78% y 81% con un incremento significativo ($p < 0,05$); 3) Ayuda a aliviar el estreñimiento, 78%, 90% y 97% con un incremento significativo ($p < 0,05$); 4) Ayuda a ir al baño de manera confortable, 73%, 86% y 94% con un incremento significativo ($p < 0,05$).

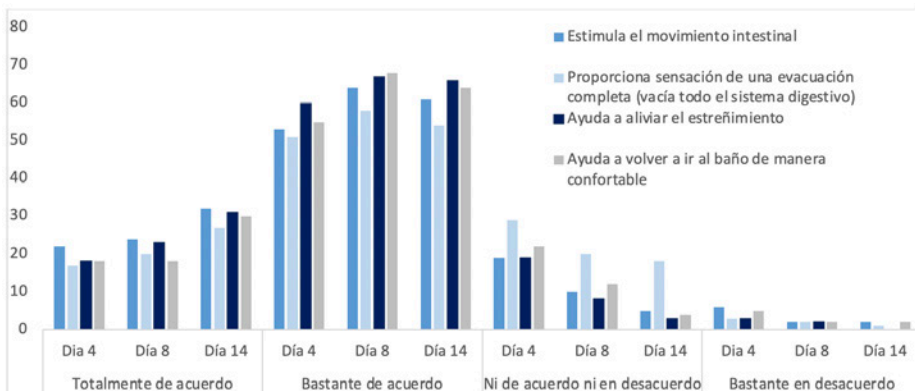


Figura 3. Evolución del grado de acuerdo con las percepciones del bloque 2

El grado de acuerdo con las percepciones físicas a medida que progresaba el tratamiento aumentó de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$), ver Figura 4. Así, el porcentaje de individuos que estaban totalmente de acuerdo y bastante de acuerdo para cada percepción a los días 4, 8 y 14 fue: 1) Reduce la sensación de hinchazón, 58%, 65% y 77% con un incremento significativo ($p < 0,05$); 2) Regulariza la frecuencia de las deposiciones, 73%, 86% y 93% con un incremento significativo ($p < 0,05$); 3) Facilita la evacuación sin esfuerzo/dolor, 83%, 86% y 91% con un incremento significativo ($p < 0,05$); 4) Actúa suavemente, 87%, 94% y 97% con un incremento significativo ($p < 0,05$).

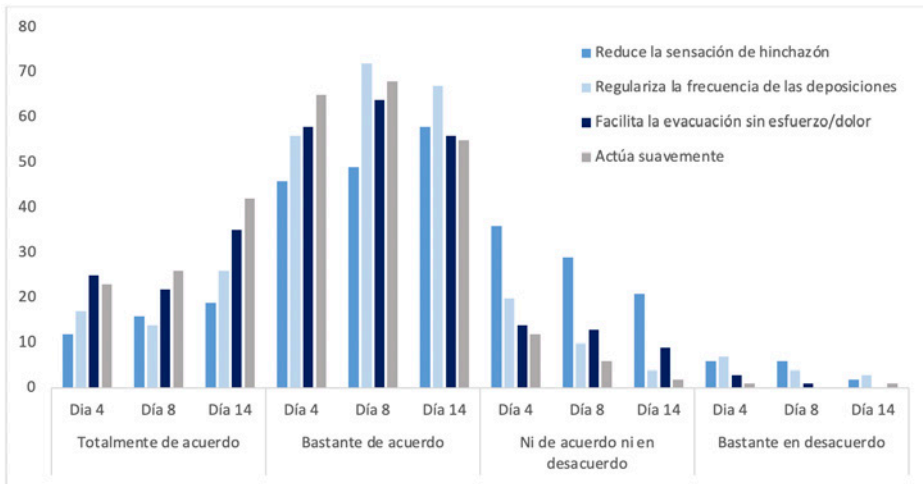


Figura 4. Evolución del grado de acuerdo con las percepciones del bloque 3

La evolución del grado de acuerdo con las percepciones de bienestar sigue el patrón de las anteriores, ver Figura 5. El grado de acuerdo se observa desde el cuarto día de tratamiento y aumentó durante el estudio reduciéndose el grado de desacuerdo. El porcentaje de individuos que estaban totalmente de acuerdo y bastante de acuerdo para cada percepción de bienestar a los días 4, 8 y 14 fueron estadísticamente significativos.

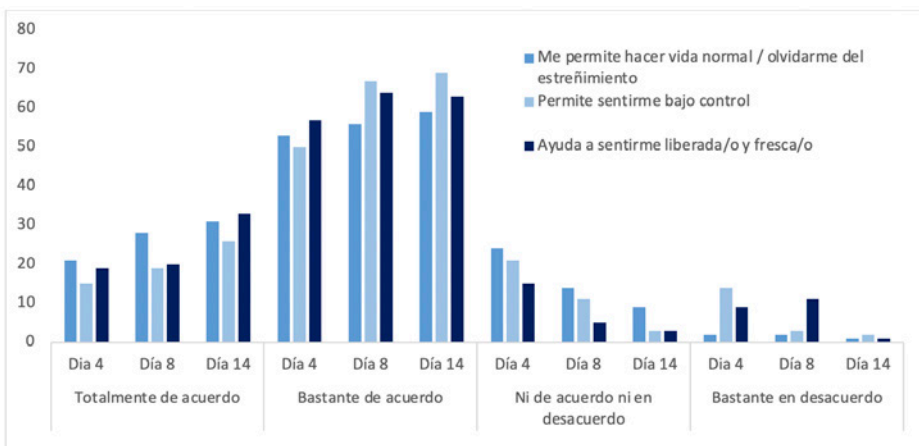


Figura 5. Evolución del grado de acuerdo con las percepciones del bloque 4

Satisfacción global

Con respecto a la satisfacción de los participantes con el uso de DulcoSoft®, es importante destacar que a los 4 días de tratamiento el 88% de los individuos se mostraba satisfecho o muy satisfecho. El grado de satisfacción aumentó a los 8 y 14 días de tratamiento con respecto a los 4 días.

Discusión

El objetivo de este estudio fue evaluar la percepción de los usuarios de Macrogol 4000 en la mejora de la calidad de vida como consecuencia de la reducción del estreñimiento, aplicando para ello la metodología CATI de encuestas telefónicas. Por tanto, para incluir a los participantes en el estudio se tomó en consideración la presencia signos de estreñimiento elegidos en base a los síntomas que explican los pacientes en diferentes estudios publicados^(10,11). Principalmente son: síntomas de evacuación incompleta, deposiciones poco frecuentes y esfuerzo excesivo.

La medida de la calidad de vida relacionada con la salud se realiza utilizando cuestionarios tanto genéricos como específicos⁽¹²⁾ que cuantifican 3 dimensiones fundamentales: el funcionamiento físico, psicológico-cognitivo y social⁽¹³⁾. En nuestro estudio se han utilizado encuestas que cuantifican las 3 dimensiones citadas reuniéndolas en dos grandes dimensiones: malestar físico y malestar psicosocial. En la literatura científica se pueden encontrar publicaciones de diferentes estudios que comparan los resultados de las encuestas de calidad de vida de sujetos con y sin estreñimiento. Así, en el estudio de Glia y Lindberg⁽¹⁴⁾ se demostró que la puntuación obtenida en el cuestionario de bienestar psicológico en los pacientes con estreñimiento era peor en comparación con los individuos que no lo padecían (85,5 vs 102,9; respectivamente). Una revisión sistemática sobre el impacto del estreñimiento en la calidad de vida analizó 10 ensayos clínicos controlados y aleatorizados identificando evidencia extensa del impacto del estreñimiento en la calidad de vida. Se halló de forma consistente que existía un efecto en los componentes físicos y psicológicos, pudiéndose además observar que los pacientes daban más importancia a los factores mentales y emocionales que a los síntomas físicos⁽⁸⁾. Por tanto, cuando las terapias basadas en la modificación de los hábitos de vida no alcanzan el objetivo, es imprescindible contar con tratamientos capaces de mejorar la calidad de vida de los pacientes con estreñimiento. El tratamiento utilizado por los encuestados proporcionó una disminución tanto del malestar físico como del psicológico, al mismo tiempo que mejoró, de forma general, la percepción subjetiva de la efectividad del tratamiento tras 8 días desde el inicio y, concretamente las percepciones de alivio del estreñimiento, percepciones física y percepciones de bienestar. Tras una encuesta realizada en los Estados Unidos a 557 individuos con estreñimiento se concluyó que la mayoría de los pacientes no estaban satisfechos con las diferentes opciones de tratamiento (47%), principalmente por la falta de eficacia (82%). En relación con el uso de laxantes, el 44% pensaba que no eran efectivos y el 68% no estaba completamente satisfecho con la capacidad para mejorar su calidad de vida⁽¹⁰⁾. En nuestro estudio, sin embargo, el nivel de satisfacción desde el día 4 de tratamiento, alcanza el 88% con 71% de los participantes satisfechos y 17% muy satisfechos. La satisfacción se incrementó hasta 97% a medida que usaban el producto en estudio, siendo el día 14, el porcentaje de individuos satisfechos y muy satisfechos fue 95%. Así, el 88% de los declaran que el tratamiento con Macrogol fue mejor otro utilizado en el pasado.

Conclusiones

La utilización de Macrogol 4000 durante 14 días en individuos con estreñimiento funcional mejora el malestar físico y psicosocial, aumentando la satisfacción general y percepción de efectividad del tratamiento.

Bibliografía

1. Garrigues V, Gálvez C, Ortiz V, Ponce M, Nos P, Ponce J. Prevalence of constipation: agreement among several criteria and evaluation of the diagnostic accuracy of qualifying symptoms and self-reported definition in a population-based survey in Spain. *Am J Epidemiol.* 2004;159:520-6. Doi: 10.1093/aje/kwh072
2. Higgins PD, Johanson JF. Epidemiology of constipation in North America: a systematic review. *Am J Gastroenterol.* 2004;99:750-9. Doi: 10.1111/j.1572-0241.2004.04114.x
3. Serra J, Mascort-Roca J, Marzo-Castillejo M, Delgado Aros S et al. Guía de práctica clínica sobre el manejo del estreñimiento crónico en el paciente adulto. Parte 2: Diagnóstico y tratamiento. *Gastroenterol Hepatol.* 2016; Doi: 10.1016/j.gastrohep.2016.02.007
4. Tack J, Müller-Lissner S. Treatment of chronic constipation: Current pharmacologic approaches and future directions. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 2009;7:502-8.
5. Guyatt GH, Oxman AD, Schünemann HJ, Tugwell P, Knottnerus A. GRADE guidelines: A new series of articles in the *Journal of Clinical Epidemiology.* *J Clin Epidemiol.* 2011;64:380-2. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.011
6. Guyatt G, Oxman AD, Akl E, Kunz R, Vist G, Brozek J, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:383-94. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.04.026
7. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, Atkins D, Brozek J, Vist G, et al. GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol.* 2011;64:395-400. Doi: 10.1016/j.jclinepi.2010.09.012
8. Belsey J, Greenfield D, Candy D et al. Systematic review: impact of constipation on quality of life in adults and children. *Aliment Pharmacol Ther.* 2010; 31, 938-949. Doi:10.1111/j.1365-2036.2010.04273.x.
9. Marquis P, De La LC, Dubois D, McDermott, A, Chassany O. Development and validation of the Patient Assessment of Constipation Quality of Life questionnaire. *Scand J Gastroenterol* 2005; 40:540-51. Doi: 10.1080/00365520510012208
10. Johanson JF, Kralstein J. Chronic constipation: a survey of the patient perspective. *Aliment Pharmacol Ther.* 2007;25:599-608. Doi: 10.1111/j.1365-2036.2006.03238.x
11. Mearin F. Impacto del estreñimiento crónico en la calidad de vida: mucho más importante de lo que parece. *Gastroenterol Hepatol.* 2013;36(7):467-472. Doi: 10.1016/j.gastrohep.2012.11.009
12. Testa MA, Simonson DC. Assessment of quality-of-life outcomes. *N Engl J Med.* 1996;334:835-40.
13. Ruta DA, Garrant AM, Leng M, Rusell IT, MacDonald LM. A new approach to the measurement of quality of life. The patient generated Index. *Med Care.* 1994;11:1109-26. Doi: 10.1097/00005650-199411000-00004
14. Glia A, Lindberg G. Quality of life in patients with different types of functional constipation. *Scand J Gastroenterol.* 1997;32:1083-9. Doi: 10.3109/00365529709002985
15. López-Roldán P, Fachelli S, Metodología de la investigación social cuantitativa. 1ª Edición: <http://ddd.uab.cat/record/129382> ; 2015.35p

doi: 10.30827/ars.v63i3.23980

Artículos originales

Vigilancia de seguridad del inyectable en solución Heparina sódica 5000UI/mL a partir de notificaciones espontáneas

Safety surveillance of injectable in heparin sodium 5000IU/mL solution from spontaneous notifications

Nancy Burguet-Lago¹  0000-0002-4413-1294

Alleen Campaña-Burguet²  0000-0002-8191-5346

Griset Toledo Carrabeo¹  0000-0001-9235-3556

¹Empresa Laboratorios AICA, Unidad de Desarrollo e Innovación, Departamento de I+D, La Habana, Cuba.

²Universidad de Logroño. La Rioja. España.

Correspondencia

Nancy Burguet Lago
Email nburguet@aica.cu

Recibido: 19.02.2022

Aceptado: 28.05.2022

Publicado: 22.06.2022

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

No existe conflictos de intereses

Resumen

Introducción: las reacciones adversas a los medicamentos se relacionan con la seguridad de los productos farmacéuticos. En Cuba, en el año 2018 se realizó la reformulación de heparina, como parte de la mejora continua de calidad, es objetivo realizar la vigilancia de este medicamento en la práctica clínica habitual para evaluar su perfil de seguridad, a partir de notificaciones espontáneas desde junio, 2018 hasta diciembre 2021.

Método: se realizó un estudio observacional, descriptivo y transversal de serie de casos. El universo, estuvo compuesto por notificaciones del producto que aparecen en la base de datos nacional. Se agruparon y analizaron en variables como: tipo de reacción, sistemas de órganos afectados, antecedentes patológicos, grupo etario, y sexo del paciente. Se clasificaron en severidad, causalidad y frecuencia. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de las variables recogidas.

Resultados: se notificaron 31 reacciones adversas, entre las que sobresalieron: sangramiento, hematomas, eritema, habones, rash, rubefacción, temblor, urticaria, e irritación en la zona de inyección. El sistema de órganos más afectado fue la piel (51,61%). Los antecedentes patológicos, el grupo geriátrico (60-86 años) y el sexo femenino condicionaron la aparición de dichas reacciones. Los mayores porcentajes respondieron a las reacciones clasificadas como moderadas, probables y frecuentes. La estadística descriptiva permitió la organización en tablas y gráficos.

Conclusiones: el estudio permitió conocer el perfil de seguridad de este producto de recién incorporación al mercado nacional.

Palabras clave: reacciones adversas; vigilancia de medicamentos; heparina sódica; notificaciones espontáneas

Abstract

Introduction: adverse drug reactions relate to the safety of pharmaceuticals. In Cuba, in 2018 the reformulation of heparin was carried out, as part of the continuous improvement of quality, it is objective to carry out the surveillance of this drug in the usual clinical practice to evaluate its safety profile, from spontaneous notifications from June, 2018 to December 2021.

Method: an observational, descriptive and cross-sectional case series study was conducted. The universe was composed of product notifications that appear in the national database. They were grouped and analyzed in variables such as: type of reaction, affected organ systems, pathological history, group, age and sex of the patient. They were classified into severity, causality and frequency. A descriptive statistical analysis of the collected variables was performed.

Results: 31 adverse reactions were reported, among which stood out: bleeding, bruising, erythema, hives, rash, flushing, tremor, urticaria, and irritation at the injection site. The most affected organ system was the skin (51.61%). The pathological history, the geriatric group (60-86 years) and the female sex conditioned the appearance of these reactions. The largest percentages responded to reactions classified as moderate, probable, and frequent. Descriptive statistics allowed the organization into tables and graphs.

Conclusions: the study allowed to know the safety profile of this product of recent incorporation to the national market.

Keywords: adverse reactions; drug surveillance; heparin sodium; spontaneous notifications

Puntos clave

La heparina sódica 5000 UI/mL, es el medicamento anticoagulante y antitrombótico más utilizado en el mundo, considerado un fármaco de primera necesidad por la OMS. El manejo seguro de medicamentos en la práctica clínica habitual es importante para la seguridad de los pacientes.

Calificar la introducción del inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL como segura en el mercado nacional cubano.

Los resultados obtenidos tiene implicación en salud pública, al disponer en la práctica de un inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL seguro. Estudio que se realizó por el método de evaluación de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

Introducción

La farmacovigilancia es una ciencia joven que busca detectar, evaluar, comprender y prevenir los riesgos que los pacientes tienen al tomar un medicamento, para poder minimizarlos, estableciendo estrategias y planes en su manejo, además se ocupa de identificar y valorar las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) que provocan tras su comercialización y durante todo el tiempo que permanezcan en el mercado, lo que permite determinar su seguridad, y así garantizar su efectividad en la población general⁽¹⁻⁴⁾

La Organización Mundial de la Salud (OMS) hizo referencia a que aparecen descritas un gran número de reacciones asociadas al uso de heparina sódica.⁽⁵⁾ Se reportan reacciones adversas graves, que incluyen casos de hipotensión intensa y reacciones de tipo alérgico.^(6,7) Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia por el uso de este medicamento son episodios de sangrado, aumento reversible de las enzimas hepáticas, trombocitopenia reversible y reacciones cutáneas diversas.⁽⁸⁾

La heparina, es el medicamento anticoagulante y antitrombótico más utilizado en el mundo, y ha sido considerado como un fármaco de primera necesidad por la OMS, ayuda a salvar más de 100 millones de vidas al año, aparece en la lista de medicinas esenciales de la OMS, que recoge la medicación más importante necesaria en un sistema de salud básico.⁽⁸⁾

En Cuba, la heparina sódica 5000 UI/mL se produce en la Unidad Empresarial de Base (UEB) Laboratorios Liorad que pertenece a la Empresa Laboratorios AICA y se comercializa para uso exclusivo de hospitales. En el año 2018, se realizó la reformulación de este producto como parte de la mejora continua de calidad, en estudio de estabilidad vida estante realizado a diferentes lotes de este inyectable se evidenciaba disminución del pH a los seis meses, acercándose al límite inferior establecido por especificación.^(9,10)

La heparina sódica 5000 UI/mL es un producto nuevo en el mercado nacional, se justifica la necesidad de realizar un estudio de seguridad del inyectable heparina sódica 5000 UI/mL a partir de notificaciones espontáneas. Métodos

Tipo de estudio

Observacional, descriptivo y transversal de serie de casos por el método de evaluación de notificaciones espontáneas de sospechas de reacciones adversas.

Periodo de observación

Junio del año 2018 hasta diciembre del 2021, en Cuba.

Universo

Todas las notificaciones de pacientes con reacciones adversas a la Heparina sódica 5000 UI/mL, que aparecen reportados en la base de datos nacional (FarmaVigiC) de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia (UCNFV) del Ministerio de Salud Pública, validada por la Autoridad Reguladora Nacional

de Cuba. Esta información fue solicitada como parte de una consulta al Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED).

Aspectos éticos

Se trabajó con la totalidad de los reportes de RAM a este producto en el período del estudio, no se modificaron los juicios de valor de los campos de la base de datos. Se respetó el anonimato de los pacientes y el estudio siguió los principios de la ética en la investigación de salud.^(11,12)

Variables

Se tuvieron en cuenta variables como los antecedentes patológicos, las reacciones adversas según grupo etario (niños: menor de 15 años, adultos: 15 a 59 años y ancianos: 60 años y más) y sexo del paciente (masculino y femenino).

Se agruparon los eventos adversos en: tipo de RAM y sistemas de órganos afectados. Se clasificaron en severidad (% de leves, moderadas, graves o mortales), causalidad (% de definitiva, probable, posible, condicional) y frecuencia (% de frecuente, ocasional, rara y no descrita), de acuerdo a los criterios establecidos en las Normas y Procedimientos del Sistema de Farmacovigilancia cubano. Se realizó un análisis estadístico descriptivo de la medida de tendencia central la moda y el cálculo porcentual de las variables recogidas.

Resultados

Se reportaron en la base de dato nacional FarmaVigiC a través de las notificaciones espontaneas durante el tiempo objeto de estudio 48956 notificaciones de las cuales 31 (0,06%) se corresponde a pacientes que presentaron alguna reacción después de haber recibido tratamiento con Heparina sódica 5000 UI/mL.

El análisis de los antecedentes patológicos, mostraron que los pacientes que presentaron reacciones adversas eran portadores antecedentes de trombosis venosa profunda, puérpera, presentaban cardiopatía isquémica, hipertensión arterial, ERC, insuficiencia renal, obesidad, y síndrome coronario agudo.

El grupo etario, así como el sexo del paciente, son factores fisiológicos que condicionaron la aparición de RAM, los resultados obtenidos se muestran en la tabla 1

Tabla 1. Notificaciones según factores fisiológicos que condicionaron la aparición de RAM

Factores fisiológicos		No.	%
Grupo etario	Geriátrico (60-86 años)	18	58,06
	Adultos (19-59 años)	13	41,93
Sexo	Masculino	14	45,16
	Femenino	17	54,83

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Los eventos adversos según tipo de RAM, de acuerdo a las categorías de la Organización Mundial de Salud (OMS), fueron sangramiento rectal, hematuria, hemoptisis, metrorragia, hematoma, hematoma subcutáneo, eritema, habones, náuseas, rash en miembros superiores, rubefacción, temblor, urticaria, vómitos e irritación en la zona de inyección. También, se reportan cefalea, diarrea, sudoración, escalofríos, decaimiento, irritación local, picazón, rubor, ardor.

La figura 1 muestra los resultados de los sistemas de órganos afectados

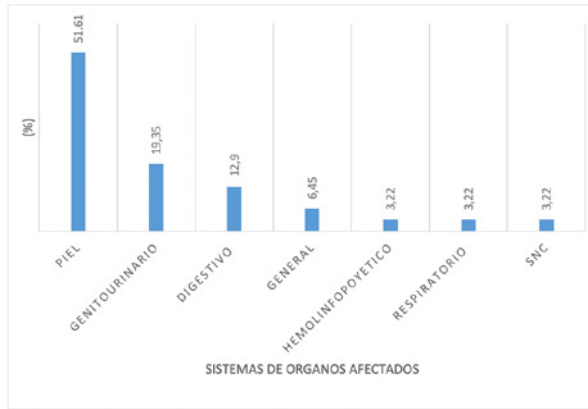


Figura 1. Porcentaje de sistemas de órganos afectados

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Los resultados de severidad, causalidad y frecuencia se muestran en las tablas 2,3 y 4

Tabla 2. Muestra las RAM según relación de severidad

Relación de severidad	No.	%
Moderada	18	58,06
Leve	12	38,70
Grave	1	3,22
Total	31	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Tabla 3. Muestra las RAM según relación de causalidad

Relación de causalidad	No.	%
Probable	22	70,96
Posible	6	15,00
Condicional	2	6,41
Definitiva	1	3,22
Total	31	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

Tabla 4. Muestra las RAM según relación de frecuencia

Relación de frecuencia	No.	%
Frecuente	22	70,96
No descrita	3	9,67
Ocasional	2	6,41
Rara	4	19,90
Total	31	100,0

Fuente: Base de datos nacional (FarmaVigiC)⁽¹³⁾

En la base de datos, se aprecian algunos espacios vacíos en el campo de los antecedentes patológicos, número de lote, cantidad de dosis empleada, y tipos de RAM secundarios. La estadística descriptiva utilizada en este trabajo permitió la organización en tablas y gráficos. Discusión

El 0,06% de notificaciones reportadas puede deberse, a que el método empleado posee como principal desventaja la infranotificación.⁽¹⁴⁻¹⁸⁾ La literatura científica consultada, evidenció que con el método de notificaciones espontánea sólo se detecta entre un 6-10% de las RAM.⁽¹⁴⁾

Al respecto la OMS plantea que la infranotificación puede ser tan alta como más del 90% y que en los países que logran la meta de 200 o más notificaciones anuales de RAM por millón de habitantes, sólo el 10% de los médicos las han realizado.^(1,2)

En Cuba, existe un Sistema Cubano de Farmacovigilancia, el cual dispone de una infraestructura creada para la recolección de notificaciones espontáneas.⁽¹⁴⁾ A esto, se suma la cultura adquirida por el personal médico para realizar

reportes de reacciones adversas, no obstante puede haber ocurrido una infranotificación⁽¹⁸⁾

Los resultados de los antecedentes patológicos permitieron plantear que estos coinciden con lo reportado en la literatura que plantea que las pluripatologías pueden influir en la reacción del organismo ante la administración de un nuevo medicamento.⁽¹⁹⁾

En cuanto al grupo etario se evidenció que el 58,06% de reportes espontáneos se corresponden con pacientes geriátricos. Resultado que coincide con lo planteado por la SEFAC; 2020 que reporta que más de la mitad de las sospechas comunicadas se registran en pacientes mayores de 65 años.

La polifarmacia está descrita para pacientes que pertenecen a ese grupo etario, por la complejidad de los tratamientos, los cambios fisiológicos del envejecimiento, el comportamiento farmacocinético y farmacodinámico de los medicamentos y la influencia de las enfermedades, así como los problemas funcionales y los aspectos sociales.⁽¹⁹⁾ Se reportaron 13 notificaciones del grupo etario de adultos y no hubo ningún reporte para niños.

El sexo femenino fue el que más condicionó la aparición de RAM, este resultado concuerda con Santos, *et al.* 2018 que hacen referencia a que desde el punto de vista estadístico existe una tasa mayor de RAM en el sexo femenino, esto puede responder a que la mujer tiene una mayor tendencia a acudir a centros de atención médica y, por tanto, a recibir más fármacos por este concepto, otras de las causas puede ser la automedicación, acción que es practicada más con mayor frecuencia por el sexo femenino.⁽²⁰⁾

Los tipos de RAM puestos de manifiesto en este estudio aparecen descritos, la heparina se utiliza para la anticoagulación en los vasos sanguíneos tales como arterias y venas, los pulmones, en diálisis renal y en el corazón, y otras cirugías, es un medicamento con muchos efectos secundarios, la hemorragia es la principal complicación en pacientes a los que se les ha aplicado tratamiento con heparina.^(21,22) Alrededor del 30% de los pacientes que lo usan reportan problemas con las plaquetas / células de la sangre (trombocitopenia).

Las reacciones que aparecen descritas en el sitio de inyección, están reportadas como posibles RAM, se plantea que es posible experimentar irritación, enrojecimiento de la piel, dolor o contusiones leves.⁽²²⁾ También se reporta escozor y ardor de manera especial en la región plantar del pie.⁽²¹⁻²³⁾

Al evaluar los resultados de los sistemas de órganos afectados se pudo apreciar que el más afectado fue la piel, al notificarse un total de 16 reportes que representa un 51,61%. El hecho que sea el sistema de órganos más afectado coincide con otros autores, que hace referencia a los posibles efectos en la piel, como una complicación que puede resultar de la terapia con heparina.^(21,22)

Al evaluar la severidad se aprecia que el mayor porcentaje corresponde a la clasificación de moderadas, varios estudios coinciden en que la mayoría de las notificaciones según severidad se clasifican dentro de este grupo.⁽²⁰⁾ Se reportaron también notificaciones clasificadas como leve y un solo reporte de grave, no hubo ninguna clasificada como mortal. Es decir, que en todos los casos hubo un desenlace favorable el 100% de los casos reportados permanecieron vivos.

Muchas de las RAM, clasificadas como moderadas se manifiestan de manera general cuando la difusión del medicamento alcanza un número elevado de pacientes, es decir, se utiliza en la población en general por lo que las condiciones de la práctica habitual permiten conocer con mayor precisión su perfil de seguridad.⁽²⁰⁾

En este estudio aparece sólo 1 reporte clasificado como grave, un paciente de 83 años, masculino, al que se le aplicó una dosis única de heparina sódica (5000 UI/mL) vía intravenosa por una trombosis venosa profunda, presentó una metrorragia como principal reacción, no se reportan otras reacciones asociadas, el sistema de órgano afectado fue el genitourinario, se clasificó como una reacción probable y frecuente, no aparecen reportados antecedentes patológicos ni medicamentos concomitante.

Las autoras asumen que los cambios fisiológicos del envejecimiento, las enfermedades, así como problemas funcionales pueden haber llevado a la gravedad de este paciente.

Al evaluar de manera general la relación de severidad que parece en la tabla 2, concordamos con lo que plantea la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria que hacer referencia a que aunque las RAM detectadas en su mayoría no sean graves, se debe estar atento a la detección de sospechas de RAM y evitarlas si es posible con la ayuda de protocolos de seguimiento farmacoterapéutico específicos.⁽²⁰⁾

Los resultados de la tabla 3 concuerdan con el estudio realizado por Casas *et al*, 2016 donde casi la totalidad de las reacciones fueron catalogadas como probables la mayoría de los reportes, 64 para un (59,8%).⁽²⁸⁾ A la clasificación de probable siguieron las clasificadas como posibles, las condicionales y por último las definitivas.

Los espacios en blanco que aparecieron en la base de datos son motivos de preocupación, al respecto Maza, *et al*.2018 planteó que el personal encargado de definir y evaluar reacciones adversas deben evaluar con el personal que reporta las RAM, que envíe las mismas con la mayor información posible, con adecuada calidad para que se pueden utilizar para la toma de decisiones y la generación de señales.^(2,4) Guardado, *et al*.2022 referenció que un buen reporte es aquel que describe todos los aspectos relacionados con la RAM incluso, de tenerse, los resultados de las pruebas de retiro y nuevo reto.⁽²⁹⁾

Al evaluar de manera conjunta los resultados obtenidos en este trabajo se corrobora lo planteado por López, *et al*.2019 que plantea que pese a todas las ventajas que ofrecen los medicamentos, cada vez hay más pruebas de que las reacciones adversas a los fármacos son una causa frecuente, aunque a menudo prevenible, hasta el punto de que en algunos países figuran entre las 10 causas principales de mortalidad.⁽²⁷⁾ Las reacciones adversas a medicamentos deben ser consideradas como un riesgo para la salud y estabilidad del paciente, por lo que pone en alerta al sistema de salud para establecer sistema de farmacovigilancia robusto.⁽³⁰⁾

El poder organizar la información a través de la estadística descriptiva facilitó la comprensión de los datos obtenidos. Este estudio permitió caracterizar las reacciones adversas del inyectable en solución heparina sódica 5000 UI/mL durante la práctica clínica habitual, calificando su introducción en el mercado nacional como segura.

Bibliografía

1. Tarrago SS, Gravier R, Gil L. La Farmacovigilancia en Cuba y la Infranotificaciones de Reacciones Adversas a los Medicamentos. Rev Horiz Sanitario 2019; 17(1):7-15 DOI: 10.19136/hs.a18n1.2514
2. Maza JA, Aguilar LM, Mendoza JA. Farmacovigilancia: un paso importante en la seguridad del paciente. Rev Sanid Mil. 2018; 72(1). Ciudad de México Versión impresa ISSN 0301-696X Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0301-696X2018000100047
3. Esteban C, Gil A, Ibáñez C. 25 años de farmacovigilancia en la Comunidad de Madrid. Boletín RAM. 2017; 24(1):1-8 Disponible en: <https://www.comunidad.madrid/noticias/2017/06/07/25-anos-farmacovigilancia-comunidad-madrid>

4. Gamiño J. Farmacovigilancia en México Noticia 032 /2018. Unidad de comunicación y diseño México. Publicado: 29 de mayo de 2018 Disponible en: https://www.c3.unam.mx/pdf/noticias/NOTICIA_032.pdf
5. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Efectos adversos en EEUU y Alemania asociados a la administración de heparina sódica con impurezas. Nota 28 marzo 2008. Disponible en: http://www.agemed.es/actividad/alertas/usoHumano/calidad/docs/notainfor-heparina_28-03-8.pdf
6. FDA (Food & Drug Administration). Information in Heparin Sodium injection: Disponible en: <http://www.fda.gov/CDER/drug/infopage/heparin/default.htm> 04 de mayo 2018. Esta información se ha hecho pública a través de las páginas web de la FDA (<http://www.fda.gov/CDER/drug/infopage/heparin/default.htm>) y de BfArM (http://www.bfarm.de/cln_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stp-heparin.html__nnn=true)
7. BfArM (Federal Institute for Drugs and Medical Devices). Rapid alert notification of a quality defect/recall (Heparin-Rotexmedica solution for injection), 5 March 2008 Disponible en: http://www.bfarm.de/cln_029/nn_424312/DE/Pharmakovigilanz/stufenplanverf/Liste/stpheparin.html__nnn=true
8. WHO (World Health Organization). Contaminant detected in heparin material of specified origin in the USA and in Germany; serious adverse events reported; recall measures initiated. Information Exchange System. Alert No. 118, 7 March 2008. Disponible en: <http://www.who.int/medicines/publication>
9. Burguet N, Troche Y, Baeza AN, Toledo G, Herrera Y. Desarrollo tecnológico del inyectable heparina sódica 5.000 UI/mL en solución. *Ars Pharm.* 2020; 61(2):127-133 ISSN: 2340-9894 DOI:<https://dx.doi.org/10.30827/ars.v61i2.12208> Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/61631>
10. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UCNFV). Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia [Internet]. 2017 Disponible en: https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc.../ <https://www.cecmecmed.cu/reglamentacion/aprobadas/normas-procedimientos>
11. Burguet N, Calderón I, Trimiño JA. Reacciones adversas a la succinilcolina en la población infantil cubana durante la práctica clínica habitual. *Rev. CENIC Cienc Biol.* 2019; 50(3): 231-241.
12. Martí AN, Burguet N, Valcárcel N. Caracterización del proceso de capacitación en farmacovigilancia en un hospital de cuidados terciarios. *Rev EDUMECENTRO* 2020; 12(4):122-140
13. Centro para el desarrollo de la farmacoepidemiología unidad coordinadora nacional de farmacovigilancia. Gestión de la base de datos del sistema cubano de Farmacovigilancia. PNO: 004 Página 1 de 5. Edición: 01 Fecha: 8 de Enero del 2008 Recuperado de: <https://www.cecmecmed.cu/sites/default/files/adjuntos/vigilancia/farmacov/PNO%20004%20BASE%20DE%20DATOS%20FV.pdf>
14. Alfonso I, Jiménez G, Ortega G, Hevia R, Calvo DM, Acosta D. Red de Puntos Focales de Farmacovigilancia de la Autoridad Reguladora en Cuba. *Rev Cuba de Farm* 2017; 51(1)
15. Pérez A, Gea A, Roca A, Gil E, Pérez A. Integración de la farmacovigilancia en la rutina del servicio de farmacia: nueve años de experiencia. *Farm Hosp.* 2019; 43(4): 128-133.
16. Pérez A, Rodríguez G, Máñez G, Pérez A, Montañana R, Martínez P. Implicación del farmacéutico de hospital en la farmacovigilancia. *El Farmacéutico Hospitales.* 2017; 211:10-15.
17. World Health Organization. Pharmacovigilance [Web page] [accessed 1/1/2018]. Available at: https://www.who.int/medicines/areas/quality_safety/safety_efficacy/pharmvigi/en/
18. Organización Mundial de la Salud. (OMS). Indicadores de farmacovigilancia: un manual práctico para la evaluación de los sistemas de farmacovigilancia. Organización Mundial de la Salud. 2019 Licencia: CC BY-NC-SA 3.0 IGO Publicado en línea: ISBN 9789243508252 Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/325851>.

- 19.** Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC). Resultados del servicio de farmacovigilancia en una farmacia comunitaria Farmacéuticos Comunitarios. 2020; 12(4):30-36. DOI: 10.33620/FC.2173-9218.(2020/Vol12).004.04
- 20.** Santos L, Jiménez G, Alfonso I. Caracterización de las reacciones adversas medicamentosas de baja frecuencia de aparición. *Rev Cubana Salud Pública.* 2018; 44(1):71-85
- 21.** Centro de Información Médica | Consultas de Salud. Los efectos secundarios de la heparina. Publicado: 20 de septiembre, 2016 Disponible en: <https://www.elblogdela salud.info/centro-informacion-medica/los-efectos-secundarios-de-la-heparina/6186>
- 22.** Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED). Resumen de las características del producto. Publicado: 6 de Mayo de 2018 Disponible en <https://www.cecmeced.cu/registro/rcp/medicamentos/heparina-sodica-5000-UI/mL>
- 23.** Amhasefer. Sustituto de heparina. Publicado en: 2021 Disponible en: <http://www.amhasefer.com/am/sustituto-de-heparina/>
- 24.** Salud y Fármacos. Farmacovigilancia. Boletín electrónico para fomentar el acceso y el uso adecuado de medicamentos. Boletín Fármacos: Farmacovigilancia 2021; 24 (1):1-29 Disponible en: <http://www.saludyfarmacos.org/boletin-farmacos/>
- 25.** Burguet N, Burguet I. Propuesta de una metodología para la capacitación en Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. *Rev. CENIC Cienc Biol.* 2018; 49(2):15-23
- 26.** Burguet N, López YC, Campaña A. Evaluación del cumplimiento de las buenas prácticas de farmacovigilancia en los Laboratorios Liorad. *Rev Cubana Farm.* 2020; 53(1): e279.
- 27.** López C, Viga C, Aguzzi A, Leonardi G, Leonardi A, López V. Farmacovigilancia hacia una mayor seguridad en el uso de medicamentos. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas de Córdoba; No Suplemento (Año 2018).* Disponible en: https://redib.org/Record/oai_articulo2394545-farmacovigilancia-hacia-una-mayor-seguridad-en-el-uso-de-medicamentos
- 28.** Casas S, Ramos I, Roldán R. Reacciones adversas a medicamentos en el Hospital Provincial Docente Clínicoquirúrgico “Saturnino Lora Torres”. *Rev MEDISAN* 2016; 20(8):1077-1083
- 29.** Guardado M, Bermúdez I, Reyes I, Flores J, López M. Farmacovigilancia en México. *Rev Cubana Farm.* 2022; 51 (2).
- 30.** Miranda A, Amangandi F, Cunalata V, Toaquiza C. Identificación de reacciones adversas a los medicamentos en un Hospital de segundo nivel de Ecuador. *Rev Cubana de Farm.* [Internet]. 2021; 53 (4)

doi: 10.30827/ars.v63i3.23894

Artículos originales

La anfotericina B normalmente es subdosificada en el tratamiento de la leishmaniasis cutánea experimental

Amphotericin B is usually underdosed in the treatment of experimental cutaneous leishmaniasis

Sergio Sifontes-Rodríguez^{1,2}  0000-0003-1226-8648

Claudia Sissely Chaviano-Montes de Oca¹  0000-0001-7971-6818

Lianet Monzote-Fidalgo³  0000-0002-1958-809X

Susana Meneses-Gómez¹  0000-0002-5236-9825

Niurka Mollineda-Diogo¹  0000-0001-5137-0253

José Antonio Escario García-Trevijano⁴  0000-0002-4742-2783

¹Universidad Central “Marta Abreu” de Las Villas, Centro de Bioactivos Químicos, Villa Clara, Cuba.

²Universidad Nacional Autónoma de México - Instituto Nacional de Cardiología “Ignacio Chávez”, Facultad de Medicina, División de Investigación, Unidad de Investigación UNAM-INC, Ciudad de México, México

³Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” (IPK), Departamento de Parasitología, La Habana, Cuba.

⁴Universidad Complutense de Madrid, Facultad de Farmacia, Departamento de Parasitología, Madrid, España.

Correspondence

Sergio Sifontes Rodríguez
oigresergio@gmail.com

Received: 04.02.2021

Accepted: 07.06.2022

Published: 22.06.2022

Financing

This research was funded by Centro de Bioactivos Químicos (Institutional project 9696/2020-2021). Sergio Sifontes Rodríguez was financially supported by a postdoctoral DGAPA-UNAM scholarship 2021-2022.

Conflict of interest

Authors do not declare any conflict of interests.

Resumen

Introducción: La anfotericina B es un fármaco eficaz para el tratamiento de las distintas formas de leishmaniasis. Sin embargo, existen informes sobre su ineficacia en animales de laboratorio infectados experimentalmente con *Leishmania* spp. Es por ello que el objetivo del presente trabajo fue evaluar el balance de actividad-toxicidad a dosis de Anfotericina B superiores a 1 mg/kg, de modo que su uso como fármaco leishmanicida control positivo sea adecuado.

Método: Se infectaron experimentalmente ratones BALB/c con *L. amazonensis* y se trataron con anfotericina B por vía intraperitoneal a dosis desde 5 mg/kg hasta 12,5 mg/kg, comenzando 21 días después de la infección. Durante once semanas a partir del comienzo del tratamiento se evaluó el tamaño de las lesiones y el peso corporal de los ratones. Tres días después de concluido el tratamiento se determinó el número de parásitos en las lesiones.

Resultados: La anfotericina B a 5 mg/kg retrasó el crecimiento de las lesiones, pero no redujo su tamaño ni disminuyó significativamente el número de parásitos en la lesión. Dosis de 7,5 mg/kg a 10 mg/kg, cada 48 h durante 14 días (7 dosis) causaron una reducción significativa del tamaño de la lesión y de la carga parasitaria sin pérdida manifiesta de peso corporal y sin signos de toxicidad. La anfotericina B a 12,5 mg/kg fue más eficaz, pero produjo una toxicidad inaceptable.

Conclusiones: Los resultados avalan el uso de la anfotericina B como control positivo en ratones BALB/c infectados experimentalmente con *L. amazonensis* en dosis de 7,5 mg/kg a 10 mg/kg para lograr un efecto comparable al observado en la práctica clínica.

Palabras clave: *Leishmania amazonensis*; anfotericina B; BALB/c; dosis

Abstract

Introduction: Amphotericin B is an effective drug for the treatment of the different clinical forms of leishmaniasis. However, there are reports of its ineffectiveness in animals experimentally infected with *Leishmania* spp. That is why, the objective of the present work was to evaluate the balance of activity-toxicity at amphotericin B doses over 1 mg/kg, so that its use as a positive control antileishmanial drug were adequate.

Method: BALB/c mice were experimentally infected with *L. amazonensis* and treated with amphotericin B by intraperitoneal route at doses from 5 mg/kg to 12.5 mg/kg, beginning 21 days after infection. The size of the lesions and the body weight of the mice were measured for eleven weeks after the commencement of treatment. The number of parasites was also determined three days after the end of treatment.

Results: Amphotericin B at 5 mg/kg retarded lesions growth but neither reduced lesion size nor the parasite load at lesion site. Doses of 7.5 mg/kg to 10 mg/kg, every 48 h for 14 days (7 doses) caused a significant reduction of lesion size and parasite load without evident loss of body weight and without signs of toxicity. Amphotericin B at 12.5 mg/kg was more effective but produced unacceptable toxicity.

Conclusions: The results support the use of amphotericin B as a positive control drug in BALB/c mice experimentally infected with *L. amazonensis* at doses of 7.5 mg/kg to 10 mg/kg to achieve an effect comparable to that observed in clinical practice.

Keywords: *Leishmania amazonensis*; amphotericin B; BALB/c; dose

Highlights

Amphotericin B is used as positive control drug in experiments testing new compounds for leishmaniasis due to its high clinical efficacy. However, only partial efficacy, limited to retardation of lesion growth, reduction of the number of parasites in the infected tissue and eventual relapse is reported in many experimental cases.

The present study demonstrates that higher amphotericin B doses compared to those previously reported increased the treatment efficacy without evident signs of toxicity.

Doses of amphotericin B in the range of 7.5 mg/kg to 10 mg/kg are recommended to achieve the best experimental outcome.

Introduction

Amphotericin B is an antifungal compound produced by *Streptomyces nodosus*, which is characterized by a macrocyclic lactone ring. Its primary use was as an antifungal drug on the basis of its greater affinity for cell membranes containing ergosterol (fungal cells) with respect to cholesterol-containing membranes (mammalian cells)⁽¹⁾. Cell membranes of trypanosomatids also contain ergosterol, hence the successful treatment of leishmaniasis with amphotericin B. It acts through binding to ergosterol, leading to changes in cell-membrane permeability, formation of pores, leakage of ions, induction of metabolic shock, and promoting cell death⁽²⁾.

Despite of its high clinical antileishmanial efficacy, amphotericin B has been used for years, but mostly as a second-line antileishmanial drug because of its side effects⁽³⁾. The main toxic effects of amphotericin B are nephrotoxicity and infusion-related toxicity. The latter is transient and can be treated with antihistamine drugs. In turn, renal function gradually returns to baseline upon discontinuation of therapy, although permanent damage remains in some patients, especially when the cumulative dose exceeds 5 g⁽⁴⁾.

Various lipid formulations have been developed to reduce side effects while maintaining the effect. Among them, liposome amphotericin B (Ambisome®) has shown the best safety profile, probably because the large size of liposomes limits glomerulofiltration of the drug and exposure of renal distal tubules⁽⁵⁾. Consequently, higher doses of amphotericin B are tolerated, but unfortunately, higher doses are also required for adequate efficacy⁽²⁾. Even with liposomal amphotericin B, a relative high incidence of toxicity has been associated with its use⁽⁶⁾.

Single dose liposomal amphotericin B has been suggested by the World Health Organization as the first line drug for the visceral leishmaniasis elimination program in the Indian subcontinent⁽⁷⁾, but its high cost has limited its widespread use in other several highly endemic countries like Brazil⁽⁸⁾. Similar to the clinical situation, the routine use of liposomal amphotericin B has also been limited in rodent experiments due to cost.

Nevertheless, thanks to its high activity, amphotericin B is extensively used as reference drug (positive control) for both *in vitro* and *in vivo* studies of investigational anti-leishmanial compounds^(9,10,11). However, in many instances amphotericin B has only produced partial effect in animal models of cutaneous leishmaniasis: in most of the cases it causes a decrease in the rate of lesion growth and the parasite load, but rarely, a reduction of lesion size^(11,12,13,14,15,16).

The studies using amphotericin B as reference drug are diverse regarding the moment of initiating drug administration, the doses and the period of administration, which are all potentially important issues for both the outcome of the experimental disease and the correct interpretation of the results^(14,17). In an attempt to improve the experimental antileishmanial efficacy of amphotericin B, we have previously tested the effect of the inoculum size and the time period elapsed between the infection and the commencement of treatment. We have found that the antileishmanial effect of amphotericin B increased with the size of the inoculum and that the earlier the onset of therapy, the better the results (unpublished results). But, still, with an optimum inoculum of 10⁷ stationary-phase *L. amazonensis* promasti-

gotes and initiating treatment as early as one day post-infection, we could not achieve a reduction of cutaneous lesions with daily intraperitoneal administration of amphotericin B at 1 mg/kg.

Due to the suspicion that amphotericin B might be routinely underdosed in animal experiments, the objective of the present work was testing the efficacy and safety of larger doses of amphotericin B in BALB/c mice experimentally infected with *L. amazonensis*.

Methods

Parasites

The MHOM/77/LTB0016 reference strain of *Leishmania amazonensis* was kindly donated by the Department of Immunology of Fundação Oswaldo Cruz (Fiocruz), Brazil. The promastigotes were cultivated in Schneider's Insect Medium (Sigma-Aldrich, St. Louis, MO, U.S.A.) supplemented with 10% heat inactivated (56 °C, 30 min) fetal bovine serum (Gibco, USA) and incubated at 26 °C. Parasites were maintained in exponential multiplication by passage every 3-4 days. Cultures in stationary phase (5 days) were used for animal experiments.

Animals

Female, 16-18 g, 6-8 weeks old BALB/c mice were supplied by the National Center for the Production of Laboratory Animals (CENPALAB, Havana, Cuba). Mice were housed under controlled environmental conditions (room temperature 22-25 °C, relative humidity 60-65%, light cycle 10 h light-14 h dark) and handled by qualified personnel. At the end of the studies, they were sacrificed by an overdose of pentobarbital (100 mg/kg). The protocol of the study was approved (Code of approval: CEI-IPK 87-18) by the Ethics Committee for the Care and Use of Laboratory Animals of Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kourí" (IPK), which functions in accordance with international standards on the topic⁽¹⁸⁾. Criteria for the selection of humane endpoints were established based on the Guidelines for Endpoints in Animal Study Proposal of the National Institute of Health Office of Animal Care and Use, USA⁽¹⁹⁾.

Amphotericin B

Amphotericin B deoxycholate (Anfotericina B, La Habana, Cuba) was dissolved in double distilled sterile water and kept at 5-10 °C protected from light. Appropriate dilutions in water were made to adjust doses to the average body weights of the groups of mice. A dose adjustment was made after weighting mice at the end of the first week of treatment. Amphotericin B was administered by intraperitoneal route.

Infection, treatment and evaluation

Seventy-five mice, allocated in five groups of 15 mice each, were infected by intradermal injection in the footpads with 10^7 stationary-phase *L. amazonensis* promastigotes as published elsewhere,⁽¹²⁾ but with twice the infective dose based on previous unpublished works that showed higher amphotericin B activity with larger inoculum sizes. Three weeks later they were treated with 5; 7.5; 10 or 12.5 mg/kg amphotericin B every 48 h for 14 days. The fifth group (controls) of infected mice did not receive any treatment at all. Mice were weighed at the beginning of treatment and weekly then after for eleven weeks. The dorso-plantar thickness of the rear limbs was measured every week with a Vernier caliper and lesion sizes were calculated by subtracting the value of the non-infected limb (left) to that of the infected one (right). Five mice per group were sacrificed three days after the end of treatment and the number of parasites per gram of infected tissue was estimated by using the Limiting Dilution Assay (LDA) technique⁽²⁰⁾.

In order to record signs of toxicity associated to amphotericin B administration, mice were clinically observed 30 min and 4 h after each dosing, before the following administration, and daily for 14 days after the last dose. Attention was paid to changes in skin and fur, eyes and mucous membranes, the respiratory, circulatory, autonomic and central nervous systems, so as somatomotor activity and be-

havior pattern. Attention was specially directed to the occurrence of tremors, convulsions, salivation, diarrhea, lethargy, sleep, coma and death⁽²¹⁾.

To assess the safety-activity profile of amphotericin B at the different dose levels, the relative percent body weight (RBW) and the activity were calculated at three weeks after the end of treatment by using the following formulas:

$$RBW(\%) = 100 \left(1 - \frac{BW_{treated\ group}}{BW_{control\ group}} \right) \text{ and } Activity(\%) = 100 \left(1 - \frac{LS_{treated\ group}}{LS_{control\ group}} \right);$$

where BW and LS stands for body weight and lesion size, respectively, for the treated and control groups.

Considering that experimental cutaneous leishmaniasis by *L. amazonensis* inoculation in BALB/c mice is progressive, leads to ulceration and, in most cases, causes eventual mutilation of the infected limb, the groups of mice with average lesion size over 4.0 mm were sacrificed before the end of the follow-up period to avoid unnecessary suffering. Moreover, groups of mice that showed evident clinical relapse after the fifth week of treatment onset were also sacrificed, since the primary objective of the follow up was to assess whether lesions relapsed or not with the highest doses of amphotericin B.

Statistics

Data were analyzed by using STATISTICA Software (Version 10.0, www.statsoft.com). Lesion sizes were compared by repeated measures analysis of variance and Fisher's least significant difference test. Parasite loads were compared by Kruskal-Wallis test and the distribution-free multiple comparison test. Values of p under 0.05 were considered significant.

Results

The doses of amphotericin B from 5 mg/kg to 12.5 mg/kg significantly reduced ($p < 0.05$) the growth of the lesions compared to controls (Figure 1). At 5 mg/kg, although lesion growth was significantly reduced ($p < 0.001$) compared to the control group, lesions did not show an absolute reduction of size. The doses of 7.5 mg/kg and 10 mg/kg caused a decrease in lesions that was proportional to the dose of amphotericin B. Such reduction in lesions lasted for up to three weeks after the end of treatment, showing a relapse then after. On the contrary, with the maximum dose tested (12.5 mg/kg), lesions diminished to be practically unnoticeable for up to 6-7 weeks after the end of treatment. From then on, lesion regrowth occurred in seven out of the nine surviving mice.

Mice treated with 5 mg/kg amphotericin B and control mice were sacrificed at the sixth week of follow-up to avoid unnecessary suffering. In the case of control mice, lesions had become too large and impaired ambulation. In relation to the mice treated with 5 mg/kg, it was evident that the lesions would not be reduced and that, on the contrary, they would grow rapidly, as had occurred until then. For the same reason, mice treated with 7.5 mg/kg and 10 mg/kg were sacrificed at week 10, since the purpose of the follow-up, which at that time for those groups was to assess relapse, was fulfilled.

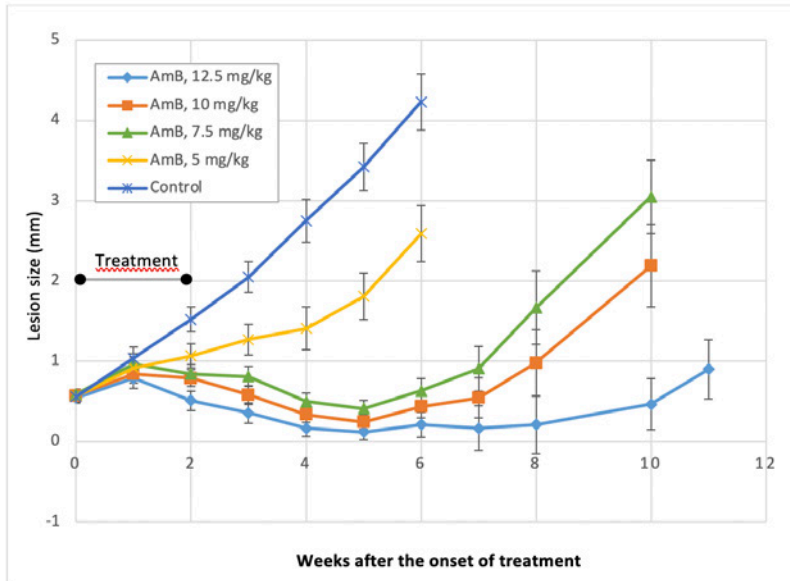


Figure 1: Dose-effect of amphotericin B in the model of cutaneous leishmaniasis caused by *L. amazonensis* in BAL-B/c mice. All treatments showed statistically significant differences with respect to the control group ($p < 0.01$) after the second week of starting therapy until the moment that control mice were sacrificed.

The number of parasites per gram of infected tissue three days after the end of treatment showed a progressive decrease as the dose of amphotericin B was increased. The doses from 7.5 mg/kg to 12.5 mg/kg resulted in statistically ($p < 0.05$) lower parasite loads compared to that of the infected not treated control group, representing relative reductions of 90 % - 99 % compared to the control mice (Figure 2).

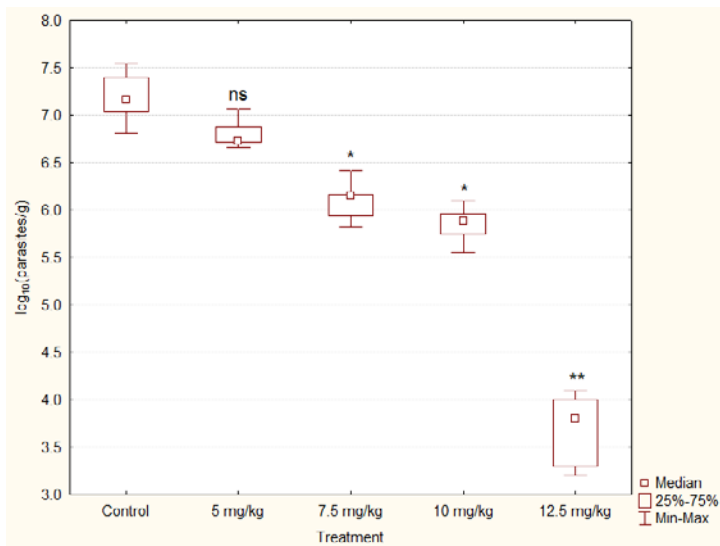


Figure 2: Number of parasites in the infected tissue.

The efficacy of amphotericin B (Figure 3) was calculated based on lesion sizes of treated mice compared to controls at three weeks after finishing therapy that was the moment of maximum observable effect. Doses from 7.5 mg/kg resulted in an efficacy close to 90 %. On the other hand, body weight loss was low and comparable for the dose range of 5 mg/kg to 10 mg/kg. A higher dose (12.5 mg/kg) significantly increased weight loss and caused 10 % mortality.

Body weight losses occurred once the administration of amphotericin B was started. Also, control mice, to which amphotericin B was not administered, showed a progressive body weight increase during the whole experiment (data not shown), which supports the assumption that weight losses were due to the administration of amphotericin B. A concurrent thorough toxicological assessment of amphotericin B in the dose range tested in the present study might have been desirable from the experimental design point of view but was not considered essential since the preclinical and clinical toxicology of amphotericin B is well-known.

Only mice treated with the maximum dose of amphotericin B showed unspecific signs of toxicity consisting of reduced muscle mass, rough hair coat and hunched posture. One mouse of this group died the week following the end of treatment. Clinical signs subsided one week after finishing amphotericin B administration, but mice did not totally recover their body condition and weight.

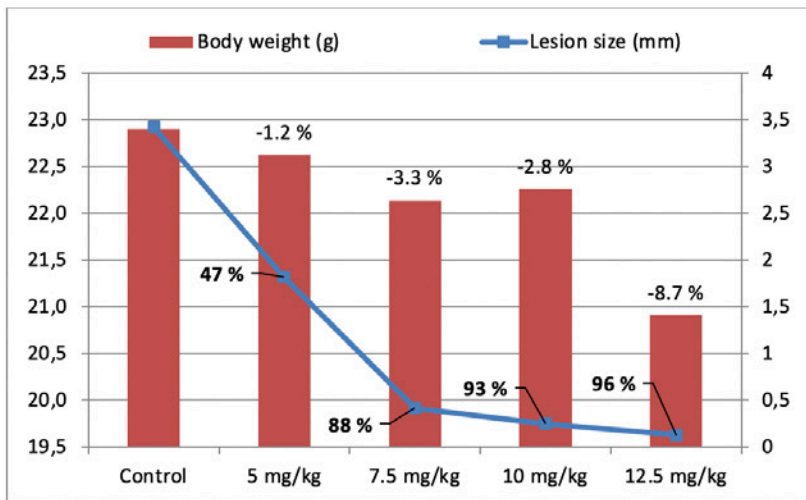


Figure 3: Combined analysis of dose-effect on the antileishmanial activity and toxicity. Primary axis, body weight; secondary axis, lesion size.

Discussion

Amphotericin B is the most clinically efficacious drug available for the treatment of any form of leishmaniasis, and it is even effective in cases refractory to other antileishmanial drugs^(22,23). Among registered antileishmanial drugs, pentavalent antimonial derivatives and amphotericin B are more frequently used as reference, positive control drugs in rodent experiments testing new compounds or treatments for leishmaniasis. However, due to the progressive development of antimonial drugs - resistant strains and the eventual need of testing not only reference strains but also recent clinical isolates when testing new drugs, the use of amphotericin B (for which drug resistance is rarely reported) is preferable. Nevertheless, there are several reports on the inefficacy of amphotericin B in animals experimentally infected with a variety of *Leishmania* species^(11-16,24) when it has been used at doses under

4 mg/kg; a fact that has been associated to the high multiplication rate of the parasites at the site of infection⁽¹⁵⁾.

Although we have previously found that early treatment enhances the experimental antileishmanial efficacy of amphotericin B (unpublished results), in clinical practice, treatment usually starts several weeks after the infection and only after lesions are evident. Therefore, in the present study, we initiated treatment at 21 days post-infection, i.e., when lesions were evident in all mice.

Most authors have used amphotericin B as a positive control in doses of 1-5 mg/kg for 14-21 days. One milligram per kilogram coincides with the dose used in humans; therefore, the allometric relationship between both species is ignored in such cases. Based on body surface to body weight ratio, the human equivalent dose for amphotericin B in mice is 12.3 mg/kg⁽²⁵⁾, which is close to the highest dose tested in the present study and that also delayed disease relapse for longer. However, a combined analysis of the efficacy and toxicity of amphotericin B in the animal model used suggests that doses in the range of 7.5 mg/kg to 10 mg/kg (every 48 h) are the most appropriate for use as a positive control regimen.

Amphotericin B does not produce parasitological cure in patients with leishmaniasis, even though the clinical response in humans is evident. Coherently, the best expected scenario in BALB/c mice would be that observed with doses over 7.5 mg/kg; that is, a reduction of clinical signs (lesion size and parasite load) and relapse after a period of treatment withdrawal. Due to the inadequate immune response developed by BALB/c mice against *Leishmania* spp., the definitive clinical cure of BALB/c mice infected with *L. amazonensis* has rarely been reported as, generally, only a delay in the lesion growth rate or a transient reduction of the lesions has been demonstrated with most of the treatment tested^(26,27,28,29).

An exception worth to mention was the combination of miltefosine and amiodarone, which produced long lasting recovery of the mice from *L. mexicana* infection with no clinical and parasitological evidence of relapse after 84 days of follow-up⁽²⁶⁾. Interestingly, Glucantime® (a Sb^v derivative) at 100 mg/kg could not stop lesion growth at any time-point, it only caused a delay in its growth rate. In turn, amiodarone (50 mg/kg) and miltefosine (20 mg/kg), although they stopped lesion growth during treatment span and for two other weeks, lesion started to grow afterwards. That is consistent with what happened in this study with amphotericin B at 7.5 mg/kg and 10 mg/kg and supports the hypothesis that, even though relapse will eventually occur, evident, statistically significant lesion reduction is achievable shall proper doses of active compounds are administered.

In summary, results evidenced that doses of amphotericin B equal to or under 5 mg/kg are insufficient to reduce lesion size in BALB/c mice infected with *Leishmania amazonensis* (and probably with other *Leishmania* species as well). Consequently, doses in the range of 7.5 mg/kg to 10 mg/kg are recommended to achieve an effect comparable to that observed in clinical practice, since a proper balance of antileishmanial effect (reduction of lesion size and parasite load) and toxicity is achieved at such dose levels.

Acknowledgements

Special thanks to Eida de la Paz Gálvez for providing language help.

References

1. Stephens N, Rawlings B, Caffrey P. *Streptomyces nodosus* Host Strains Optimized for Polyene Glycosylation Engineering. *Biosci Biotechnol Biochem.* 2012;76(2):384–7. doi: 10.1271/bbb.110673.
2. Shirzadi, MR. Liposomal amphotericin B: a review of its properties, function, and use for treatment of cutaneous leishmaniasis. *Res Rep Trop Med.* 2019;10:11-8. doi: 10.2147/RRTM.S200218
3. Sabra R, Branch RA. Amphotericin B nephrotoxicity. *Drug Saf.* 1990;5(2):94-108. doi:10.2165/00002018-199005020-00003.

4. Bekersky I, Boswell GW, Hiles R, Fielding RM, Buell D, Walsh TJ. Safety, toxicokinetics and tissue distribution of long-term intravenous liposomal amphotericin B (AmBisome®): a 91-day study in rats. *Pharm Res*. 2000;17(12):1494–502. doi:10.1023/A:1007605024942.
5. Santos CR, Tuon FF, Cieslinski J, de Souza RM, Imamura R, Amato VS. Comparative study on liposomal amphotericin B and other therapies in the treatment of mucosal leishmaniasis: A 15-year retrospective cohort study. *PLoS One*. 2019 Jun 26;14(6):e0218786. doi: 10.1371/journal.pone.0218786.
6. Sundar S, Singh, A. Chemotherapeutics of visceral leishmaniasis: present and future developments. *Parasitol*. 2018;145(4):481-9. doi:10.1017/S0031182017002116
7. Mistro S, Rodrigues M, Rosa L, Camargo M, Badaro R. Liposomal Amphotericin B drug access for the treatment of leishmaniasis in Brazil. *Trop Med Int Health*. 2016;21(6): 692-3. doi:10.1111/tmi.12697
8. Ghorbani M, Farhoudi R. Leishmaniasis in humans: drug or vaccine therapy? *Drug Des Devel Ther*. 2018;12:25-40. doi: 10.2147/DDDT.S146521.
9. Rocha V, Quintino C, Ferreira E et al. Antileishmanial Activity of Dimeric Flavonoids Isolated from *Arrabidaea brachypoda*. *Molecules*. 2019;24(1):1-13. doi: 10.3390/molecules24010001.
10. Van Bocxlaer K, Caridha D, Black C et al. Novel benzoxaborole, nitroimidazole and aminopyrazoles with activity against experimental cutaneous leishmaniasis. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2019; 11:129-38. doi: 10.1016/j.ijpddr.2019.02.002.
11. Trinconi C, Reimão J, Yokoyama-Yasunaka J, Miguel D, Uliana S. Combination Therapy with Tamoxifen and Amphotericin B in Experimental Cutaneous Leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother*. 2014;58(5):2608-13. doi:10.1128/AAC.01315-13.
12. Sifontes-Rodríguez S, Monzote-Fidalgo L, Castañedo-Cancio N et al. The efficacy of 2-nitrovinylfuran derivatives against *Leishmania* *in vitro* and *in vivo*. *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2015;110(2):166-73. doi: 10.1590/0074-02760140324
13. Monzote L, Piñón A, Scull R, Setzer W. Chemistry and Leishmanicidal Activity of the Essential Oil from *Artemisia absinthium* from Cuba. *Nat Prod Commun*. 2014;9(12):1799-804.
14. Casa D, Scariot D, Khalil N, Nakamura C, Mainardes R. Bovine serum albumin nanoparticles containing amphotericin B were effective in treating murine cutaneous leishmaniasis and reduced the drug toxicity. *Exp Parasitol*. 2018;192:12-8. doi:10.1016/j.exppara.2018.07.003.
15. Reimão J, Trinconi C, Yokoyama-Yasunaka J, Miguel D, Kalil S, Uliana S. Parasite burden in *Leishmania (Leishmania) amazonensis*-infected mice: Validation of luciferase as a quantitative tool. *J Microbiol Methods*. 2013;93(2):95–101. doi:10.1016/j.mimet.2013.02.007.
16. Varikuti S, Oghumu S, Saljoughian N et al. Topical treatment with nanoliposomal Amphotericin B reduces early lesion growth but fails to induce cure in an experimental model of cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania mexicana*. *Acta Trop*. 2017;173:102–8. doi: 10.1016/j.actatropica.2017.06.004.
17. Nguyen A, Yang K, Bryant K et al. Microneedle-Based Delivery of Amphotericin B for Treatment of Cutaneous Leishmaniasis. *Biomed Microdevices*. 2019;21(8):1-10. doi: 10.1007/s10544-018-0355-8.
18. Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals, Institute for Laboratory Animal Research. Guide for the care and use of laboratory animals. Eighth edition. The National Academies Press, Washington DC, 2011, 246 p.
19. NIH Office of Animal Care and Use. Animal Research Advisory Committee Guidelines: Guidelines for Endpoints in Animal Study Proposals. Approved by ARAC 10/09/96, Reapproved - 02/10/99, Last revision 04/24/19. Accessed 04/14/2022. https://oacu.oir.nih.gov/system/files/media/file/2021-02/b13_endpoints_guidelines.pdf
20. Titus RG, Marchand M, Boon T, Louis JA. A limiting dilution assay for quantifying *Leishmania major* in tissues of infected mice. *Paras Immunol*. 1985;7(5): 545-55. doi: 10.1111/j.1365-3024.1985.tb00098.x
21. OECD, Test No. 423: Acute Oral toxicity - Acute Toxic Class Method, OECD Guidelines for the Testing of Chemicals, Section 4, OECD Publishing, Paris; 2002, 14 p. doi: 10.1787/9789264071001-en.

- 22.** Rugani J, Quaresma P, Gontijo C, Soares R, Monte-Neto R. Intraspecies susceptibility of *Leishmania (Viannia) braziliensis* to antileishmanial drugs: Antimony resistance in human isolates from atypical lesions. *Biomed Pharmacother.* 2018;108:1170–80. doi: 10.1016/j.biopha.2018.09.149.
- 23.** Basile G, Cristofaro G, Locatello L et al. Refractory mucocutaneous leishmaniasis resolved with combination treatment based on intravenous pentamidine, oral azole, aerosolized liposomal amphotericin B and intralesional meglumine antimoniate. *Int J Infect Dis.* 2020;97:204-7. doi: 10.1016/j.ijid.2020.06.003.
- 24.** Ayres D, Fedele T, Marcucci M, Giorgio S. Potential utility of hiperbaric oxygen therapy and propolis in enhancing the leishmanicidal activity of glucantime. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2011;53(6):329-34. doi: 10.1590/s0036-46652011000600006.
- 25.** Reagan-Shaw S, Nihal M, Ahmad N. Dose translation from animal to human studies revisited. *FASEB J* 2008;22(3):659-61. doi: 10.1096/fj.07-9574LSF
- 26.** Serrano-Martín X, Payares G, De Lucca M, Martínez J, Mendoza-León A, Benaim G. Amiodarone and miltefosine act synergistically against *Leishmania mexicana* and can induce parasitological cure in a murine model of cutaneous leishmaniasis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(12):5108-13. doi: 10.1128/AAC.00505-09.
- 27.** Souza-Silva F, Cabral-Bourguignon S, Acácio B et al. Epoxy- α -lapachone has *in vitro* and *in vivo* anti-leishmania (*Leishmania*) *amazonensis* effects and inhibits serine proteinase activity in this parasite. *Antimicrob Agents Chemother.* 2015;59(4):1910-18. doi: 10.1128/AAC.04742-14.
- 28.** Coutinho S, Pirmez C, Da-Cruz A. Parasitological and immunological follow-up of American tegumentary leishmaniasis patients. *Trans R Soc Trop Med Hyg.* 2002;96(1):173-8. doi: 10.1016/s0035-9203(02)90072-6.
- 29.** Gabriel A, Valério-Bolas A, Palma-Marques J et al. Cutaneous Leishmaniasis: The Complexity of Host's Effective Immune Response against a Polymorphic Parasitic Disease. *J Immunol Res.* 2019;(2603730). doi: 10.1155/2019/2603730.

doi: 10.30827/ars.v63i3.24625

Artículos originales

Effect of an intervention New Medicine Service to improve adherence in the Spanish community pharmacies: a protocol of a pragmatic randomised trial

Eficacia del Servicio de Asistencia en Nuevos Medicamentos para mejorar su adherencia en pacientes con enfermedades crónicas en farmacias comunitarias españolas: protocolo de un ensayo pragmático aleatorizado

María de los Angeles González Vera^{1,2}

María del Carmen Valcárcel Cabrera³

Javier López Narbona⁴

María del Carmen Sánchez-Cantalejo Garrido³  0000-0002-3600-7007

Juan Pedro Vaquero Prada⁵

Antonio Olry de Labry Lima^{6,7,8*}  0000-0001-5448-1370

¹Community pharmacies. Pinos Puente, Granada, Spain.

²Programa de Doctorado en Farmacia Social de la Universidad de Granada, España

³Escuela Andaluza de Salud Pública (Andalusian School of Public Health). Granada, Spain.

⁴Servicio de Innovación en Consejería de Salud y Familias. (Innovation Service of the Regional Ministry for Health and Family Affairs of Andalusia). Seville, Spain.

⁵Community pharmacies, Seville, Spain.

⁶Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime). Escuela Andaluza de Salud Pública. Granada, Spain.

⁷CIBER en Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP)

⁸ibs.GRANADA, Instituto de Investigación Biosanitario (Institute of Biomedical Research (ibs) Granada, Spain. University Hospitals of Granada/ University of Granada, Spain.

Correspondence

Antonio Olry de Labry Lima

antonio.olrylabry.easp@juntadeandalucia.es

Recibido: 12.05.2022

Aceptado: 16.06.2022

Publicado: 22.04.2022

Funding

This study is funded by EP - INTERREG V A Spain-Portugal (POCTEP) (0197_NUMA_5_E) programme, and partially by the Andalusian Council of Official Pharmaceutical Associations.

Conflict of interest

The authors of this article state they are not subject to any conflict of interest related to the subject matter that may affect the design, analysis or presentation of results.

Authorship

All authors have made substantial contributions to all of the following: (1) the conception and design of the study, acquisition of data, analysis and interpretation of data, (2) drafting the article and revising it critically, and (3) final approval of the version to be submitted. The authors declare that the manuscript has not been submitted in whole or in part to other journals at the same time as *Ars Pharmaceutica*.

ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04195191

Resumen

Introducción: La falta de adherencia a los medicamentos es uno de los desafíos a los que se enfrentan los sistemas de salud. Los pacientes con mala adherencia al tratamiento no se benefician de la eficacia de la medicación, lo que se asocia con peor calidad de vida, aumento en hospitalizaciones y muertes y, en consecuencia, mayores costes sanitarios. Se ha demostrado que las farmacias comunitarias son elementos clave para mejorar la adherencia a los medicamentos prescritos, optimizar los resultados en pacientes con enfermedades crónicas y aumentar la eficiencia de la atención sanitaria.

Objetivos: (1) evaluar la efectividad de la intervención Asistencia a Nuevos Medicamentos (ANM) administrada por farmacéuticos comunitarios para mejorar la adherencia al tratamiento en pacientes a los que se les ha recetado un nuevo medicamento para una enfermedad crónica específica; y (2) realizar una evaluación económica de esta intervención.

Métodos: Se realizará un ensayo clínico pragmático aleatorizado a nivel de farmacia comunitaria (clúster). Se invitará a unirse al estudio a los pacientes identificados en la farmacia comunitaria que inicien tratamiento para: enfermedad pulmonar obstructiva crónica, hipertensión arterial, diabetes mellitus o en tratamiento con un anti-coagulante/ antiagregante plaquetario. La intervención se basa en la comunicación farmacéutico-paciente, con el objetivo de evaluar la relación del paciente con su nuevo medicamento, e identificar posibles problemas, preocupaciones y falsas creencias-expectativas.

Ética y difusión: Se ha obtenido el dictamen favorable del Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía. Los resultados de este estudio se difundirán activamente a través de publicaciones y presentaciones en congresos.

Palabras clave: Servicios de Farmacia Comunitaria; adherencia; intervención; protocolo

Abstract

Introduction: Non-adherence to medications is one of the challenges health systems faces. Patients with poor adherence to treatment fail to benefit from effective medication, and this is associated with reductions in quality of life, poorer outcomes, increased hospitalisations, deaths, and, consequently, higher healthcare costs. Community pharmacies are shown to be key elements in improving adherence to prescribed medications, optimising patient outcomes and increasing the efficiency of care.

Objectives: (1) assess the effectiveness of the New Medicine Service (NMS) intervention delivered by community pharmacists to improve adherence to treatment in patients who have been prescribed a new medicine for a specific chronic condition; and (2) to conduct an economic evaluation of this intervention.

Methods: A pragmatic randomized clinical trial at community pharmacy-level (clusters) will be performed. Patients identified in the collaborating community pharmacy as starting treatment for the following conditions, will be invited to join the study: chronic obstructive pulmonary disease, hypertension, diabetes mellitus or on an anticoagulant/antiplatelet agent. The intervention is based on the pharmacist-patient communication, aiming to assess the patient's relationship with his/her new prescription, and identify potential issues, concerns and false beliefs or expectations.

Ethics and dissemination: The study protocol has been reviewed and ethics approval obtained from the regional ethics committee. The results from this study will be actively disseminated through manuscript publications and conference presentations.

Keywords: Community Pharmacy Services; Professional Role; Medication Adherence.

highlights

Community pharmacists are privileged positioned to offer health advice and help patients get the most out of their newly prescribed medicine. In Europe, several studies have been conducted on the effectiveness of an intervention to improve adherence to recently prescribed drugs.

Community pharmacists have a privileged situation that would allow them to improve the efficiency of the system and address chronicity by implementing cognitive pharmaceutical care services, through improving the treatment adherence.

The study should provide important information on the clinical and cost-effectiveness of involving Community pharmacists in interventions in order to improve adherence.

The objective of this protocol is to describe the objectives, methodology and response of the study “Effect of a New Medicines Assistance intervention to improve adherence in Spanish community pharmacies: protocol of a pragmatic randomized trial”.

Introduction

Non-adherence to medications is one of the challenges health systems faces, and an issue that has negative effects both on health outcomes and healthcare costs⁽¹⁾. The prevalence of non-adherence has remained almost unchanged over the last decades, and according to the scientific literature is around 50%⁽²⁾. The reasons for non-adherence are complex and multi-causal phenomenon which includes treatment-related and sociodemographic aspects, problems with the regimen (such as adverse effects), poor instructions, poor provider-patient relationship, poor memory, and patients’ disagreement, among others⁽²⁻⁵⁾.

A systematic review of the Cochrane Collaboration (2014)⁽⁶⁾, which included a total of 182 clinical trials of interventions to improve medication adherence, concluded that novel approaches are needed to improve adherence rates, due to inconsistencies in intervention´s results. This fact, coupled with budgetary constraints, increased chronicity and ageing populations⁽⁷⁾, makes it necessary to develop new care proposals that can contribute to the sustainability of the health system. In this scenario, community pharmacists could help improve the efficiency of the system and address chronicity implementing pharmaceutical care cognitive services^(8,9). Cognitive services have been defined as those that are directed towards the patient and carried out by pharmacists who, calling on a specific knowledge, attempt to improve the process of the use of medications or the results of pharmacotherapy.⁽⁹⁻¹¹⁾

The *New Medicine Service* (NMS), introduced in England in 2011, is an intervention carried out by professionals in community pharmacies accredited by the National Health Service (NHS). This service provides support to improve medication adherence in people starting a new medicine for a long-term condition. This intervention at the beginning of treatment achieves to improve long-term adherence. An economic evaluation made from data collected from NMS in 46 community pharmacies from a total of 504 participants, concluded that this service significantly improves adherence to treatment and that it is also cost-effective. Patients who received the intervention showed a better outcome, measured as quality adjusted life years (mean 0.04; 95%CI: 0.01; 0.13) and a lower cost (mean -£113.9; 95%CI: -1159.4; 683.7) than those who did receive the standard intervention. The study concluded that the extra cost of providing the intervention by the community pharmacy was offset by the reduction in overall healthcare costs related to the NHS⁽¹²⁻¹³⁾.

The NMS intervention was implemented in other countries, for patients with a first-time prescription for a cardiovascular medicine (Norway) and for asthma (Belgium). In Norway, Medisinstart evaluated

the intervention in 67 pharmacies obtaining those patients in the intervention group 88.7% were adherent after 18 weeks versus 83.7% in the control group (5.0% difference, 95% CI 0.8–9.2, $p=0.021$), although that difference disappeared at 52 weeks (95% CI -2.0 to 7.8, $p=0.24$)⁽¹⁴⁾. In the case of Belgium, the introduction of the NMS program was not sufficiently embedded in the Belgian health care organization, causing low uptake and resistance to its implementation by pharmacists, patients, and other health care professionals; although, as of December 2015, a total of 22855 consultations had been performed⁽¹⁵⁾.

Lastly, a study published on the barriers and facilitators to service (NMS) in UK implementation describes a perceived lack of time and inadequate relationships between pharmacists and GPs as barriers. On the other hand, an appropriate planning and monitoring system was, for example, identified as a potential facilitator. Overall, pharmacists were positive about this service. The study concludes that, despite the progress made in developing interventions delivered by community pharmacists, due to the complexity and challenges they entail, further assessments of these interventions are required⁽¹⁶⁾. It is interesting to note that the elements that have been identified are similar to those described in Spain by Gastelurrutia⁽¹¹⁾, who, using qualitative techniques, obtained information from a total of 33 pharmaceutical professionals with experience in professional practice and intervention strategies.

The study described in this protocol aims to: (objective 1) assess the effectiveness of the NMS intervention provided by community pharmacies to improve adherence to treatment, based on patients' specific disease pathology; and (objective 2) to conduct an economic evaluation of this intervention from the healthcare system perspective.

Methodes

Methodology Objective-1

Study design: a pragmatic randomized clinical trial at community pharmacy-level (clusters)⁽¹⁷⁾. Patients from intervention group (IG) will receive NMS and patients from the control group (CG) will receive normal practice.

Criteria for inclusion/exclusion:

Patients identified in the collaborating community pharmacy as starting treatment for the following conditions, will be invited to join the study: chronic obstructive pulmonary disease (COPD), hypertension, diabetes mellitus or on an anticoagulant/antiplatelet agent. Patients to be excluded: suffer from a physical or mental disorder that prevents them from following the intervention; with seasonal or acute treatment; or those who have serious disease-related complications hampering their continuity in the study. Finally, it shall be deemed to be withdrawn from the study when the patient chooses to voluntarily drop-out, or when non-compliance with the intervention guidelines (failing to attend any of the visits scheduled in the intervention, refusal to complete the questionnaires). In the event of a patient withdrawal, the reason for leaving the study will be recorded, and monitoring will continue as usual.

Development of the intervention

The intervention is based on the pharmacist-patient communication, by engaging in an open and free-flowing conversation aiming to assess the patient's relationship with his/her new prescription, and identify potential issues, worries and false beliefs or expectations. It has been observed that issues with new prescriptions appear early, causing a significant proportion of patients to stop taking their medication and thus become non-adherent.^(13,18) To this end, this intervention will try to identify main medication-related issues (including adverse events) and any needs or support required by the patient including indications to visit his/her doctor for a medication review. The intervention is carried out in 3 steps: In the first one (step 1), recruitment is carried out and commitment to the patient is established. After 14 days (step 2), the intervention will be carried out and a script of questions was available (Table 1). At this visit, adherence to the new medication will be evaluated and problems with the medication will be identified and strategies to minimize them will be established. Finally, after 28 days (step 3), the

follow-up visit is carried out where adherence is checked and the intervention is evaluated (Table 2). To enable the development of the intervention and to standardized, the professionals from the participating pharmacies will be given a programme (Axon Pharma, available at: <https://axonfarma.es/>) which will provide guidance on the steps to take and record the information. Also supporting the intervention, the pharmacists also have access to explainer videos and other information and dissemination materials (leaflets, etc.) in order to offer to the patient to improve the adherence.

Two training sessions will be held to introduce the project, its objectives, methods and target population to encourage the homogenization and standardization of the intervention (length, procedures, or the use of communication skills and empathy emphasis, among others). Training will also be provided on the use of the Moodle platform. This platform will enable the resolution of any issues or incidents that may arise along the process. It also contains a user guide and a summary including answers to frequently asked questions, which will be fed back and updated periodically along with the development of the intervention. In addition, every six months a telephone meeting of researchers and pharmacist will be held to address potential problems, monitor the progress of the study and ensure adherence to the study protocol.

General procedure

A total of 20 Andalusian pharmacies will participate in the study (10 in each arm). It is estimated that an average of 20 patients eligible for inclusion will participate in each pharmacy (independently of the conditions). Authors estimate an 20% drop-out rate. Therefore, final population is expected to include around 320 participants. This way, if we consider the proportion of adherence observed in the project evaluating the effectiveness of the NMS intervention in England⁽¹²⁾, the power of the study would be enough to detect differences among groups.

The community pharmacies involved will be randomly assigned to the intervention group or the control group. Thus, all participants will be intervention or control to avoid contamination bias (Execution of an intervention bias). Randomisation will be conducted using computer-generated random numbers (Epidat software).

Patient recruitment will be carried out by the pharmaceutical staff from the community pharmacies involved in the study. Pharmacists will inform patients about the purpose and objectives of the study. Once the patient is interested in joining the scheme, he/she will be asked a number of questions to confirm eligibility. Subsequently, the patient will be asked to sign an informed consent. Confidentiality of the information given will be guaranteed. In compliance with the General Data Protection Regulation (Ley Orgánica 3/2018), no information allowing identification of the patient will be collected. Lastly, it is important to stress that the project has the favourable opinion issued by the Andalusian regional ethics committee (code 1202-N-18).

Variables under study:

The primary dependent variable will be the “Adherence to new prescription medication”. The independent variables will be:

- Sociodemographic variables: age, sex, number of children and social support.
- Clinical variables: indication for the treatment (hypertension or diabetes), number of other treatments (continuous) and total number of pills a day, number of hospitalisations or emergency department visits in the last 6 months, changes in the health-related quality of life (HRQoL), and presence of other diseases or comorbidities. Other clinical variables according to type of population: Hypertension: response and normalisation of blood pressure. Diabetes Mellitus: Glycated hemoglobin.
- Variables regarding satisfaction with both the service and medication.
- Variables regarding healthcare costs: GP or specialist consultant visits, emergency service (at the health centre, hospital or at home), admissions to hospital and reasons.

Measurements will be performed at baseline, and at 10 weeks and 6 months. It is important to bear in mind that 10 weeks is the minimum time required for identifying an effective behaviour change⁽¹⁹⁾.

Measuring instruments:

The working team has the necessary licenses for the use of the measuring instruments:

- a. A questionnaire regarding socio-demographic and clinical characteristics, and an instrument for assessing the service, specifically designed by the research team for this particular project.
- b. Social support (high, low): This will be measured by Blake and McKay's question: "How many people do you have near that you can readily count on for real help in times of trouble or difficulty, such as watch over children or pets, give rides to hospital or store, or help if you are sick?" Subjects with responses of 0 or 1 are considered as having low social support⁽²⁰⁾.
- c. Health-related quality of life: The EQ-5D instrument will be used to assess the HRQoL. EQ-5D is a generic, self-applicable instrument that consists of two parts. First, it comprises 5 dimensions to enable the patient assess his/her state of health. Second, it also includes a visual analogue scale (VAS)⁽²¹⁾. In addition, patients with COPD will be given the CAT specific questionnaire (COPD Assessment Test), with final scores ranging from 0 to 40, where higher scores denote a worse quality of life⁽²²⁾.
- d. SATMED-Q is a generic questionnaire measuring the patient satisfaction with treatment, and designed to be used in patients undergoing treatment for a chronic condition⁽²³⁾.
- e. Adherence to medication: This will be measured at 2 and 6 months follow-up. Participants will be classified as adherent when a >80% adherence (or persistence) is achieved under the 3 following criteria:
 - Q1: Adherence (main measure). In the last six or three months, have you forgotten to take the medication (medicine under study)? (yes/no).
 - Q2: Adherence (control measure) Treatment completion rate from visit [%adherence = (number of pills taken/ number of pills prescribed) x 100].
 - Q3: Persistence (control measure) measured by medication possession ratio⁽²⁴⁾; by observing the number of medicine packages dispensed within 6 months (using electronic healthcare data, through the patient's health insurance card) and its consistency with adherence.

Statistical analysis

First, this study will conduct a descriptive analysis. Mean, standard deviation, and maximum and minimum values will be estimated for all quantitative variables. Frequency analysis will be conducted for qualitative variables, to estimate the number and proportion of patients in each category. Then, the relationship between independent and dependent variables will be contrasted using the chi-square test (χ^2) for qualitative variables, and using logistic regression for quantitative variables. Odds Ratio (OR) will be used, with a 95% confidence interval (95%CI), as a measure of association.

Finally, a multiple logistic regression analysis will be performed to control for potential confounding factors. This analysis will include all the variables shown to be statistically significant in the bivariate analysis and other variables of interest. The goodness of the model (goodness-of-fit) will be verified by the Hosmer-Lemeshow coefficient, and the existence of interactions between variables will be explored. A value of $p < 0.05$ will establish statistical significance.

Methodology Objective 2

Using a decision tree, this study will conduct a cost-utility evaluation, according to CHEERS guideline⁽²⁵⁾, of the NMS intervention compared with standard follow-up. The analysis will be carried out from the healthcare system perspective, with a 6-month time horizon.⁽²⁶⁾ The probabilities of the different decision branches from the decision tree model will be estimated from data collected to meet objective 1. An alternative analysis will be performed (cost effectiveness analysis) using the adherence to treatment declared by the patient as measure of effectiveness.

Use of resources and costs: direct healthcare costs will be taken into account and will be based on each patient's daily cost. The cost for each contact made with the health system will be estimated using 2005 public rates of the Public Health System of Andalusia.⁽²⁷⁾ Estimation of the cost of medication will

be based on the cost per unit extracted from the database of the General Council of Official Colleges of Pharmacists.⁽²⁸⁾ Since the analysis is to be carried out from the healthcare system perspective, direct healthcare costs (e.g. costs assumed by the patients and families), and indirect costs (e.g. costs resulting from the loss of productivity of patients or associated to morbimortality) have not been included.

The following will be calculated for each option: cost (medication, visits, hospitalizations, etc.), incremental cost, effectiveness, incremental effectiveness and the Incremental Cost-Effectiveness Ratio (ICER) showing the cost-outcome relation. This way, ICER result represents the additional amount the health system would pay for an additional unit of Quality-Adjusted Life-Years (QALY) gained attributable to NMS service. These will be calculated as follows:

A univariate sensitivity analysis will be performed in an effort to evaluate uncertainty of the variables included in the model. Data analyses will be performed in Excel 2016.

Missing data can lead to a reduction in precision and can bias estimates, most significantly when there are differences between groups. It is estimated that the main losses occur in data costs due to forgetfulness of information by the patients. Multiple imputation for missing data will include EQ-5D-5L indices at baseline, at 2 months, adherence, sex, type of medication and age as predictor variables.⁽²⁹⁾ Three scenarios will be considered for this purpose. First scenario: missing at random (MAR). Second scenario: missing data are data missing completely at random (MCAR), assuming that those who completed follow-up are considered fully representative of the entire sample who initiated the study. Third scenario: missing not at random (MNAR) assumes that other issues may be causing the absence of information, i.e. assuming that the probability of absence of information depends on unobserved values. This is consistent with a scenario in which the participants did not attend the interview because they were healthier (or less healthy) than the average. All these analyses will be performed following the approach proposed by Faria.⁽²⁹⁾ Finally, to establish the robustness of the model and explore the differences between the options, probabilistic sensitivity analyzes were performed; the results will be shown in a cost-effectiveness plan

Discussion

This project is mainly funded by the INTERREG-EUROPE Interregional Cooperation Programme, which aims to improve the effectiveness of regional development policies and contribute to economic modernisation and increased competitiveness in Europe. In that regard, this protocol is part of a larger study entitled “New Care Model-NUMA”, whose overall objectives are mainly the design and piloting of a new care model. This new care model introduces community pharmacies into the care circuit between health and care services, in an effort to empower people to improve the relationship with patients, monitoring of their health conditions and prevention, as a way to address frailty and chronicity. Thus, the initial hypothesis is that community pharmacies, because of the family-like environment they offer to the community they serve, provide a service that can contribute to improving the monitoring of conditions of patients with chronic diseases, the prevention of frailty and the increase of self-efficacy in the management of their disease. Furthermore, the Professional Pharmaceutical Assistance Services have demonstrated their effectiveness in achieving a safer, more effective and efficient use of medications, which is why they can be a useful strategy in reducing medication errors⁽⁸⁾.

The start of the field work has experienced some delay with respect to its initial schedule. This delay is due to the fact that the intervention is being tailored to the local context and circumstances, as recommended by the Medical Research Council.⁽³⁰⁾ In addition, recruitment is being a slower process than expected, mainly due to the number of patients meeting the study inclusion criteria.⁽³¹⁾ To this end, additional recruitment is being considered in those community pharmacies with a higher incidence of patients meeting the inclusion criteria. Then, once editing and translation into English was completed, came COVID-19 pandemic, which hampered the project's progress. In this respect, in addition to performing routine tasks, patient care and trying to reduce the burden of patients on health facilities, community pharmacists are working to provide home deliveries, as well as dealing with the increasing

number of patients coming through pharmacies with other ailments. All this has hampered the recruitment of patients to the study.^(32,33)

This study has several limitations that should be considered when interpreting the results. Subjects who will receive the intervention need not be representative of the population. Furthermore, this intervention should be tailored to the needs of the patient, and therefore a balance must be achieved between the needs of the patient and standardization, which requires methodological rigour. As for the intervention, it is not possible to carry out a “double blind” study as both the pharmacist (who performs the intervention) and the patient are aware of the group they are in. In this sense, to avoid possible contamination between patients assigned to the control and intervention group, randomisation has been carried out at the pharmacy level; preventing the pharmacist from applying part of the intervention to the control group.

Finally, it should be highlighted that EQ-5D-5L normative data for Spanish general population (available from the Spanish National Health Survey) will be used as reference data of the population health status. This will allow for comparisons in health status between the groups of patients and the general population.

Acknowledgment

The authors would like to thank Rosario Caceres Fernández-Bolaños for her assistance and to Begoña Martínez Vázquez for the translation of this article into English.

References

1. Akhter K, Sutton S, Mirzaei V, Kassavou A. A Systematic Review and Meta-analysis of Face-to-face Medication Adherence Interventions for Patients with Long Term Health Conditions. *Ann Behav Med.* 2022;kaac010. doi: 10.1093/abm/kaac010.
2. Sabate E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva, Switzerland: World Health Organization, 2003.
3. Hope HF, Binkley GM, Fenton S, Kitas GD, Verstappen SMM, Symmons DPM. Systematic review of the predictors of statin adherence for the primary prevention of cardiovascular disease. *PLoS One.* 2019;14(1):e0201196. doi: 10.1371/journal.pone.0201196.
4. Monteiro C, Maricoto T, Prazeres F, Augusto Simões P, Augusto Simões J. Determining factors associated with inhaled therapy adherence on asthma and COPD: A systematic review and meta-analysis of the global literature. *Respir Med.* 2022;191:106724. doi: 10.1016/j.rmed.2021.106724.
5. Ababneh M, Nasser SA, Rababa'h A, Ababneh F. Warfarin adherence and anticoagulation control in atrial fibrillation patients: a systematic review. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2021;25(24):7926-7933. doi: 10.26355/eurrev_202112_27642.
6. Nieuwlaat R, Wilczynski N, Navarro T, Hobson N, Jeffery R, Keenanasseril A, et al. Interventions for enhancing medication adherence. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD000011. doi: 10.1002/14651858.CD000011.pub4.
7. Lopez-Valcarcel BG, Barber P. Economic Crisis, Austerity Policies, Health and Fairness: Lessons Learned in Spain. *Appl Health Econ Health Policy.* 2017;15(1):13-21. doi: 10.1007/s40258-016-0263-0.
8. Oñatibia-Astibia A, Aizpurua-Arruti X, Malet-Larrea A, Gastelurrutia MA, Goyenechea E. El papel del farmacéutico comunitario en la detección y disminución de los errores de medicación: revisión sistemática exploratoria. *Ars Pharm.* 2021;62:16-39. doi: 10.30827/ars.v62i1.15901
9. Gastelurrutia MA, Llimós FF, Delgado PG, Gastelurrutia P, Faus MJ, Benrimoj SI. Barriers and facilitators to the dissemination and implementation of cognitive services in Spanish community pharmacies. *Pharm Pract (Granada).* 2005;3(2):65-77.

- 10.** Patwardhan PD, Amin ME, Chewning BA. Intervention research to enhance community pharmacists' cognitive services: a systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2014;10(3):475-93. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.07.005.
- 11.** Gastelurrutia MA, Fernández-Llimos F, Benrimoj SI, Castrillon CC, Faus MJ. Barreras para la implantación de servicios cognitivos en la farmacia comunitaria española. *Aten Primaria.* 2007;39(9):465-70. doi: 10.1157/13109494.
- 12.** Elliott RA, Boyd MJ, Tanajewski L, Barber N, Gkountouras G, Avery AJ, et al. 'New Medicine Service': supporting adherence in people starting a new medication for a long-term condition: 26-week follow-up of a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ Qual Saf.* 2020;29(4):286-295. doi: 10.1136/bmjqs-2018-009177.
- 13.** Boyd M, Waring J, Barber N, Mehta R, Chuter A, Avery AJ, et al. Protocol for the New Medicine Service Study: a randomized controlled trial and economic evaluation with qualitative appraisal comparing the effectiveness and cost effectiveness of the New Medicine Service in community pharmacies in England. *Trials.* 2013;14:411. doi: 10.1186/1745-6215-14-411.
- 14.** Hovland R, Bremer S, Frigaard C, Henjum S, Faksvåg PK, Saether EM, et al. Effect of a pharmacist-led intervention on adherence among patients with a first-time prescription for a cardiovascular medicine: a randomized controlled trial in Norwegian pharmacies. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(4):337-345. doi: 10.1111/ijpp.12598.
- 15.** Fraeyman J, Foulon V, Mehuys E, Boussery K, Saevels J, De Vriese C, et al. Evaluating the implementation fidelity of New Medicines Service for asthma patients in community pharmacies in Belgium. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(1):98-108. doi: 10.1016/j.sapharm.2016.02.001.
- 16.** Wells KM, Thornley T, Boyd MJ, Boardman HF. Views and experiences of community pharmacists and superintendent pharmacists regarding the New Medicine Service in England prior to implementation. *Res Social Adm Pharm.* 2014;10(1):58-71. doi: 10.1016/j.sapharm.2013.03.003.
- 17.** Evans CD, Eurich DT, Taylor JG, Remillard AJ, Shevchuk YM, Blackburn DF. A pragmatic cluster randomized trial evaluating the impact of a community pharmacy intervention on statin adherence: rationale and design of the Community Pharmacy Assisting in Total Cardiovascular Health (CPATCH) study. *Trials.* 2010;11:76. doi: 10.1186/1745-6215-11-76.
- 18.** Barber N, Parsons J, Clifford S, Darracott R, Horne R. Patients' problems with new medication for chronic conditions. *Qual Saf Health Care.* 2004;13(3):172-5. doi: 10.1136/qhc.13.3.172.
- 19.** Clifford S, Barber N, Elliott R, Hartley E, Horne R. Patient-centred advice is effective in improving adherence to medicines. *Pharm World Sci.* 2006;28(3):165-70. doi: 10.1007/s11096-006-9026-6.
- 20.** Blake RL Jr, McKay DA. A single-item measure of social supports as a predictor of morbidity. *J Fam Pract.* 1986;22(1):82-4. PMID: 3941304.
- 21.** Valverde-Merino MI, Martínez-Martínez F, García-Mochón L, Benrimoj SI, Malet-Larrea A, Pérez-Escamilla B, et al. Cost-Utility Analysis of a Medication Adherence Management Service Alongside a Cluster Randomized Control Trial in Community Pharmacy. *Patient Prefer Adherence.* 2021;15:2363-2376. doi: 10.2147/PPA.S330371.
- 22.** Agustí A, Soler JJ, Molina J, et al. Is the CAT questionnaire sensitive to changes in health status in patients with severe COPD exacerbations? *COPD.* 2012;9(5):492-498. doi: 10.3109/15412555.2012.692409
- 23.** Ruiz MA, Pardo A, Rejas J, Soto J, Villasante F, Aranguren JL. Development and Validation of the "Treatment Satisfaction with Medicines Questionnaire" (SATMED \square Q) \copyright . *Value Heal.* 2008;11(5):913-926.
- 24.** Martín-Ruiz E, Olry-de-Labry-Lima A, Ocaña-Riola R, Epstein D. Systematic Review of the Effect of Adherence to Statin Treatment on Critical Cardiovascular Events and Mortality in Primary Prevention. *J Cardiovasc Pharmacol Ther.* 2018;23(3):200-215. doi:10.1177/1074248417745357
- 25.** Husereau D, Drummond M, Augustovski F, de Bekker-Grob E, Briggs AH, Carswell C, et al. Consolidated Health Economic Evaluation Reporting Standards (CHEERS) 2022 Explanation and Elaboration.

tion: A Report of the ISPOR CHEERS II Good Practices Task Force. *Value Health*. 2022;25(1):10-31. doi: 10.1016/j.jval.2021.10.008.

26. López Bastida J, Oliva J, Antoñanzas F, García-Altés A, Gisbert R, Mar J, et al. Propuesta de guía para la evaluación económica aplicada a las tecnologías sanitarias. *Gac Sanit*. 2010;24(2):154-70. doi: 10.1016/j.gaceta.2009.07.011.

27. ORDEN de 14 de octubre de 2005, por la que se fijan los precios públicos de los servicios sanitarios prestados por Centros dependientes del Sistema Sanitario Público de Andalucía. Available from: <https://juntadeandalucia.es/boja/2005/210/boletin.210.pdf>. Accessed: February 19, 2022.

28. Base de Datos de Medicamentos-BotPlus 2.0. General pharmaceutical council of Spain. Available from: <https://botplusweb.portalfarma.com/>. Accessed April 3, 2022.

29. Faria R, Gomes M, Epstein D, White IR. A guide to handling missing data in cost-effectiveness analysis conducted within randomised controlled trials. *Pharmacoeconomics*. 2014;32(12):1157-1170. doi: 10.1007/s40273-014-0193-3.

30. Craig P, Dieppe P, Macintyre S, Michie S, Nazareth I, Petticrew M. Developing and evaluating complex interventions: the new Medical Research Council guidance. *BMJ*. 2008;337:a1655. doi:10.1136/bmj.a1655

31. Wells KM, Boyd MJ, Thornley T, Boardman HF. What proportion of prescription items dispensed in community pharmacies are eligible for the new medicine service? *BMC Health Serv Res*. 2014;14:1-6. doi:10.1186/1472-6963-14-115

32. Adunlin G, Murphy PZ, Manis M. COVID-19: How Can Rural Community Pharmacies Respond to the Outbreak? *J Rural Health*. 2021;37(1):153-155. doi: 10.1111/jrh.12439.

33. Jordan D, Guiu-Segura JM, Sousa-Pinto G, Wang LN. How COVID-19 has impacted the role of pharmacists around the world. *Farm Hosp*. 2021;45(2):89-95. doi: 10.7399/fh.11652.

Table 1: script of questions from the second visit.

Have you already had a chance to take the new medicine?
<i>How many times have you been able to take your new medicine so far, if at all?</i>
How are you doing with it?
Are you having a problem with your new medicine or are you worried about taking it? What, if anything, are you concerned about your new medication?
Do you think it is working for you? Or does it work for you in a different way than expected? How is the medication working for you?
Do you think it is causing any side effects or unexpected? What side effects or unexpected effects have you had since you started taking it?
Many people tend to skip a dose, have you missed a dose of your new medication? When was the last time you skipped a shot? How many feeds have you skipped in the last week?
Is there anything else you would like to know about your new medicine or is there anything that is not clear to you? What else would you like to know or review?

Table 2: script of questions from the third visit

How are you doing on your new medication since we last spoke? (Are you still taking it?)
The last time we spoke, he mentioned that he was having some problems with his new medication. We are going to see them one by one to see how she is doing.
A: The first problem mentioned [see specific problem] is it correct?
B: Did you try [advice/recommended solution in previous contact] to fix it?
Have you tried anything else?
Did it work? (How did it serve you?)
Are you still having problems or concerns related to the medicine?
Have there been any other problems/concerns with your new medications since we last spoke?
People often forget to take doses of their medications for a variety of reasons. Have you missed a dose of the new medicine, or has the time of taking it changed? When was the last time you missed a dose?


doi: 10.30827/ars.v63i3.23979

Artículos de revisión

Pictogramas farmacéuticos: ¿una oportunidad para la Alfabetización en Salud?

Pharmaceutical Pictograms: an opportunity for Health Literacy?

Francisco Javier Ferreira Alfaya¹  0000-0002-6805-0608

María José Zarzuelo Romero²  0000-0003-4827-8186

¹Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Farmacia y Tecnología Farmacéutica, Granada, España.

²Universidad de Granada. Servicios Médicos Centro Penitenciario de Melilla, Melilla, España

Correspondencia

Francisco Javier Ferreira Alfaya
ferre1605@gmail.com

Recibido: 19.02.2022

Aceptado: 10.05.2022

Publicado: 22.06.2022

Financiación

No hay financiación.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: El material educativo para el uso del medicamento frecuentemente es poco legible para el paciente, especialmente si es poco Alfabetizado en Salud. Ello pone en relieve la necesidad de alternativas al prospecto tradicional. El objetivo de este trabajo fue revisar la evidencia disponible sobre los pictogramas como herramienta conducente al uso racional del medicamento.

Método: Se realizó una búsqueda de los artículos que consistieran en estudios de la eficacia comunicativa de los pictogramas farmacéuticos en Scopus, Web of Science y Medline a través de PubMed.

Resultados: Se identificaron 24 estudios con los criterios de inclusión aplicados. 10 de los 12 estudios controlados aleatorizados obtuvieron resultados favorables a la inclusión de pictogramas. Los estudios transversales exploraron la importancia del contexto cultural o educativo. Todos los estudios longitudinales obtuvieron resultados positivos tras el seguimiento, que podrían explicarse gracias a una explicación previa.

Conclusiones: Los pictogramas son una herramienta simple, económica y con un elevado potencial para mejorar el uso del medicamento.

Palabras clave: “educación en salud”; “prospectos ilustrados”; “ayudas visuales”; pictogramas

Abstract

Introduction: Instructional material for the use of medicines is often unreadable by the patient, especially if he or she is poorly literate in Health. This alleviates the need for alternatives to the traditional leaflets. The aim of this work was to review the available evidence on the pictograms as a tool leading to the rational use of medicines.

Method: A search was carried out for articles that considered studies of the communicative efficacy of pharmaceutical pictograms from Scopus, Web of Science and Medline through PubMed.

Results: 24 studies were identified with the inclusion criteria applied. 10 of the 12 randomized controlled studies obtained results favorable to the inclusion of pictograms. Cross-sectional studies explored the importance of cultural or educational context. All longitudinal studies obtained positive results after follow-up, which could be explained by prior knowledge.

Conclusions: Pictograms are a simple, economical tool with a high potential to improve the use of medication.

Keywords: “health education”; illustrated leaflet; “visual aids”; pictograms

Puntos clave

- La Alfabetización en Salud, como la capacidad del individuo para acceder, entender, evaluar y aplicar la información sobre la salud depende tanto de sus habilidades funcionales como de las demandas cognitivas impuestas al paciente.
- Los pictogramas farmacéuticos pueden mejorar la comprensión y el recuerdo de la información sobre medicamentos en multitud de grupos estudiados, independientemente de su nivel educativo.
- Son generalmente aceptados por los pacientes, pero para su rendimiento óptimo es necesario un conocimiento previo y adaptaciones a la población objetivo.

Introducción

La comunicación efectiva en salud es clave para brindar una atención de calidad que garantice la adherencia y eliminación de los riesgos relacionados con los medicamentos^(1,2). Para ejercer control sobre la salud se necesitan mensajes comprensibles adecuados a las necesidades individuales y a los antecedentes socioculturales⁽³⁾ independientemente del nivel educativo^(4,5).

Garantizar que las personas comprendan los mensajes de salud es un imperativo ético para las instituciones y profesionales de salud pública⁽⁶⁾. Entre los derechos fundamentales que poseen los pacientes, se encuentra el derecho a acceder a la información médica. Reducir la brecha entre los profesionales de la salud y la población atendida es una de las obligaciones en el ámbito de utilización de los servicios de información sanitaria con el objeto de mejorar la calidad asistencial recibida⁽⁷⁾. La autonomía del paciente, entendiéndola como la capacidad para tomar decisiones propias para la salud, también es un principio ético fundamental en la medicina occidental⁽⁸⁾.

Como parte esencial de la cadena de tratamiento de la enfermedad, el uso de medicamentos debe ser adecuado para obtener los objetivos terapéuticos deseados en términos de seguridad y efectividad. Aunque la perspectiva social frecuentemente sólo considera el aspecto curativo de los medicamentos, la falta de comprensión de las instrucciones sobre un medicamento puede interferir en su eficacia o conducir a resultados clínicos negativos de distinta magnitud. Los problemas asociados a la medicación son principalmente estudiados como competencia de los profesionales sanitarios, ocasionados por una mala prescripción, preparación o dispensación, sin embargo, en ocasiones son los propios pacientes o sus cuidadores quienes cometen errores en la administración de fármacos si fracasan las vías de comunicación para la educación al paciente⁽⁹⁾.

Uno de los principales desafíos de los profesionales de la salud es proporcionar a sus pacientes mensajes basados en la ciencia que sean comprensibles. Tradicionalmente, los esfuerzos de comunicación de salud se han centrado en la ciencia detrás del propio mensaje más que en cómo se debe comunicar la información y comprobar si los mensajes emitidos cumplen su función comunicativa⁽⁶⁾.

La Alfabetización en Salud (AS) quedó definida como “las motivaciones, los conocimientos y las competencias de las personas para acceder, entender, evaluar y aplicar la información sobre la salud en la toma de decisiones sobre la atención y el cuidado sanitario, la prevención de enfermedades y la promoción de la salud para mantener y mejorar la calidad de vida a lo largo de ésta”⁽¹⁰⁾. Una AS inadecuada es una barrera para comprender y retener con precisión la información sobre el uso de medicamentos y comportar medidas sostenibles hacia los comportamientos recomendados⁽¹¹⁻¹⁵⁾, a la vez que la comprensión de información sanitaria es crucial para su desarrollo. No es posible ser alfabetizado en salud si el camino no es accesible⁽³⁾.

Entendiendo la alfabetización como resultado de un proceso educativo, se requieren cambios filosóficos y formativos que mejoren estos parámetros, actos que parecen de difícil ejecución y consecución en un futuro cercano. Pues se requiere una investigación longitudinal para identificar los beneficios derivados de replanteamientos en los programas docentes focalizados en la salud, ya que sus efectos ocurren décadas después de dichas intervenciones⁽¹⁶⁾. En cambio, la aproximación de los materiales

prescriptivos a las competencias reales del paciente se plantea como una estrategia con potenciales beneficios en la prevención de problemas relacionados con los medicamentos a corto plazo.

El medicamento es la principal herramienta para combatir la enfermedad^(9,17) y dada la prevalencia de su uso y su fácil acceso, deben estar provistos de información accesible para su comprensión y recuerdo encaminado al Uso Racional del Medicamento (URM), es decir, que los pacientes reciben la medicación adecuada a sus necesidades clínicas, en las dosis correspondientes a sus requisitos individuales, durante un período de tiempo adecuado y al menor coste posible para ellos y para la comunidad⁽¹⁸⁾. Sin embargo, la literatura preexistente coincide en la discordancia entre la legibilidad de los mensajes escritos sobre medicación destinados a los pacientes y la competencia lectora de los mismos^(2,19-22). Las ilustraciones que acompañan al medicamento para su uso óptimo quedan contenidas principalmente en el prospecto, en cambio, si la información textual es compleja, puede que no cumplan la función para la que están destinados⁽¹⁹⁾, situando en condición de inferioridad al paciente, con resultados clínicos negativos, pues podrían actuar de manera inapropiada si esta asimetría es manifiesta⁽²³⁾.

El diseño de materiales de salud debe tener en cuenta la capacidad limitada de la memoria de trabajo⁽²⁴⁾. Por ello se manifiesta la necesidad de realizar diseños eficaces que consideren las competencias reales de la población y minimicen las demandas cognitivas que se imponen a los pacientes, liberando recursos mentales para procesar mejor la información relacionada con su medicación⁽²⁵⁾.

Los pictogramas farmacéuticos consisten en dibujos de líneas simples o un grupo de imágenes gráficas estandarizadas para transmitir información clave, lo que reduce la dependencia de información de salud textual compleja⁽²⁶⁾.

Una explicación de por qué los pictogramas pueden funcionar es la teoría de la codificación dual, propuesta por Paivio A⁽²⁷⁾ en 1971. Explicaría el efecto de superioridad de la imagen, según la cual, en igualdad de condiciones, las imágenes se recuerdan mejor que las palabras. Esta teoría esencialmente sostiene que la memoria humana utiliza dos almacenamientos interactivos: uno para representaciones verbales y otro para imágenes mentales. Cuando se expone a una imagen, la memoria verbal puede ser reforzada para su posterior recuperación⁽²⁶⁾.

La AS es contextual y dinámica, y no debe ser acotada exclusivamente a las habilidades funcionales del individuo, pues depende igualmente de los proveedores de salud^(25,28), que a su vez requieren más habilidades y mayor responsabilidad al paciente, comportan sistemas cada vez más complejos e información poco accesible al paciente, especialmente si es poco alfabetizado en salud⁽²⁹⁾.

Enfocar la investigación sobre AS únicamente en las capacidades del paciente, en lugar de incluir también el contexto de acceso a la información, supone una barrera para el entendimiento y la integración del conjunto de esfuerzos que deben emprenderse para conferir eficacia en el autocuidado. En este sentido, el carácter bidireccional de la AS no ha sido suficientemente estudiado.

El objetivo de este trabajo es revisar la literatura sobre los pictogramas farmacéuticos que complementen al texto prescriptivo tradicional y refuerce su finalidad educativa facilitando URM.

Métodos

Se realizó una búsqueda no sistemática en Scopus, Medline a través de Pubmed y Web Of Science. Las palabras clave empleadas fueron: “health literacy”, “health education”, readability, pictograms, “illustrated leaflet” y “visual aid”. Solo se incluyeron artículos en inglés publicados en los últimos 20 años. En cuanto a la calidad de los estudios, la única restricción aplicada fue respetar la norma ISO (International Organization for Standardization) 9186-1:2014, revisada en 2019, para los métodos de prueba de gráficos y símbolos, que establece que los pictogramas deben probarse con una muestra mínima de 50 participantes.

Se excluyeron estudios que trataran otros medios de educación al paciente como intervenciones desde la farmacia comunitaria, fotografías, material multimedia o la teleconsulta. También se descartaron estudios que trataran la comprensión de otros textos relacionados con la atención sanitaria como el consentimiento informado, validación o creación de nuevos pictogramas no validados, cuando los

destinatarios de los pictogramas fueron los propios profesionales de la salud o cuando los pictogramas trataron temas ajenos al uso del medicamento.

La búsqueda arrojó 213 resultados. Tras la eliminación de duplicados y lectura de títulos y resúmenes se seleccionaron 24 artículos que se ajustaban a nuestro objetivo y componen la presente revisión.

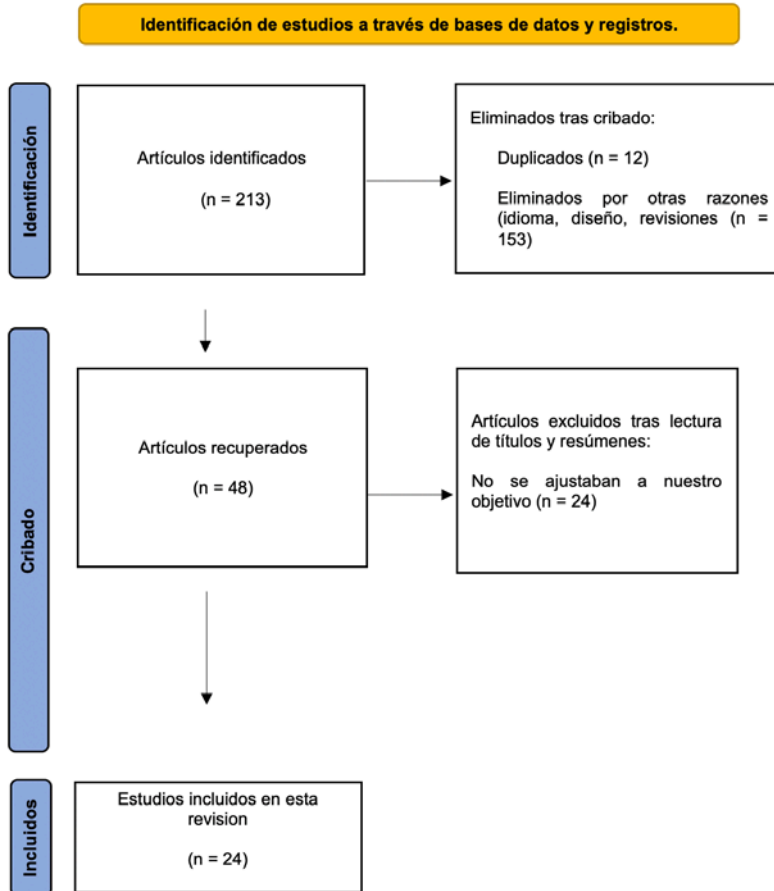


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA de la búsqueda

Resultados

Con los criterios aplicados se identificaron 24 estudios de evaluación del rendimiento de información escrita sobre medicamentos, descritos en la Tabla 1.

En la búsqueda predominaron los estudios controlados aleatorizados⁽³⁰⁻⁴²⁾. También se identificaron estudios transversales⁽⁴³⁻⁴⁵⁾ o longitudinales⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾. El número de participantes varió de 253 a 50.

La mayoría de los estudios identificados aportaron evidencia significativa favorable al uso de los pictogramas complementarios a la instrucción habitual^(23,30-32,35,37-42,46,47,49,50), otros aportaron resultados parcialmente positivos^(33,44,48) y 6 estudios no hallaron beneficios significativos en el empleo de estas ayudas visuales^(2,34,36,45,51,52).

La incapacidad para leer y comprender las instrucciones escritas sobre medicamentos puede ser un factor importante que contribuye al incumplimiento en ciertas poblaciones. Esta realidad es particularmente importante en países con altas tasas de analfabetismo, como Sudáfrica, país que más estudios aportó en la presente revisión^(35,40-42), India^(38,48), Tailandia,^(30,32) Jordania⁽⁴⁷⁾ o Etiopia⁽⁵⁰⁾.

La población incluida en los estudios ha sido variable, algunos se focalizaron en la comprensión por adultos mayores^(30,33,43,44,46,49), niños⁽⁴⁵⁾ o sus cuidadores⁽³⁹⁾.

Se ha explorado la utilidad de ayudas visuales en pacientes oncológicos⁽⁵²⁾, enfermos crónicos^(30,34,40,49), tratamiento con antibiótico^(31,41), seropositivos VIH (Virus de la Inmunodeficiencia Humana)^(35,37,40) o con tratamiento postquirúrgico⁽³⁸⁾.

Las ayudas visuales en la instrucción de medicamentos complejos solo fue explorada por Almomami BA et al.⁽⁴⁷⁾, dónde en el grupo de intervención fueron 7 y 5 veces, en MDI (Metered Dose Inhaler) o Turbohaler, más probable que hayan mejorado las técnicas de inhalación en comparación con los del grupo de control, respectivamente.

Tabla 1. Conjunto de estudios identificados en la búsqueda

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
Rungsriwattana V et al. ⁽³⁰⁾ , 2021	Tailandia	Controlado Aleatorizado	Pictogramas, texto e instrucción verbal Texto e instrucción verbal	50	Ancianos con enfermedades crónicas	Recuento de comprimidos y medida de comportamiento ante medicación (MTB-Thai)	La adherencia a la medicación con el uso de pictogramas fue significativamente mayor que en el grupo de control. La mediana de las puntuaciones de adherencia a la medicación a partir del recuento de pastillas fue de 100 frente a 95,56, respectivamente (p=0,011)	La adherencia a la medicación mejora cuando la instrucción de la medicación se complementa con pictogramas
Merks P. ⁽⁴⁹⁾ , 2021	Polonia	Estudio prospectivo multicéntrico controlado	Dispensación de medicamentos con pictogramas Dispensación habitual	253	Pacientes de FC tratados con metoprolol	Cuestionario sobre comportamiento ante la medicación antes y después de la intervención	El uso de pictogramas mejoró significativamente la adherencia a la medicación en las siguientes áreas: no omitir dosis (p<0,0001), no triturar comprimidos (p=0,004) y tiempo de uso (p=0,001)	Los pictogramas son efectivos para transmitir mensajes y aumentan la adherencia al tratamiento
Maximos M et al. ⁽⁵²⁾ , 2021	Reino Unido	Ensayo prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado	Atención por farmacéutico de oncología apoyándose en calendario basado en imágenes Atención rutinaria	81	Pacientes con cáncer de mama o de colon con terapia emetógena	Recuento de píldoras	La puntuación de uso de medicación y autoeficacia no fue estadísticamente significativa entre los grupos (p=0,09)	El calendario de medicación basado en imágenes no afectó estadísticamente la adherencia a los antieméticos

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
Merks P et al. ⁽³¹⁾ , 2019	Polonia	Multi-céntrico, aleatorizado y controlado	Dispensación de antibiótico con pictograma en envase externo Dispensación habitual	199	Pacientes de FC tratados con antibiótico	Cuestionario sobre cumplimiento posológico y perspectiva sobre la información recibida	El Net Promoter Score fue mayor para la práctica farmacéutica con pictogramas ($p<0,005$). Sin embargo, la valoración mediante cuestionario fue favorable al uso de pictogramas sin alcanzar diferencia significativa ($p<0,34$)	Los pictogramas son aceptados por los pacientes y podrían ser un valioso apoyo para la prestación la atención farmacéutica
Vaillancourt R et al. ⁽⁴⁶⁾ , (2019)	Canadá	Longitudinal	Pictogramas farmacéuticos de la FIP	58	Pacientes de FC de ≥ 65 años polimedificados	Entrevistas estructuradas para evaluar la comprensibilidad y posterior prueba de recuerdo tras 4 semanas	El número de pictogramas que alcanzan el umbral aceptable ISO ($\geq 66\%$) para la comprensión de los símbolos aumentó de 10 a 13 en la evaluación de recuperación	La comprensión de los pictogramas fue mejor en la evaluación de recuerdo que en la evaluación de transparencia ($p<0,001$)
Phimarn W et al. ⁽³²⁾ , 2019	Tailandia	Estudio controlado aleatorizado	Prospectos con pictograma Prospectos sin pictograma	134	Pacientes con baja alfabetización	Comprensión mediante cuestionario y adherencia con recuento de comprimidos	El grupo experimental mostró puntuaciones de comprensión ($p<0,046$) y de adherencia ($p<0,033$) significativamente superiores a las del grupo control	Los pictogramas mejoraron tanto la comprensión como la adherencia entre los participantes con baja alfabetización
Gebreyohannes EA et al. ⁽⁵⁰⁾ , 2019	Etiopía	Transversal	Información pictórica sobre medicación Información no pictórica sobre medicación	207	Pacientes (>18 años) seropositivos VIH que aún no recibieron tratamiento	Cuestionarios autoadministrados (pictórico y no pictórico)	Los pacientes que emplearon pictogramas tenían más probabilidades de identificar lamivudina ($p \leq 0,001$) y 4,3 veces más probabilidades de identificar la diarrea como RAM	Los pictogramas facilitaron la identificación y notificación de las RAM entre los pacientes seropositivos sin experiencia
Almomani BA et al. ⁽⁴⁷⁾ , 2018	Jordania	Prospectivo, abierto, aleatorizado y controlado	Instrucción oral y inhalador con pictograma Instrucción oral y inhalador sin pictograma	219	Pacientes asmáticos que empleaban inhaladores	Seguimiento después de 3 meses para evaluar técnicas de inhalación usando listas de verificación estándar	Se observaron diferencias significativas en la mejora de las técnicas del MDI ($p<0,001$) y Turbohaler ($p=0,005$) entre los dos grupos al final del estudio	Los pictogramas pueden incidir positivamente en el uso adecuado de los inhaladores
Merks P et al. ⁽²³⁾ , 2018	Polonia	Piloto multi-céntrico	Pictogramas farmacéuticos	68	Los pacientes de FC ≥ 65 años	Entrevistas estructuradas para evaluar la comprensibilidad	22 pictogramas seleccionados obtuvieron un nivel de transparencia aceptable ISO ($\geq 66\%$). Todos probaron la prueba de recuerdo a corto plazo	La mayoría de los pictogramas alcanzaron puntajes satisfactorios de capacidad y transparencia

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
Ng A et al. ⁽³³⁾ , 2017	China	Estudio controlado aleatorizado	Prospecto con pictogramas Prospecto sin pictogramas	50	Pacientes de FC de ≥ 65 años	Evaluación de comprensión mediante cuestionario	En participantes con nivel de educación secundaria o superior, la información sobre medicamentos con la adición de pictogramas farmacéuticos se comprendió significativamente mejor (78,79 %) que sin ellos (66,97 %) ($p < 0,05$); pero no se encontró una diferencia tan significativa para los participantes con nivel de educación inferior ($p > 0,05$)	La adición de pictogramas mejoró la comprensión de la información sobre medicamentos para las personas mayores. La mayoría de los pacientes evaluados estuvieron a favor de agregar pictogramas al texto y pensaron que los pictogramas eran útiles para transmitir información en lugar de usar solo texto escrito.
Chan H-K et al. ⁽³⁴⁾ , 2014	Malasia	Controlado aleatorizado de 3 brazos	Prospecto estándar Con fuente ampliada Con pictogramas incorporados	110	Pacientes ambulatorios tratados con antidiabéticos o antihipertensivos seleccionados	Adherencia mediante test de Morisky y comprensión mediante cuestionario	Los tres grupos no difirieron significativamente en los cambios de las puntuaciones totales de adherencia y comprensión ($p = 0,573$ y $0,069$), respectivamente	No hubo un cambio significativo en los niveles de adherencia y comprensión después de la introducción de pictogramas
Dowse R et al. ⁽³⁵⁾ , 2014	Sudáfrica	Controlado aleatorizado	Atención estándar y prospecto ilustrado con pictogramas Atención estándar	116	Pacientes seropositivos VIH poco alfabetizados en salud	Entrevistas de seguimiento sobre conocimiento de la terapia, la enfermedad y RAM	No se encontraron cambios significativos en el conocimiento en el grupo de control durante seis meses ($p = 0,258$), mientras que el conocimiento en el grupo de intervención aumentó significativamente del 62 al 94% ($p < 0,001$)	La información sobre medicamentos con pictogramas puede ser útil para apoyar y mantener la adherencia a la terapia antirretroviral
Barros IM et al. ⁽⁴³⁾ , 2014	Brasil	Transversal	Pictogramas de la USP	116	Pacientes de 60 a 90 años	Evaluación de comprensión de pictogramas por los investigadores	Solo 1 de los 82 pictogramas seleccionados alcanzó el criterio de comprensión establecido por la ISO ($\geq 66\%$)	Los pictogramas de la USP no fueron bien entendidos en un contexto culturalmente diferente

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
King SR et al. ⁽³⁶⁾ , 2012	Estados Unidos	Controlado aleatorizado	Texto y símbolos Símbolos Información sobre medicamentos en texto	161	Participantes de servicios educativos no farmacéuticos con bajo grado de AS	Cuestionario para evaluar el recuerdo a corto plazo de la información sobre medicamentos	Los tres grupos no difirieron con respecto a su capacidad para recordar la información sobre la medicación ($p=0,392$)	No se observó mejora en el recuerdo tras 15 minutos
Wilby K et al. ⁽³⁷⁾ , 2011	Canadá	Controlado aleatorizado	Información con pictogramas Información sin pictogramas	82	Pacientes seropositivos VIH ≥ 19 años con nueva prescripción	Evaluación de recuerdo de la información del medicamento en la primera visita de seguimiento	El 88% de la información en el grupo de intervención se identificó correctamente en el seguimiento, en comparación con sólo el 2% en el grupo de control ($p<0,0001$)	Los pictogramas mejoraron el recuerdo de la información, sin embargo, esto parece depender del hecho de que estos pacientes recibieron una explicación verbal de cada pictograma antes de su uso
Joshi Y et al. ⁽⁴⁸⁾ , 2011	India	Longitudinal	Pictogramas al azar de la USP	200	Pacientes analfabetos de consulta externa de hospital	Comprensibilidad de pictogramas y posterior entrevista de seguimiento	Antes de la explicación, solo el 1% de los pacientes interpretó correctamente el significado de los 10 pictogramas, después de la explicación, el 9,5% de los pacientes logró interpretar el significado de los 10 pictogramas. En el estudio de seguimiento, el 7,93% de los pacientes interpretó correctamente el significado de los 10 pictogramas	Se requiere una explicación previa para recordar correctamente las instrucciones de uso del medicamento

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
Braich PS et al. ⁽³⁸⁾ , 2011	India	Controlado, aleatorizado, simple ciego y multicéntrico	Experimental 1: se le enseñó utilizando los pictogramas de la clínica. Experimental 2: se le enseñó de la misma forma que al 1º pero se le entregaron los pictogramas para llevar a casa. El grupo de control solo recibió instrucciones verbales.	225	Pacientes de baja alfabetización con regímenes postoperatorios de cataratas	Exámenes orales: el día de la operación, los días postoperatorios 7 y 28. Se midieron los frascos de medicamentos para determinar su uso	Los grupos experimentales puntuaron de manera similar pero significativamente mejor que el control ($p<0,001$). El grupo experimental 2 puntuó significativamente mejor que Control y el experimental 1 ($p<0,001$)	Llevar los pictogramas a casa demostró ser la forma más efectiva de educar a los pacientes con bajo nivel de alfabetización y aumentó la adherencia a los regímenes en 28 días
Thompson AE et al. ⁽⁵¹⁾ , 2010	Canadá	Controlado Aleatorizado simple ciego	Prospectos con pictogramas Prospectos sin pictogramas	100	Pacientes entre 18 a 65 años con baja alfabetización	Recuerdo inmediato, y la comprensión en un prospecto de metotrexato	No hubo diferencia entre los grupos en el recuerdo de información esencial ($p=0,66$) o razones para llamar a un médico ($p=0,61$), tampoco a los 7 días, ($p=0,996$) y ($p=0,805$) respectivamente	No se encontró ningún beneficio en el recuerdo libre, el recuerdo de información clave o la comprensión con la adición de pictogramas respecto al prospecto basado solo en texto
Yin HS et al. ⁽³⁹⁾ , 2008	Estados Unidos	Controlado aleatorizado	Instrucciones sobre medicamentos basados en pictogramas y lenguaje sencillo Asesoramiento estándar	245	Pacientes pediátricos multiétnicos con cuidadores de bajo nivel socioeconómico a quienes se recetaron medicamentos líquidos en departamento de emergencias	Conocimiento y práctica de la medicación, precisión de la dosificación y adherencia	Los cuidadores que emplearon pictogramas tenían menos probabilidades de cometer errores en la frecuencia de las dosis en comparación con los cuidadores de control ($p=0,007$), también fueron menos propensos a informar una preparación incorrecta relacionada con agitar el medicamento antes de la administración para la dosis diaria ($p=0,04$) como según la necesidad ($p=0,006$). Con respecto al instrumento de dosificación, los cuidadores del grupo de intervención también fueron significativamente más propensos a informar del uso estandarizado ($p=0,008$)	Intervención basada en pictogramas y en lenguaje sencillo utilizada como parte del asesoramiento sobre medicamentos tuvo como resultado una disminución de los errores de dosificación de medicamentos y mejor adherencia

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
Mansoor LE et al. ⁽⁴⁰⁾ , 2007	Sudáfrica	Controlado Aleatorizado	Texto sencillo y corto con pictogramas Texto largo, complejo y sin pictogramas	138	Pacientes seropositivos VIH >16 años con terapia crónica de cotrimoxazol	Entrevista 14 días después sobre el uso del medicamento	El porcentaje medio de conocimiento de medicamentos fue significativamente mayor en el grupo que recibió el prospecto que incorporaba pictogramas (76,3%), en comparación con el grupo de control (43,3%)	Este estudio refuerza el valor de proporcionar a los pacientes un prospecto diseñado adecuadamente para informar del uso adecuado de medicamentos
Dowse R et al. ⁽⁴¹⁾ , 2005	Sudáfrica	Controlado Aleatorizado	Texto con pictogramas Texto sin pictogramas	87	Participantes poco alfabetizados a los que se recetó antibióticos	Seguimiento después de 3 a 5 días para evaluar la comprensión	La asociación entre alfabetización y adherencia fue altamente significativa en el grupo control ($p=0,001$), pero fue más débil y no significativa en el grupo experimental ($p=0,05$)	Los pictogramas contribuyen a la comprensión de instrucciones y a la adherencia, especialmente en pacientes poco alfabetizados
Knapp P et al. ⁽⁴⁴⁾ , 2005	Reino Unido	Transversal	Pictogramas de Estados Unidos y de Sudáfrica	1°160 2° 67	1°Adultos ≥ 17 años que esperaban consulta en centro de atención primaria 2° adultos mayores ≥ 65 años	1° Evaluación de comprensión de pictogramas 2° Tras asignación aleatoria para ver 10 pictogramas pequeños o grandes. Después de dar su interpretación, se les explicó el significado. Una semana después, volvieron a ver esos pictogramas y dieron nuevamente su interpretación	1° Solo 3 fueron pictogramas entendidos por $\geq 85\%$ de la población. La edad y el nivel educativo fueron predictores independientes y estadísticamente significativos de la puntuación de interpretación ($p=0,022$ y $p=0,046$, respectivamente). No hubo diferencia significativa en la comprensibilidad del conjunto de los pictogramas sudafricanos y estadounidenses ($p>0,05$) 2° Los participantes tenían más probabilidades de interpretar correctamente los pictogramas de mayor tamaño ($p=0,037$) y en la segunda presentación ($p<0,001$)	Algunos pictogramas existentes no se interpretan fácilmente, mostraron una variación en las tasas de interpretación (7,5-90%)

Autor, año	País	Tipo de estudio	Intervención/Control	Muestra	Población	Medidas de resultado de la intervención	Resultados	Conclusiones
Hämeen-Anttila K et al. ⁽⁴⁵⁾ , 2004	Finlandia	Transversal	Texto con pictogramas de la USP Texto sin pictogramas	62	Niños de escuela primaria de 7, 11 y 13 años	Siete preguntas relacionadas con el texto	La diferencia en la comprensión de los pictogramas al comparar a los alumnos de primer grado con los de quinto y séptimo fue estadísticamente significativa ($p < 0,05$). La diferencia no fue significativa entre los alumnos de quinto y séptimo grado. Los pictogramas bien entendidos no ayudaron a comprender la información del prospecto	El contexto en el que se prueban los pictogramas influye en su comprensión
Mansoor LE et al. ⁽⁴²⁾ , 2003	Sudáfrica	Controlado Aleatorizado	Texto con pictogramas Texto sin pictogramas	60	Pacientes poco alfabetizados	Preguntas para evaluar la comprensión y aceptabilidad	Un número significativamente mayor de participantes en el grupo experimental obtuvieron una puntuación de comprensión $> 80\%$. Se expresó la preferencia por los pictogramas	Los pictogramas mejoraron la comprensión de información más compleja sobre el medicamento

MTB-Thai: Medication Taking Behavior measure for Thai patients; FC: Farmacia Comunitaria; VIH: Virus de la Inmunodeficiencia Humana; RAM: Reacción Adversa a la Medicación AS: Alfabetización en Salud; MDI: Metered Dose Inhaler; ISO: International Organization for Standardization; FIP: International Pharmaceutical Federation, USP: US Pharmacopeia

Discusión

Se detectó una importante variabilidad metodológica en los estudios que evaluaron el empleo de pictogramas. Los estudios controlados aleatorizados revelaron una evidencia favorable a la inclusión de pictogramas al texto, pues 10 de ellos mostraron estudios favorables^(30,32,33,35,37-42) y solo 2 no hallaron diferencias significativas en la comprensión de la información^(34,51). Los estudios longitudinales^(46,47,48) obtuvieron resultados positivos sobre el URM tras el seguimiento, gracias a una explicación previa.

Esta tendencia no se observó en los estudios con diseño transversal⁽⁴³⁻⁴⁵⁾, sin embargo, estos estudios exploraron la influencia del contexto cultural^(43,44) o educativo⁽⁴⁵⁾. Barros et al.⁽⁴³⁾ estudiaron la interpretación de pictogramas de la farmacopea estadounidense en Brasil, un entorno culturalmente diferente. En la misma dirección, Knapp et al.⁽⁴⁴⁾ emplearon en su estudio transversal en Reino Unido, pictogramas diseñados en Estados Unidos o en Sudáfrica sin encontrar diferencias significativas en la comprensibilidad del conjunto de los pictogramas respecto a su origen y mostrando una variación importante en las tasas de interpretación (7,5-90%). Por otra parte, Hämeen-Anttila et al.⁽⁴⁵⁾ observaron como en alumnos de 11 y 13 años, los pictogramas no ayudaron a comprender el texto incluso cuando eran bien entendidos.

En este sentido, parece crucial para la comprensión, el contexto en el que se interpreta la ilustración gráfica y la adquisición de un conocimiento previo.

Knapp et al.⁽⁴⁴⁾ observó cómo los tras una primera interpretación con posterior explicación del significado, los participantes tenían más probabilidades de comprender correctamente los pictogramas en la segunda presentación una semana después. Del mismo modo, Joshi et al.⁽⁴⁸⁾ concluyeron que se

requiere una explicación previa para recordar correctamente las instrucciones de uso del medicamento tras la comparación de la comprensibilidad de pictogramas en un primer contacto y la observada tras la entrevista de seguimiento. Wilby et al.⁽³⁷⁾, también observaron una mejoría significativa en la comprensión y en el recuerdo de las instrucciones de uso de la terapia antiretroviral, pero los propios autores subrayaron que los resultados podrían explicarse porque los pacientes recibieron una explicación verbal de cada pictograma antes de su uso. Igualmente, Braich et al.⁽³⁸⁾ observaron cómo la combinación de la instrucción verbal con una explicación del significado de los pictogramas para emplearlos en el domicilio mejoró significativamente la adherencia al tratamiento. De igual manera, Yin et al.⁽³⁹⁾ demostraron mejores resultados en la adherencia de pacientes pediátricos con cuidadores poco alfabetizados en salud gracias a la instrucción basada en la combinación de un lenguaje sencillo y la explicación del significado de pictogramas farmacéuticos frente al asesoramiento estándar.

La transparencia de los prospectos también se evaluó fuera del contexto de atención médica. Dónde ni Hämeen-Anttila et al.⁽⁴⁵⁾ en alumnos de primaria, ni King et al.⁽³⁶⁾ en participantes poco alfabetizados en salud procedentes de servicios educativos ajenos a la farmacia no obtuvieron diferencias significativas en la comprensión o recuerdo de la información gracias a la inclusión de ayudas visuales.

La relación entre la comprensión de pictogramas y el URM fue descrita por conteo^(30,32,52), cuestionario^(32,49), medición del contenido en frascos al tratarse de una forma farmacéutica líquida⁽³⁸⁾, técnica de administración^(39,47) o test de Morisky⁽³⁴⁾. Sin embargo, gran parte de los estudios presentes en esta revisión estuvieron limitados exclusivamente a la evaluación de la comprensión o el recuerdo^(23,33,35-37,40,42-46,48,50), pero no evaluaron cómo esta estrategia influye en el URM en la práctica real.

Por otra parte, el incumplimiento del paciente a menudo conduce a un resultado terapéutico deficiente de la medicación prescrita, en consecuencia, los estudios^(23,36-38,41,44,47,48) realizaron seguimiento y evaluaron el recuerdo de la información.

Los pictogramas farmacéuticos están principalmente destinados a pacientes poco alfabetizados en salud, pero una minoría de estudios identificados emplearon instrumentos para establecer tal relación y medir esta competencia: King SR et al.⁽³⁶⁾, Thompson et al.⁽⁵¹⁾ y Ng et al.⁽³³⁾ emplearon el Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine (REALM) y Merks et al.⁽²²⁾ el Newest Vital Sign (NVS).

La opinión sobre la inclusión de pictogramas por el paciente obtuvo resultados favorables en los tres estudios que la exploró^(31,33,42).

Los pictogramas pretenden ser una vía de comunicación universal, pero solo Barros⁽⁴³⁾ y Knapp et al.⁽⁴⁴⁾ estudiaron el factor cultural en la variabilidad de la interpretación de las imágenes.

Las ayudas visuales parecen estar claramente justificadas en la instrucción de medicamentos complejos, pero solo Almomami et al.⁽⁴⁷⁾ exploró el potencial de los pictogramas en este aspecto, hallando resultados significativamente favorables para el uso correcto de inhaladores. Mansoor et al.⁽⁴⁰⁾, también demostró la utilidad de las ilustraciones gráficas no solo se deben a la superioridad pictórica, sino que también permiten una menor dependencia de la carga textual en los prospectos de los medicamentos.

La heterogeneidad en el diseño del estudio, así como en las intervenciones y los resultados medidos, impide sacar conclusiones generales sobre la efectividad de los pictogramas en la comprensión y el comportamiento de toma de medicamentos, como la adherencia y el autocuidado. La importante variabilidad metodológica es un obstáculo para permitir la reproducibilidad y replicabilidad de la investigación.

La Atención Farmacéutica requiere un enfoque centrado en el paciente, pero estas acciones no serán efectivas sin la comprensión adecuada de las instrucciones brindadas por los farmacéuticos para garantizar el uso prescrito de los medicamentos⁽⁵³⁾.

A pesar de encontrarnos en un entorno en el que el contenido visual impregna nuestras vidas, estas herramientas se encuentran infrautilizadas en la comunicación para la salud, y en concreto en la información prescriptiva para el correcto uso del medicamento. Los elementos visuales han mostrado ser una herramienta rápida y eficaz de comunicación en diferentes canales, en todos los rangos etarios y

niveles de alfabetización en un mundo en el que tratamos procesar eficazmente información ante el diluvio constante recibido.

En cualquier contexto parece que la combinación múltiples canales de comunicación para transmitir información de seguridad o advertencia es más exitoso que confiar en uno solo⁽⁵⁴⁾. Sin embargo, en el ámbito farmacéutico las ayudas visuales todavía no alcanzaron niveles de comprensión equiparables^(45,55).

El empleo de imágenes familiares para el paciente, relevantes para el significado del texto y ubicadas de manera lógica tiene el potencial para facilitar el establecimiento de la atención, significar un concepto compartido para personas con bajos niveles de alfabetización⁽⁵⁶⁾, y un mayor recuerdo como resultado del “efecto de superioridad pictórica”, donde los canales de aprendizaje combinados permiten a las personas retener tanto las palabras como las imágenes en su memoria de trabajo, mejorando el recuerdo^(57,58).

Es posible que el beneficio completo de la inclusión de pictogramas dentro de la información de salud no se pueda realizar a menos que una gran parte de la población se acostumbre a su significado y su uso^(36,56), y tenga cierto conocimiento previo. Muchos tipos pictogramas aún producen bajos niveles de comprensión y su impacto en el conocimiento de los medicamentos es inconsistente. La formación previa a través del asesoramiento al paciente sobre el significado aumenta en gran medida su eficacia comunicativa^(36,37,44,55). Según Wrench et al.⁽⁵⁶⁾, si los pacientes no disponen de conocimientos en salud suficientes para la comprensión de las instrucciones planteadas, es posible que no puedan sentirse empoderadas o activadas, no puedan participar en la comunicación y no soliciten más aclaraciones sobre su tratamiento que realmente necesitan.

Factores como la comprensibilidad y el diseño sustentan la utilidad de las vías de instrucción para el uso del medicamento⁽⁵⁶⁾. Las aplicaciones de un buen diseño y un lenguaje simplificado mejoran la percepción, la legibilidad, la comprensión y la capacidad para localizar información en estos textos. Por el contrario, si el diseño es deficiente pueden provocar confusión y ansiedad en el paciente, pudiendo incluso disminuir la disposición del paciente a continuar con el tratamiento⁽¹⁹⁾.

Los prospectos aspiran a equipar a los pacientes para que tengan mayor control y respalden el URM. No obstante, las tasas de uso reportadas de información escrita sobre medicamentos son bajas a pesar de la invitación expresa a leerlos^(19,59). El diseño y el contenido de los prospectos influyen en la disposición de los pacientes a leerlos⁽²⁵⁾, existe suficiente evidencia para demostrar que los pictogramas no solo mejoran la capacidad comunicativa sino que también hacen que la información sea más atractiva^(21,60).

Gran parte de la información que se proporciona a los pacientes para el empleo de medicamentos no está diseñada para liberar recursos cognitivos del paciente, y tiende a ser demasiado larga, técnica y compleja para que comprendan plenamente lo que significan las instrucciones contenidas y ejecuten esa nueva información^(19,25,60). Monkman et al.⁽⁵⁹⁾ detectaron elementos disuasorios al paciente para el uso de información impresa sobre medicamentos, entre los que destacaron la documentación, la provisión y el contexto, es decir, cómo está diseñado el documento y su contenido, cómo y cuando se proporciona a los pacientes y las características y experiencias del propio lector.

Fuchs⁽⁶¹⁾ concluyó que cuánto más extensos son los prospectos, peor informados se sienten los pacientes. Aumentar la cantidad de texto disminuye significativamente la capacidad de localizar información, lo que impide que las personas lean los contenidos. En este sentido, la Comisión Europea⁽⁶²⁾ enunció que los símbolos y pictogramas pueden ser útiles siempre que el significado sea claro, el tamaño del gráfico lo haga fácilmente legible y que solo deben usarse para ayudar a la navegación, aclarar o resaltar ciertos aspectos del texto y no deben reemplazar el texto original.

Las reglamentaciones farmacéuticas deben buscar formas innovadoras de mejorar la calidad de la información sobre la seguridad de los medicamentos que se ofrece a los pacientes⁽⁶³⁾, especialmente cuando los principios de reducción de los textos a la información esencial no siempre se llevan a cabo. Wolf et al.⁽⁶⁴⁾ analizaron el texto de cada una de las 565 plantillas escritas en inglés disponibles en la web de la EMA (European Medicines Agency), y se descargaron 3 veces, separadas por un periodo de tiempo de 1 año, entre 2011 y 2013. Detectaron qué debido a la rápida implementación de las actuali-

zaciones, el texto de la plantilla utilizada en cada prospecto aumentó de un promedio de 444 palabras en la primera descarga a 565 durante los 2 años siguientes.

La idoneidad de los nuevos materiales debe ser evaluada continuamente para determinar qué tan fácil es comprenderlos por los miembros de la comunidad y actuar sobre ellos, desarrollar materiales apropiados si aún no existen y actualizar los existentes, asegurando principios de comunicación⁽⁶⁵⁾. Estas actuaciones han adaptarse al entorno clínico y los sistemas de atención médica y de basarse en tres principios fundamentales: enfoques centrados en el paciente, diseños basados en el rendimiento y comprensión, un proceso de diseño exhaustivo para simplificar la comunicación y confirmación de su comprensión^(66,67).

Para individualizar los materiales educativos del paciente, los diseñadores deben considerar las necesidades específicas del público objetivo⁽⁶⁸⁾. Los pacientes con bajo nivel de alfabetización pueden experimentar dificultades para procesar y recordar información compleja, y tengan aún más dificultades con el lenguaje que se utilizan específicamente en el contexto de atención de la salud^(43,57). Pues experimentan una alta carga cognitiva cuando se les pide que lean información escrita sobre medicamentos, lo que se refleja en un mayor esfuerzo para leer y procesar dicha información⁽⁶⁹⁾.

Houts et al.⁽⁵⁸⁾ propuso abordar este problema incluyendo leyendas que expliquen explícitamente el significado deseado de la imagen o indicaciones dentro de las imágenes, como etiquetas o flechas en las mismas. Esta idea fue igualmente expuesta por Dowse⁽⁶⁰⁾ y Barros et al.⁽²⁾, quienes destacaron que los pictogramas mejoran la comprensión y el recuerdo de la información sobre medicamentos cuando se utilizan en combinación con instrucciones que actúen como una guía y no deben usarse solos sin ninguna explicación complementaria, ya que a menudo existe el riesgo de que se no se interpreten del modo pretendido, lo que puede asociarse con un comportamiento inadecuado de toma de medicamentos.

Parece fundamental que la población objetivo se involucre y participe activamente en todas las etapas del proceso de diseño de materiales educativos junto con asesoramiento de profesionales de la salud para obtener el mayor beneficio para el paciente, en un proceso de diseño verdaderamente colaborativo, y garantizando que sean culturalmente específicos y ampliamente aceptados por la comunidad^(21,26,43,44,48,53,55,56,70-72). El diseño participativo con un proceso iterativo de diseño-evaluación-rediseño que incorpora la retroalimentación del usuario final es un enfoque valioso para rediseñar pictogramas y hacerlos más comprensibles y fácilmente recordados por los usuarios finales^(21,26). En contraste, la ausencia de orientación adecuada a los pacientes participantes con escasos conocimientos en salud puede dar lugar a resultados abstractos e ineficaces, dados los bajos niveles de procesamiento de información y la escasa elaboración resultante⁽²¹⁾.

Se requiere especial atención cuando los símbolos se transfieren o utilicen en versiones en otros idiomas y pueden ser necesarias pruebas adicionales por parte de los destinatarios finales⁽³⁶⁾. En este sentido se requieren adaptaciones para las diferentes poblaciones que garanticen la idoneidad cultural de la población objetivo. Varios estudios han demostrado la importancia de considerar las diferencias en la interpretación pictórica entre países o culturas (educación, creencias, estilos de vida, ropa, peinados o costumbres alimentarias)^(57,58,70,71,73).

Existen necesidades educativas culturalmente específicas y las preferencias lingüísticas diversas⁽⁷¹⁾. Las barreras de alfabetización y a relevancia cultural de las imágenes pueden jugar un papel importante en la comprensión, ya que pueden estar cargadas de convenciones culturales que deben compartirse si se quieren entender. Debido a que adquirimos nuestra capacidad para interpretar imágenes en gran parte sin intención o conciencia, podemos erróneamente suponer que nuestro modo de representar es verdaderamente el lenguaje universal⁽⁵⁸⁾.

Conclusión

La intervención con pictogramas es sencilla, económica con elevado potencial en la educación del paciente para el uso seguro y eficaz de la farmacoterapia, garantizando beneficios clínicos en el paciente.

Los pictogramas deberían incluirse como una herramienta ilustrativa complementaria al texto en los prospectos de medicamentos. Su inclusión parece claramente justificada teniendo en cuenta que el mensaje debería ser comprendido por toda la población, independientemente del grado de alfabetización, habilidades cognitivas, capacidad visual o aquellas que no estén familiarizadas con el idioma.

Agradecimientos

No hay agradecimientos

Bibliografía

1. O'Toole JK, Alvarado-Little W, Ledford CJW. Communication with Diverse Patients: Addressing Culture and Language. *Pediatr Clin North Am*. 2019;66(4):791-804. DOI: 10.1016/j.pcl.2019.03.006
2. Barros IMC, Alcântara TS, Mesquita AR, Santos ACO, Paixão FP, Lyra DP. The use of pictograms in the health care: a literature review. *Res Social Adm Pharm*. 2014;10(5):704-19. DOI: 10.1016/j.sapharm.2013.11.002
3. Patel HK, Bapat SS, Bhansali AH, Sangsiry SS. Development of Prescription Drug Information Leaflets: Impact of Cognitive Effort and Patient Involvement on Prescription Medication Information Processing. *Ther Innov Regul Sci*. 2018;52(1):118-29. DOI: 10.1177/2168479017716714
4. Wittink H, Oosterhaven J. Patient education and health literacy. *Musculoskelet Sci Pract*. 2018;38:120-7. DOI: 10.1016/j.msksp.2018.06.004
5. Garcia-Retamero R, Cokely ET. Designing Visual Aids That Promote Risk Literacy: A Systematic Review of Health Research and Evidence-Based Design Heuristics. *Hum Factors*. 2017;59(4):582-627. DOI: 10.1177/0018720817690634
6. Gazmararian JA, Curran JW, Parker RM, Bernhardt JM, DeBuono BA. Public health literacy in America: an ethical imperative. *Am J Prev Med*. 2005;28(3):317-22. DOI: 10.1016/j.amepre.2004.11.004
7. Ashrafi-Rizi H, Shahrzadi L, Dehghani-Champiri Z. Identification of patients' rights to benefit from consumer health information services: A Delphi study. *J Educ Health Promot*. 2019;8:102. DOI: 10.4103/jehp.jehp_18_19
8. Periyakoil VS. Building a Culturally Competent Workforce to Care for Diverse Older Adults: Scope of the Problem and Potential Solutions. *Journal of the American Geriatrics Society*. 2019;67(S2):S423-32. DOI: 10.1111/jgs.15939
9. Faus Dáder MJ, Amariles Muñoz P, Martínez-Martínez. *Atención Farmacéutica: Conceptos, procesos y casos prácticos*. Barcelona: ERGON; 2007. 208 p.
10. Sørensen K, Van den Broucke S, Fullam J, Doyle G, Pelikan J, Slonska Z, et al. Health literacy and public health: a systematic review and integration of definitions and models. *BMC Public Health*. 2012;12:80. DOI: 10.1186/1471-2458-12-80
11. Lindquist LA, Go L, Fleisher J, Jain N, Friesema E, Baker DW. Relationship of health literacy to intentional and unintentional non-adherence of hospital discharge medications. *J Gen Intern Med*. 2012;27(2):173-8. DOI: 10.1007/s11606-011-1886-3
12. Wali H, Hudani Z, Wali S, Mercer K, Grindrod K. A systematic review of interventions to improve medication information for low health literate populations. *Res Social Adm Pharm*. 2016;12(6):830-64. DOI: 10.1016/j.sapharm.2015.12.001
13. Mbanda N, Dada S, Bastable K, Ingalill G-B, Ralf W S. A scoping review of the use of visual aids in health education materials for persons with low-literacy levels. *Patient Educ Couns*. 2021;104(5):998-1017. DOI: 10.1016/j.pec.2020.11.034

14. Mafruhah OR, Huang Y-M, Shiyanbola OO, Shen G-L, Lin H-W. Ideal instruments used to measure health literacy related to medication use: A systematic review. *Res Social Adm Pharm.* 2021;S1551-7411(21)00040-1. DOI: 10.1016/j.sapharm.2021.01.017
15. Wolf MS, Davis TC, Curtis LM, Bailey SC, Knox JP, Bergeron A, et al. A Patient-Centered Prescription Drug Label to Promote Appropriate Medication Use and Adherence. *J Gen Intern Med.* 2016;31(12):1482-9. DOI: 10.1007/s11606-016-3816-x
16. Cohen AK, Syme SL. Education: a missed opportunity for public health intervention. *Am J Public Health.* 2013;103(6):997-1001. DOI: 10.2105/AJPH.2012.300993
17. Sigle S, Barriga P, Correa Fernández FJ, Juhra C, Härtel S, Fegeler C. Evaluating Online Consumer Medication Information Systems: Comparative Online Usability Study. *JMIR Mhealth Uhealth.* 2020;8(6):e16648. DOI: 10.2196/16648
18. WHO. Health Promotion Glossary [Internet]. Geneva: World Health Organization; 1998 p. 36. Report No.: WHO/HPR/HEP/98.1. Disponible en: <https://www.who.int/healthpromotion/about/HPR%20Glossary%201998.pdf>
19. Young A, Tordoff J, Smith A. «What do patients want?» Tailoring medicines information to meet patients' needs. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(6):1186-90. DOI:10.1016/j.sapharm.2016.10.006
20. Medina-Córdoba M, Cadavid S, Pérez-Acosta AM, Amaya-Giraldo V. Factors that Facilitate and Hinder the Comprehension of Patient Information Leaflets (PILs): A Brief Scoping Review. *Frontiers in Pharmacology.* 2021;12. DOI: 10.1016/j.sapharm.2019.02.013
21. van Beusekom MM, Kerkhoven AH, Bos MJW, Guchelaar H-J, van den Broek JM. The extent and effects of patient involvement in pictogram design for written drug information: a short systematic review. *Drug Discov Today.* 2018;23(6):1312-8. DOI: 10.1016/j.sapharm.2019.02.013
22. Ciciriello S, Johnston RV, Osborne RH, Wicks I, deKroo T, Clerehan R, et al. Multimedia educational interventions for consumers about prescribed and over-the-counter medications. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(4):CD008416. DOI: 10.1002/14651858.CD008416.pub2
23. Merks P, Świeczkowski D, Balcerzak M, Drelich E, Białoszewska K, Cwalina N, et al. The evaluation of pharmaceutical pictograms among elderly patients in community pharmacy settings - a multicenter pilot study. *Patient Prefer Adherence.* 2018;12:257-66. DOI: 10.2147/PPA.S150113
24. Fuchs J. Design Science with a Focus on User-Centred Evaluation of Written Information. En: Bahri P, editor. *Communicating about Risks and Safe Use of Medicines: Real Life and Applied Research* [Internet]. Singapore: Springer; 2020 [citado 20 de enero de 2022]. p. 333-84. Disponible en: https://doi.org/10.1007/978-981-15-3013-5_12
25. Wilson EAH, Wolf MS. Working memory and the design of health materials: a cognitive factors perspective. *Patient Educ Couns.* 2009;74(3):318-22. DOI: 10.1016/j.pec.2008.11.005
26. Wolpin SE, Nguyen JK, Parks JJ, Lam AY, Morisky DE, Fernando L, et al. Redesigning pictographs for patients with low health literacy and establishing preliminary steps for delivery via smart phones. *Pharmacy Practice (Granada).* 2016;14(2):0-0. DOI:10.18549/PharmPract.2016.02.686
27. Paivio A. *Imagery and verbal processes.* New York: Holt, Rinehart & Winston; 1971.
28. Ishikawa H, Yano E. Patient health literacy and participation in the health-care process. *Health Expect.* 2008;11(2):113-22. DOI: 10.1111/j.1369-7625.2008.00497.x
29. Freedman DA, Bess KD, Tucker HA, Boyd DL, Tuchman AM, Wallston KA. Public health literacy defined. *Am J Prev Med.* 2009;36(5):446-51. DOI: 10.1016/j.amepre.2009.02.001
30. Rungsriwattana V, Ngamchaliew P, Buathong N. Effects of Pharmaceutical Pictograms on Medication Adherence in Elderly Patients with Chronic Diseases at Primary Health Care Center in Hat Yai, Songkhla. *Journal of the Medical Association of Thailand.* 2021;104(3):482-8.

- 31.** Merks P, Świczkowski D, Balcerzak M, Drelich E, Białoszewska K, Cwalina N, et al. Patients' Perspective And Usefulness Of Pictograms In Short-Term Antibiotic Therapy - Multicenter, Randomized Trial. *Patient Prefer Adherence*. 2019;13:1667-76. DOI: 10.2147/PPA.S214419
- 32.** Phimarn W, Ritthiya L, Rungsoongnoen R, Pattaradulpithuk W, Saramunee K. Development and Evaluation of a Pictogram for Thai Patients with Low Literate Skills. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2019;81(1):89-98. DOI: 10.4172/pharmaceutical-sciences.1000483
- 33.** Ng AWY, Chan AHS, Ho VWS. Comprehension by older people of medication information with or without supplementary pharmaceutical pictograms. *Appl Ergon*. enero de 2017;58:167-75. DOI: 10.1016/j.apergo.2016.06.005
- 34.** Chan H-K, Hassali MA. Modified labels for long-term medications: influences on adherence, comprehension and preferences in Malaysia. *Int J Clin Pharm*. 2014;36(5):904-13. DOI: 10.1007/s11096-014-0003-1
- 35.** Dowse R, Barford K, Browne SH. Simple, illustrated medicines information improves ARV knowledge and patient self-efficacy in limited literacy South African HIV patients. *AIDS Care*. 2014;26(11):1400-6. DOI: 10.1080/09540121.2014.931559
- 36.** King SR, McCaffrey DJ, Bentley JP, Bouldin A, Hallam J, Wilkin NE. The influence of symbols on the short-term recall of pharmacy-generated prescription medication information in a low health literate sample. *J Health Commun*. 2012;17 Suppl 3:280-93. DOI: 10.1080/10810730.2012.712620
- 37.** Wilby K, Marra CA, da Silva JH, Grubisic M, Harvard S, Lynd LD. Randomized controlled trial evaluating pictogram augmentation of HIV medication information. *Ann Pharmacother*. 2011;45(11):1378-83. DOI: 10.1345/aph.1Q091
- 38.** Braich PS, Almeida DR, Hollands S, Coleman MT. Effects of pictograms in educating 3 distinct low-literacy populations on the use of postoperative cataract medication. *Can J Ophthalmol*. 2011;46(3):276-81. DOI: 10.1016/j.jcjo.2011.05.004
- 39.** Yin HS, Dreyer BP, van Schaick L, Foltin GL, Dinglas C, Mendelsohn AL. Randomized controlled trial of a pictogram-based intervention to reduce liquid medication dosing errors and improve adherence among caregivers of young children. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2008;162(9):814-22. DOI: 10.1001/archpedi.162.9.814
- 40.** Mansoor L, Dowse R. Written medicines information for South African HIV/AIDS patients: does it enhance understanding of co-trimoxazole therapy? *Health Educ Res*. 2007;22(1):37-48. DOI: 10.1093/her/cyl039
- 41.** Dowse R, Ehlers M. Medicine labels incorporating pictograms: do they influence understanding and adherence? *Patient Educ Couns*. 2005;58(1):63-70. DOI:10.1016/j.pec.2004.06.012
- 42.** Mansoor LE, Dowse R. Effect of pictograms on readability of patient information materials. *Ann Pharmacother*. 2003;37(7-8):1003-9. DOI: 10.1345/aph.1C449
- 43.** Barros IM, Alcântara TS, Mesquita AR, Bispo ML, Rocha CE, Moreira VP, et al. Understanding of pictograms from the United States Pharmacopeia Dispensing Information (USP-DI) among elderly Brazilians. *Patient Prefer Adherence*. 2014;8:1493-501. DOI: 10.2147/PPA.S65301
- 44.** Knapp P, Raynor DK, Jebar AH, Price SJ. Interpretation of medication pictograms by adults in the UK. *Ann Pharmacother*. 2005;39(7-8):1227-33. DOI: 10.1345/aph.1E483
- 45.** Hämeen-Anttila K, Kemppainen K, Enlund H, Bush Patricia J, Marja A. Do pictograms improve children's understanding of medicine leaflet information? *Patient Educ Couns*. 2004;55(3):371-8. DOI: 10.1016/j.pec.2003.04.006
- 46.** Vaillancourt R, Giby CN, Murphy BP, Pouliot A, Trinneer A. Recall of Pharmaceutical Pictograms by Older Adults. *Can J Hosp Pharm*. 2019;72(6):446-54.

47. Almomani BA, Mokhemer E, Al-Sawalha NA, Momany SM. A novel approach of using educational pharmaceutical pictogram for improving inhaler techniques in patients with asthma. *Respir Med*. 2018;143:103-8. DOI: 10.1016/j.rmed.2018.09.004
48. Joshi Y, Kothiyal P. A pilot study to evaluate pharmaceutical pictograms in a multispecialty hospital at dehradun. *J Young Pharm*. 2011;3(2):163-6. DOI:10.4103/0975-1483.80306
49. Merks P, Świczkowski D, Balcerzak M, Religioni U, Drelich E, Krysiński J, et al. Patient counselling service with the use of pictograms as the example of pharmacist intervention to improving compliance and medicine safety. *Cardiol J*. 2021;28(6):879-86. DOI:10.5603/CJ.a2021.0022
50. Gebreyohannes EA, Bhagavathula AS, Abegaz TM, Abebe TB, Belachew SA, Tegegn HG, et al. The effectiveness of pictogram intervention in the identification and reporting of adverse drug reactions in naïve HIV patients in Ethiopia: a cross-sectional study. *HIV AIDS (Auckl)*. 2019;11:9-16. DOI: 10.2147/HIV.S186797
51. Thompson AE, Goldszmidt MA, Schwartz AJ, Bashook PG. A randomized trial of pictorial versus prose-based medication information pamphlets. *Patient Educ Couns*. 2010;78(3):389-93. DOI: 10.1016/j.pec.2010.01.010
52. Maximos M, Smith K, Harris V, McFarlane T, Blay J, Hahn K, et al. A randomized controlled trial to assess the influence of a picture-based antiemetic medication calendar on medication-taking behavior in adults receiving chemotherapy. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;10781552211041680. DOI: 10.1177/10781552211041680
53. Merks P, Cameron J, Bilmin K, Świczkowski D, Chmielewska-Ignatowicz T, Haręźlak T, et al. Medication Adherence and the Role of Pictograms in Medication Counselling of Chronic Patients: a Review. *Front Pharmacol*. 2021;12:582200. DOI: 10.3389/fphar.2021.582200
54. Monkman H, Kushniruk AW, Borycki EM, Sheets DJ, Barnett J. Differences in Memory, Perceptions, and Preferences of Multimedia Consumer Medication Information: Experimental Performance and Self-Report Study. *JMIR Hum Factors*. 2020;7(4):e15913. DOI: 10.2196/15913
55. Montagne M. Pharmaceutical pictograms: a model for development and testing for comprehension and utility. *Res Social Adm Pharm*. 2013;9(5):609-20. DOI: 10.1016/j.sapharm.2013.04.003
56. Wrench W, Van Dyk L, Srinivas S, Dowse R. Outcome of illustrated information leaflet on correct usage of asthma-metered dose inhaler. *Afr J Prim Health Care Fam Med*. 2019;11(1):e1-9. DOI: 10.4102/phcfm.v11i1.2079
57. Park J, Zuniga J. Effectiveness of using picture-based health education for people with low health literacy: An integrative review. Lee A, editor. *Cogent Medicine*. 2016;3(1):1264679. DOI: 10.1080/2331205X.2016.1264679
58. Houts PS, Doak CC, Doak LG, Loscalzo MJ. The role of pictures in improving health communication: a review of research on attention, comprehension, recall, and adherence. *Patient Educ Couns*. 2006;61(2):173-90. DOI: 10.1016/j.pec.2005.05.004
59. Monkman H, Kushniruk AW, Barnett J, Borycki EM, Sheets D. We Built It, But They Are Not Coming: Exploring Deterrents to Consumer Medication Information Use. *Stud Health Technol Inform*. 2019;265:189-94. DOI: 10.3233/SHT190162
60. Dowse R. Pharmacists, are words enough? The case for pictograms as a valuable communication tool. *Res Social Adm Pharm*. 2021;17(8):1518-22. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.10.013
61. Fuchs J. The Way Forward in Package Insert User Tests from a CRO's Perspective. *Drug Information Journal*. 2010;44(2):119-29. DOI: 10.1177/009286151004400203
62. European Commission: Enterprise and Industry Decorate-General. Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use [Internet]. Bruselas; 2009 ene. Disponible en: https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/files/eudralex/vol2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf

- 63.** Getova V, Getov I. Medicine packaging pictograms in the context of the electronic product information (ePI) proposal. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;ejhpharm-2021-002960. DOI: 10.1136/ejhpharm-2021-002960
- 64.** Wolf A, Fuchs J, Schweim HG. Implementation of the European QRD Template in Package Leaflets of Centralized Approved Medicines. *Therapeutic Innovation and Regulatory Science.* 2016;50(1):106-14. DOI: 10.1177/2168479015620247
- 65.** Thomacos N, Zazryn T. Enliven Organisational Health Literacy Self-assessment Resource [Internet]. Melbourne: Enliven & School of Primary Health Care, Monash University; 2013. Disponible en: <https://www.hqsc.govt.nz/assets/Consumer-Engagement/Resources/Enliven-health-literacy-audit-resource-Mar-2015.pdf>
- 66.** van der Waarde K. Information about medicines in Europe: Considering possible principles? *Information Design Journal.* 2019;25(3):307-13. DOI: 10.1075/idj.25.3.08van
- 67.** Málaga G, Cuba-Fuentes MS, Rojas-Mezarina L, Romero-Albino Z, Hamb A, Paz-Soldán VA. Estrategias para promover la alfabetización en salud desde la atención primaria: una perspectiva que considera las realidades de los países de ingresos medios y bajos. *Anales de la Facultad de Medicina.* 2019;80(3):372-8. DOI: 10.15381/anales.803.16864
- 68.** Stoop AP, van't Riet A, Berg M. Using information technology for patient education: realizing surplus value? *Patient Educ Couns.* 2004;54(2):187-95. DOI: 10.1016/S0738-3991(03)00211-8
- 69.** van Beusekom MM, Grootens-Wiegers P, Bos MJW, Guchelaar H-J, van den Broek JM. Low literacy and written drug information: information-seeking, leaflet evaluation and preferences, and roles for images. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(6):1372-9. DOI: 10.1007/s11096-016-0376-4
- 70.** Mbanda N, Dada S, Bastable K, Ingalill G-B, Ralf W S. A scoping review of the use of visual aids in health education materials for persons with low-literacy levels. *Patient Educ Couns.* 2021;104(5):998-1017. DOI: 10.1016/j.pec.2020.11.034
- 71.** Jones CA, Mawani S, King KM, Allu SO, Smith M, Mohan S, et al. Tackling health literacy: adaptation of public hypertension educational materials for an Indo-Asian population in Canada. *BMC Public Health.* 2011;11:24. DOI: 10.1186/1471-2458-11-24
- 72.** Brown MT, Bussell JK. Medication adherence: WHO cares? *Mayo Clin Proc.* 2011;86(4):304-14. DOI: 10.4065/mcp.2010.0575
- 73.** Dowse R. Designing and reporting pictogram research: Problems, pitfalls and lessons learnt. *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(6):1208-15. DOI: 10.1016/j.sapharm.2020.08.013

doi: 10.30827/ars.v63i3.24587

Artículos de revisión

Clinical and economic aspects of chondroitin sulfate in osteoarthritis management: a brief review of recent evidence

Aspectos clínicos y económicos del Sulfato de Condroitina en el manejo de la artrosis: una revisión breve de la literatura reciente

Francisco Javier Ferreira Alfaya^{1,2}  0000-0002-6805-0608

Carlos Fuentes-Senise^{1,3}  0000-0002-6425-7556

Yasmin Cura^{1,4}  0000-0001-5038-0708

¹Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Doctorando en Farmacia Social, Granada, España

²Farmacéutico en Servicios Médicos del Centro Penitenciario de Melilla. Melilla España

³Farmacéutico comunitario. Farmacia Puente Ladrillo. Salamanca, España

⁴Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Unidad de Farmacogenética Granada, España.

Correspondencia

Francisco Javier Ferreira Alfaya
ferre1605@gmail.com

Recibido: 05.03.2022

Aceptado: 16.06.2022

Publicado: 22.06.2022

Financiación

No funding.

Conflicto de intereses

No conflict of interests.

Abstract

Introduction: Chondroitin sulfate was proposed as a more appropriate strategy for osteoarthritis long-term management than conventional treatment (nonsteroidal anti-inflammatory drugs and acetaminophen). However, its efficacy has been widely discussed and its public financing by the Spanish National Health System has been questioned. The aim of this paper was review on the clinical and economic aspects of chondroitin sulfate in osteoarthritis treatment.

Method: A bibliographic search of recent literature was carried out until March 9th, 2022. The databases used were MEDLINE and Scopus.

Results: According to the set of clinical studies identified in the search, chondroitin sulfate was effective in reducing cartilage volume loss, its clinical effects were estimated by objective (magnetic resonance or specific biomarkers) and subjective (visual analog pain scale or Lequesne index) outcome measures. In the set of studies reviewed, chondroitin sulfate proved to be an acceptable therapeutic option in clinical terms. Regarding economic aspects, only one study was identified, according to which, the prescription of chondroitin sulfate implies a lower cost per patient compared to non-steroidal anti-inflammatory drugs.

Conclusion: From the clinical and economic points of view, the findings of this brief review justify the presence of chondroitin sulfate in osteoarthritis guidelines.

Keywords: osteoarthritis; chondroitin sulfate; outcome assessment; “pharmacoeconomics”

Resumen

Introducción: El sulfato de condroitina fue propuesto como una estrategia más apropiada para el manejo de la artrosis a largo plazo que los tratamientos convencionales (antiinflamatorios no esteroideos y paracetamol). Sin embargo, su eficacia ha sido ampliamente discutida y su financiación por el Sistema Español de Salud cuestionado. El objetivo de este trabajo fue realizar revisar los aspectos clínicos y económicos en el manejo del sulfato de condroitina en el tratamiento de la artrosis.

Método: Se llevo a cabo una búsqueda de la literatura reciente hasta el 9 de marzo de 2022. Las bases de datos consultadas fueron MEDLINE y Scopus.

Resultados: Según el conjunto de los estudios identificados, el sulfato de condroitina fue efectivo en la reducción de pérdida de volumen de cartílago causante del dolor y la rigidez articular. Sus efectos clínicos fueron estimados mediante medidas de resultado objetivas (resonancias magnéticas o biomarcadores específicos) y subjetivas (escala visual analógica de dolor o índice de Lequesne). El sulfato de condroitina mostró ser una opción terapéutica aceptable en términos clínicos. Respecto a los aspectos económicos, solo se identificó un estudio, según el cual, la prescripción de sulfato de condroitina implica un menor coste por paciente comparado con antiinflamatorios no esteroideos.

Conclusión: Desde los puntos de vista clínico y económico, los hallazgos de esta breve revisión justifican la presencia del sulfato de condroitina en las guías medicas del manejo de la artrosis.

Palabras clave: artrosis; sulfato de condroitina; evaluación de resultados; farmacoeconomía

Highlights

Osteoarthritis is the main cause of disability; it affects approximately 10% of the world population over 60 years old.

Chondroitin sulphate could be a suitable therapeutic strategy when long term use of paracetamol or NSAID is not possible.

Its effectiveness has been widely discussed and its funding recently questioned.

Introduction

Osteoarthritis (OA) is one of the major cause of pain and disability in the adult population⁽¹⁾. It is a degenerative disease that affects joints and surrounding tissue of the hips, hands, knees and spine^(2,3). Disease progression causes gradual loss of quality of life, leading to pain, stiffness, swelling, effusion and crepitus in the affected joints⁽⁴⁾.

In Spain, according to data reported in the study “Prevalence of Rheumatic diseases in adult population in Spain” (EPISER 2016), the prevalence of OA in the population over 40 years is 13.83% (knee), 7.73% in (hand) and 5.13% (hip)⁽¹⁾.

OA is currently a challenge for healthcare systems as its incidence is increasing due to population ageing^(2,4,5). The main goal of OA treatment is to reduce pain, disability and ultimately, to avoid joint replacement surgery⁽⁶⁾.

Given the safety problems associated with long-term use of acetaminophen and non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)^(2,7,8), and the characteristics of the disease and of patients with OA (generally elderly, polymedicated and with comorbidities), it seems necessary to incorporate more tolerable agents in the non-acute therapy of OA^(4,7).

Chondroitin sulfate (CS) is one of the main components of cartilage. CS binds to its core protein, constituting proteoglycan, which gives elastic and mechanical properties to cartilage. In addition, CS exhibits anti-inflammatory activity by inhibiting the nuclear translocation of NfκB, a protein involved in various chronic inflammatory disorders^(9,10). It also plays a role in subchondral bone homeostasis by improving anabolic/catabolic balance in the cartilage extracellular matrix⁽¹¹⁾ by decreasing the catabolic activity of chondrocytes through inhibition of proteolytic enzymes such as collagenase, elastase, phospholipase or N-acetylglucosaminidase and by enhancing the synthesis of proteoglycans (*in vitro*) and endogenous hyaluronic acid (*in vivo*)^(12,13).

Chondroprotection is the most recognized action of CS⁽¹⁰⁾. Unlike NSAIDs and acetaminophen, several studies have shown that CS has a structural modifying effect by slowing the rate of cartilage loss. Chondroprotection remains after treatment discontinuation due to a carry-over effect^(3,6,12,14).

CS efficacy has been widely discussed and its public financing by the Spanish National Health System has been questioned^(2,15). The aim of this paper was to perform a narrative review of the literature published in the last 5 years regarding the clinical and economics aspects of CS in the management of OA.

Methods

A literature search was performed until March 9th, 2021. Consulted databases were MEDLINE and Scopus. Search strategy keywords were “osteoarthritis”, “chondroitin sulfate”, “treatment outcomes”. The clinical trials inclusion criteria were as follows: randomized double-blind controlled trials focused on CS clinical outcomes in OA patients that include pain, function or radiological tests as co-primary results with a follow-up time ≥4 months and drop-outs documentation, studies published between January 2016 and January 2022. The exclusion criteria were studies of CS administered other than orally or in combinations with other drugs, sample size <50, *in vitro* studies or animal experimentation. Articles that studied combinations of CS with glucosamine or other chondroprotectors were not included. In

the case of studies that investigated the cost-effectiveness of CS in OA treatment, no restrictions were applied by publication period. No language restrictions were applied. Titles, abstracts and full text of the articles were screened by two reviewers. When necessary, disagreements were resolved by a third reviewer.

Results

Clinical aspects of CS in the management of OA

A total of 83 articles were identified with the initial search. After reading titles and abstracts, 42 articles were excluded after reading titles and abstracts and 41 were selected for full-text review. Finally, 9 articles that met the established selection criteria were included in this work to review recent evidence on the clinical potential of CS in the consulted databases.

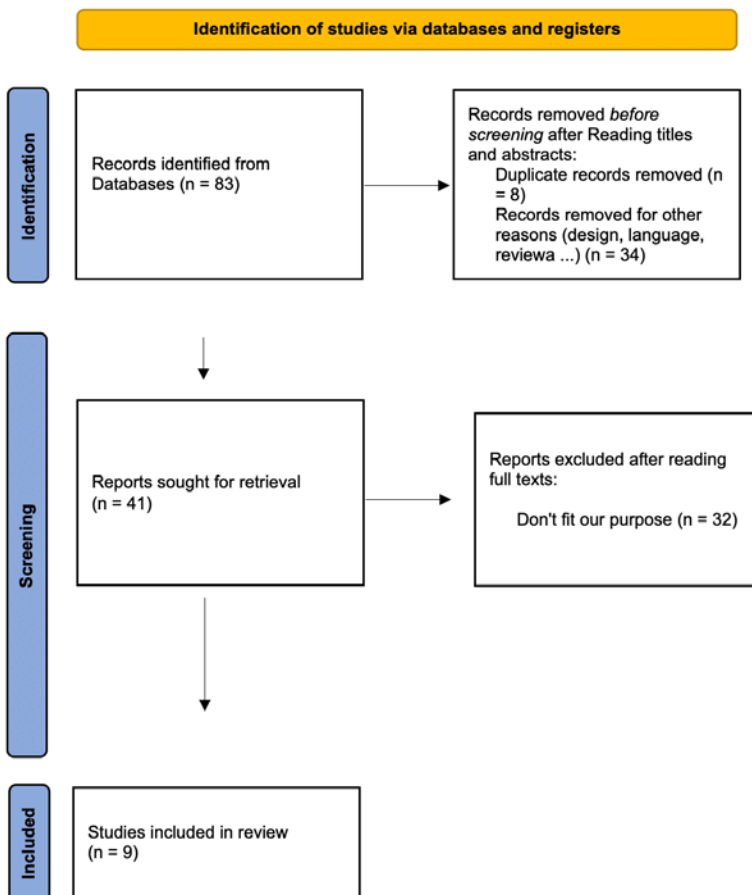


Figure 1: PRISMA flow diagram for systematic review.

Regarding the design of the clinical studies included, Randomized Clinical Trials (RCT) predominated^(6,10,11,14), sample size was between 64-604 patients. Follow-up time was highly variable: 24⁽¹⁴⁾, 12⁽¹¹⁾, 6,⁽⁶⁾ and 4 months⁽¹⁰⁾.

Studies that evaluated joint function coincided in using Lequesne Index (LI)^(6,11). In turn, all the studies that assessed pain evolution used the Visual Analogue Scale (VAS)^(6,11). Magnetic Resonance Imaging (MRI) for quantification of the evolution in the joint space^(14,16,17) or functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI)⁽¹⁰⁾ for the assessment of the painful reaction after pressure stimulation, were also applied (Table 1).

Pelletier J-P, et al⁽¹⁴⁾ demonstrated by MRI in patients with knee OA, the structural modifying capacity of long-term CS in slowing down cartilage volume loss (CVL) versus celecoxib. Results revealed a slower disease progression in the CS-treated group compared to the celecoxib-treated group, showing a lower CVL from the first year of treatment. Significant differences were obtained with the celecoxib group after 24 months in the compartment ($p=0.018$) and medial condyle ($p=0.008$) for the group treated with CS and both groups experienced clinical improvement quantified on the WOMAC scale (Western Ontario and McMaster Universities Osteoarthritis).

Monfort et al.⁽¹⁰⁾ conducted a randomized, double-blind, placebo-controlled trial in which 22 patients received 800 mg of CS and 27 received placebo daily. Two fMRI tests were performed at each session by applying painful pressure on the knee interlining and patellar surface. Main outcome was attenuation of the response evoked by painful stimulation of the knee in the brain, and was assessed at baseline and after 4 months of treatment. fMRI showed a significant reduction in the mesencephalic periaqueductal gray region with CS ($p<0.05$). Pre/post-treatment comparison confirms the direction of this effect, showing reduced activation only in the CS group ($p<0.05$). The CS-treated group reflected a significant reduction of activation in the primary somatosensory cortex (including cortical representation of the leg) ($p<0.05$).

Raynauld et al.⁽¹⁷⁾ carried out a post hoc study from the Pelletier et al. clinical trial comparing 57 patients on CS treatment with 63 on celecoxib. They investigated regions of baseline bone curvature that were best associated with reduced CVL and examined whether the change in bone curvature in these regions after 2 years of treatment is correlated with the protective effect of CS. The bone curvature regions of interest, including the medial posterior condyle and lateral central condyle, were found to correlate best with medial condyle CVL at 2 years ($r=0.33$, $p=0.008$). MRI measurements were performed at baseline and after 2 years of treatment to assess bone curvature and CVL. In patients with more flattened bones, CS demonstrated a protective effect on CVL compared to celecoxib in the medial compartment ($p=0.037$). Furthermore, CS protected cartilage better than celecoxib in the condyle, and medial plateau ($P\leq 0.030$).

The CONCEPT study⁽⁶⁾ also shown the chondroprotective properties of CS, being superior to placebo and comparable to celecoxib in evaluations of knee function by LI and pain by VAS in the management of knee OA. In addition, it was the first trial that followed the recommendations of the European Medicines Agency (EMA) in an attempt to standardize protocols⁽¹⁸⁾ incorporating a placebo group and a control group treated with celecoxib as a requirement of external validity, given the inconsistency of previous studies. All patients were included according to the American College of Rheumatology criteria. Both CS and celecoxib showed a significant improvement in VAS ($p=0.001$ for CS and $p=0.009$ for celecoxib) and LI ($p=0.023$ for CS and $p=0.015$ for celecoxib) compared to placebo at 6 months.

Finally, Morita et al.⁽¹¹⁾ compared different doses of CS in patients with knee OA and grade 2-3 pain according to the Kellgren-Lawrence (KL) score. Patients randomly received 260 mg/day (low-dose) or 1560 mg/day (high dose) of CS. Joint function (LI) and pain (VAS) were assessed every 3 months. The high-dose group had better results in pain reduction, especially in patients with a higher baseline KL score. Symptom-relieving effect was not statistically significant in global analysis. However, in the subgroup analyses of patients with severe baseline symptoms (LI ≥ 8), high-dose of CS showed superior efficacy on reducing pain compared with low-dose CS ($p < 0,05$).

Table 1: Clinical aspects of CS in OA management.

Author, year, (reference)	Study type	Patients, <i>n</i>	Follow-up (months)	Study end-points	Outcome measurement method	Comparison group	Main findings
Pelletier et al, ⁽¹⁴⁾ 2016	Multicenter, randomized, double-blind, double dummy	194	24	CVL in the femoral condyle and tibial plateau of the knee	MRI	Celecoxib	Structural modification in the medial condyle with CS at 24 months. Comparable effects for pain and function between CS and NSAID (p=0,008)
Monfort ⁽¹⁰⁾ , 2017	Randomized, double blind, placebo controlled	64	4	Brain response to painful pressure on patellofemoral cartilage	fMRI	Placebo	CS-treated group reflected a significant reduction in brain response activation in the primary somatosensory cortex p<0.05
Raynauld ⁽¹⁷⁾ , 2017	Post hoc, double-blind, double-dummy, comparative phase III	120	24	Evolution in knee bone curvature	MRI	Celecoxib	CS protected cartilage better than celecoxib in the condyle, and medial plateau (P≤ 0.030)
Reginster et al. ⁽⁶⁾ , 2017	Multicenter, randomized, double blind	604	6	Pain Function	VAS IL	Celecoxib Placebo	Both CS and celecoxib showed a significant improvement in VAS (p=0.001 for CS and p=0.009 for celecoxib) and LI (p=0.023 for CS and p=0.015 for celecoxib) compared to placebo

Author, year, (reference)	Study type	Patients, <i>n</i>	Fol- low-up (months)	Study end- points	Outcome measure- ment method	Compara- son group	Main findings
Morita ⁽¹¹⁾ , 2018	Multicenter, Randomized, Double Blind, Dose Comparison	73	12	Pain Function	VAS IL	CS at low doses	Statistically significant difference in VAS between CS low-dose and high-dose group was observed in patients with severe baseline symptoms (LI ≥ 8), ($p < 0,05$)

CS: Chondroitin Sulfate; CVL: Cartilage Volume Loss; fMRI: functional Magnetic Resonance Imaging; LI: Lequesne Index; MRI: Magnetic Resonance Imaging; NSAID: Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drug; OA: Osteoarthritis; VAS: Visual Analogue Scale

Economic aspects

In Spain, Rubio-Terrés et al.⁽⁸⁾ conducted a 6-month cost-minimization prospective study in 530 OA patients treated with NSAIDs or CS to evaluate the cost-effectiveness of both therapeutic strategies and rescue analgesia dependence. The primary endpoint was mean cost per patient. CS prescription was found to have a notable budgetary impact for the National Health System, along with a reduction in NSAID consumption (monotherapy or in combination with CS). Semiannual cost per patient with CS was 141 € versus 182 € with NSAIDs monotherapy. Savings of more than 38.7 million € over 6 months were estimated. This study has limitations such as the assumption of equal efficacy between the compared treatments or the short period of evaluation of CS (a slow-acting drug).

Discussion

OA is a degenerative disease that causes a gradual loss of quality of life^(2,4). CS appears to be a suitable strategy for the long-term management of OA, as it exhibits both anti-inflammatory and chondroprotective activity as well as less adverse effects than conventional treatment^(2,6,9). However, its effectiveness has been extensively discussed^(3,6,10,11,16,17) and its funding by the Spanish national health system has been questioned^(2,15).

SYSADOA (slow-acting symptomatic osteoarthritis drugs), including CS, are justified by their structural modifying effect by slowing CVL. Despite controversies about its efficacy, CS is widely used in many countries, both medical prescriptions or over the counter. In turn, CS stands out for presenting no differences in terms of safety compared to placebo in RCTs⁽²⁰⁾. The combination of relative efficacy with low risk of adverse effects has contributed to its popularity as an over-the-counter supplement⁽⁷⁾.

Wandel et al.⁽²¹⁾, in a meta-analysis of 10 RCTs with a minimum of 200 patients as inclusion criteria, reported in 2010 that neither CS nor its combination with glucosamine showed efficacy in pain reduction and in the evolution of minimum joint space width in hip or knee OA. In 10-cm VAS, mean difference in pain intensity compared with placebo was -0.3 cm for CS. Differences on minimum joint space width were also minimal compared to placebo. However, two meta-analyses from 2018 agreed on the positive effects of CS: Simental-Mendía M et al.⁽²²⁾ found a significant reduction in pain estimated by VAS for CS over placebo in patients with knee OA ($p < 0.00001$). On the other hand, Zhu X et al.⁽²³⁾ concluded that CS improved pain-related symptoms ($p = 0.003$) and joint function ($p = 0.002$) versus placebo.

However, high design heterogeneity of the included studies, as well as variability in the quality of the active ingredient CS (obtained from natural sources), could have contributed to the lack of consistency observed and to the generalization of results.

Clinical trials that evaluated CS clinical response in patients with OA presented certain limitations: a) relatively small sample sizes^(11,14,16,17), b) high variability with respect to disease severity at baseline, contributing to the underestimation of the effects of CS⁽¹⁴⁾. c) Other limitations in the design such as lacking placebo comparison (even though placebo effect is well recognized in patients with OA)⁽¹⁴⁾. d) Use of CS of variable quality (nutraceutical or pharmaceutical)⁽¹⁰⁾, which hinders the generalization or comparison of the findings of each study. Differences in product quality may contribute to the existing uncertainty regarding CS biological effects on cartilage and its clinical efficacy^(6,13,24,25). In turn, the pro-inflammatory effects of CS observed in some studies could be due to the presence of contaminants in the formulation, derived from production and purification processes or from its own origin^(24,26). e) Finally, there is a high level of subjectivity in the instruments used to evaluate the response to chondroprotective therapy (questionnaires and pain scales)^(1,7,12,13). Clinical trials identified in the last 5 years provide innovative methods aimed at objectifying response assessment. Measurements in bone curvature⁽¹⁷⁾, serum biomarkers^(16,27,28) or painful response by MRI^(10,16,17) have proven to be useful novel methods.

Martel-Pelletier et al.⁽¹⁶⁾ conducted a post hoc Pelletier et al. study to explore serum biomarkers that could be associated with improved outcomes of CS therapy. CVL was assessed by MRI and 8 biomarkers were selected at baseline: Hyaluronic acid (HA), C reactive protein (CRP), adiponin, leptin, N-terminal propeptide of collagen II α (PII α NP), C-terminal crosslinked telopeptide of type I collagen (CTX-I), matrix metalloproteinase-1 (MMP-1) and MMP-3. Patients were treated with 1200 mg of CS (n=57) or 200 mg of celecoxib (n=62) in a 2-year randomized controlled trial. Patients treated with CS showed lower CVL in the medial compartment, condyle and plateau ($p \leq 0.047$). Moreover, CS-treated patients with higher metalloproteinase values had lower CVL in the medial compartment, condyle and plateau ($p \leq 0.050$). This study suggested a new approach to the analysis and interpretation of interindividual variability in biomarker levels and introduced the concept of metabolic responders for CS-treated patients. CS showed a potentially greater response on CVL in knee OA patients with lower inflammation and higher cartilage catabolism.

On the other hand, MRI showed the therapeutic potential of CS to reduce VCL and to preserve joint space, which is necessary to improve the clinical symptoms of OA by reducing joint pain and stiffness^(6,14). It should be noted that the delay of joint replacement surgeries is the main goal of chondroprotective treatment⁽¹⁷⁾.

Regarding the pharmaco-economic aspects and the expected decrease in rescue analgesia derived from the chondroprotective effect attributed to CS, Lagnaoui et al.⁽¹⁹⁾ carried out a cross-sectional observational study in 199 randomly selected French pharmacies reported an association between NSAID usage and the length of CS treatment. A marked reduction in NSAID use was observed in patients with long-term CS. Long-term users of CS had significantly lower current (44.4 versus 52.5%, $p < 0.05$) and long-term use of NSAIDs (11.8% versus 18.5%, $p < 0.05$)⁽¹⁹⁾. This study showed that real-life long-term use of CS may be associated with a lower use of NSAIDs. This could be interpreted as an indication of efficiency since it decreases the risks and costs associated with NSAIDs use.

However, this assumption is contradicted by a recent study. Barraquer et al.⁽²⁹⁾, conducted a 6-month retrospective observational study involving 354 patients with OA, with the aim of assessing whether the deprescription of SYSADOA (Symptomatic Slow Action Drugs for Osteoarthritis) leads to a symptomatic worsening of OA and to an increase in analgesic consumption. A comparison was made of the consumption of analgesic drugs and NSAIDs in the 6-month period prior to withdrawal of SYSADOA versus consumption in the 6 months following withdrawal. No statistically significant differences ($p > 0.05$) were found in the consumption of total analgesics pre/post SYSADOA withdrawal (3.97 vs 4.04 packs respectively). This study shows that discontinuation of SYSADOA does not lead to an increase in analgesic consumption, suggesting that it does not lead to OA worsening and that the economic burden associated with the prescription of these drugs should be allocated to other services or technologies supported by stronger evidence.

In none of the studies that used an active comparator, NSAIDs^(6,14,16,17), CS did not show inferiority in the observed results. Moreover, CS, like SYSADOA, given their suggested structural modifying effect, are characterized by a slow onset of action in the first six weeks of treatment, but also by a carry-over effect lasting up to even two months after use^(7,30).

In the updated algorithm for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO)⁽⁴⁾. However, previous works such as the systematic review and meta-analysis by Wandel et al.⁽²¹⁾ did not find significant differences with respect to placebo and invite health authorities to discourage financing SYSADOA. The trend observed in recent studies on the evidence of CS in the management of OA was the incorporation of innovative outcome measures to objectify the clinical response, in the face of the well-known placebo effect in this type of study, however, despite their results being significantly favorable front, they have not been able to recover the confidence that was deposited in them by the health systems.

Epidemiological data⁽¹⁾ highlight the need to minimize the economic and health impact attributed to OA, a disease with an upward trend due to increased life expectancy. For this reason, the approach of more efficient and safe pharmacological therapies acquires special interest, given the characteristics of the patients to whom OA treatments are frequently directed, elderly with previous comorbidities who in turn require other pharmacological treatments.

In this sense, current guidelines on the management of hip and knee OA, do not compare the safety of treatment modalities. Aweid et al.⁽³¹⁾, in their systematic review on the safety of different OA treatments, highlighted the high rates of gastrointestinal and renal complications or cardiovascular risk due to treatment with diclofenac, ibuprofen or celecoxib, respectively. In contrast, only rare adverse reactions that generally do not require discontinuation of treatment or very rare (edema or allergic reactions) have been observed in CS treatment⁽⁹⁾. Therefore, the deprescription of CS could represent an irreplaceable therapeutic gap for the preserving of quality of life in certain patients who require a therapeutic alternative if NSAIDs are not tolerated.

The strategy proposed with the treatment with CS could also adequately respond to the chronic and degenerative nature of the disease, by inducing structural changes in the cartilage that could delay its loss. In addition, the carry-over effect after weeks of treatment^(3,6,12,14) represents another added value in the necessary long-term management that deserves to be more extensively studied.

Studies of cost-minimization or reduction of rescue analgesic consumption^(8,19, 29) are still scarce, and perhaps they did not sufficiently consider the disparity in the mechanisms of action of the compared pharmacological alternatives. Well, traditional management with NSAIDs and paracetamol, provide symptomatic improvement for short periods but without effects on the progression of the disease. It is possible that in order to make visible the real benefits of CS, studies better focused on long-term management are required. On the other hand, CS and glucosamine have different mechanisms of action, their combined treatment could potentially be more effective than the individual use of each drug⁽³²⁾.

It is necessary to continue verifying if the defunding of the CS really represents a lost opportunity or if its financing is an extra cost for the health systems. For this purpose, the ESCEO recommends limiting studies on the management of OA with CS to those that exclusively use CS of pharmaceutical quality⁽⁴⁾. More evidence is needed to predict whether the expected savings from defunding CS (along with the other SYSADOAs) could be reversed by increased sick leave, hospitalizations, or surgeries in the future.

Conclusions

The set of clinical studies reviewed provide consistent evidence on the therapeutic potential of CS in OA management. New studies that objectify the clinical response of CS in the management of OA with new outcome measures could continue to contribute to clarifying their evidence.

CS may address the need for safer long-term treatments focused on the chronic nature of OA and delaying tissue degeneration which causes disability, pain and rescue analgesic dependency that provides only short-term symptomatic relief.

CS could be a cost-effective pharmacological strategy, minimizing NSAID consumption. However, this evidence is scant. More studies are required to elucidate CS economic profitability.

References

1. Sociedad Española de Reumatología. Prevalencia de Enfermedades Reumáticas en Población Española. Estudio EPISER [Internet]. 2016. Available from: <https://www.ser.es/se-ha-presentado-el-estudio-episer-2016-en-la-sede-del-ministerio-de-sanidad-consumo-y-bienestar-social/>
2. Bernad Pineda M. Situación actual de los SYSADOA en España. *Reumatol Clin*. 2016; 12(4):181–3. DOI: 10.1016/j.reuma.2016.03.012
3. Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis*. 2016; 75(1):37–44. DOI: 10.1136/annrheumdis-2014-206792
4. Bruyère O, Honvo G, Veronese N, Arden NK, Branco J, Curtis EM, et al. An updated algorithm recommendation for the management of knee osteoarthritis from the European Society for Clinical and Economic Aspects of Osteoporosis, Osteoarthritis and Musculoskeletal Diseases (ESCEO). *Semin Arthritis Rheum*. 2019;49(3):337–50. DOI: 10.1016/j.semarthrit.2019.04.008
5. Safiri S, Kolahi A-A, Smith E, Hill C, Bettampadi D, Mansournia MA, et al. Global, regional and national burden of osteoarthritis 1990-2017: a systematic analysis of the Global Burden of Disease Study 2017. *Ann Rheum Dis*. 2020;79(6):819–28. DOI: 10.1136/annrheumdis-2019-216515
6. Reginster J-Y, Dudler J, Blicharski T, Pavelka K. Pharmaceutical-grade Chondroitin sulfate is as effective as celecoxib and superior to placebo in symptomatic knee osteoarthritis: the ChONDroitin versus CElecoxib versus Placebo Trial (CONCEPT). *Ann Rheum Dis*. 2017; 76(9):1537–43. DOI: 10.1136/annrheumdis-2016-210860
7. Singh JA, Noorbaloochi S, MacDonald R, Maxwell LJ. Chondroitin for osteoarthritis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 28(1):CD005614. DOI: 10.1002/14651858.CD005614.pub2
8. Rubio-Terrés C, Grupo del estudio VECTRA. [An economic evaluation of chondroitin sulfate and non-steroidal anti-inflammatory drugs for the treatment of osteoarthritis. Data from the VECTRA study]. *Reumatol Clin*. 2010; 6(4):187–95. DOI: 10.1016/j.reuma.2009.12.009
9. FICHA TECNICA CONDROSULF 400 mg CAPSULAS [Internet]. [cited 2020 Oct 17]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/64547/FichaTecnica_64547.html
10. Monfort J, Pujol J, Contreras-Rodríguez O, Llorente-Onaindia J, López-Solà M, Blanco-Hinojo L, et al. Effects of chondroitin sulfate on brain response to painful stimulation in knee osteoarthritis patients. A randomized, double-blind, placebo-controlled functional magnetic resonance imaging study. *Med Clin (Barc)*. 2017; 148(12):539–47. DOI: 10.1016/j.medcli.2016.12.036
11. Morita M, Yamada K, Date H, Hayakawa K, Sakurai H, Yamada H. Efficacy of Chondroitin Sulfate for Painful Knee Osteoarthritis: A One-Year, Randomized, Double-Blind, Multicenter Clinical Study in Japan. *Biol Pharm Bull*. 2018 1;41(2):163–71. DOI: 10.1248/bpb.b17-00556
12. Henrotin Y, Marty M, Mobasheri A. What is the current status of chondroitin sulfate and glucosamine for the treatment of knee osteoarthritis? *Maturitas*. 2014; 78(3):184–7. DOI: 10.1016/j.maturitas.2014.04.015
13. Hochberg M, Chevalier X, Henrotin Y, Hunter DJ, Uebelhart D. Symptom and structure modification in osteoarthritis with pharmaceutical-grade chondroitin sulfate: what's the evidence? *Curr Med Res Opin*. 2013; 29(3):259–67. DOI: 10.1185/03007995.2012.753430

- 14.** Pelletier J-P, Raynauld J-P, Beaulieu AD, Bessette L, Morin F, de Brum-Fernandes AJ, et al. Chondroitin sulfate efficacy versus celecoxib on knee osteoarthritis structural changes using magnetic resonance imaging: a 2-year multicentre exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2016 03;18(1):256. DOI: 10.1186/s13075-016-1149-0
- 15.** Osakidetza. Tratamiento de la artrosis: información farmacoterapéutica [Internet]. Vitoria; 2018. ((26)1). Available from: https://www.osakidetza.euskadi.eus/contenidos/informacion/cevime_infac_2018/es_def/adjuntos/INFAC_Vol_26_N%201_es.pdf
- 16.** Martel-Pelletier J, Raynauld J-P, Mineau F, Abram F, Paiement P, Delorme P, et al. Levels of serum biomarkers from a two-year multicentre trial are associated with treatment response on knee osteoarthritis cartilage loss as assessed by magnetic resonance imaging: an exploratory study. *Arthritis Res Ther.* 2017 20;19(1):169. DOI: 10.1186/s13075-017-1377-y
- 17.** Raynauld J-P, Pelletier J-P, Delorme P, Dodin P, Abram F, Martel-Pelletier J. Bone curvature changes can predict the impact of treatment on cartilage volume loss in knee osteoarthritis: data from a 2-year clinical trial. *Rheumatology (Oxford).* 2017 01;56(6):989–98. DOI: 10.1093/rheumatology/kew504
- 18.** European Medicines Agency. Guideline of clinical investigation of medical products used in the treatment of Osteoarthritis [Internet]. London: EMA; 2020 Jan [cited 2020 Nov 2]. Available from: https://www.ema.europa.eu/en/documents/scientific-guideline/guideline-clinical-investigation-medical-products-used-treatment-osteoarthritis_en.pdf
- 19.** Lagnaoui R, Baumevielle M, Bégau B, Pouyanne P, Maurice G, Depont F, et al. Less use of NSAIDs in long-term than in recent chondroitin sulphate users in osteoarthritis: a pharmacy-based observational study in France. *Therapie.* 2006; 61(4):341–6. DOI: 10.2515/therapie:2006063
- 20.** Honvo G, Reginster J-Y, Rabenda V, Geerinck A, Mkinsi O, Charles A, et al. Safety of Symptomatic Slow-Acting Drugs for Osteoarthritis: Outcomes of a Systematic Review and Meta-Analysis. *Drugs Aging.* 2019;36(Suppl 1):65–99. DOI: 10.1007/s40266-019-00662-z
- 21.** Wandel S, Jüni P, Tendal B, Nüesch E, Villiger PM, Welton NJ, et al. Effects of glucosamine, chondroitin, or placebo in patients with osteoarthritis of hip or knee: network meta-analysis. *BMJ.* 2010;16;341:c4675. DOI: 10.1136/bmj.c4675
- 22.** Simental-Mendía M, Sánchez-García A, Vilchez-Cavazos F, Acosta-Olivo CA, Peña-Martínez VM, Simental-Mendía LE. Effect of glucosamine and chondroitin sulfate in symptomatic knee osteoarthritis: a systematic review and meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Rheumatol Int.* 2018 ;38(8):1413–28. DOI: 10.1007/s00296-018-4077-2
- 23.** Zhu X, Sang L, Wu D, Rong J, Jiang L. Effectiveness and safety of glucosamine and chondroitin for the treatment of osteoarthritis: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Orthop Surg Res.* 2018; 6;13(1):170. DOI: 10.1186/s13018-018-0871-5
- 24.** Martel-Pelletier J, Farran A, Montell E, Vergés J, Pelletier J-P. Discrepancies in composition and biological effects of different formulations of chondroitin sulfate. *Molecules.* 2015; 20(3):4277–89. DOI: 10.3390/molecules20034277
- 25.** Honvo G, Bruyère O, Reginster J-Y. Update on the role of pharmaceutical-grade chondroitin sulfate in the symptomatic management of knee osteoarthritis. *Aging Clin Exp Res.* 2019; 31(8):1163–7. DOI: 10.1007/s40520-019-01253-z
- 26.** Volpi N. Chondroitin Sulfate Safety and Quality. *Molecules.* 2019 Apr ;24(8). DOI: 10.3390/molecules24081447
- 27.** Wang Y, Zhang M, Huan Z, Shao S, Zhang X, Kong D, et al. FSH directly regulates chondrocyte dedifferentiation and cartilage development. *J Endocrinol.* 2021; 248(2):193–206. DOI: 10.1530/JOE-20-0390
- 28.** Mobasheri A, Lambert C, Henrotin Y. Coll2-1 and Coll2-1NO2 as exemplars of collagen extracellular matrix turnover - biomarkers to facilitate the treatment of osteoarthritis? *Expert Rev Mol Diagn.* 2019; 19(9):803–12. DOI: 10.1080/14737159.2019.1646641

- 29.** Barraquer A, Monge I, Álvarez A, de Antonio M, Peral O. ¿Conlleva la desprescripción de condroprotectores en pacientes con artrosis un incremento del consumo de analgésicos? Estudio observacional retrospectivo. *Pharm Care Esp.* 2022;24(1):7–19.
- 30.** Monfort J, Martel-Pelletier J, Pelletier J-P. Chondroitin sulphate for symptomatic osteoarthritis: critical appraisal of meta-analyses. *Curr Med Res Opin.* 2008; 24(5):1303–8. DOI: 10.1185/030079908x297231
- 31.** Aweid O, Haider Z, Saed A, Kalairajah Y. Treatment modalities for hip and knee osteoarthritis: A systematic review of safety. *J Orthop Surg (Hong Kong).* 2018; 26(3):2309499018808669. doi: 10.1177/2309499018808669.
- 32.** Hochberg MC, Martel-Pelletier J, Monfort J, Möller I, Castillo JR, Arden N, et al. MOVES Investigation Group. Combined chondroitin sulfate and glucosamine for painful knee osteoarthritis: a multicentre, randomised, double-blind, non-inferiority trial versus celecoxib. *Ann Rheum Dis.* 2016; 75(1):37-44. doi: 10.1136/annrheumdis-2014-206792.

© BY-NC-SA 4.0