

Ars Pharmaceutica

Vol. 64(2) · Abril-Junio 2023



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

Fisiología y Fisiopatología experimental

Dra. Inmaculada López Aliaga. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. 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. Universidad de Antioquia, Colombia

Dr. Shalom Isaac Benrimoj. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney, Australia

Dr. Fernando Fernández-Llimós. Farmacia Social. Universidad de Lisboa, Portugal

Dr. Tomas de Haro. Análisis Clínico. Hospital Clínico San Cecilio. Granada, España

Dra. Marcela Raquel Longhi. Ciencias Farmacéuticas. Universidad Nacional de Córdoba, Argentina

Dr. Eduardo Luis Mariño. Unidad Farmacia Clínica. Universidad de Barcelona, España

Dra. Ana Isabel del Moral García. Microbiología. Universidad de Granada. España

Dra. Lucrecia Moreno. Farmacología. Universidad CEU Cardenal Herrera. Valencia, España

Dr. José Cristian Plaza-Plaza. Facultad de Química y de Farmacia. Pontificia Universidad Católica de Chile, Chile.

Dr. José Luis Quiles. Fisiología. Universidad de Granada. Granada, España

Dr. Carlos Tomás Quirino Barreda. Universidad Autónoma Metropolitana-Xochimilco. México

Dr. Antonio Rabasco. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad 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. Universidad Tecnología Sydney, Australia

Dr. Javier Sanz Valero. Instituto de Salud Carlos III. Madrid. España

Dra. Ana Isabel Torres Suárez. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad Complutense, Madrid. España

Sumario Contents

Artículos Originales / Original Articles

- 75-88 BETSY VALLE VELASCO, MARIA JOSÉ ZARZUELO, MARIA ISABEL VALVERDE MERINO, FERNANDO MARTÍNEZ MARTÍNEZ
Uso de Anticonceptivos Orales y Percepción del Papel del Farmacéutico Comunitario entre Adolescentes: un estudio observacional
Oral Contraceptive Use and Perception of the Role of the Community Pharmacist among Adolescents: an observational study
- 89-99 ROSARIO MEGRET-DESPAIGNE, MARAELYS MORALES-GONZÁLEZ, ENIEYIS TUR-NARANJO, NIURKA MARÍA DUPOTÉY-VARELA, EVELYN IVETTE ROJAS-VÁZQUEZ, MARLBIS QUINTERO-MUÑOZ
Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes de Santiago de Cuba hospitalizados
Drug related problems in inpatients of Santiago de Cuba
- 100-122 SANGGEETA KESAVAN, ABDALAH MD AKIM, GUL-E-SABA CHAUDRY, YAZAN KRANNEH
The Efficacy of Metformin and Exenatide in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients
La eficacia de metformina y exenatida en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP)
- 123-138 VAISHALI PATEL, ANITA PATEL, ASHISH SHAH
Enhancing the dissolution rate of poorly soluble drug Febuxostat using spray dried amorphous solid dispersion technique
Mejora de la tasa de disolución del fármaco poco soluble Febuxostat utilizando la técnica de dispersión de sólido amorfo secado por aspersion

139-147 ANDREÉ SALVATIERRA
Antagonistic effect of mepyramine and tubocurarine on the histamine-mediated contraction of intestinal smooth muscle cells
Efecto antagónico de mepiramina y tubocurarina sobre la contracción del músculo liso intestinal mediado por histamina

148-160 LIANELYS NAZARIO-LADRÓN DE GUEVARA, MIRNA FERNÁNDEZ-CERVERA
Fragancias unisex para perfume y crema humectante
Unisex fragrances to perfum and moisturizing cream

Artículos especiales / Special Articles

161-172 FERNANDO FERNANDEZ-LLIMOS, SHANE DESSELLE, DEREK STEWART, VICTORIA GARCIA-CARDENAS, ZAHEER-UD-DIN BABAR, CHRISTINE BOND, ANA DAGO, RAMUNE JACOBSEN, LOTTE STIG NØRGAARD, CARLO POLIDORI, MANUEL SÁNCHEZ-POLO, BERNARDO SANTOS-RAMOS, NATALIA SHCHERBAKOVA, FERNANDA S. TONIN
Improving the Quality of Publications in and Advancing the Entire Paradigms of Clinical and Social Pharmacy Practice Research: The Granada Statements
Mejorando la calidad de las publicaciones y avanzando en todos los paradigmas de la investigación de la farmacia Asistencial, clínica y social: las declaraciones de Granada

Artículos revisión / Review Articles

173-186 ELISABET ESQUIVEL-PRADOS, ELISA PAREJA-MARTÍNEZ, JOSÉ P. GARCÍA-CORPAS
Cuestionarios de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con Diabetes Mellitus 2: revisión sistemática.
Adherence questionnaires to oral antidiabetic treatment in patients with Diabetes Mellitus 2: systematic review.

doi: 10.30827/ars.v64i2.27287

Artículos originales

Uso de Anticonceptivos Orales y Percepción del Papel del Farmacéutico Comunitario entre Adolescentes: un estudio observacional

Oral Contraceptive Use and Perception of the Role of the Community Pharmacist among Adolescents: an observational study

Betsy Valle Velasco¹

Maria José Zarzuelo¹  0000-0001-8875-1551

Maria Isabel Valverde Merino¹  0000-0001-8875-1551

Fernando Martínez Martínez¹  0000-0001-8875-1551

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

Correspondencia

Maria José Zarzuelo
mjzarzuelo@ugr.es

Recibido: 30.01.2023

Aceptado: 16.02.2023

Publicado: 20.03.2023

Financiación

No existe financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Los embarazos no deseados en adolescentes tienen graves consecuencias tanto para las propias adolescentes y sus bebés como para el uso de los recursos del sistema sanitario. Una de las razones es el escaso uso de píldoras anticonceptivas orales (ACO) entre esta población, debido principalmente a la falta de información o a la no adherencia a los medicamentos. El objetivo de este estudio fue describir la información que reciben las adolescentes sobre los ACO y su uso, así como su percepción del papel del farmacéutico comunitario en este campo.

Método: Se realizó un estudio observacional transversal mediante encuesta, aplicada a mujeres entre 12-19 años residentes en España, independientemente de si habían utilizado o no ACO, durante abril de 2021. Para la difusión de esta encuesta se utilizaron diferentes redes sociales. Asimismo, se contactó con diferentes asociaciones españolas dedicadas a la orientación de la planificación familiar y la salud sexual en adolescentes.

Resultados: El 81,7% (n=76) de los encuestados no había tomado ACO, aunque el 35,5% (n=33) sí había mantenido relaciones sexuales. El 6% (n=1) que tomaba o había tomado ACO informó que eran adherentes. El 88% (n=82) pensaba que el farmacéutico tiene conocimientos sobre medicamentos; sin embargo, sólo el 19,4% (n=18) les consultaría para resolver dudas sobre ACO.

Conclusiones: Para resolver los problemas de falta de información sobre ACO y de adherencia en mujeres adolescentes, el farmacéutico comunitario es un profesional accesible que puede contribuir a ello adoptando una actitud activa y utilizando diferentes formas de material educativo.

Palabras clave: Adherencia terapéutica; Adolescente; Píldoras anticonceptivas orales; Servicios de farmacia comunitaria; Salud sexual; Percepción; Promoción de la salud; Salud comunitaria.

Abstract

Introduction: Unintended pregnancies in adolescents have serious consequences both for the adolescents themselves and their babies and for the use of health system resources. One of the reasons is the low use of oral contraceptive pills (OCPs) among this population, mainly due to lack of information or non-adherence to the medication. The aim of this study was to describe the information adolescents receive about OCPs and their use, as well as their perception of the role of the community pharmacist in this field.

Method: A cross-sectional observational study was carried out by means of a survey applied to women aged 12-19 years living in Spain, regardless of whether or not they had used OCPs, during April 2021. Different social networks were used to disseminate the survey. Different Spanish associations dedicated to family planning and adolescent sexual health counselling were also contacted.

Results: 81.7% (n=76) of respondents had not taken OCPs, although 35.5% (n=33) had had sex. The 6% (n=1) who were taking or had taken OCPs reported adherence. 88% (n=82) thought that the pharmacist is knowledgeable about medicines; however, only 19.4% (n=18) would consult them for OCP questions.

Conclusions: To solve the problems of lack of information about OCPs and adherence in adolescent women, the community pharmacist is an accessible professional who can contribute to this by taking an active role and using different forms of educational materials.

Keywords: Medication adherence; Adolescent; Oral contraceptive pills; Community pharmacy services; Sexual health; Perception; Health promotion; Community health.

Puntos clave

Los embarazos no deseados en adolescentes tienen graves consecuencias tanto para las adolescentes como para el uso de los recursos del sistema sanitario.

Este estudio pretende explorar el perfil actual de las adolescentes de 12 a 19 años residentes en España en relación con los ACO y sus fuentes de información sobre métodos anticonceptivos, así como su percepción del papel del farmacéutico.

Se propone identificar estrategias y actividades que los farmacéuticos comunitarios podrían desarrollar con esta población.

El papel del farmacéutico es útil para mejorar la información y la adherencia a las píldoras anticonceptivas orales entre las mujeres adolescentes.

Introducción

Los embarazos no deseados en adolescentes aumentan el número de abortos, los nacimientos prematuros, el bajo peso al nacer o las tasas de mortalidad neonatal e infantil⁽¹⁾. Asimismo, la maternidad y/o paternidad en adolescentes produce una disminución del rendimiento académico de los padres, un aumento del abandono escolar, una mala salud física y mental, pobreza y problemas sociales que crean aislamiento para las madres jóvenes y sus hijos⁽¹⁾. Todo ello incrementa a su vez el gasto sanitario.

El Parlamento Europeo publicó en 2013 la última versión del “Informe sobre la salud sexual y reproductiva y los derechos conexos”⁽²⁾ para la aplicación de políticas encaminadas a respetar y proteger los derechos de salud sexual y reproductiva, garantizar la educación sexual de todos los alumnos en las escuelas desde la escuela primaria, proporcionar información clara sobre los anticonceptivos y reducir al mínimo los obstáculos que impiden el acceso a todos los métodos anticonceptivos que sean seguros y eficaces para los niños⁽²⁾.

En España, país miembro de la Unión Europea (UE), se crea dentro del marco legislativo, la Ley Orgánica 2/2010 de 3 de marzo⁽³⁾, que estipula en términos generales las políticas públicas que se llevarán a cabo desde los ámbitos sanitario y educativo, promulga la creación de una estrategia de salud sexual y reproductiva para el cumplimiento de los objetivos de este acto legislativo y todo lo relacionado con la atención a la interrupción voluntaria del embarazo. Esta ley propone que se debe garantizar el acceso universal a los servicios y programas de salud sexual y reproductiva, métodos seguros y eficaces para regular la fecundidad, información sanitaria sobre anticoncepción y sexo seguro para prevenir tanto enfermedades como infecciones, entre otras de transmisión sexual, como embarazos no deseados, a la hora de desarrollar políticas sanitarias, educativas y sociales⁽³⁾.

Sin embargo, la Federación de Planificación Familiar Estatal en España (FPFE) en 2016, señala que existen muchas deficiencias en la aplicación de las diferentes normativas y políticas que garantizan los derechos sexuales y reproductivos. Esto puede deberse al recorte presupuestario del Estado español sobre el sistema sanitario, que impide un acceso igualitario a todos los servicios entre la población. Esta inequidad se refleja en la variación en la oferta de servicios que existe en cada una de las comunidades autónomas, incluyendo el acceso a los métodos anticonceptivos y con especial repercusión en los anticonceptivos hormonales de corta y larga duración y en los preservativos, lo que ha afectado a la continuidad de algunas de las terapias anticonceptivas y, por tanto, da lugar a su uso inadecuado⁽⁴⁾.

Los farmacéuticos comunitarios en España son los profesionales sanitarios más accesibles⁽⁵⁾, que poseen las características de un profesional sanitario que atiende a los pacientes ofreciendo servicios orientados al paciente⁽⁶⁾ que inciden directamente en el uso adecuado de los medicamentos, entre ellos los ACO, haciendo uso de sus habilidades cognitivas y de comunicación.

Para la población adolescente, es de especial importancia (por todos los factores antes mencionados) que el uso de ACO sea efectivo y seguro por todo el impacto que podría traer social y económicamente un fracaso en este tipo de tratamiento⁽⁷⁾. En el proceso de comunicación dentro de la dispensación de esta medicación a esta población específica, el farmacéutico debe tener en cuenta diferentes aspectos que implican el trato con el adolescente (y en su caso con su pareja o padres), entre ellos la carga de creencias que generan con sus iguales y en ocasiones con personas mayores, la dificultad de acceso que tienen hacia el personal médico y los temores que el inicio del tratamiento a una edad en la que generalmente existe un buen estado de salud les puede proporcionar y por tanto no requieren asistencia farmacológica. Sin embargo, se ha visto que son pacientes más abiertos a recibir información⁽⁸⁾, lo que supondría una ventaja a la hora de dispensar y realizar educación sanitaria.

Sin embargo, se requiere conocer aspectos generales de esta población, la forma en que los utilizan, la información que poseen y la forma más adecuada de suplir las carencias informativas del paciente.

Tanto en la dispensación como en la educación sanitaria, es fundamental que la comunicación entre el farmacéutico y el paciente sea bidireccional y abierta, para que el farmacéutico pueda detectar las necesidades de información de los pacientes y pueda proporcionar una información individualizada, completa y no redundante⁽⁶⁾. A su vez, el farmacéutico debe exigir feedback de la información entre-

gada por el paciente como método de verificación y estará disponible para la resolución de dudas. Es necesario desarrollar estrategias que modifiquen el comportamiento de esta población sobre el tratamiento anticonceptivo. De esta forma, el objetivo de este estudio fue describir la información que reciben las mujeres adolescentes sobre los ACO y su uso, así como su percepción del papel del farmacéutico comunitario en este campo.

Métodos

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional transversal mediante una encuesta ad hoc durante el mes de abril de 2021.

Para obtener la información relacionada con el estudio, se diseñó un cuestionario online creado mediante la aplicación Google Drive (Forms). El cuestionario fue diseñado por tres expertos en la materia basándose en cuestionarios utilizados en estudios previos⁽⁹⁾.

Participantes y Procedimientos

El cálculo del tamaño de la muestra se ha basado en la siguiente fórmula:

$$n = N * Z^2 * p (1-p) / (N-1) + e^2 + Z^2 * (1-p)$$

en la que n es el tamaño de la muestra, N la población total, Z el valor del nivel de confianza (1-alfa) del 95%, p la proporción esperada en la población y e la precisión absoluta. El margen de error aceptado es del 10% y la variabilidad conocida es del 50%. Se ha tenido en cuenta la población de adolescentes entre 12-19 años en España (1.100.000). Se estimó un 5% de pérdidas. El tamaño estimado de la muestra es de 97 adolescentes en total.

La muestra final fue de 93 adolescentes de sexo femenino. Los criterios de inclusión fueron: tener una edad comprendida entre 12 y 19 años y residir en España. Los criterios de exclusión fueron: no tener habilidades en redes sociales. Las mujeres fueron reclutadas voluntariamente a través de diferentes redes sociales como Facebook, Instagram y Twitter que se utilizaron para difundir esta encuesta. Asimismo, se contactó con diferentes asociaciones españolas dedicadas a la orientación de la planificación familiar y la salud sexual en adolescentes como la FPFE. A estas mujeres se les informó previamente del estudio a través de una hoja de información.

Variables

La encuesta se dividió en 4 grupos relacionados con: datos demográficos, información sobre métodos anticonceptivos, uso de ACO y papel de los profesionales sanitarios y farmacéuticos. Los adolescentes recibieron el cuestionario en español (Figura 1).



¿Qué sabemos sobre anticonceptivos orales? ¡Ayúdanos!

UNIVERSIDAD DE GRANADA

¡Hola! Esta encuesta forma parte de un trabajo de investigación y tiene el objetivo de recoger información sobre el uso de anticonceptivos orales en adolescentes y jóvenes (de 12-19 años) que residen en España y el papel del farmacéutico. Independientemente de si los usas o no, la información que indiques aquí es de gran importancia para este estudio por lo cual te pido que seas completamente sincera en tus respuestas, no hay respuestas buenas o malas. Recuerda que es totalmente voluntario y confidencial, es decir, no te vamos a pedir información con la que se pueda identificar. **Ten en cuenta:** Fue diseñado online para que puedas contestarlo desde un lugar donde te sientas más cómoda y tranquila para responder en el tiempo en que mejor te parezca, aunque no tardarás más de 10 minutos en esto. En algunas preguntas se habla sobre el tutor, que para los fines de esta encuesta, es la persona (familiar o no) que se encuentra a cargo de ti todo el tiempo por ausencia de los padres.

DATOS SOCIODEMOGRÁFICOS

1. Edad: _____ 2. Eres: Español Extranjero 2 a). Si eres extranjero, ¿De qué país eres? _____
3. En que parte de España vives? _____ 4) Vives en: Área rural o Pueblo Área urbana (Ciudad)
5. ¿En qué tipo de colegio estudias: Público Privado Concertado
6. Sin importar la religión a la que pertenezcas, ¿Es la religión un factor que influya en tus decisiones diarias?
SI NO No pertenezco a ninguna religión
7. ¿Cuál de estas opciones es tu situación actual? Con pareja y actividad sexual Sin pareja y sin actividad sexual
Con pareja y sin actividad sexual Sin pareja y con actividad sexual

INFORMACIÓN SOBRE MÉTODOS ANTICONCEPTIVOS

8. ¿Hablas con tus padres o tutor de métodos anticonceptivos? SI NO
9. ¿Has recibido información sobre: Métodos anticonceptivos en general? SI NO
Anticonceptivos orales (ACO) o "píldora"? SI NO

9a) Si recibiste información quién te la dio (puedes seleccionar **VARIAS** opciones):

- | | | | | | |
|--|--|---|--|--|---|
| Métodos anticonceptivos en general: | <input type="checkbox"/> Colegio/Instituto | <input type="checkbox"/> Redes sociales | Anticonceptivos orales (ACO) o "píldora": | <input type="checkbox"/> Colegio/Instituto | <input type="checkbox"/> Redes sociales |
| | <input type="checkbox"/> Padres/tutor | <input type="checkbox"/> Internet | | <input type="checkbox"/> Padres/tutor | <input type="checkbox"/> Internet |
| | <input type="checkbox"/> Otros familiares adultos | <input type="checkbox"/> Medios de comunicación | | <input type="checkbox"/> Otros familiares adultos | <input type="checkbox"/> Medios de comunicación |
| | <input type="checkbox"/> Otros familiares de mi edad | <input type="checkbox"/> Médic@ | | <input type="checkbox"/> Otros familiares de mi edad | <input type="checkbox"/> Médic@ |
| | <input type="checkbox"/> Amigos de mi edad | <input type="checkbox"/> Farmacéutic@ | | <input type="checkbox"/> Amigos de mi edad | <input type="checkbox"/> Farmacéutic@ |
| | <input type="checkbox"/> Amigos adultos | <input type="checkbox"/> Enfermer@ | | <input type="checkbox"/> Enfermer@ | |
| | | Otro: _____ | | Otro: _____ | |

10. ¿A quién acudirías o acudirías la primera vez para decidir qué anticonceptivo usar? (selecciona una **ÚNICA** opción)

- Colegio/Instituto Otros familiares adultos Amigos de mi edad Redes sociales Medios de comunicación Farmacéutic@ Otro: _____
- Padres/tutor Otros familiares de mi edad Amigos adultos Internet Médic@ Enfermer@

11. ¿Cuál sería la **forma** en la que más te gustaría recibir información sobre ACO y quién sería la **medio/persona** más adecuada para ti? (selecciona una **ÚNICA** opción en cada apartado)

- | | | | | | |
|--------------|--|---|------------------------------------|--|---|
| Forma | <input type="checkbox"/> Escrito en físico (folletos, tríptico, etc) | <input type="checkbox"/> Asesoría en grupo | Medio/persona | <input type="checkbox"/> Colegio/Instituto | <input type="checkbox"/> Redes sociales |
| | <input type="checkbox"/> Escrito Online (email, pagina we, etc) | <input type="checkbox"/> Asesoría individual | | <input type="checkbox"/> Padres/tutor | <input type="checkbox"/> Internet |
| | <input type="checkbox"/> Llamadas telefónicas | <input type="checkbox"/> Contenido audiovisual (videos) | | <input type="checkbox"/> Otros familiares adultos | <input type="checkbox"/> Medios de comunicación |
| | | <input type="checkbox"/> Otro: _____ | | <input type="checkbox"/> Otros familiares de mi edad | <input type="checkbox"/> Médic@ |
| | | | | <input type="checkbox"/> Amigos de mi edad | <input type="checkbox"/> Farmacéutic@ |
| | | | <input type="checkbox"/> Enfermer@ | | |
| | | | Otro: _____ | | |

UTILIZACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS ORAL (ACO)

12. ¿Estás tomando algún tipo de anticonceptivo oral (ACO)? (Selecciona A, B o C)
- A: Sí, lo tomo actualmente.
- B: Sí, lo tomé anteriormente pero ya no → Si respondiste B, ¿por qué los abandonaste? _____
- C: No, nunca lo he tomado.
- Si **marcaste A o B**: pasa a la pregunta **11a) y 11b)**
- Si **marcaste C** pasa a pregunta **11c)**

Si respondiste A o B: 12a y 12b	Si respondiste C: 12c																												
<p>a. ¿Para qué usabas el ACO?</p> <p><input type="radio"/> Anticonceptivo <input type="radio"/> Problemas menstruales Otro: _____</p> <p><input type="radio"/> Acné <input type="radio"/> Ovario poliquístico</p> <p>b. ¿Cuánto tiempo usaste o llevas usando el anticonceptivo?</p> <p><input type="radio"/> Más de 24 meses <input type="radio"/> 6-12 meses <input type="radio"/> Menos de 1 mes</p> <p><input type="radio"/> 12-24 meses <input type="radio"/> 1-6 meses</p> <p>c. ¿Quién compra/compra el anticonceptivo oral que usas/usabas?</p> <p><input type="radio"/> Padres/Tutor <input type="radio"/> Yo mismo Otro: _____</p> <p><input type="radio"/> Otro familiar <input type="radio"/> Mi pareja</p> <p>d. Marca con una X</p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <tr><td>¿Tomas o tomabas el ACO todos los días?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Tomas o tomabas el ACO a la misma hora?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Olvidas u olvidaste tomar el ACO algún día?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Sabes qué medidas adicionales debes tomar en caso de olvidar una toma?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Sabes que el uso de otros medicamentos puede disminuir el efecto del ACO?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Te quedaste embarazada durante el uso del ACO?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Te quedaste embarazada antes de usar el ACO?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> <tr><td>¿Has tenido algún aborto?</td><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr> </table> <p>e. ¿Por qué olvidas u olvidabas tomar el anticonceptivo? (puedes seleccionar varias)</p> <p><input type="radio"/> No me tuvieron en cuenta para seleccionar el método <input type="radio"/> No tengo un horario fijo</p> <p><input type="radio"/> No entiendo cómo usarlo <input type="radio"/> No me apetece</p> <p><input type="radio"/> Tengo dificultad en recordar la toma Otro: _____</p> <p><input type="radio"/> Me da igual si quedo en embarazo</p> <p>f. ¿Sabes cuánto es el tiempo máximo de olvido en el cuál el ACO pierde su efecto como anticonceptivo?</p> <p><input type="radio"/> Más de 12 horas <input type="radio"/> Menos de 12 horas <input type="radio"/> No lo sé</p>	¿Tomas o tomabas el ACO todos los días?	SI	NO	¿Tomas o tomabas el ACO a la misma hora?	SI	NO	¿Olvidas u olvidaste tomar el ACO algún día?	SI	NO	¿Sabes qué medidas adicionales debes tomar en caso de olvidar una toma?	SI	NO	¿Sabes que el uso de otros medicamentos puede disminuir el efecto del ACO?	SI	NO	¿Te quedaste embarazada durante el uso del ACO?	SI	NO	¿Te quedaste embarazada antes de usar el ACO?	SI	NO	¿Has tenido algún aborto?	SI	NO	<p>a. Podrías por favor seleccionar el (los) motivo (s) por el cual no usas del medicamento</p> <p><input type="radio"/> No planeo tener una relación hasta dentro de un par de años</p> <p><input type="radio"/> No poseo información sobre anticonceptivos orales</p> <p><input type="radio"/> No me apetece</p> <p><input type="radio"/> Es mal visto o existen prejuicios por mis padres/tutor mis familiares o mis amistades</p> <p><input type="radio"/> Tengo relaciones sexuales no planeadas con mi pareja</p> <p><input type="radio"/> Estoy usando otro método anticonceptivo que no son ACO (ej. Inyecciones, DIU, sólo condón)</p> <p><input type="radio"/> Mi pareja no me lo permite</p> <p><input type="radio"/> No tengo asistencia médica</p> <p><input type="radio"/> No tengo dinero para pagar los medicamentos</p> <p><input type="radio"/> Siento vergüenza para preguntar por estos temas a cualquier persona</p> <p><input type="radio"/> Mi religión me lo prohíbe</p> <p><input type="radio"/> No puedo pedir citas médicas sin permiso de padres/tutor</p> <p><input type="radio"/> Mis amistades o familiares me han sugerido que no es bueno</p> <p><input type="radio"/> No me gustan los chicos y por lo tanto no necesito un método de planificación</p> <p>Otro: _____</p> <p>b. Marca con una X</p> <p>¿Has quedado embarazada en algún momento? <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr></table></p> <p>¿Has tenido algún aborto? <table border="1" style="display: inline-table; vertical-align: middle;"><tr><td style="text-align: center;">SI</td><td style="text-align: center;">NO</td></tr></table></p>	SI	NO	SI	NO
¿Tomas o tomabas el ACO todos los días?	SI	NO																											
¿Tomas o tomabas el ACO a la misma hora?	SI	NO																											
¿Olvidas u olvidaste tomar el ACO algún día?	SI	NO																											
¿Sabes qué medidas adicionales debes tomar en caso de olvidar una toma?	SI	NO																											
¿Sabes que el uso de otros medicamentos puede disminuir el efecto del ACO?	SI	NO																											
¿Te quedaste embarazada durante el uso del ACO?	SI	NO																											
¿Te quedaste embarazada antes de usar el ACO?	SI	NO																											
¿Has tenido algún aborto?	SI	NO																											
SI	NO																												
SI	NO																												

PAPEL DE LOS PROFESIONALES SANITARIOS Y EL FARMACÉUTICO

13. ¿Consultas con algún profesional sanitario para aclarar dudas sobre el uso del ACO? SI NO

¿Con quién? Médico@ Enfermer@ Farmacéutic@ Otro: _____

14. ¿Crees que el farmacéutic@ está capacitado para darte información sobre cómo usar los medicamentos, incluyendo los ACO?

SI	NO
----	----

15. ¿Te gustaría que el farmacéutic@ te enseñara como tomar el ACO? (independientemente de si nunca lo has usado)

SI	NO
----	----

16. ¿Te gustaría que el farmacéutic@ te informara de los beneficios y riesgos de tomar el ACO?

SI	NO
----	----

17. ¿Te gustaría que el farmacéutic@ te hiciera un seguimiento de la toma de tus ACO y en caso de tomar otros medicamentos? (seguimiento: obtener información de tu salud relevante para detectar posibles problemas)

SI	NO
----	----

18. ¿Algúnavez, has participado en algún programa propio de una farmacia sobre información de ACO?

SI	NO
----	----

19. ¿Sentirías confianza de contarle información personal al farmacéutico, para que este pueda ayudarte a tener un mejor uso del ACO?

SI (sin importar) SI, pero sólo si es mujer SI, pero sólo si es hombre NO (sin importar)

20. ¿Qué información te gustaría recibir por parte del farmacéutic@, con respecto a los ACO? (puedes seleccionar varias opciones)

Instrucciones de correcto uso Riesgo de usar ACO Síntomas de alerta para consultar al médico Cómo evitar olvidos

Como funciona el ACO Beneficio de usar ACO

Como usar ACO cuando estoy tomando otros medicamentos Cuando falla el ACO

Mitos y verdades del uso de ACO

Otro: _____

21. ¿Cómo conociste sobre esta encuesta?

Redes sociales Medios de comunicación Amistades Familiares

Colegio Organización Juvenil de Orientación sexual Padres/Tutor

Otro: _____

Figura 1. Cuestionario

Consideraciones éticas

Previo a las preguntas, se realizó una introducción a la encuesta, para explicar clara y abiertamente qué tipo de información se solicitaba completar y se señaló que la participación era totalmente voluntaria y confidencial, debido a que en la encuesta no se tomaron datos personales que puedan identificar a la persona que la completó.

Análisis estadístico

Los valores se expresan como media \pm desviación estándar (DE), mediana o frecuencias. Las comparaciones estadísticas se realizaron mediante la prueba t independiente para observaciones no apareadas. Los valores de $p < 0,05$ se consideraron significativos. La consistencia interna de la encuesta se evaluó mediante el coeficiente alfa de Cronbach. Un valor de alfa de Cronbach de 0,50-0,69 se consideró aceptable, mientras que valores de 0,70-0,90 indican una fuerte consistencia interna⁽¹⁰⁾. Los análisis se realizaron con el programa SPSS para Windows, versión 25.0.

Resultados

La encuesta fue cumplimentada por 93 mujeres de entre 12 y 19 años. El cuestionario tenía una fuerte consistencia interna (alfa de Cronbach=0,80).

La edad media de las mujeres era de $16,8 \pm 1,4$ años. El 96,8% (n=90) eran españolas y el resto extranjeras (3,2%, n= 3). El 87,1% (n=81) eran alumnas de colegios públicos, el 7,5% (n=7) de concertados y el 4,3% (n=4) de privados (Tabla 2).

Más de la mitad (64,5%) de los encuestados no eran sexualmente activos en la actualidad, y el 31,2% tenían pareja y actividad sexual (Tabla 2).

Tabla 2. Datos sociodemográficos y actividad sexual

Datos Sociodemográficos	
N	93
Edad (media \pm DE)	16,8 \pm 1,4
Españolas % (n)	96,8% (90)
Colegios públicos % (n)	87,1 % (81)
Actividad sexual % (n)	35,5% (33)
Con pareja y actividad sexual	31,2% (29)
Sin pareja y actividad sexual	4,3% (4)
Con pareja y sin actividad sexual	9,7% (9)
Sin pareja y sin actividad sexual	54,8% (51)

(DE: Desviación estándar)

En términos generales, el 79,6% (n=74) declaró haber recibido información sobre métodos anticonceptivos en general. Respecto a la información recibida por las encuestadas sobre ACO, el 66,7% (n=62) afirma haberla recibido. La principal fuente de información en ambos casos fue la escuela o instituto (79% para métodos anticonceptivos y 64% para ACO), seguida de internet (27% y 44%, respectivamente) y amigos de la misma edad que el encuestado (36% y 44%, respectivamente) (Tabla 3).

Tabla 3. información sobre fuentes de información, métodos anticonceptivos y uso de anticonceptivo orales.

Fuente de información	Método contraceptivo	ACO	Toma de decisiones	Resolución de dudas sobre el uso de los ACO
Colegio/Instituto	79%	64%	1%	12%
Internet	27%	44%	9%	4%
Enfermero	2%	9%	1%	4%
Médico	20%	17%	36%	52%
Farmacéutico	3%	6%	19%	9%
Pareja	5%	6%	1%	0%
Otro familiar/amigo (de edad similar a la del adolescente)	36%	44%	14%	15%
No contesta	1%	1%	9%	1%

Según las encuestadas, el médico era la primera persona a la que acudían para tomar la decisión de qué anticonceptivo utilizar (36%) y pensaban que era la persona más adecuada para proporcionarles información sobre el ACO (52%) (Tabla 3).

El porcentaje de uso de ACO entre las adolescentes que respondieron al cuestionario, 81,7% de ellas dijeron que nunca habían tomado ACO (Figura 2).

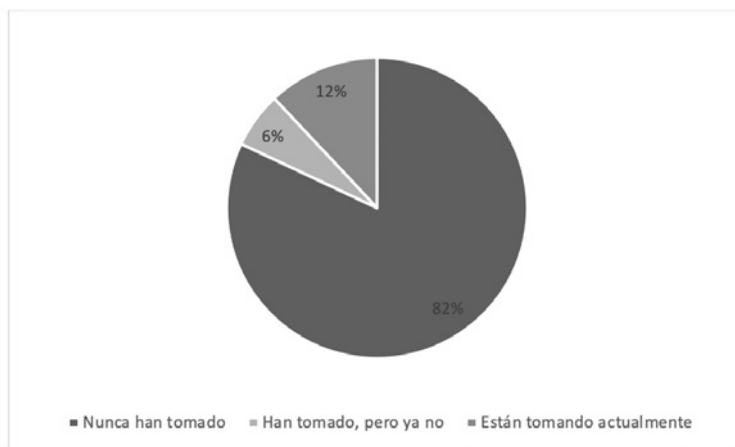


Figura 2. Uso actual o previo de ACO entre los encuestados (%)

Las razones para no usar ACO fueron: usar otro método anticonceptivo (69%), no poder solicitar consulta médica sin permiso de los padres (12%), sentir vergüenza al hablar de esos temas (6%), no tener información sobre ACO (6%), entre otras (Tabla 4).

Tabla 4. Razones de no usar ACO

Razones de no usar ACO	Sin relación sexual	Con relación sexual
Mi religion me lo prohíbe	0%	0%
Mi pareja no me lo permite	0%	0%
No me importa quedarme embarazada	0%	0%

Razones de no usar ACO	Sin relación sexual	Con relación sexual
Los amigos o la familia aconsejan que no es bueno	2%	6%
Siente vergüenza por preguntar sobre estos temas	10%	6%
No tener seguro médico	6%	6%
No tener información sobre ACO	2%	6%
No poder acudir al médico sin permiso	0%	12%
No querer tomar ese tipo de medicamento	8%	12%
No lo necesita	62%	0%
Uso de otro método anticonceptivo	0%	69%

Cerca de 18% que relataron tomar ACO anterior o actualmente, apenas 6% (n=1) eran adherentes. La mayoría refirió falta de adherencia, relacionada con olvido, toma incorrecta y no uso de protección adicional en caso de falla. El principal motivo de olvido fue la dificultad para recordar la toma de la medicación (53%), no tener un horario fijo (13%) y no entender cómo utilizar el ACO (7%) (Figura 3).

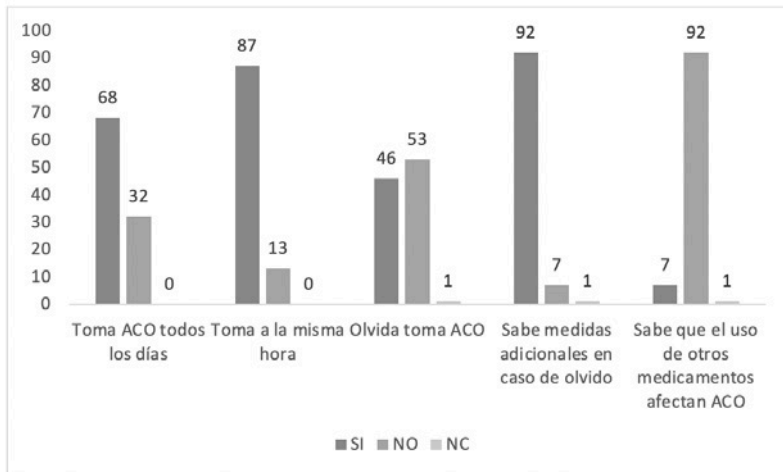


Figura 3. Preguntas sobre la adherencia a la medicación ACO (Sí, No, NC)

El 88% (n=82) de los encuestados piensa que el farmacéutico tiene conocimientos sobre medicamentos y les gustaría que les enseñara a tomar el ACO (85%) (Tabla 5); sin embargo, sólo el 19,4% (n=18) les consultaría para resolver dudas sobre el ACO (Tabla 3).

Tabla 5. Percepción del papel del farmacéutico

	SI	NO	NC
Considera que el farmacéutico está capacitado para dar información sobre el uso de los medicamentos	88%	5%	7%
¿Le gustaría que el farmacéutico le enseñara a tomar el ACO?	85%	11%	4%
¿Le gustaría que el farmacéutico le informara de los beneficios y riesgos de tomar el ACO?	97%	2%	1%

	SI	NO	NC
¿Le gustaría que el farmacéutico hiciera un seguimiento de su toma de ACO y otros medicamentos?	69%	25%	6%
¿Ha participado en algún programa de farmacia sobre información de ACO?	5%	89%	6%

(NC: No contesta)

Discusión

Los resultados obtenidos en este estudio muestran que la mayoría de las personas encuestadas en general ha recibido información sobre métodos anticonceptivos y ACO de diferentes fuentes. Sin embargo, un factor determinante para el uso adecuado del ACO es la calidad de la información que poseen. Hay que tener en cuenta que, aunque la principal fuente de información sobre métodos anticonceptivos y ACO es el colegio o instituto, existe un componente importante y cada vez más influyente, sobre todo en edades tempranas, que son internet, las redes sociales y los amigos a partir de la edad del encuestado, con el posible riesgo de que la información obtenida no sea tan veraz ni guiada por la práctica clínica.

Según el informe de 2016 de la FPFE, en 2014, las adolescentes de 15 a 19 años representaron el 10% de los abortos provocados; las menores de 15 años representaron un 0,5% adicional en la actualidad parece que son las adolescentes las que realizan los abortos. Los últimos datos facilitados por el Instituto Nacional de Estadística en España (INE) de 2018, indicaban que el porcentaje de abortos provocados en adolescentes de 15 a 19 años se mantenía en el 10% del total de mujeres que abortaron, mientras que el dato en adolescentes menores de 15 años era del 9%. Sin embargo, el porcentaje de nacimientos en mujeres menores de 20 años fue de 3 de cada 10 adolescentes⁽¹¹⁾. Un dato del INE, que llama la atención sobre el aborto provocado, es que alrededor del 40% de las mujeres menores de 20 años que abortaron habían utilizado algún método anticonceptivo⁽¹¹⁾, lo que contrasta con los datos mencionados por la FPFE en 2016, referencia a que los embarazos no deseados probablemente podrían deberse a la falta de información, acceso y/o uso de métodos anticonceptivos seguros y eficaces de forma habitual, o al mal uso de los mismos⁽¹¹⁾.

En el caso de España, según el Atlas de Anticoncepción⁽¹²⁾, en 2018 se encuentra en el 70,1% del establecimiento de los factores evaluados que indican el acceso global a métodos anticonceptivos. De estos, se encuentra que existe una buena cantidad de información en Internet (92,9%) pero no está asistida por entidades gubernamentales⁽¹²⁾. Además, existe disponibilidad de anticonceptivos de emergencia sin receta médica, pero es necesaria para el uso de anticonceptivos orales de uso continuado y existe una buena variedad de anticonceptivos⁽¹²⁾. En febrero de 2017, España tenía un porcentaje global de acceso a anticonceptivos del 59,7%⁽¹³⁾, lo que muestra que ha habido una mejora significativa, debido principalmente a que se ha pasado del 63,4% al 92,9% de la disponibilidad de información online sobre la financiación y logística de la consecución de los diferentes métodos anticonceptivos⁽¹³⁾.

La mayoría de los encuestados había recibido información sobre CM y ACO de alguna fuente. Sin embargo, un factor crítico para el uso adecuado de los ACO es la calidad de la información que poseen. Cabe destacar que, aunque la principal fuente de información sobre CM y ACO fue el colegio o instituto, hubo un componente importante y cada vez más influyente, sobre todo en edades tempranas, que fueron internet⁽¹⁴⁾ las redes sociales y los amigos de edad similar, asumiendo el posible riesgo de que la información obtenida no fuera tan veraz o guiada por la práctica clínica⁽¹⁵⁾. Sería interesante averiguar si, con la información que les ha sido proporcionada por personas distintas al personal sanitario, serían capaces de saber cómo utilizar la medicación y en qué situaciones deberían consultar al médico. El hecho de que la principal fuente de información haya sido la escuela indica que la información se imparte de forma masiva, dando una visión global de qué métodos anticonceptivos existen y cómo funcionan de forma general, es decir, no es individualizada⁽¹⁶⁾. También es importante contar con un espacio único para que los adolescentes puedan resolver todas sus dudas y entender cómo usar un ACO sin miedo, en un contexto que brinde seguridad y confianza, como son los espacios del ámbito de la salud.

En cualquier caso, ninguno de los profesionales de la salud fue fuente de la información que prevalece en esta población, lo que podría abrir el campo de actuación al farmacéutico comunitario a través de la educación sanitaria. Un estudio sobre 160 mujeres jordanas recomendó la entrega de un folleto informativo por parte de los farmacéuticos. Las mujeres que recibieron este folleto mejoraron sus conocimientos y su actitud respecto al ACO⁽¹⁷⁾. Otra forma de mejorar la comprensión es una instrucción gráfica sobre la píldora olvidada, tal como se describe en una revisión sistemática⁽¹⁸⁾. Se necesita un asesoramiento y una educación eficaces para mejorar la satisfacción, la seguridad, el miedo y los inconvenientes hacia el uso del ACO⁽¹⁹⁾.

De las encuestadas que nunca habían tomado ACO, una de las razones por las que no lo utilizaban era porque sentían vergüenza de preguntar sobre estos temas o porque requerían pedir consulta médica en compañía de sus padres, aunque en algunos casos, mantuvieran relaciones sexuales y no utilizaran otro método anticonceptivo, dejándolas en una situación de factores predisponentes para un embarazo no deseado [20]. Esta información podría dar indicaciones al farmacéutico para que su intervención profesional con este tipo de población en concreto sea mucho más proactiva, mostrando iniciativa en la oferta de información o servicios, ya que aunque puedan tener inquietudes, seguirán sintiendo vergüenza a preguntar⁽²¹⁾.

Una revisión bibliográfica explicaba que, en 2014, el 16,2% de las mujeres en España utilizaban ACO, siendo el segundo método anticonceptivo más utilizado en esta población; estimaban que alrededor del 63% de ellas eran incumplidoras. Asimismo, describieron que el 49,5% de estas mujeres abandonaron el ACO en primer lugar por reacciones adversas y en segundo lugar por falta de adherencia⁽²²⁾. En otro estudio, 962 mujeres no continuaron el tratamiento con ACO debido a: problemas (26%), efectos secundarios (25%), miedo a los cambios en la fertilidad (20%) y olvido de tomar la píldora (13%). El 59% de las participantes habían seguido utilizando ACO⁽²³⁾. Nuestro estudio mostró que el 89% de las adolescentes encuestadas afirmaron no haber participado en ningún programa relacionado con la salud sexual por parte de la farmacia para recibir información sobre el ACO. Sin embargo, habían respondido que les hubiera gustado que el farmacéutico les diera información y la mayoría había contestado que querían toda la información posible (instrucciones de uso, riesgos, beneficios, cómo usarlo, qué hacer cuando falla, síntomas para consultar al médico, interacciones, mitos y verdades del ACO), aunque nunca hubieran usado un ACO. Por lo tanto, sería conveniente y deseable que la farmacia desempeñara un papel más importante en el contexto de la anticoncepción⁽²⁴⁾.

La falta de adherencia afecta al coste de los servicios prestados por el sistema sanitario, cuyo coste de embarazos no deseados podría rondar los 4.600 millones de dólares, de los cuales, más de la mitad estaban relacionados con la falta de adherencia a los métodos anticonceptivos⁽²⁵⁾. En el caso de España, se registró un valor que superó los 88 millones de euros en gastos por partos, abortos provocados, abortos espontáneos, tratamiento de embarazos ectópicos e incluso la prueba de embarazo, principalmente relacionados con una mala adherencia a los ACO. Además, según este estudio, el 61% de las mujeres en España habían tenido algún problema con el uso de esta medicación⁽²⁴⁾.

Algunos factores asociados al incumplimiento son: alta duración del tratamiento, bajo grado de información sobre el MC, comprensión de las instrucciones sobre el método anticonceptivo, indiferencia a quedarse embarazada, falta de apoyo de la pareja, no participación en la selección del método, no tener una rutina para la toma del tratamiento y dificultades para recordar el uso del método anticonceptivo⁽²⁶⁻²⁷⁾. Es posible que este tipo de población no acuda con frecuencia a la farmacia por medicamentos o por ACO, por lo que el contacto del farmacéutico con los adolescentes puede ser mucho menor que con cualquier otro tipo de población. Sin embargo, podría estar realizando actividades en la farmacia que incluyan este tipo de temas para que el farmacéutico se convierta en un referente en temas de salud para adolescentes. Para ello, requiere de diferentes herramientas como el contacto con organizaciones juveniles de orientación en temas de sexualidad para realizar derivaciones en casos particulares, programas de información masiva en folletería, búsqueda activa de usuarios de ACO para brindar información individualizada y estructurada⁽²⁸⁾ y otros espacios que se puedan generar con los adolescentes que tengan dudas en estos temas. Es importante que el farmacéutico actualice continuamente sus conocimientos, para que pueda ejercer ese papel de educador para la salud⁽²⁹⁾.

Hemos obtenido una visión general de la información y uso de ACO que tienen los adolescentes en España y su percepción del farmacéutico en este ámbito. Se ha identificado que las principales fuentes de información de los adolescentes son el colegio y los padres o tutores, y también tienen relevancia internet y las redes sociales.

La percepción que los adolescentes tienen del farmacéutico es que es un profesional que tiene los conocimientos necesarios sobre los medicamentos⁽³⁰⁾ y existe cierta confianza en este profesional, pero no es el primero al que consultan, aunque demandarían información al respecto⁽³¹⁾. El farmacéutico debe adoptar una posición muy activa para llegar a esta población a través de diferentes iniciativas.

Conclusión

Un alto porcentaje de las adolescentes en España indican no haber tomado ACO, pero sí mantener relaciones sexuales. La mayoría de las adolescentes que toman ACO no son adherentes al tratamiento, y, aunque consideran que el farmacéutico tiene conocimientos sobre medicamentos; pocas de ellas consultarían para resolver dudas sobre ACO. A pesar de todo, el farmacéutico es un profesional sanitario accesible para la resolución de dudas y la ayuda en la toma de decisiones.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). A snapshot of the health of young people in Europe a report prepared for the European commission conference on youth health, Brussels, Belgium; 2009 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: http://www.euro.who.int/__data/assets/pdf_file/0013/70114/E93036.pdf (verified 24 November 2022).
2. European Parliamentary Forum on Population & Development (EPF). Report on sexual and reproductive health and related rights (2013/2040(INI)); 2013 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.europarl.europa.eu/sides/getDoc.do?pubRef=-//EP//NONSGML+REPOR-T+A7-2013-0306+0+DOC+PDF+V0//ES>.
3. Ley Orgánica 2/2010, de 3 de marzo, de salud sexual y reproductiva y de la interrupción voluntaria del embarazo; 2010 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <https://www.boe.es/buscar/act.php?id=BOE-A-2010-3514>.
4. Federación de Planificación Familiar Estatal. Deficiencias e Inequidad en los servicios de salud sexual y reproductiva en España; 2016 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: <http://www.fpfe.org/wp-content/uploads/2016/04/Informe-serviciosSSR-Baja.pdf>.
5. Rafie S, McIntosh J, Shealy KM et al. Roles of the Pharmacist in the Use of Safe and Highly Effective Long-Acting Reversible Contraception: An Opinion of the Women's Health Practice and Research Network of the American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy* 2014; 34(9):991-999. doi: 10.1002/phar.1457.
6. Faus-Dader MJ, Amariles-Muñoz P, Martínez-Martínez F. Atención Farmacéutica: Servicios Farmacéuticos Orientados al Paciente. Granada. Editorial Técnica Avicam; 2022
7. Grubb LK, Beyda RM, Eissa MA, Benjamins LJ. A Contraception Quality Improvement Initiative with Detained Young Women: Counseling, Initiation, and Utilization. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2018; 31(4):405-410. doi: 10.1016/j.jpjag.2018.01.002.
8. Decker MJ, Zárate CG, Atyam TV, Saphir M. Improving Adolescent Perceptions of Barriers and Facilitators to Sexual and Reproductive Health Services Through Sexual Health Education. *J Adolesc Health*. 2022; 72(1):138-146. doi: 10.1016/j.jadohealth.2022.09.001.
9. Carrasco-Garrido P, López de Andrés A, Hernández-Barrera V, et al. Trends in the use of oral contraceptives among adolescents and young women in Spain. *Reprod Health*. 2016;13(1):122. doi: 10.1186/s12978-016-0239-4.

10. Cronbach L, Shavelson RJ. My current thoughts on coefficient alpha and successor procedures. *Educational and Psychological Measurement*. 2004;64(3):391-18. doi:10.1177/0013164404266386.
11. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad de España. Interrupción voluntaria del embarazo; 2013 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/embarazo/docs/IVEs_antteriores/IVE_2013_1.pdf
12. European Parliamentary Forum on Population & Development (EPF). Contraception Atlas; 2018 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.contraceptioninfo.eu/sites/contraceptioninfo.eu/files/epf-contraception_atlas-v5.pdf.
13. European Parliamentary Forum on Population & Development (EPF). Contraception Atlas; 2017 [acceso 19 de diciembre de 2022]. Disponible en: https://www.contraceptioninfo.eu/sites/contraceptioninfo.eu/files/map_ranking_-_contraception.pdf, 2017.
14. Marcinkow A, Parkhomchik P, Schmode A, Yuksle N. The Quality of Information on Combined Oral Contraceptives. *J Obstet Gynaecol Can*. 2019; 41(11):1599-1607. doi: 10.1016/j.jogc.2019.01.024.
15. Denis L, Storms M, Peremans L, Van Royen K, Verhoeven V. Contraception: a questionnaire on knowledge and attitude of adolescents, distributed on Facebook. *Int J Adolesc Med Health*. 2016;28(4):407-412. doi: 10.1515/ijamh-2015-0027.
16. Burke AE, Blumenthal PD. burke. *Semin Reprod Med*. 2011;19(4):313-321. doi: 10.1055/s-2001-18639.
17. Akour A, Bardaweel S, Awwad O, Al-Muhaissen S, Hussein R. Impact of a pharmacist-provided information booklet on knowledge and attitudes towards oral contraception among Jordanian women: an interventional study. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2017;22(6):459-464. doi: 10.1080/13625187.2017.1412425.
18. Zapata LB, Steenland MW, Brahmi D, Marchbanks PA, Curtis KM. Patient understanding of oral contraceptive pill instructions related to missed pills: a systematic review. *Contraception*. 2013; 87(5):674-684. doi: 10.1016/j.contraception.2012.08.026.
19. Lee J, Jezewski MA. Attitudes toward oral contraceptive use among women of reproductive age: a systematic review. *ANS Adv Nurs Sci*. 2017;30(1):E85-103. doi: 10.1097/00012272-200701000-00016.
20. Gabzdyl EM. Contraceptive care of adolescents: overview, tips, strategies, and implications for school nurses. *J Sch Nurs*. 2010;26(4):267-277. doi: 10.1177/1059840510374459.
21. Adarve-Hidalgo E, Falguera E, Seguranyes G. Adherence and compliance with the oral hormonal contraceptive method. *Matronas profesión*. 2016;17(1):28-34.
22. Hall KS, Castaño PM, Westhoff CL. The influence of oral contraceptive knowledge on oral contraceptive continuation among young women. *J Womens Health (Larchmt)*. 2014;23(7):596-601. doi: 10.1089/jwh.2013.4574.
23. Guerra S, Sánchez F, Encinas A, Ugarte L, Barbadillo N, Lete I. Costs of combined hormonal contraception in Spain: is there any more cost-effective method?. *ProgObstetGinecol*. 2015;58:221-226. doi: 10.1016/j.pog.2015.01.001.
24. Trussell J, Henry N, Hassan F, Prezioso A, Law A, Filonenko A. Burden of unintended pregnancy in the United States: Potential savings with increased use of long-acting reversible contraception. *Contraception*. 2013;87(2):154-161. doi: 10.1016/j.contraception.2012.07.016.
25. Coley KC. Contraception: what pharmacists should tell their patients. *Am Pharm*. 1993;NS33(9):55-64. doi: 10.1016/s0160-3450(15)30668-1.
26. Martínez-Astorquiza-Ortiz de Zárate T, Díaz-Martín T, Martínez-Astorquiza-Corral T, MIA Study Investigators. Evaluation of factors associated with noncompliance in users of combined hormonal contraceptive methods: a cross-sectional study: results from the MIA study. *BMC Womens Health*. 2010; 13:38. doi: 10.1186/1472-6874-13-38.

- 27.** Carmine L. Foreword: Contraceptive Strategies for Prevention of Adolescent Pregnancy. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018; 48(12):319-320. doi: 10.1016/j.cppeds.2018.11.001.
- 28.** de Reilhac P, Plu-Bureau G, Serfaty D, Letombe B, Gondry J, Christin-Maitre S. The CORALIE study: improving patient education to help new users better understand their oral contraceptive. *Eur J Contracept Reprod Health Care*. 2016; 21(5):388-94. doi: 10.1080/13625187.2016.1217323.
- 29.** Amin ME, Chewning B. Pharmacists' counseling on oral contraceptives: A theory informed analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2016; 12(5):669-81. doi: 10.1016/j.sapharm.2015.08.009.
- 30.** Saldanha N. Use of Short Acting Reversible Contraception in Adolescents: The Pill, Patch, Ring and Emergency Contraception. *Curr Probl Pediatr Adolesc Health Care*. 2018;48(12):333-344. doi: 10.1016/j.cppeds.2018.11.003.
- 31.** Cwiak C, Howard B, Hsieh J, Ricciotti N, Sucato G. Sexual and Contraceptive Behaviors among Adolescents Requesting Emergency Contraception. *J Pediatr Adolesc Gynecol*. 2016; 29(6):643-647. doi: 10.1016/j.jpag.2016.06.003.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v64i2.26902

Artículos originales

Problemas relacionados con los medicamentos en pacientes de Santiago de Cuba hospitalizados


Drug related problems in inpatients of Santiago de Cuba


Rosario Megret-Despaigne¹  0000-0003-1925-9795

Maraelys Morales-González¹  0000-0003-0350-2797

Eneyis Tur-Naranjo¹  0000-0003-4626-1962

Niurka María Dupotey-Varela¹  0000-0003-2110-1743

Evelyn Ivette Rojas-Vázquez¹  0000-0002-5702-0788

Marelbis Quintero-Muñoz²  0000-0003-0227-0760

¹Universidad de Oriente, Facultad de Ciencias Naturales y Exactas, Departamento de Farmacia, Santiago de Cuba, Cuba.

²Hospital Materno Sur Mariana Grajales Coello, Servicio de Farmacia, Santiago de Cuba, Cuba.

Correspondencia

Dr.C. Maraelys Morales González

E-mail: maraelys@uo.edu.cu, maralesmara2014@gmail.com

Recibido: 20.12.2022

Aceptado: 17.02.2023

Publicado: 20.03.2023

Agradecimientos

A los Farmacéuticos Clínicos de los servicios hospitalarios.

Financiación

Proyecto Territorial: Atención Farmacéutica Integral a pacientes atendidos en instituciones hospitalarias y comunitarias de Santiago de Cuba. Código: PT 241 SC 03-004

Conflicto de intereses

Sin conflicto de interés

Resumen

Introducción: Los problemas relacionados con los medicamentos constituyen una gran preocupación sanitaria por su elevado impacto en la morbilidad de pacientes hospitalizados.

Método: Estudio observacional, descriptivo y transversal en los servicios clínicos de cinco instituciones de salud de Santiago de Cuba, durante el primer trimestre de 2020. Se revisaron los perfiles de 329 pacientes que recibieron seguimiento farmacoterapéutico. La muestra fue caracterizada según variables biosociales, clínicas y farmacoterapéuticas, la identificación de los problemas relacionados a la medicación fue realizada utilizando los criterios de Cipolle, Stramd y Morley, determinándose además los medicamentos implicados en los problemas relacionados a la medicación. Los datos fueron procesados a través de frecuencias absolutas y relativas representadas por medio de tablas y figuras.

Resultados: Predominaron los pacientes mayores o iguales de 60 años representando un 38,6 %; respecto al género un 61,4 % perteneció al femenino. La mayoría de los pacientes presentaron hasta dos enfermedades (76,3 %), las infecciones respiratorias complicadas (35,6 %) fueron el motivo de ingreso más frecuente. El 36,5 % consumió entre cuatro y seis medicamentos, siendo los antibacterianos de usos sistémicos los más prescritos. Se identificaron 598 Problemas Relacionados con los Medicamentos para una proporción de 1,8 PRM/paciente, de estos un 42,8 % corresponde a los problemas de Seguridad, un 31,1 % de Indicación, seguido de 24,9 % de Efectividad y finalmente el 1,2 % de Adherencia.

Conclusiones: Los antimicrobianos resultaron los más implicados en la aparición de los problemas relacionados a la medicación. La atención farmacéutica ofrece servicios que garantizan el uso adecuado de los medicamentos.

Palabras clave: pacientes hospitalizados; problemas relacionados con los medicamentos; seguimiento farmacoterapéutico.

Abstract

Introduction: Drug-related problems are a major health concern because of their high impact on inpatient morbidity.

Method: Descriptive and cross-sectional observational, study in the clinical services of five health institutions of Santiago de Cuba, during the first quarter of 2020. The profiles of 329 patients who received pharmacotherapeutic follow-up were reviewed. The sample was characterized according to biosocials, clinical and pharmacotherapeutic variables, the identification of medication-related problems was performed using the criteria of Cipolle, Stramd and Morley, also determining the drugs involved in medication-related problems. The data were processed through absolute and relative frequencies represented by means of tables and figures.

Results: Patients over or equal to 60 years of age predominated, representing 38.6 %; 61.4 % of the patients were female. Most of the patients had up to two diseases (76.3 %); complicated respiratory infections (35.6 %) were the most frequent reason for admission. Between four and six medications were consumed by 36.5 %, with antibacterials for systemic use being the most prescribed. A total of 598 drug-related problems were identified for a ratio of 1.8 DRP/patient, of which 42.8 % corresponded to safety problems, 31.1 % to indication, followed by 24.9 % to effectiveness and finally 1.2 % to adherence.

Conclusions: Antimicrobials were the most implicated in the occurrence of medication-related problems. Pharmaceutical care offers services that ensure the appropriate use of medications.

Keywords: hospitalized patients; drug-related problems; pharmacotherapeutic follow-up.

Puntos clave

Los Problemas relacionados con medicamentos (PRM) constituyen eventos, reales o potenciales, asociados a la farmacoterapia e interfieren en los resultados clínicos de los pacientes.

La investigación es un estudio multicéntrico que aborda los problemas relacionados con la farmacoterapia en poblaciones especiales.

Los resultados permiten desarrollar intervenciones farmacéuticas dirigidas a los pacientes y profesionales sanitarios que contribuyan a la prevención y resolución de PRM.

Introducción

El empleo de medicamentos es la forma más común de terapia dentro del proceso asistencial y el éxito de la recuperación de la salud del paciente depende del mismo. En el tratamiento farmacológico racional inciden factores como el diagnóstico, la prescripción, el control de la farmacoterapia y el cumplimiento terapéutico; sin embargo existen múltiples causas que pueden conducir a la aparición de los problemas relacionados con los medicamentos (PRM)⁽¹⁾.

Los PRM constituyen una gran preocupación sanitaria por su elevado impacto en la morbilidad de pacientes hospitalizados, el incremento de la estadía hospitalaria, el aumento de los costos e incluso constituyen una de las primeras causas de muerte en los países desarrollados⁽²⁻⁴⁾. Se estima que alrededor del 5-10 % de las admisiones en hospitales se deben a PRM y que más de la mitad son evitables⁽⁵⁾.

Diversas investigaciones sobre la incidencia de PRM, realizadas en ambientes comunitarios u hospitalarios, muestran diferencias en sus resultados debido a los métodos que utilizan, algunas incluyen solo reacciones adversas, otras medicamentos inapropiados, dosis inadecuadas, sobredosis o interacciones medicamentosas; sin embargo, la mayoría refiere que los PRM constituyen problemas de salud que generan impactos socioeconómicos⁽⁶⁻⁹⁾.

Existen escasas investigaciones que aborden los PRM en grupos vulnerables, al respecto, se reportó en una unidad de cuidados intensivos neonatal de Brasil que el 76,4 % de los pacientes presentó un PRM⁽¹⁰⁾. En gestantes con infección urinaria predominaron los PRM de efectividad debido a que se les prescribió un intervalo de dosificación inadecuado y recibieron dosis inferiores a las que necesitaban⁽¹¹⁾ y en 85 pacientes pluripatológicos se identificaron 368 PRM potenciales relacionados con la selección de medicamentos y la dosificación⁽¹²⁾.

En el contexto hospitalario cubano se han realizado pocas investigaciones que evalúan la incidencia de PRM en grupos de riesgos como niños, gestantes y pacientes con comorbilidades. Por ello el objetivo de este estudio es caracterizar los problemas relacionados con medicamentos en pacientes hospitalizados en los servicios clínicos de cinco instituciones de salud de la provincia Santiago de Cuba, en el primer trimestre de 2020.

Métodos

Se realizó un estudio observacional descriptivo y transversal, en el cual se analizaron los perfiles farmacoterapéuticos de pacientes ingresados en servicios clínicos de cinco hospitales provinciales de Santiago de Cuba: Hospital Clínico Quirúrgico Provincial “Saturnino Lora”, Hospital Materno Sur “Mariana Grajales”, Hospital Infantil “Antonio María Béguez César”, Hospital Oncológico “Conrado Benítez” y Hospital General “Juan Bruno Zayas”; en el primer trimestre de 2020, con el objetivo de caracterizar los PRM.

Para obtener la muestra del universo de los pacientes hospitalizados se establecieron los siguientes criterios de selección:

Criterios de inclusión: pacientes ingresados en el período de estudio que recibieron el servicio de seguimiento farmacoterapéutico (SFT) en los hospitales objeto de estudio.

Criterios de inclusión: pacientes ingresados en el período de estudio que recibieron el servicio SFT en los hospitales objeto de estudio con perfiles farmacoterapéuticos incompletos.

Caracterización de la muestra

La muestra fue caracterizada según variables biosociales, clínicas y farmacoterapéuticas:

- Variables biosociales: género, edad.
- Variables clínicas: diagnóstico motivo de ingreso, número de enfermedades: total de dolencias.
- Variables farmacoterapéuticas: Medicamentos prescritos, número de medicamentos.

Identificación de los problemas relacionados con los medicamentos

La revisión de los perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes que recibieron SFT, permitió la clasificación de los problemas relacionados con los medicamentos según los criterios definidos por Cipolle, Stramd y Morley⁽¹⁾, en cuatro categorías: Indicación, Efectividad, Seguridad y Adherencia. Se identificaron además los medicamentos implicados en los problemas relacionados a la medicación.

Análisis de la información

La información fue almacenada en una base de datos confeccionada mediante el programa Microsoft Excel 2007 para Windows. Se determinaron frecuencias absolutas y relativas (simples y acumuladas) representadas en tablas y figuras.

Aspectos bioéticos

La obtención de los datos primarios procedió directamente a través de la revisión de los perfiles farmacoterapéuticos de los pacientes que recibieron seguimiento, por lo que no existió interacción directa con los pacientes. En todo momento se garantizó la confidencialidad de los datos de cada paciente. Además, el estudio forma parte de las tareas del proyecto territorial: Atención Farmacéutica Integral a pacientes atendidos en instituciones hospitalarias y comunitarias de Santiago de Cuba; proyecto que fue firmado y aprobado por los directores de cada hospital.

Resultados

En el período de estudio se incluyeron 329 pacientes que corresponde a igual número de perfiles farmacoterapéuticos completos. En la Tabla 1, se muestran las características generales de los pacientes hospitalizados que recibieron seguimiento farmacoterapéutico. El 38,9 % de los pacientes con edades a partir de los 60 años; el 61,4 % perteneció al femenino. El 76,3 % tenían hasta dos enfermedades y el 23,7 % de los pacientes con tres o más padecimientos. La mayor cantidad de pacientes recibió más de cuatro medicamentos, observándose que el 35,2 % consumió más de seis.

Tabla 1: Características de los pacientes

Variables	N	%
Edad (años)		
0-18	57	17,3
19-39	73	22,2
40-59	71	21,6
≥60	128	38,9
Género		
F	202	61,4
M	127	38,6
Número de enfermedades		
0-2	251	76,3
≥3	78	23,7
Cantidad de medicamentos		
1-3	91	27,7
4-6	122	37,1
>6	116	35,2

Fuente: Perfil Farmacoterapéutico N=329 pacientes

Las infecciones respiratorias complicadas (35,6 %) fueron el motivo de ingreso más frecuente, seguido por la presencia de enfermedades crónicas no compensadas (hipertensión, cardiopatía isquémica, asma).

En cuanto a los medicamentos más prescritos, en la Figura 1, se muestra que un 88,8 % corresponde a los antibacterianos para uso sistémico (J01), seguido por las vitaminas (80,9 %) y los diuréticos (62 %), con mayor indicación de las cefalosporinas, la vitamina C y la furosemida respectivamente.

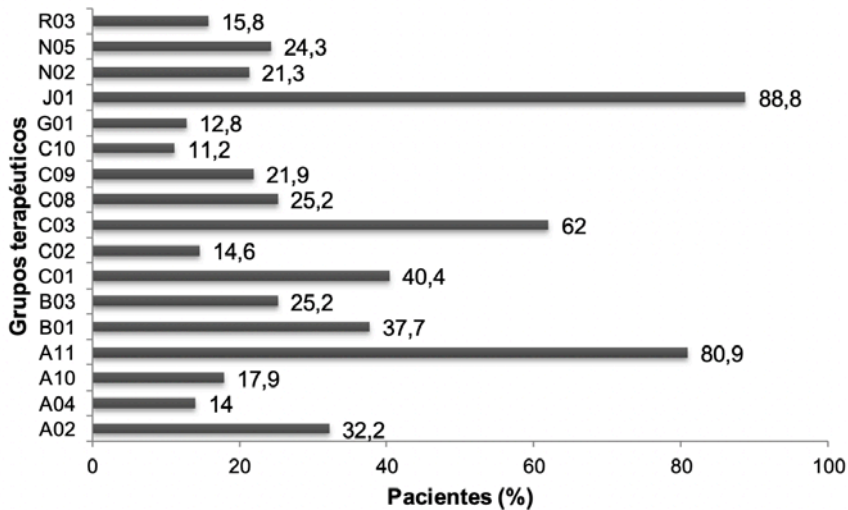


Figura 1: Grupos terapéuticos más prescritos según clasificación ATC

Leyenda: A02: Agentes para alteraciones causadas por ácidos, A04:Antieméticos y Antinauseosos, A10: Fármacos usados en diabetes, A11: Vitaminas, B01: Agentes antitrombóticos, B03: Preparados antianémicos, C01: Terapia cardíaca, C03: Diuréticos, C08: Bloqueantes del canal de calcio, C09: Agentes que actúan sobre el sistema renina-angiotensina, C10: Agentes modificadores de los lípidos, G01: Antifécciosos y antisépticos ginecológicos, J01: Antibacterianos para uso sistémico, N02: Analgésicos, N05: Psiclépticos, R03: Agentes contra padecimientos obstructivos de las vías respiratorias

Fuente: Elaborado por los autores

En el estudio se identificaron 598 PRM como se observa en la Tabla 2, para una proporción de 1,8 PRM/paciente, de estos un 42,8 % corresponde a los problemas de Seguridad, un 31,1 % de Indicación, seguido de 24,9 % de Efectividad y finalmente el 1,2 % de Adherencia. La presencia de efecto indeseable (112) fue la causa más frecuente en los PRM de seguridad, seguida por las interacciones medicamentosas (IM) que propiciaron el incremento de toxicidad (59).

Tabla 2: Problemas relacionados con medicamentos identificados

Tipo (Total)	Categorías de PRM	Causas de PRM	N	%
Indicación (186)	Medicamento innecesario	Duplicidad	15	31,1
		No existe condición médica para el medicamento ^R	60	
	Necesidad de medicación adicional	Terapia preventiva	21	
		Problema de salud no tratado ^R	90	

Tipo (Total)	Categorías de PRM	Causas de PRM	N	%
Efectividad (149)	Medicación inefectiva	Disponibilidad de medicamento más efectivo	15	24,9
		Enfermedad refractaria al medicamento ^R	11	
		Medicamento no efectivo	30	
		Forma farmacéutica inefectiva	1	
	Dosis bajas	Dosis inefectivas	53	
		Interacciones medicamentosas	31	
		Duración inadecuada	8	
Seguridad (256)	Reacción adversa	Efecto indeseable ^R	112	42,8
		Medicamento inseguro para el paciente	8	
		Interacciones medicamentosas	31	
	Dosis altas	Dosis altas para el paciente	28	
		Frecuencia de administración inadecuada	5	
		Duración prolongada del tratamiento	13	
		Interacciones medicamentosas	59	
Adherencia (7)	No adherencia	Preferencia del paciente	2	1,2
		Producto no disponible	5	
Total			598	100

PRM: problemas relacionados con medicamentos, R: problema relacionado con medicamento real o manifestado.
Fuente: Perfil Farmacoterapéutico

En los PRM de indicación, predominó la categoría de necesidad de medicación adicional debido a la existencia de problemas de salud no tratados (90), aunque se detectó un número considerable de pacientes que recibieron medicamentos sin la existencia de una enfermedad (60) que justificara su uso; se muestra además que las dosis inefectivas (53) constituyeron la causa de mayor frecuencia en los problemas de efectividad. Los medicamentos: ceftriaxona, vancomicina, bencilpenicilina, gentamicina, cloranfenicol y clindamicina, resultaron los más implicados en la aparición de PRM. Los PRM de adherencia ocurrieron con el tratamiento previo al ingreso.

La distribución de los problemas relacionados con medicamentos según las variables biosociales, clínicas y farmacoterapéuticas aparece en la Tabla 3. El 51,5 % de los PRM se identificaron en los pacientes a partir de 60 años de edad, el 64,7 % en el género femenino, el 63,7 % en los que tenían hasta dos enfermedades y el 50 % los que recibieron más de seis medicamentos. Existió asociación entre los rangos de edades ($p=0,003$), el género ($p<0,001$), el número de enfermedades ($p=0,007$), la cantidad de medicamentos ($p<0,001$) y el tipo de PRM.

Tabla 3: Variables relacionadas con los PRM

Variables	PRM				Total	
	I	E	S	A	N	%
Edad						
0-18	32	13	24	3	72	12,0
19-59	74	46	98	0	218	36,5
≥60	80	90	134	4	308	51,5
Género						
Femenino	98	101	185	3	387	64,7
Masculino	88	48	71	4	211	35,7
Número de enfermedades						
0 - 2	132	80	163	6	381	63,7
≥3	54	69	93	1	217	36,3
Cantidad de medicamentos						
1 - 3	41	16	47	2	106	17,7
4 - 6	76	35	79	3	193	32,3
>6	69	98	130	2	299	50,0

I: indicación, E: efectividad, S: seguridad, A: adherencia, PRM: problemas relacionados con medicamentos-

Discusión

El estudio recoge el seguimiento farmacoterapéutico llevado a cabo en varios hospitales de la provincia Santiago de Cuba, que demuestra la intención de los farmacéuticos que en ellos laboran, de mejorar los resultados de salud de los pacientes con la utilización segura de los medicamentos.

Existen pocos reportes de investigaciones multicéntricas al respecto, que incluyen una variabilidad en la edad de los pacientes. No obstante, los adultos mayores tienen un riesgo elevado de presentar PRM debido a que a esta edad ocurren cambios fisiológicos que conducen a alteraciones farmacocinéticas y farmacodinámicas⁽¹⁴⁾. Estos resultados coinciden con otros estudios en este grupo poblacional, por el hecho de que estos pacientes tienen varias patologías, mayor vulnerabilidad y número de medicamentos prescritos, que conllevan a interacciones medicamentosas^(8,13,14). En cuanto al género predominó el femenino, lo que puede estar dado por la mayor utilización de los servicios sanitarios por las mujeres, además se incluyó un hospital materno que aumenta el número de féminas en la muestra.

La presencia de dos o más enfermedades en la población estudiada puede estar dada a las causas frecuentes de hospitalización como son las infecciones respiratorias y urinarias, seguidas de la descompensación de las enfermedades crónicas no transmisibles, lo que conlleva a que los pacientes posean más de un diagnóstico y un mayor número de medicamentos prescritos.

En el diagnóstico prevalecieron las infecciones respiratorias tanto en niños como en adultos, está relacionado con que en los países latinoamericanos constituyen uno de los problemas en salud pública más importantes. En los niños menores de cinco años es la causa principal de hospitalización, de muerte y de administración de antibióticos. Además, de estas afecciones representan entre el 50 y 70 % de todas las consultas en pediatría y del 30 al 60 % de todas las hospitalizaciones en los servicios de salud de América Latina⁽¹⁵⁾. En Cuba estas afecciones se encuentran dentro de los programas priorizados por el Ministerio de Salud Pública siendo responsables del 25 a 30 % de las consultas externas y del 30 % de los ingresos hospitalarios⁽¹⁶⁾.

En los adultos mayores se diagnosticó la neumonía como infección respiratoria más frecuente, resultado similar al encontrado por Rojas en una investigación realizada en Perú, que plantea que los cambios en la respuesta inmunológica y en la fisiología respiratoria son propias del proceso de envejecimiento y los hacen más propensos a desarrollar esta patología⁽¹⁷⁾. Estos pacientes también fueron afectados por crisis hipertensiva, asmática y diabetes descompensada lo que coincide con estudios que demuestran que las enfermedades crónicas no transmisibles son la causa principal de hospitalización en los adultos mayores. Estas razones han motivado el desarrollo de varias investigaciones de atención farmacéutica en este grupo poblacional^(6,8,13,14).

La mayor prescripción de los antibacterianos sistémicos (J01) está relacionada con el predominio de las infecciones respiratorias, estudios realizados en Cuba plantean que generalmente los pacientes ingresados reciben tratamiento con uno o más antimicrobianos, las cefalosporinas han sido las más consumidas, dentro de estas la ceftriaxona, seguida de cefazolina y ceftazidima^(18,19).

En otro estudio realizado en la Unidad de Cuidados Intensivos del Hospital Docente Clínico Quirúrgico “Dr. Salvador Allende”, se observó que las cefalosporinas fueron los antimicrobianos más utilizados⁽²⁰⁾. En el servicio de Medicina Interna del Hospital General Docente Aleida Fernández Chardiet del municipio Güines, provincia Mayabeque los antimicrobianos más utilizados fueron las cefalosporinas y la combinación más usada de mejores resultados fue ceftriaxona - amikacina en 34 pacientes de los cuales 32 (27,4 %) evolucionaron satisfactoriamente⁽²¹⁾.

Diversas investigaciones refieren la caracterización de los PRM, sin embargo, la comparación de la incidencia resulta difícil si se tiene en cuenta que se utilizan diferentes métodos, grupos de pacientes y ámbitos de estudio. La proporción de 1,81 PRM/paciente obtenida en la investigación se encuentra en el rango de las reportadas en otros estudios. Ferrández y colaboradores detectaron 4587 problemas relacionados con la medicación en 44.870 pacientes ingresados en un hospital de tercer nivel de Barcelona⁽²²⁾. En Etiopia, se identificaron 380 PRM en 200 pacientes geriátricos hospitalizados, con un promedio de $1,90 \pm 1,47$ PRM/paciente⁽⁶⁾. En 122 neonatos cardiopatas se identificaron 390 PRM, con una media de $3,2 \pm 3,8$ problemas por pacientes⁽¹⁰⁾.

En la investigación se constató predominio de los PRM de Seguridad, similares resultados fueron obtenidos en otras investigaciones^(9,23). Sin embargo Calvo reportó los de Necesidad como los más frecuentes⁽⁴⁾; mientras que Savitha y colaboradores hallaron prevalencia de PRM de Indicación⁽²⁴⁾.

En Cuba García y colaboradores realizaron una investigación desde la Atención Primaria de Salud identificando 232 resultados negativos asociados a la medicación, de ellos el 75,4 % de Seguridad, seguidos de los de Efectividad en el 17,7 %⁽⁸⁾.

En el estudio de Carreño y Raraz, los datos son superiores a los de esta investigación ya que detectaron predominio de PRM de Seguridad en un 77 %, atribuido a las reacciones adversas y a las interacciones medicamentosas⁽²⁵⁾. Según la literatura la administración simultánea o secuencial de dos fármacos para tratar el mismo padecimiento se realiza por lo regular con la intención de lograr efectos sinérgicos e incrementar el efecto medicamentoso, sin embargo, este propósito puede fracasar cuando se combinan dos fármacos que interactúan produciendo toxicidad. En este trabajo la IM de mayor frecuencia correspondió a ceftriaxona-gentamicina, el uso concomitante de cefalosporinas y aminoglucósidos puede aumentar el riesgo de nefrotoxicidad⁽²⁶⁾, sin embargo se ha reportado la evolución satisfactoria de la mayoría de los pacientes que recibieron esta combinación⁽²¹⁾.

Al analizar el PRM de Indicación se apreció un aumento de los problemas de salud no tratados como úlcera gástrica, diabetes, asma, infección urinaria, anemia, alergia, escabiosis, amigdalitis, neumonía, esquizofrenia, epilepsia, hipertensión arterial, entre otras, lo que indica que no todos los pacientes estaban siendo tratados para la totalidad de sus problemas de salud; además se prescribieron medicamentos sin condición médica que lo justifique, dentro de estos predominaron los del grupo N05:Psicolépticos y los A02: Agentes para alteraciones causadas por ácidos, estos resultados pueden estar dados al hecho de que estos medicamentos en ocasiones son prescritos sin un diagnóstico certero o por complacencia. Los problemas relativos a Efectividad se centraron en la dosis inefectiva de amlodipino (23 %) y de aminofilina (19 %), lo que agrava el estado de salud del paciente.

Los antibacterianos de uso sistémico resultaron los fármacos más involucrados en la aparición de PRM, debido a que las infecciones respiratorias, de la piel y tejidos blandos fueron los motivos de ingreso, por enfermedades infecciosas, más frecuentes en la muestra. Estas afecciones requieren del uso de antimicrobianos, que causaron un número elevado de PRM; entre los que se encuentran el empleo de dosis elevadas, duración prolongada del tratamiento e IM riesgosas que influyeron en la seguridad del tratamiento.

Los riesgos de RAM más frecuentes lo ocasionaron IM de antimicrobianos con anticoagulantes (riesgo de hemorragias: ceftriaxona-warfarina, vancomicina-warfarina, cloranfenicol-warfarina, gentamicina-heparina), con diuréticos (nefrotoxicidad: vancomicina-furosemida, gentamicina-furosemida) y con anti-inflamatorios no esteroideos (AINES), riesgo de convulsiones: ciprofloxacino-AINES. Otras investigaciones arrojaron similares resultados que demuestran problemas de Seguridad con elevado número de reacciones adversas y de Indicación con prescripciones innecesarias de antibacterianos^(27,28).

La asociación entre la aparición de los PRM y las variables estudiadas puede deberse a la polifarmacia y a las variaciones farmacocinéticas y farmacodinámicas, sumadas a la disminución en la capacidad de respuesta del organismo de los pacientes adultos mayores que predominaron en la muestra, además influyeron la pluripatología unido al elevado número de medicamentos lo que conlleva a interacciones, reacciones adversas y errores en la medicación; sin embargo no existe consenso en otros estudios que demuestren diferencias significativas entre estas variables y la identificación de PRM^(29,30).

Conclusiones

El estudio multicéntrico se caracterizó por el predominio de pacientes del género femenino, adultos mayores, con pluripatologías y polifarmacia. Las infecciones respiratorias complicadas fueron el motivo de ingreso más frecuente y los antibacterianos para uso sistémico los medicamentos con mayor número de prescripciones. Predominaron los PRM de Seguridad, relacionados a la identificación de interacciones medicamentosas y la aparición de efectos indeseables. Los medicamentos más implicados en la aparición de PRM resultaron: ceftriaxona, vancomicina, bencilpenicilina, gentamicina, cloranfenicol y clindamicina.

Bibliografía

1. Cipolle RJ, Strand LM, Morley PC. *Pharmaceutical Care Practice: The Patient Centered Approach to Medication Management*. 3rd Edition. New York: McGraw Hill Professional; 2012.
2. Meier F, Maas R, Anja S, et al. Adverse drug events in patients admitted to an emergency department: an analysis of direct costs. *Pharmacoepidemiol Drug Saf*. 2015; 24(2): 176-186. Doi:10.1002/pds.3663
3. Abdullah AH, Maisoon G, Hisham A, Zoe A. A systematic review of hospitalization resulting from medicine-related problems in adult patients. *Br J Clin Pharmacol*. 2014; 78(2): 202-21. Doi:10.1111/bcp.12293
4. Calvo RA, David M, Zapata MI, Rodríguez CM, Valencia NY. Problemas relacionados con medicamentos que causan ingresos por urgencias en un hospital de alta complejidad. *Farm Hosp*. 2018; 42(6): 228-233. Doi: 10.7399/fh.10996
5. Nivya K, Sri V, Kiran S, Ragoo N, Jayaprakash B, Sekhar MS. Systemic review on drug related hospital admissions—A pubmed based search. *Saudi Pharm J*. 2015; 23(1):1-8. Doi:10.1016/j.jsps.2013.05.006
6. Hailu BY, Berhe DF, Gudina EK, Gidey K, Getachew M. Drug related problems in admitted geriatric patients: the impact of clinical pharmacist interventions. *BMC Geriatr*. 2020;20(1):13. Doi:10.1186/s12877-020-1413-7
7. Viprey M, Jeannin R, Piriou V, et al. Prevalence of drug-related problems associated with direct oral anticoagulants in hospitalized patients: a multicenter, cross-sectional study. *J Clin Pharm Ther*. 2016; 42(1): 58-63. Doi: 10.1111/jcpt.12473

- 8.** García D, Lores D, Dupotey N M, Espino D L. Atención Farmacéutica en adultos mayores hipertensos. Una experiencia en la atención primaria de salud en Cuba. *Ars Pharm.* 2018; 59(2): 91-98. Doi:10.30827/ars.v59i2.7307
- 9.** Sagita VA, Bahtiar A, Andrajati R. Evaluation of a clinical pharmacist intervention on clinical and drug-related problems among coronary heart disease inpatients. *Sultan Qaboos Univ Med J.* 2018; 18(1): 81-87. Doi:10.18295/squmj.2018.18.01.013
- 10.** Farias do Nascimento AR, Duarte RW, Tabares ME, Xavier T, Randll R. Drug-related problems in cardiac neonates under intensive care. *Rev Paul Pediatr.* 2020; 38: e2018134. Doi:10.1590/1984-0462/2020/38/2018134.
- 11.** Romero VK, Murillo AFM, Salvent TA, Vega FV. Evaluación del uso de antibióticos en mujeres embarazadas con infección urinaria en el Centro de Salud "Juan Eulogio Pazymiño" del Distrito de Salud 23D02. *Rev Chil Obstet Ginecol.* 2019; 84(3): 169-178. Doi:10.4067/S0717-75262019000300169
- 12.** Guerro M, Olmo MA, Catalá MA. Prevalencia de problemas relacionados con la medicación en pacientes crónicos pluripatológicos complejos y oportunidades de mejora. *Farm Hosp.* 2018; 42(5): 197-199. Doi:0.7399/fh.10899
- 13.** Palchik V, Bianchi M, Colautti M, et al. Atención farmacéutica de adultos mayores. Aplicación de los criterios STOPP-START. *Journal of Healthcare Quality Research.* 2020; 35(1): 35-41 Doi:10.1016/j.jhqr.2019.08.003
- 14.** García FD, Lores DD, Dupotey VN, Espino LD. Problemas relacionados con medicamentos en adultos mayores hipertensos. *Pharm Care Esp.* 2021; 23(3): 219-35.
- 15.** Orellana DF, Jorge UM, Katherine LV, Paul FM. Prevalencia de infecciones respiratorias agudas y su asociación con desnutrición en pacientes menores de 5 años atendidos en el Centro de Salud de Cuchil, 2016. *Rev Med HJCA.* 2017; 9(2): 170-5.
- 16.** Coronel C, Huerta Y, Ramos O. Factores de riesgo de la infección respiratoria aguda en menores de cinco años. *Rev Arch Med Camagüey,* 2018; 22(2): 194-203.
- 17.** Rojas D. Morbilidad y mortalidad del adulto mayor en un servicio de medicina de un hospital general del Perú. *Rev Per de Epid.* 2010; 14(2): 99-107.
- 18.** Morales M, Zúñiga CA, Clape O, García E, Quintana T, Dupotey NM, Rodríguez M, Serpa L. Consumo de antibacterianos en tres hospitales de Santiago de Cuba en el período 2019-2020. *J Pharm Pharmacogn Res.* 2022; 10(6): 986-994. Doi:10.56499/jppres22.1453_10.6.986
- 19.** Hernández M, Martín Y, Carianza D, Vales M, Ramos Y. Consumo y resistencia de los antibacteriano en un hospital de 2do nivel. *Medicentro Electrónica.* 2016; 20(4): 268-277.
- 20.** González A, Santana R, Vázquez L, Gómez I, Hernández J, Casanueva R. Resistencia antimicrobiana según mapa microbiológico y consumo de antimicrobianos. *Rev Cub Med Int Emerg.* 2021; 20(1): e728. <http://www.revmie.sld.cu/index.php/mie/article/view/728>
- 21.** Pérez N, Sierra D, Díaz, Romero Y, Trujillo M. Consumo de antibióticos en dos servicios hospitalarios. *Revista Electrónica Medimay.* 2020; 27(4): 473-480.
- 22.** Ferrández O, Casañ B, Grau S, et al. Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Gac Sanit.* 2019; 33 (4): 361-368. Doi:10.1016/j.gaceta.2018.01.002
- 23.** Hsu W, Shen L, Lee C. Drug-related problems vary with medication category and treatment duration in Taiwanese heart failure outpatients receiving case management. *J Formos Med Assoc.* 2016; 115: 335-342. Doi:10.1016/j.jfma.2015.11.014
- 24.** Savitha RS, Ramesh M, Shetty MS, Kiran KK. Drug-related problems and pharmacist interventions in inpatients with chronic kidney disease. *Int. J. Res. Pharm. Sci.* 2020; 11(1): 960-966. Doi:10.26452/ijrps.v11i1.1921

- 25.** Carreño M, Raraz L. Problemas Relacionados con la Medicación en pacientes hospitalizados con Diabetes Mellitus tipo II en la Clínica Internacional sede San Borja en los meses enero-junio del año 2017 [Tesis Licenciatura]. Lima: Universidad Norbert Wiener, Escuela Académico Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2017.
- 26.** Flores JM, Ochoa MG, López LL, Trejo EA, Morelos AG. Interacciones medicamentosas relacionadas con la administración de antibióticos betalactámicos. *Revista Asoc Dent Mex.* 2016; 73(5): 227-234.
- 27.** Guzmán C, Rodríguez V, Calderón A. Análisis de usos y resistencia a antibióticos en una UCI de Montería, Colombia. *Rev Méd Risaralda.* 2018; 24 (2): 7575-80.
- 28.** Romero K, Sanmartin DM, Almarales MA. Atención farmacéutica en pacientes apendicectomizados en el Hospital General “Teófilo Dávila”. *Rev Cub Med Mil.* 2019; 48(2).
- 29.** Ariza DV. Factores asociados a reacciones adversas a medicamentos en adultos mayores de 60 años de edad, hipertensos y diabéticos con polimedicación, adscritos a un plan de beneficio especial en salud en el departamento del atlántico, durante el año 2016 [Tesis Maestría en Epidemiología]. Universidad del Norte. División de Ciencias de la Salud. Colombia; 2017.
- 30.** Tinitana J, Torres I, Tacuri J, Ajila J, Zari D, Zhuzhingo C. Polifarmacia en pacientes adultos mayores pluripatológicos que acuden al primer nivel de atención en salud. *Facsalud Unemi* 2018; 2(3): 34-41.

doi: 10.30827/ars.v64i2.27302

Artículos originales

The Efficacy of Metformin and Exenatide in Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) Patients

La eficacia de metformina y exenatida en pacientes con síndrome de ovario poliquístico (SOP)

Sanggeeta Kesavan¹  0000-0001-6732-1659

Abdah Md Akim¹  0000-0001-5989-5804

Gul-e-Saba Chaudry²  0000-0002-4555-8572

Yazan K Ranneh³  0000-0001-9916-8468

¹Department of Biomedical Science, Faculty of Medicine and Health Sciences, University Putra Malaysia, 43400 Serdang, Selangor, Malaysia.

²Institute of Marine Biotechnology, Universiti Malaysia Terengganu, 21030 Kuala Terengganu, Terengganu, Malaysia.

³College of Pharmacy, Al Ain University, P.O Box 64141, Al Ain, United Arab Emirates.

Correspondence

Abdah Md Akim & Gul-e-Saba Chaudhry
abdah@upm.edu.my & sababiochem@gmail.com/gul.saba@umt.edu.my

Received: 01.02.2023

Accepted: 02.03.2023

Published: 20.03.2023

Funding

No funding was received for conducting this study

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Introducción: El Síndrome del Ovario Poliquístico (SOP) es un trastorno hormonal que afecta al 5-10% de las mujeres que se encuentran en edad reproductiva. Este metanálisis tiene como objetivo evaluar la eficacia de la metformina y la exenatida, respectivamente, y comparar la eficacia de ambos fármacos utilizando el Índice de Masa Corporal (IMC), el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (HDL-C) y los niveles de testosterona.

Método: En este estudio se consultaron Scopus, Science Direct, Oxford Journal, Wiley Online Library y Medline a través del motor de búsqueda PubMed. El análisis estadístico de los estudios incluidos se realizó mediante el software RevMan 5.4.

Resultados: Hubo 6 estudios incluidos en el análisis del estudio. Hubo una reducción significativa en el IMC de las pacientes con SOP con exenatida frente a metformina (diferencia de medias = 0,51; intervalo de confianza (IC) del 95 % = 0,07; 0,96; $I^2 = 52$ %; $p = 0,02$). También hubo una reducción significativa en el nivel de testosterona de los pacientes con SOP con exenatida frente a metformina (diferencia de medias = 0,15; intervalo de confianza (IC) del 95 % = 0,07; 0,22; $I^2 = 0$ %; $p = 0,0002$). No hubo efecto sobre la media de LDL-C y de HDL-C cuando se comparó entre metformina y exenatida. Este muestra que la exenatida es eficaz para reducir el IMC y los niveles de testosterona en pacientes con SOP.

Conclusiones: Hubo una reducción significativa en el IMC y los niveles de testosterona de los pacientes con SOP cuando se usó exenatida en comparación con metformina. Sin embargo, no hubo efecto sobre la media de los niveles de LDL-C y HDL-C de las pacientes con SOP.

Palabras clave: Exenatida; Metformina; Metaanálisis; Síndrome del Ovario Poliquístico

Abstract

Introduction: Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) is a hormonal disorder that affects 5-10% of women who are their reproductive age. This meta-analysis aims to evaluate the efficacy of metformin and exenatide, respectively, and to compare the efficacy of both drugs using Body Mass Index (BMI), low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C), high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C), and testosterone level.

Method: Scopus, Science Direct, Oxford Journal, Wiley Online Library, and Medline (through the PubMed search engine) were used in this study. Statistical analysis of the included studies was done using the RevMan 5.4 software.

Results: There were 6 studies included in the analysis of the study. There was a significant reduction in BMI of PCOS patients with exenatide versus metformin (mean difference = 0.51; 95% confidence interval (CI) = 0.07, 0.96, $I^2 = 52$ %; $p = 0.02$). There was also a significant reduction in the testosterone level of PCOS patients with exenatide versus metformin (mean difference = 0.15; 95% confidence interval (CI) = 0.07, 0.22, $I^2 = 0$ %; $p = 0.0002$). There was no effect on the mean of LDL-C and of HDL-C when compared between metformin and exenatide. This meta-analysis shows that exenatide is effective in reducing BMI and testosterone levels in PCOS patients.

Conclusions: There was a significant reduction in BMI and testosterone levels of PCOS patients when exenatide was used as compared to metformin. However, there was no effect on the mean of the LDL-C and HDL-C levels of the PCOS patients.

Keywords: Exenatide; Metformin; Meta-analysis; Polycystic Ovary Syndrome

Highlights

Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects a significant percentage of women in their reproductive age and can lead to various health issues such as infertility, hirsutism, menstrual irregularities, hyperandrogenism, insulin resistance, abnormal glucose tolerance, and high risk for type 2 diabetes mellitus.

Obesity and insulin resistance are common in PCOS patients, and managing metabolic and hormonal functions can help manage PCOS symptoms. Losing weight can also improve symptoms, but it can be challenging.

Blood tests and ultrasound can help diagnose PCOS, but it is a difficult syndrome to diagnose. Metformin and exenatide are being studied as potential treatments, and a meta-analysis is required to review and draw conclusions on their efficacy in controlling symptoms, metabolic status, and hormonal state in PCOS patients.

Introduction

Polycystic ovary syndrome (PCOS) affects 6-15% of women in their reproductive age making them infertile, hirsutisms, menstrual irregularities, hyperandrogenism, polycystic ovaries, insulin resistance (IR), abnormal glucose tolerance and high risk for type 2 diabetes mellitus. Obese patients and 30% of normal-weight PCOS patients manifest insulin resistance. Insulin resistance results in hyperinsulinemia in patients, thus disturbing the normal function of the ovaries and ovulation rate. It causes the ovaries to produce higher amounts of androgen than the normal range.^(1,2) Women with PCOS then develop acne in their faces and experience severe hair fall and thinning of scalp making them bald but not as severe as male baldness.⁽³⁾ PCOS patients are also at risk of developing serious health issues like diabetes, heart disease, high blood pressure, high LDL cholesterol, low HDL cholesterol.⁽⁴⁾ The real cause of PCOS is still unidentified but there are some possible causes that lead to PCOS which are hereditary. Genes that are passed down from their parents or even passed down from their ancestors leads to PCOS in women.⁽³⁾ Research has shown that the PCOS patients who is obese and manifest insulin resistance have increased number of white blood cells. Obese and insulin resistance leads to low-grade- inflammation which proves for the elevation of white blood cell in PCOS patients who are obese and have insulin.⁽⁵⁾ Blood tests are also very helpful to diagnose PCOS as they can reveal our hormone status in the body, which helps the diagnosis more. Additionally, ultrasound can be used to scan the condition of the ovaries and uterus. PCOS is a condition that is difficult to diagnose, but doctors can examine women with it by performing a pelvic examination to see if there are any abnormalities.⁽³⁾ Over the years, many interventions to cure PCOS or to reduce the symptoms have been initiated. But not all the interventions are working effectively in helping the PCOS patients.⁽⁶⁾ Researchers concentrate on managing patients' metabolic and hormonal functions because PCOS is a difficult syndrome to treat and manage.⁽⁷⁾ Obesity and insulin resistance are the most common side effects of PCOS. They find losing weight a big challenge or even experience excessive weight gain at a very short period. Therefore, to handle and control the metabolic complications an accurate and effective intervention must be studied and investigated. Also, the effectiveness of exenatide in improving insulin resistance in PCOS patients has not been proven.⁽⁸⁾ In addition, PCOS patients are finding it hard to manage the symptom because there is no effective treatment for the condition.⁽⁹⁾ Additionally, individuals with PCOS exhibit insulin resistance, which is the primary aetiology for pre-diabetics in the general population.⁽¹⁰⁾ Therefore, metformin and exenatide are expected to be effective in managing the symptoms of PCOS but the outcome of the drugs is still unclear.⁽⁶⁾

Furthermore, the effectiveness of exenatide drugs on obesity and diabetes have been studied but the efficacy on the ovaries and uterus have not yet been investigated enough. Moreover, the effectiveness of exenatide on the insulin level, ovary, and uterus when the patient is in stress are also not studied in detail. Stress is also another factor that disturbs the normal hormonal function and causes infertility.⁽⁷⁾ Meta-analysis is a study done to quantitatively assess the validity and form a conclusion based on the previous research done on the topic of interest. Meta-analysis is a subset of a systematic review. The outcome from the meta-analysis can provide an accurate result of the effect of a treatment or the risk a disease possesses.⁽¹¹⁾ Therefore, the data from meta-analysis aid in estimating the outcome in PCOS patients upon using the drugs Metformin and Exenatide. Meta-analysis is a systemic approach that could provide an accurate estimation of the changes in PCOS patients after being prescribed Metformin and Exenatide which was taken from individual studies.⁽¹²⁾ As insulin resistance among PCOS patients increases over time, it mostly causes more severe problems like cardiovascular disease, obesity, and diabetes. Therefore, more studies are being conducted to overcome this syndrome effectively.⁽¹⁾ PCOS patients report higher conception rates after losing weight while obese patients experience improved symptoms after losing 5% of the initial weight. However, the effectiveness of metformin in managing weight is not satisfactory. Therefore, a study on alternative intervention and combined intervention is done to check on the effectiveness of weight management.⁽¹³⁾ Numerous studies have been conducted, but fewer have examined the effectiveness of exenatide and metformin in PCOS patients. Thus, a meta-analysis on the effectiveness of metformin and exenatide in PCOS patients is required to review and draw conclusions from the research conducted on the efficacy of both medications in controlling symptoms, metabolic status, and hormonal state in PCOS patients. Meta-analysis will provide a com-

plete summary of all the studies done in a standardized manner to ease the process and access for future research.

Methods

The study process that involves meta-analysis is in accordance with the PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses) guideline. PRISMA 2020 has been designed for a systemic review of studies that focus on the effect of health intervention. PRISMA 2020 is also applicable to both quantitative and qualitative studies. Also, PRISMA guidelines are used in order to produce perfect and accurate reporting of the results which it directly aids in evidence-based decision-making via the guidelines of the protocol.⁽¹⁴⁾

Eligibility Criteria

Eligibility criteria were determined using PICOS which is population, intervention, comparator, outcome, and study design⁽¹⁵⁾ as indicated in Table 1.

Search Strategy and Data Source

Detailed and extensive search in five databases; ScienceDirect, Scopus, Medline, Oxford Journal, and Wiley Online Library was done on the efficacy of the drugs, metformin, and exenatide in PCOS patients. The keywords used to search research articles are PCOS, metformin, exenatide, and efficacy. Boolean operator 'AND' is used to connect all the keywords together to perform an article search. The publication year was restricted from 2017-2021. Research articles are only focused on the process of article search.

Scopus

(TITLE-ABS-KEY (PCOS) AND TITLE-ABS-KEY (metformin) AND TITLE-ABS-KEY (efficacy)) (TITLE-ABS-KEY (PCOS) AND TITLE-ABS-KEY (exenatide))

PubMed

((PCOS) AND (metformin)) AND (efficacy)

((PCOS) AND (exenatide))

Table 1. Inclusion and Exclusion criteria of the study.

PICOS elements	Inclusion criteria	Exclusion criteria
Population	Women suspected and diagnosed with PCOS	Not PCOS patients
		Irrelevant to the objective of the study
Intervention	Metformin and exenatide drug intervention for PCOS patients	Intervention that are not related to either metformin or exenatide
Comparator	Studies that reported the improvements of symptoms in PCOS patients under either one of the drugs, Metformin and Exenatide.	
Outcome	The efficacy of either one drugs or both the drugs, Metformin and Exenatide in treating PCOS patients	Non-clear data on the efficacy of the drugs
Study design	Focus only on research article or journals from 2017-2021	Non-full text articles
		Non-English articles
		Irrelevant to metformin or exenatide medication

Oxford Journal

PCOS AND metformin AND efficacy

PCOS AND exenatide

Wiley Online Library

“PCOS” anywhere and “metformin” anywhere and “efficacy” anywhere

“PCOS” anywhere and “exenatide” anywhere

ScienceDirect

“PCOS” and “metformin” and “efficacy”

“PCOS” and “exenatide”

Search Selection

Duplicated articles were removed, and the first screening was done where abstract and title screening was done. The screening was done independently, according to the inclusion and exclusion criteria by 2 reviewers. Studies that were selected in the first screening were then subjected to full text screening to ascertain it fulfilled the objective of the study. Studies that did not fulfill the criteria were excluded. PRISMA flow diagram was used to state the flow of the selection process of the study.

Data Extraction

The details of data collected for human trials included (i) human sample (ii) blood sample (iii) body measurements (iv) number of patients (v) gender (vi) age (vii) location (viii) drugs (xi) dosage (x) human ethics (xi) outcome of the study (xii) adverse symptoms and the details of animal study includes (i) organism (ii) sex (iii) weight (iv) animal sample (v) blood sample (vi) body measurements (vii) age (viii) mode of administration (xi) animal ethics (x) location (xi) type of assay (xii) drugs (xiii) dosage.

Risk of Bias in Individual Studies

Risk of bias (RoB) or the quality assessment is done to make sure the data that is extracted from the studies are transparent and the results that are produced are valid. The risk of bias for the human trials and in vivo study would be different.

Human Trials RoB tools

The risk of bias assessment for the human study⁽¹⁶⁾ was done in the RevMan software. There were 6 selection biases. They were selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias, and other biases. The risk of bias and state of the assessment were evaluated in 3 ways. They were high risk, low risk, and unclear risk.

In-vivo RoB tools

The Systematic Review Center for Laboratory animal Experimentation (SYRCLE) RoB tool will be used for the risk of bias assessment for the in-vitro study. The (SYRCLE) RoB tool has 10 entries and that entry has 6 types of bias which are selection bias, performance bias, detection bias, attrition bias, reporting bias and other biases. There are some signaling questions that must be answered with a yes, unclear, or no in order to undertake the risk of bias assessment. If the answer was “Yes”, it indicates a low risk of bias. If the answer was “no”, it indicates high risk of bias. If the answer was “unclear”, it indicates an unclear risk of bias.⁽¹⁷⁾

Data Analysis and Result Analysis

The data that were extracted and analyzed in RevMan to obtain the pool result. The overall result was acquired after adjusting the effect model which was the fixed- effect model or random- effect model. In order to choose between fixed effect model and random effect model the I^2 Statistics is crucial.⁽¹⁸⁾

Reported that statistics of 50-90 % portrays a substantial heterogeneity. If the I^2 statistics is less than 50% then the heterogeneity is not significant therefore a fixed effect model would be used. If, the I^2 statistics is more than 50% then the heterogeneity is significant therefore a random effect model would be used. The results of 95% CI were also recorded. In the forest plot, the lines that indicate the 95% CI specify the significance of the result. Therefore, if the line passes zero then the result is known to be non-significant.

Results

The article search was done precisely and extensively by using 4 keywords which were (PCOS AND metformin AND efficacy) (PCOS AND exenatide). A total of 965 articles were selected from 5 databases (ScienceDirect, Scopus, Wiley Online Library, Oxford Journal Online, PubMed). A total of 389 articles from ScienceDirect, 155 articles from Scopus, 234 articles from Wiley Online Library, 100 articles from Oxford Journal Online and 87 articles from PubMed. A total of 65 duplicated articles were removed.

In the first screening, the title and abstract were screened, a total of 762 articles were removed because they were not according to the inclusion criteria. After the first screening, 138 articles remained. The 138 articles were subjected to full text screening. After full text-screening, 58 articles were included and 80 articles that do not fulfill the criteria were removed. The 58 articles has full text available online, are original articles which focus on PCOS, are published in English language, are not meta-analysis nor systematic review type of article papers, do not discuss on metformin and exenatide efficacy and have sufficient data to be discussed and Only 6 articles were included for meta-analysis as they have discussion on metformin and exenatide efficacy and have sufficient data to be discussed (Figure 1).

Characteristics of the Study Selection

There were two types of subjects used: human and rats/mice. In human trials, there were 4 types of drugs that were used to study among PCOS women which were metformin monotherapy (Table 2), exenatide monotherapy (Table 3), metformin and exenatide combination therapy (Table 4) and other combination drug treatment (Table 5). In human trials, blood samples and body measurement were taken to measure Low Density Lipoprotein (LDL), High Density Lipoprotein (HDL), testosterone and Body Mass Index (BMI). The age of PCOS patients were between 18 to 40 years old. Each study did not exceed 40 years of age because after the age of 40, females may start having period irregularities and reach the stage of menopause. In in-vivo study, there were combination of drugs that were used to study among rats and mice (Table 6). Sprague Dawley rats were more commonly used followed by Wistar rat and BALB C mice. The mode of drug administration was either through oral, subcutaneous, and intraperitoneal routes. Blood test result and body measurement were used to observe the drug effect. The total number of papers that were excluded from the study selection was 80; 19 articles had no full articles access, 11 were non-original articles, 5 were non-English and non-PCOS articles, 39 were review, systemic review, and meta-analysis articles, 1 article was not related to efficacy of metformin and exenatide and 5 articles had no adequate data.

Risk of Bias

Risk of Bias was done on selected articles using the checklist from RevMan software for human studies⁽¹⁶⁾ while for in vivo study, Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) was used to evaluate the selected studies⁽¹⁷⁾ for the study on the efficacy of metformin and exenatide on PCOS patients. The percentage of the bias assessment risk was calculated where the total score of all relevant items were divided by the total possible score. The total possible score was calculated by multiplying the items with the value of two (2). This is because 2 indicates yes (low risk), 1 indicates unclear (unclear risk) and 0 indicates no (high risk).

$$\frac{\text{total score obtained}}{14} \times 100 \%$$

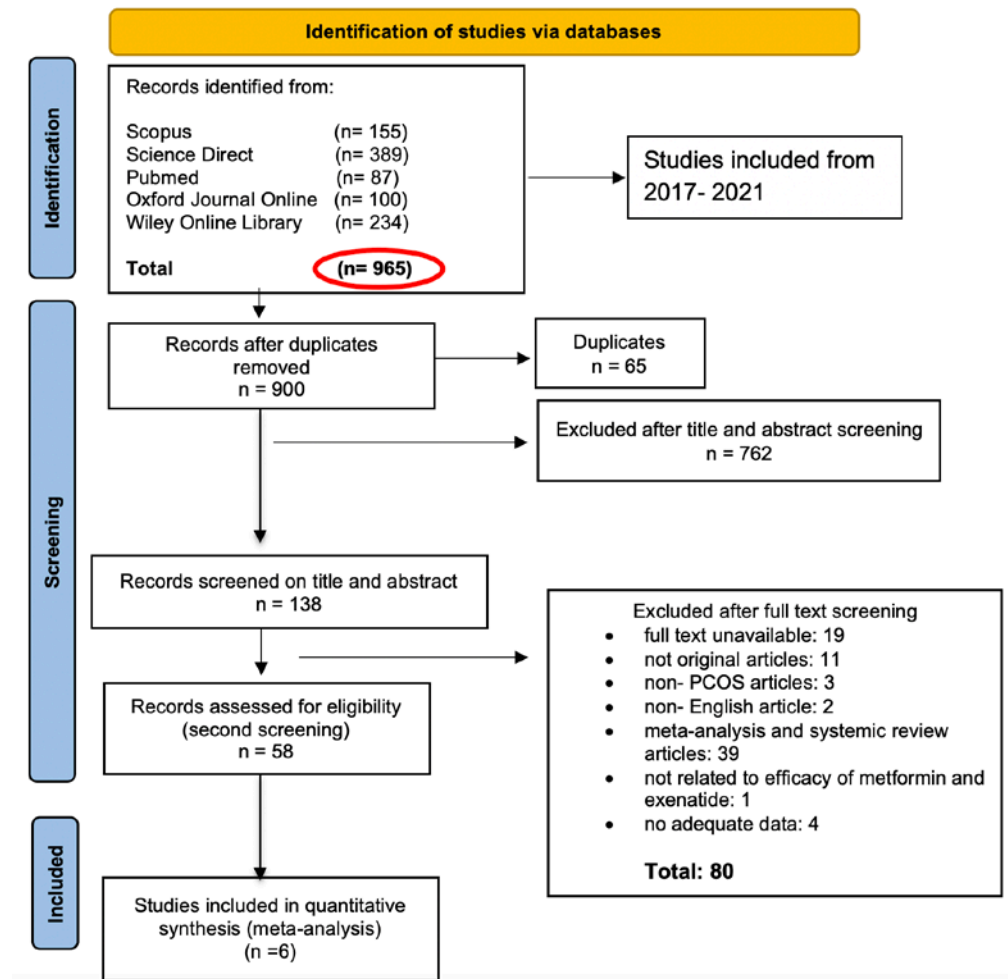


Figure 1: PRISMA flowchart of article search.

If the percentage is more than 50 % then, the selected articles are of high quality while if the percentage is less than 50 % then, the selected articles are of low quality. The percentage of the bias assessment risk for human studies ranged from 28.57 % to 100 %. Forty-one human studies were selected. Three studies showed a high risk of bias. A study by⁽²¹⁾ showed high risk of bias in selection, performance and other bias because there was a lack of randomization, no blinding during period of study and also the process of aging in participants interfere with the observation of the study. A study by⁽²⁴⁾ showed the high risk of bias in selection, performance, detection, and other bias because the participants were not randomized, not blinded and also this study was a retrospective cohort. A study by⁽³⁰⁾ showed high risk of bias in selection, performance and detection bias because it was an open-label study where both the physicians and participants are aware of the intervention being prescribed. The remaining 38 articles showed low risk of bias. The percentage of the bias assessment risk for the in vivo studies ranged from 42.86% to 100%. Seventeen in vivo studies were selected and four studies showed high risk of bias. The studies showed high risk of bias in selection, performance, and detection bias because the animals were not randomized during the period of study. The remaining 13 articles showed low risk of bias.

Table 2. Summary of metformin treatment in human trials.

Outcome of the study	References
Larger head circumference of the newborns in metformin group.	(19)
Reduced acne and hirsutism. The abortion rate is also reduced, and menstrual cycle were regulated.	(20)
Loss of body mass, menstrual frequency increased, and testosterone and androstenedione level decreased.	(21)
Reduced BMI and BP, reduce in the waist hip ratio level and increase in LDL size and adiponectin.	(22)
The BMI of the patients were reduced, improved menstrual cycle, and decreased level of testosterone, and luteinizing hormone.	(23)
Ovulation was successful for around 84% of women.	(24)
Improved the BMI and insulin resistance of PCOS patients.	(25)
Reduced body weight and improved menstrual cycle.	(26)
Testosterone level dropped.	(27)
Effective in ovarian hyperandrogenism and acne in women with PCOS.	(28)
Improves peripheral endothelial function in PCOS.	(29)

Table 3. Summary of exenatide treatment in human trials.

Outcome of the study	References
Changes in weight, endothelial function, serum endothelial markers, change in inflammation (hsCRP).	(30)
Exenatide regulate metabolic disorders, especially amino acid disorders.	(31)

Table 4. Comparison of metformin and exenatide treatment in human trials.

Outcome of the study	References
Exenatide showed better loss of weight, improving insulin resistance and reducing inflammation than metformin. Metformin showed reduced level of total cholesterol as compared to exenatide.	(1)
LDL levels declined in Metformin; HDL lipid levels remained the same in all treatment group.	(10)
Exenatide is more effective in regulating the menstrual cycle then Metformin. Testosterone level reduced in both treatments. BMI was reduced more in exenatide group than the Met group.	(6)
COM therapy was more effective than Metformin alone in reducing body weight, BMI, and improving insulin sensitivity in overweight or obese PCOS women.	(13)
A significant increase in circulating ZAG.	(32)

Table 5. Summary of other combination drug treatment in human trials.

Drugs	Outcome of the study	References
Metformin and clomiphene	Follicular development and ovulation rate increased	(33)
Metformin and saxagliptin	Improved insulin sensitivity, metformin and combine drugs showed a reduced in total cholesterol level, metformin shows decrease in the LDL-C and increase in HDL-C levels	(34)
Cinnamon, metformin and darchini	Testosterone level was maintained in patients with both cinnamon and metformin and change in ovarian size was observed.	(35)
N-acetyl cysteine, metformin, and clomiphene citrate	Serum concentrations of total testosterone and fasting insulin was reduced in metformin and BMI was reduced too.	(36)

Drugs	Outcome of the study	References
Sitagliptin and metformin	Metformin group experienced a most reduced in body weight and improved the menstrual cycle	(37)
Metformin, inositol	The M1 oocyte count was significantly lower in the metformin group than in the inositol and control groups	(38)
Exenatide, dapagliflozin, or phentermine/ topiramate and metformin	EQW/DAPA and PHEN/TPM showed better weight loss, reduced in waist circumference and waist to hip ratio compared to DAPA and DAPA/MET	(39)
Metformin and myoinositol	Metformin reduced the body weight and improved menstrual cycle.	(40)
Metformin and oral contraceptive pills	Metformin and OCP reduced body weight and increase in triglycerides	(41)
Metformin and empagliflozin	The empagliflozin showed a decrease in BMI, WC and total fat mass as compared to metformin which were all increased.	(42)
Combined oral contraceptive, spironolactone and metformin	The hirsutism score, serum total testosterone, free testosterone and androstenedione concentrations decreased more with COC plus spironolactone than with metformin. The HDL and TG were also increased in the COC plus spironolactone than with metformin.	(43)
Bushen Huatan Decoction and metformin	HOMA-IR of Bushen Huatan Decoction combined with metformin group will decrease more than metformin alone.	(44)
Metformin and cabergoline	The use of cabergoline and metformin had improvement on cycle regularity and reduced level of prolactin in PCOS than the use of metformin alone.	(45)
Metformin, myoinositol and plus D-chiro inositol	Combined therapy with metformin and MI plus DCI in women with PCOS and insulin resistance shows improvement	(46)
Metformin and N-acetyl cysteine	NAC found to improves some clinical features, biochemical markers of insulin resistance and hormonal levels.	(47)
Metformin and isotretinoin	Metformin is effective in treating acne and improving metabolic status. Metformin shows better improvement in PCOS patients with acne as compared isotretinoin.	(48)
Metformin and placebo	Metformin reduced number of patients with late miscarriage and preterm birth.	(49)
Metformin and GnRH agonists	Metformin group the endometrial thickness was prominent as compared to the control group.	(50)
Metformin XR, saxagliptin	Saxagliptin or metformin XR administration, had improvements in central adiposity, insulin levels, glucose control, androgen levels, and menstrual cyclicity.	(51)
Rosiglitazone, spironolactone, and metformin	Spironolactone with rosiglitazone improves the anti-androgenic and reduces its fluid retaining effect. Metformin with rosiglitazone improves insulin sensitivity, improves anthropometric parameters without increasing adverse event rate.	(52)
Spironolactone, metformin, pioglitazone	Metformin with vitamin D reduces the serum testosterone in PCOS patients. Pioglitazone was observed to have reduce in body weight.	(53)
Exenatide injection, clomiphene citrate capsules, metformin hydrochloride tablets	Exenatide shows decreased level of LH and T in PCOS patients. Exenatide and clomiphene citrate is effective reducing the level of insulin resistance in patients and also promote ovulation.	(54)
Exenatide injection	Changes in weight, endothelial function, serum endothelial markers, change in inflammation (hsCRP).	(30)

Table 6. Summary of various drug treatments in in vivo study.

Drugs	Outcome	Reference
Letrozole, metformin, sodium selenite	Testosterone level was reduced in both selenium and metformin, LDL-C reduced while HDL-C was increased.	(55)
Metformin and catechins	Metformin or Catechins treatment reduces uterine weight, hormone secretion and insulin resistance in mice.	(56)
Letrozole, metformin and exenatide	Metformin and exenatide could reduce body weight, reduce serum insulin levels, and improve IR. Exenatide administration could also reduce serum FG levels.	(12)
Metformin, auroaptene and dehydroepiandrosterone	AUR improves the maturation and IVF potential of PCOS oocytes via its anti-inflammatory property, an increase in intracellular GSH level, and protection against ROS activity.	(57)
Estradiol valerate, metformin and chamomile flowers	Chamomile extract works well by lowering the testosterone-level, and antiapoptotic mechanisms. Serum concentrations of urea and BUN may increase with Met therapy.	(58)
Ocimum kilimandscharicum, letrozole and metformin	The treatment improved regular estrous cycle restoration, improved estrogen and progesterone levels and reduced testosterone levels.	(59)
Metformin, pioglitazone and letrozole	Metformin and pioglitazone treatment improves both metabolic and reproductive parameters of PCOS in rats. The treatment down-regulated LH receptor mRNA expression and up-regulation of FSH receptor mRNA expression respectively in PCOS rats.	(60)
Letrozole, Metformin and Liuwei Dihuang Pills (LWDH)	LWDH Pills successfully normalized blood glucose level and manage the hyperandrogenemia.	(61)
Metformin, dapsone and testosterone enanthate	Metformin significantly improved the hormone imbalances. Metformin and dapsone markedly reduced the LDL and LDL/HDL ratio.	(62)
Metformin and sorafenib	The treatment exerted a synergistic therapeutic effect on PCOS-induced EH both in vivo and in vitro by regulating the process of autophagy.	(63)
Metformin and pioglitazone	The treatment reduced the testosterone levels in a PCOS model.	(64)
Sitagliptin and metformin	Combination therapy improves PCOS with IR, through upregulation of lncRNA H19.	(65)
Matricaria chamomilla and metformin	The treatment improved the thyroid hypofunction in PCOS rats.	(66)
Astaxanthin and metformin	The treatment reduced oxidative stress factor H ₂ O ₂ and apoptosis activity. It increases the level of AKT expression. Ovulation was also induced.	(67)
Diane-35 and metformin	Diane-35 and metformin reduced body weight and testosterone level.	(68)
Exendin- 4 Dehydroepiandrosterone	Exendin-4 reduced weight, fasting blood glucose, fasting blood insulin, HOMA-IR and LH/FSH levels in PCOS patients. The number of follicles were increased.	(7)
Metformin and exenatide	Both metformin and exenatide can improve the reproductive and endocrine functions of rats with PCOS via the AMPK α -SIRT1 pathway.	(8)

Table 7. Risk of Bias of Human Studies.

Reference	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Total RoB (%)
(19)	0	1	2	0	0	2	2	50%
(20)	1	1	1	1	1	2	2	64.29%
(21)	0	1	0	1	1	2	0	35.70%
(22)	1	1	1	1	2	2	2	71.43%
(33)	1	1	1	1	2	2	2	71.43%
(34)	2	2	1	1	2	2	2	85.71%
(23)	1	1	1	1	2	2	2	71.43%
(24)	0	0	0	0	2	2	0	28.57%
(35)	2	2	2	0	2	2	2	85.71%
(36)	1	1	1	1	2	2	2	71.43%
(37)	2	1	1	1	2	2	2	78.57%
(25)	2	1	1	1	2	2	2	78.57%
(26)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(38)	1	1	1	1	2	2	2	71.43%
(1)	2	2	1	1	2	2	2	85.71%
(39)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(10)	2	2	1	1	2	2	0	71.43%
(6)	2	2	1	1	2	2	2	85.71%
(55)	2	2	1	0	2	2	2	78.57%
(13)	2	2	1	1	2	2	2	85.71%
(32)	2	2	1	1	2	2	2	85.71%
(40)	2	0	1	1	2	2	2	71.43%
(41)	2	0	1	1	2	2	2	71.43%
(42)	2	0	1	1	2	2	2	71.43%
(43)	2	2	0	0	2	2	2	71.43%
(44)	2	2	1	1	2	2	2	85.71%
(27)	0	0	1	1	2	2	2	57.14%
(45)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(28)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(46)	2	1	0	0	2	2	0	50%
(47)	2	1	1	1	2	2	0	64.29%
(48)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(49)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(50)	2	1	1	2	2	2	2	85.71%
(29)	2	1	1	1	2	2	2	78.57%
(51)	2	2	2	2	0	2	2	85.71%
(69)	2	1	1	1	2	2	0	64.29%

Reference	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Total RoB (%)
(52)	0	1	1	1	0	2	2	50%
(53)	2	1	1	1	2	2	2	78.57%
(30)	0	0	0	0	2	2	2	42.86%
(31)	2	2	2	2	2	2	2	100%

Q1: Random sequence generation (selection bias): Was the allocation sequence generated appropriately?

Q2: Allocation concealment (selection bias): Were the physicians unaware of allocation code up to actual patient enrolment?

Q3: Blinding of personnel/ care providers (performance bias): Were the participants, unaware of actual treatment?

Q4: Blinding of outcome assessor (detection bias): Were the outcome assessors, unaware of actual treatment?

Q5: Incomplete outcome data (attrition bias): Were all data analyzed, minimizing the impact of losses to follow up?

Q6: Selective Reporting (reporting bias): Were all relevant outcomes thoroughly reported?

Q7: Other Bias: Was the risk of any other bias low?

Table 8. Risk of bias for in vivo studies.

Reference	Q1	Q2	Q3	Q4	Q5	Q6	Q7	Total RoB (%)
(55)	0	0	0	1	2	2	2	50%
(56)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(12)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(57)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(58)	0	1	0	1	2	2	2	57.14%
(59)	0	0	0	0	2	2	2	42.86%
(60)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(61)	0	0	0	0	2	2	2	42.86%
(62)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(63)	0	0	0	0	2	2	2	42.86%
(64)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(65)	0	0	0	0	2	2	2	42.86%
(66)	2	1	2	1	2	2	2	85.71%
(7)	2	0	2	1	2	2	2	78.57%
(8)	2	2	2	2	2	2	2	100%
(67)	2	1	1	2	1	2	2	78.57%

Q1: Random sequence generation (selection bias): Was the allocation sequence adequately generated and applied?

Q2: Allocation concealment (selection bias): Was the allocation adequately concealed?

Q3: Random housing (performance bias): Were the animals randomly housed during the experiment?

Q4: Random outcome assessor (detection bias): Were animals selected at random for outcome assessment?

Q5: Incomplete outcome data (attrition bias): Were incomplete outcome data adequately addressed?

Q6: Selective Reporting (reporting bias): Are reports of the study free of selective outcome reporting?

Q7: Other Bias: Was the study apparently free of other problems that could result in high risk of bias

Meta-analysis on the mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in BMI levels of PCOS patients

Forest plot in figure 2 exhibited the pool effect on the efficacy of exenatide as compared to metformin in reducing the Body Mass Index (BMI) of PCOS patients. The forest plot shows the first author of the article and the year it was published. The statistical analysis portrayed, that the pool effect between

the two interventions, exenatide and metformin was (mean difference = 0.51; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.96, I²= 52%). The pool results did not intersect the line of no effect and shows that there was a significant reduction in BMI levels of PCOS patients in exenatide as compared to metformin intervention. The p value is also less than 0.05, which proves the result to be significant (p=0.02).

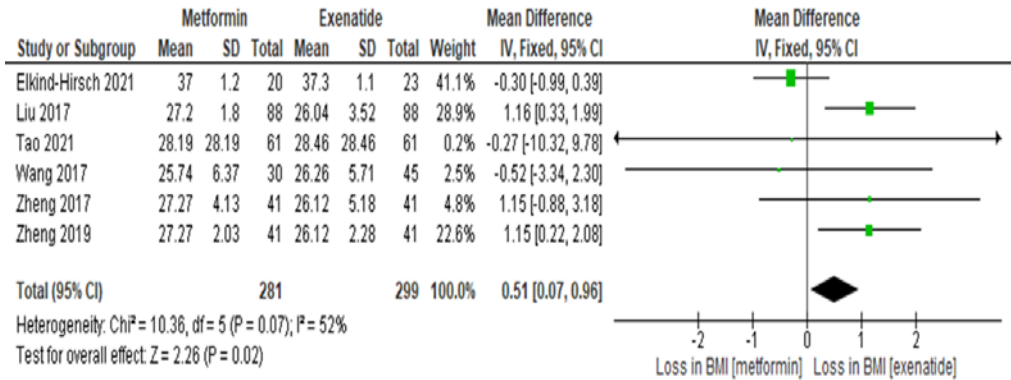


Figure 2. Forest plot of the meta-analysis from six studies showed the overall mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in PCOS patients (mean difference = 0.51; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.96, I²= 52%). The pool result did not intersect the line of no effect indicating the result to be significant, where exenatide has a significant reduction in the BMI level of PCOS patients as compared to metformin. The p value is also less than 0.05, which proves the results to be significant (p=0.02)

Meta-analysis on mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in testosterone levels of PCOS patients

Forest plot in figure 3 exhibited the pool effect on the efficacy of exenatide as compared to metformin in reducing the Body Mass Index (BMI) of PCOS patients. The forest plot shows the first author of the article and the year it was published. The statistical analysis portrayed, that the pool effect between the two interventions, exenatide and metformin was (mean difference = 0.15; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.22, I²= 0%). The pool results did not intersect the line of no effect and shows that there was a significant reduction in testosterone levels of PCOS patients in exenatide as compared to metformin intervention. The p value is also less than 0.05, which proves the result to be significant (p=0.0002).

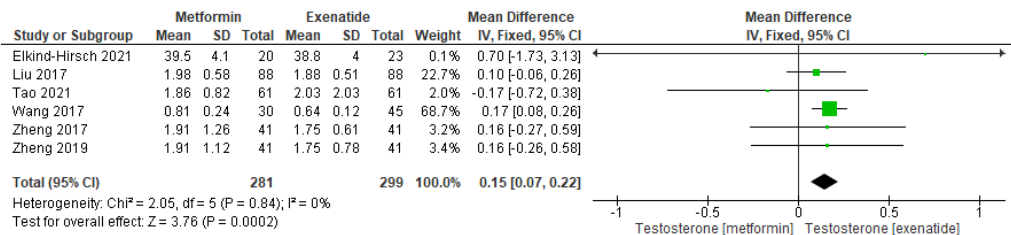


Figure 3. Forest plot of the meta-analysis from six studies showed the overall mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in PCOS patients (mean difference was (mean difference = 0.15; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.22, I²= 0%). The pool result did not intersect the line of no effect indicating the result to be significant, where exenatide has a significant reduction in the testosterone level of PCOS patients as compared to metformin. The p value is also less than 0.05, which proves the results to be significant (p=0.0002).

Meta-analysis on mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in LDL levels of PCOS patients

Forest plot in figure 4 exhibited the pool effect on the efficacy of exenatide as compared to metformin in reducing the Low-Density Lipoprotein Cholesterol (LDL-C) of PCOS patients. The forest plot shows the first author of the article and the year it was published. The statistical analysis portrayed, that the pool effect between the two interventions, exenatide and metformin was (mean difference = -0.09; 95% Confidence Interval (CI)= -0.29, 0.12, I²= 0%). The pool results intersect the line of no effect and shows that there was no significant reduction in LDL cholesterol levels of PCOS patients when compared between exenatide and metformin intervention. The p value is also more than 0.05, which proves the result to be not significant (p=0.40).

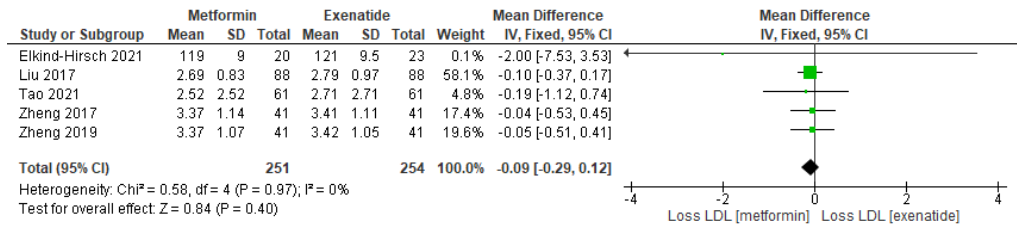


Figure 4. Forest plot of the meta-analysis from six studies showed the overall mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in PCOS (mean difference = -0.09; 95% Confidence Interval (CI)= -0.29, 0.12, I²= 0%). The pool results intersect the line of no effect indicating the result to be not significant, where there was no significant reduction in the LDL-C level of PCOS patients when compared between exenatide and metformin. The p value is also more than 0.05, which proves the results to be significant (p=0.40).

Meta-analysis on mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in HDL levels of PCOS patients

Forest plot in figure 5 exhibited the pool effect on the efficacy of exenatide as compared to metformin in reducing the High-Density Lipoprotein Cholesterol (HDL-C) of PCOS patients. The forest plot shows the first author of the article and the year it was published. The statistical analysis portrayed, that the pool effect between the two interventions, exenatide and metformin was (mean difference = 0.06; 95% Confidence Interval (CI)= -0.01, 0.13, I²= 80%). The pool results intersect the line of no effect and shows that there was no significant reduction in HDL cholesterol levels of PCOS patients when compared between exenatide and metformin intervention. The p value is also more than 0.05, which proves the result to be not significant (p=0.11).

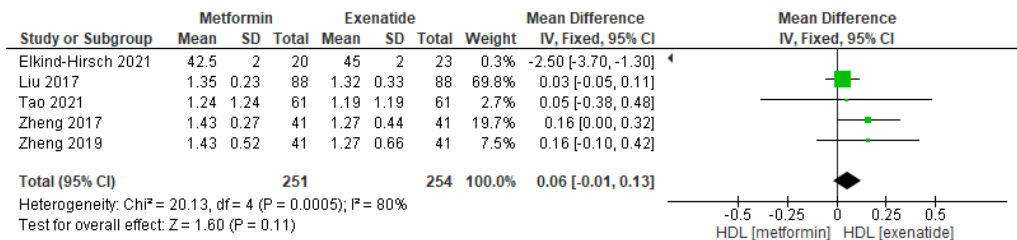


Figure 5. Forest plot of the meta-analysis from six studies showed the overall mean difference of the efficacy of exenatide as compared to metformin in was (mean difference = 0.06; 95% Confidence Interval (CI)= -0.01, 0.13, I²= 80%). The pool results intersect the line of no effect indicating the result to be not significant, where there was no significant reduction in the HDL-C level of PCOS patients when compared between exenatide and metformin. The p-value is also more than 0.05, which proves the results to be significant (p=0.11).

Discussion

Interpretation of the evidence

There were 6 studies that compared the efficacy between metformin and exenatide. Meta-analysis of the included studies shows that when exenatide was administered, they showed significant improvement in terms of BMI (mean difference = 0.51; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.96, I²= 52%; p=0.02) and testosterone levels (mean difference = 0.15; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.22, I²= 0%; p=0.0002), whereas the LDL-C (mean difference = -0.09; 95% Confidence Interval (CI)= -0.29, 0.12, I²= 0%; p=0.40) and HDL-C (mean difference = 0.06; 95% Confidence Interval (CI)= -0.01, 0.13, I²= 80%; p=0.11) had no significant improvement.

Efficacy of metformin and exenatide

Exenatide drugs appear to manifest more adverse effects, but the drug is effective in treating and managing the symptoms in PCOS patients by improving the insulin resistance, normalizing the BMI of the patients, reduce food absorption and reducing inflammation than metformin.^(1, 70) reported that metformin showed improvements in live births, pregnancy and ovulation rate. According to⁽¹⁾ the BMI level of patients under exenatide as compared to metformin showed a better reduction. PCOS patients given exenatide manifested improved menstrual cycle, IR which leads to high chance of getting pregnant. Improvement in insulin resistance was mediated by AMP-activated protein kinase (AMPK) which could be a promising target to cure PCOS.⁽⁷⁰⁾

There were 2 efficacy endpoints upon the medication. The first efficacy endpoint was that patients reported with prediabetes returned to have normal blood glucose levels. A total of 76 out of 150 patients showed improvements in the blood glucose level upon 12 weeks of medication. The remission rate of prediabetes was 64% under the combination group. The combination of metformin and exenatide drugs showed the highest remission rate to prediabetes and improved menstrual cycle and ovulation rate [10, 70]. Exenatide medication alone had 56% of patients who showed improvements while metformin medication had the lowest improvement rate which was 32%. The secondary endpoint would be improvements in their anthropometric measurements. The reduction in the BMI level was seen in both the drugs. Improvements in the hormonal status such as the testosterone level and their lipid profile such as the HDL-C and LDL-C were also seen under the medication. The testosterone level was also lowered for both the drugs. The level of LDL-C was lowered under metformin and combination drugs but not under exenatide drugs. More LDL-C was lowered in metformin as compared in the combination drugs. The HDL-C level in PCOS patients did not show any improvements from the baseline.⁽¹⁰⁾ I have been reported that the fasting and mean blood glucose levels of PCOS patients showed significant improvements under exenatide.⁽³⁹⁾ The fasting insulin sensitivity tested by the HOMA-IR showed that all drugs showed improvements but PCOS patients under exenatide medication showed the highest response to insulin. The BMI level was also significantly reduced under exenatide medication. The total testosterone levels in all medication groups were reduced while the LDL-C and HDL-C levels did not show any improvements as compared to the baseline.

Adverse effect of the treatment

Metformin and exenatide drugs cause some adverse events upon prescription of medicine. During the study of PCOS patients with metformin, they develop mild to moderate gastrointestinal reactions.^(70,71) In groups that were prescribed with exenatide, they had nausea which was the common symptoms among the patients. Nausea was from mild to moderate intensity where the symptoms started from 0 to 8 weeks upon prescription. Exenatide medication initially showed more symptoms of nausea in PCOS patients which eventually reduced in numbers as patients were able to tolerate the medication. Vomiting and abdominal distension were also prominently seen in PCOS patients under exenatide. The doses that were gradually increased for both drugs, metformin and exenatide appear to show lesser adverse symptoms.⁽¹⁾ PCOS patients under metformin had frequent diarrhea as compared to the combination group. The combination medication of both the drugs exenatide and metformin also has more adverse effects in PCOS patients. The combination group manifest nausea in a more severe level as

compared to metformin. Abdominal distension, constipation, vomiting, headache, and fatigue are the common adverse effects of both the metformin and combination drugs.⁽¹³⁾

Moreover, PCOS patients that were studied with exenatide medication showed pruritus and subcutaneous induration with a diameter of <0.5 cm at the injection site when they were injected subcutaneously. Patients did not drop out from the study although they had itchiness at the site of injection.⁽¹³⁾

Resistance towards treatment or dropouts from treatment

PCOS patients under exenatide medication had higher dropout rates as the patients could not tolerate gastrointestinal reactions as compared to metformin.⁽¹⁾ Patients also dropped out from the treatment due to diarrhea during the course of study.⁽¹³⁾ PCOS patients prescribed with either exenatide, metformin or combined drugs could not continue in the study being due to their failure in following the 80% of dosage prescribed and where they reduced the dosage on their own without getting consent. Patients also fail to take the medicines on time as being prescribed, making them unable to continue in the study too. Patients also had to drop out from the study as some had adverse reactions where 2 patients from exenatide and metformin had nausea and vomiting while 1 patient with headache under metformin treatment.⁽¹⁰⁾ Apart from that,⁽³⁹⁾ reported that around 4 PCOS patients became pregnant while the study was conducted making them unable to continue the study.

Similarities and Differences in the efficacy between metformin and exenatide

PCOS patients are not only characterized by hyperandrogenism and infertility but are also associated with metabolic abnormalities like prediabetes which has a higher possibility to progress to type 2 diabetes. Insulin resistance is one the main pathophysiology in of prediabetic in PCOS patients.⁽¹⁰⁾ Obesity mainly abdominal obesity in PCOS women is highly associated with metabolic disorders.⁽⁷²⁾ In a present study, both exenatide and metformin drug significantly reduces the levels of HbA1c in obese or overweight patients, but exenatide was observed to work more effectively as compared to metformin.⁽⁷³⁾ Exenatide and metformin drug was also proved to reduce weight in PCOS patients, but the combination therapy of the drug proved to be more effective in reducing the weight of PCOS patients.⁽⁷²⁾ Exenatide drug is a Glucagon-like peptide-1 (GLP-1) receptor agonist. GLP-1 receptor agonist works the best for type 2 diabetes patients and was also proved to reduce the weight in obese or overweight patients more efficiently than metformin.⁽⁷³⁾ Also, metformin works by suppressing hepatic gluconeogenesis and improve the levels of fasting blood glucose whereas exenatide reduces plasma glucose level by inducing the β – cell insulin secretion. Therefore, if PCOS women who are at their reproductive age, can manage the weight by either intervention or lifestyle modification then the prediabetic state of PCOS can be managed and prevent the progressing to type 2 diabetes. Also, weight loss in PCOS patients can aid in reducing hyperinsulinemia and hyperandrogenism.⁽⁷²⁾

Insulin resistance and hyperandrogenisms in PCOS

A recent study has stated that increased phosphorylation of insulin-stimulated association of IRS-1 at the main regulatory site of the Ser312 was observed in PCOS patients which leads to the disturbance in insulin signaling.⁽⁷⁴⁾ In PCOS patients, ovaries produce 60% of androgen and adrenal glands produce the remaining 40% of androgen and this leads to hyperandrogenemia in PCOS patients. The GnRH agonists were found to disturb the androgen synthesis in the ovaries of PCOS women which leads to higher level of androgen hormone in their blood. Also, it was found that dexamethasone disturbs the androgen synthesis of the adrenal glands of PCOS women which leads to higher level of androgen hormone in their blood. Lower level of sex-hormone binding globulin (SHBG) leads to increased level of testosterone in the blood because the hormone is unable to bind to the receptor and remains in the blood. In addition, a recent study found that a drug diazoxide, reduces insulin production without altering the insulin sensitivity. This also leads to increased SHBG levels in PCOS women. This scenario explains clearly why obese PCOS women tend to have low levels of SHBG.⁽⁷⁴⁾

Obesity and PCOS

Obesity is closely related with the manifestation of symptoms by PCOS women, especially insulin resistance. A study states that, PCOS women were highly affected by obesity, inherited insulin resistance and extrinsic insulin resistance due to unhealthy lifestyle. PCOS women, mostly have higher abdominal obesity which is correlated to insulin resistance. Both obesity and insulin resistance increase the symptoms and manifestation of the disease, PCOS.⁽⁷⁵⁾ A study by ⁽⁷⁶⁾ states that obesity aggravates glucose intolerance rate, therefore obese PCOS women tend to manifest high rate of glucose intolerance. Obese women are mostly observed to have menstrual irregularities and anovulatory infertility. PCOS women with BMI more than 24 kg/m² are mostly being diagnosed with anovulatory infertility. Moreover, PCOS women normally has increased androgen levels and obesity, especially central obesity worsens the symptoms due to low levels of SHBG levels due to hyperinsulinemia.⁽⁷⁶⁾ Overweight or obese PCOS women of all ages have low levels of Sex-Hormone Binding Globulin (SHBG) than PCOS women who has normal BMI. Abdominal obesity is highly related to low levels of SHBG. Obese or overweight PCOS women have reduced levels of SHBG and increased levels of total testosterone, fasting insulin and glucose levels and HOMA-IR which proves that the BMI of the PCOS women have a significant influence in insulin resistance and hyperandrogenism. A recent study confirms that increased insulin level in the body reduces the SHBG level by disturbing the hepatic production of SHBG which eventually increased the level of free testosterone androgen.⁽⁷⁷⁻⁷⁸⁾ Increased level of free testosterone also leads to insulin resistance (IR). Therefore, PCOS women should focus in managing the weight and to normalize their BMI levels by engaging themselves in physical activity and practice healthy diet. By doing this PCOS women can improve hyperandrogenism, ovulation, menstruation and increase SHBG levels in the blood.⁽⁷⁷⁾

Risk of Bias (RoB) Assessment

This meta-analysis focuses on human studies and in vivo studies. A total of 57 articles were retrieved and mostly the studies involved were human studies. The risk of bias for human study was done using the Cochrane tool.⁽¹⁶⁾ Three studies were observed to be high risk bias with low quality of studies. A study⁽²¹⁾ showed high risk in random sequence generation (selection bias) because there was no randomization for the placebo, blinding of personnel/care providers (performance bias) was also high risk because there was no blinding of participants as they were aware of the intervention given to them and other bias was also high risk because patient aging process disturbed the outcome of the study. Unclear bias was reported for allocation concealment (selection bias), blinding of outcome assessor (detection bias) and incomplete outcome data (attrition bias) as there were insufficient reporting of data and information. A study⁽²⁴⁾ showed high risk of bias in random sequence generation (selection bias) because no randomization of study group was done, allocation concealment (selection bias) was high risk as the physicians were aware of the allocation of intervention, blinding of personnel/ care providers (performance bias) was also high as the participants were not blinded, blinding of outcome assessor (detection bias) also had high risk as outcome assessors were not blinded and other bias was also high risk as in retrospective cohort study is highly prone to misclassification bias. Moreover, a study⁽³⁰⁾ showed high risk of bias in random sequence generation (selection bias) because no randomization of study group was done as it was an open label study, allocation concealment (selection bias) was high risk as the physicians were aware of the allocation of intervention as it was an open label study, blinding of personnel/ care providers (performance bias) was also high as the participants were not blinded since it is an open label study, blinding of outcome assessor (detection bias) also had high risk as outcome assessors were not blinded due to the open label study. The RoB analysis for in vivo study was done using the Systematic Review Centre for Laboratory Animal Experimentation (SYRCLE) tool.⁽¹⁷⁾ All 4 studies reported to have high risk of bias where it had low quality of studies. The study^(59,62,64,66) showed high risk of bias in random sequence generation (selection bias) because no randomization of animal group was done, allocation concealment (selection bias) was high risk as the investigators can foresee the animal groups allocated for intervention, blinding of personnel/ care providers (performance bias) was also high as the animals were not housed randomly, blinding of outcome assessor (detection bias) was also high as the animals were not selected at random for outcome assessment.

Limitations of the study

The meta-analysis was subjected to a few limitations. The studies that were included had a smaller sample size. Smaller sample size can lead to false result where the real efficacy of the drugs could not be properly concluded.⁽⁷⁹⁾ To be precise small sample size can lead to false positive result. This could lead to the participation of the study group to be not benefited and does not provide benefit to future patients and for the improvement and development of science.⁽⁸⁰⁾ Small sample size of study can lead to defect in the result interpretation especially in terms of p-value and 95% confidence interval value.⁽⁸¹⁾ The next limitation is that the study is single centered study. The issue in single-centered study design is the limited external validity. The efficacy of the intervention done in a single centered study design could not generalize the efficacy of the intervention to an entire population.⁽⁸²⁾ Moreover, the studies included were also observed to have a shorter duration of intervention. Shorter duration of intervention can restrict the researchers from observing and comparing the sustainability of the drugs.⁽¹⁰⁾ Also, articles that were only published in English were included due to the language barrier.

Conclusion and Future recommendation

This meta-analysis summarizes that the drug, exenatide has a significant reduction on the level of BMI and testosterone when compared to the drug, metformin (mean difference = 0.51; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.96, $I^2= 52\%$; $p=0.02$) and (mean difference = 0.15; 95% Confidence Interval (CI)= 0.07, 0.22, $I^2= 0\%$; $p=0.0002$). Also, there were no significant effect on the level of low-density lipoprotein cholesterol (LDL-C) and high-density lipoprotein cholesterol (HDL-C) when compared between metformin and exenatide (mean difference = -0.09; 95% Confidence Interval (CI)= -0.29, 0.12, $I^2= 0\%$; $p=0.40$) and (mean difference = 0.06; 95% Confidence Interval (CI)= -0.01, 0.13, $I^2= 80\%$; $p=0.11$). All the findings suggested that insulin resistance and obesity worsen the symptoms in polycystic ovarian syndrome (PCOS) women. Reducing weight in PCOS women can improve insulin resistance.⁽³⁹⁾ Therefore, an effective intervention like, exenatide and proper weight management and healthy lifestyle should be practiced by PCOS women in order to prevent further complications.^(75,77)

One of the recommendations for future research would be that longer duration of intervention should be implemented while observing the response from PCOS women.⁽¹⁰⁾ Longer duration of intervention can yield, an increased number of precise outcomes.⁽⁸³⁾ It is also suggested to conduct the research with a larger number of study group diagnosed with PCOS, as larger sample size can prevent false positive results and prevent misinterpretation of the result obtained.^(80,81) Also, it is best if the research could focus into multi-ethnic or multi-centered groups in order to confirm the findings of the research as it can help to prove to be effective to all PCOS women populations.⁽¹⁰⁾ Different people respond differently to the same drug, therefore focusing into multi-ethnic or multi-centered groups can provide a proper result, as we can observe, and study different reactivity of different ethnic groups and future research can focus into more effective dosage of the drug or even better intervention to cure PCOS can be identified.

References

1. Zheng S, Zhang Y, Long T, et al. Short term monotherapy with exenatide is superior to metformin in weight loss, improving insulin resistance and inflammation in Chinese overweight/obese PCOS women. *Obesity Med.* 2017;7: 15–20. Doi: 10.1016/j.obmed.2017.06.003
2. Abdalla MA, Shah N, Deshmukh H, et al. Impact of pharmacological interventions on insulin resistance in women with polycystic ovary syndrome: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Clin Endocrinol.* 2022;96(3):371-394. doi:10.1111/cen.14623.
3. Witchel SF, Oberfield SE, Peña AS. Polycystic ovary syndrome: Pathophysiology, presentation, and treatment with emphasis on adolescent girls. *J Endocr Soc.* 2019 Aug 1;3(8):1545-1573. doi: 10.1210/qs.2019-00078.

4. Sirmans SM, Pate KA. Epidemiology, diagnosis, and management of polycystic ovary syndrome. *Clin Epidemiol.* 2013;6:1-13. doi: 10.2147/CLEP.S37559.
5. Papalou O, Livadas S, Karachalios A, et al. White blood cells levels and PCOS: Direct and indirect relationship with obesity and insulin resistance, but not with hyperandrogenemia. *Hormones.* 2015;14(1):91-100. doi: 10.14310/horm.2002.1563.
6. Liu X, Zhang Y, Zheng SY, et al. Efficacy of exenatide on weight loss, metabolic parameters and pregnancy in overweight/obese polycystic ovary syndrome. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;87(6):767-774. doi: 10.1111/cen.13454.
7. Köksal B, Yildiz, S, Özgöçer T, Yildiz, A, Vardi N, & Barutcu Ö. Investigation of possible effects of exendin-4 during exposure to mild chronic stress on dehydroepiandrosterone-induced polycystic ovary syndrome in rats. *Acta Facultatis Medicae Naissensis.* 2020;37(1):34-47. doi:10.5937/afmna2001034K
8. Tao X, Cai L, Chen L, Ge S, Deng X. Effects of metformin and Exenatide on insulin resistance and AMPK α -SIRT1 molecular pathway in PCOS rats. *J Ovarian Res.* 2019;12(1):86. doi:10.1186/S13048-019-0555-8
9. Saslow LR, Aikens JE. Lifestyle Interventions for Polycystic Ovary Syndrome: Cross-Sectional Survey to Assess Women's Treatment and Outcome Preferences. *JMIR Form Res.* 2020;4(9):e17126. doi:10.2196/17126
10. Tao T, Zhang Y, Zhu YC, et al. Exenatide, Metformin, or Both for Prediabetes in PCOS: A Randomized, Open-label, Parallel-group Controlled Study. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(3):E1420-E1432. doi:10.1210/CLINEM/DGAA692
11. Haidich AB. Meta-analysis in medical research. *Hippokratia.* 2010;14(Suppl 1):29. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3049418/>
12. Xing C, Lv B, Zhao H, Wang D, Li X, He B. Metformin and exenatide upregulate hepatocyte nuclear factor-4 α , sex hormone binding globulin levels and improve hepatic triglyceride deposition in polycystic ovary syndrome with insulin resistance rats. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021;214:105992. doi:10.1016/j.jsbmb.2021.105992
13. Ma RL, Deng Y, Wang YF, Zhu SY, Ding XS, Sun AJ. Short-term combined treatment with exenatide and metformin for overweight/obese women with polycystic ovary syndrome. *Chin Med J (Engl).* 2021;134(23):2882. doi:10.1097/CM9.0000000000001712
14. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement. *J Clin Epidemiol.* 2021;134:178-189. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.05.008
15. Patten RK, Boyle RA, Moholdt T, Kiel I, Hopkins WG, Harrison CL, Stepto NK. Exercise Interventions in Polycystic Ovary Syndrome: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Physiol.* 2020;11:606. doi:10.3389/fphys.2020.00606
16. Biondi-Zoccai G, Lotrionte M, Landoni G, Modena MG. The rough guide to systematic reviews and meta-analyses. *HSR Proceedings in Intensive Care & Cardiovascular Anesthesia.* 2011;3(3):161-173.
17. Hooijmans CR, Rovers MM, De Vries RBM, Leenaars M, Ritskes-Hoitinga M, Langendam MW. SYRCLE's risk of bias tool for animal studies. *BMC Med Res Methodol.* 2014;14:43. doi: 10.1186/1471-2288-14-43.
18. Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021).* Cochrane; 2021. Available from www.training.cochrane.org/handbook.
19. Greger HK, Hanem LGE, Østgård HF, Vanky E. Cognitive function in metformin exposed children, born to mothers with PCOS - follow-up of an RCT. *BMC Pediatr.* 2020;20(1):408. doi: 10.1186/S12887-020-1960-2.
20. Jaganmohan C, Vannan M, Ali A, Parasuraman S. Evaluation of clinical efficacy of metformin therapy in Polycystic Ovary Syndrome. *J Young Pharm.* 2017;9(2):277-279. doi: 10.5530/jyp.2017.9.54.

21. Jensterle M, Kravos NA, Ferjan S, Goricar K, Dolzan V, Janez A. Long-term efficacy of metformin in overweight-obese PCOS: longitudinal follow-up of retrospective cohort. *Endocr Connect.* 2020;9(1):44-54. doi:10.1530/EC-19-0449
22. Kumar D, Seshadri K, Pandurangi M. Effect of Metformin-sustained Release Therapy on Low-density Lipoprotein Size and Adiponectin in the South Indian Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Indian J Endocrinol Metab.* 2017;21(5):679-684. doi:10.4103/IJEM.IJEM_154_17
23. Yang PK, Hsu CY, Chen MJ, et al. The efficacy of 24-month metformin for improving menses, hormones, and metabolic profiles in polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2018;103(3):890-899. doi:10.1210/jc.2017-01739
24. Al-Ruthia YS, Al-Mandeel H, AlSanawi H, Mansy W, AlGasem R, AlMutairi L. Ovulation induction by metformin among obese versus non-obese women with polycystic ovary syndrome. *Saudi Pharm J.* 2017;25(5):795-800.
25. Ou HT, Chen PC, Wu MH. Effect of metformin by employing 2-hour postload insulin for measuring insulin resistance in Taiwanese women with polycystic ovary syndrome. *J Formos Med Assoc.* 2017;116(2):80-89. doi:10.1016/j.jfma.2016.02.001
26. Tiwari N, Pasrija S, Jain S. Randomised controlled trial to study the efficacy of exercise with and without metformin on women with polycystic ovary syndrome. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2019;234:149-154. doi: 10.1016/j.ejogrb.2018.12.021
27. Morgante G, Massaro MG, Scolaro V, et al. Metformin doses and body mass index: Clinical outcomes in insulin resistant polycystic ovary syndrome women. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2020;24(15):8136-8142. doi: 10.26355/eurrev_202008_22500
28. Sharma S, Mathur DK, Paliwal V, Bhargava P. Efficacy of metformin in the treatment of acne in women with polycystic ovarian syndrome: A newer approach to acne therapy. *J Clin Aesthet Dermatol.* 2019;12(5):34.
29. Heidari B, Lerman A, Lalia AZ, Lerman LO, Chang AY. Effect of metformin on microvascular endothelial function in polycystic ovary syndrome. *Mayo Clin Proc.* 2019;94(12):2455. doi: 10.1016/j.mayocp.2019.06.015
30. Dawson AJ, Sathyapalan T, Vince R, et al. The Effect of Exenatide on Cardiovascular Risk Markers in Women With Polycystic Ovary Syndrome. *Front Endocrinol (Lausanne).* 2019;10:189. doi: 10.3389/fendo.2019.00189
31. Tang L, Yuan L, Yang G, Wang F, Fu M, Chen M, Liu D. Changes in whole metabolites after exenatide treatment in overweight/obese polycystic ovary syndrome patients. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2019;91(4):508-516. doi: 10.1111/cen.14056.
32. Zheng S, Liu E, Zhang Y, et al. Circulating zinc- α 2-glycoprotein is reduced in women with polycystic ovary syndrome but can be increased by exenatide or metformin treatment. *Endocr J.* 2019;66(6):555-562. doi: 10.1507/endocrj.EJ18-0153.
33. Matsuzaki T, Tungalagsuvd A, Iwasa T, et al. Clinical outcome of various metformin treatments for women with polycystic ovary syndrome. *Reprod Med Biol.* 2017;16(2):179-187. doi: 10.1002/rmb2.12026.
34. Tao T, Wu P, Wang Y, Liu W. Comparison of glycemic control and β -cell function in new onset T2DM patients with PCOS of metformin and saxagliptin monotherapy or combination treatment. *BMC Endocr Disord.* 2018;18(1):2. doi: 10.1186/s12902-018-0243-5.
35. Khan AA, Begum W. Efficacy of Darchini in the management of polycystic ovarian syndrome: A randomized clinical study. *J Herb Med.* 2019;15:100228. doi: 10.1016/j.hermed.2018.11.005.
36. Nemati M, Nemati S, Taheri AM, Heidari B. Comparison of metformin and N-acetyl cysteine, as an adjuvant to clomiphene citrate, in clomiphene-resistant women with polycystic ovary syndrome. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2017 ;46(7):579-585. doi: 10.1016/j.jogoh.2017.07.004.

- 37.** Paredes Palma JC, López Byhen E, Ibáñez L, Balladares Macedo L, Paredes Palma C, Ramírez Velázquez C. Comparative treatment between sitagliptin vs. metformin, alone or in combination, in patients with polycystic ovary syndrome. A clinical entity at high risk for developing diabetes mellitus and gestational diabetes: A pilot study. *Rev Med Hosp Gen Mex.* 2018;81(1):15-26. doi: 10.1016/J.HGMX.2017.03.001.
- 38.** Yaylali A, Bakacak M, Bakacak Z. The efficacy of different insulin-sensitizing agents on treatment outcomes in patients with polycystic ovary syndrome who underwent in-vitro fertilization: A retrospective, record-based, comparative study. *J Gynecol Obstet Hum Reprod.* 2021;50(1):101945. doi: 10.1016/j.jogoh.2020.102006.
- 39.** Elkind-Hirsch KE, Chappell N, Seidemann E, Storment J, Bellanger D. Exenatide, Dapagliflozin, or Phentermine/ Topiramate Differentially Affect Metabolic Profiles in Polycystic Ovary Syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2021;106(10):3019-3033. doi: 10.1210/clinem/dgab408.
- 40.** Tagliaferri V, Romualdi D, Immediata V, et al. Metformin vs myoinositol: which is better in obese polycystic ovary syndrome patients? A randomized controlled crossover study. *Clin Endocrinol (Oxf).* 2017;86(5):725-730. doi: 10.1111/cen.13304.
- 41.** Pedersen AJT, Stage TB, Glintborg D, Andersen M, Christensen MMH. The Pharmacogenetics of Metformin in Women with Polycystic Ovary Syndrome: A Randomized Trial. *Basic Clin Pharmacol Toxicol.* 2018;122(2):239-244. doi:10.1111/BCPT.12874
- 42.** Javed Z, Papageorgiou M, Deshmukh H, et al. Effects of empagliflozin on metabolic parameters in polycystic ovary syndrome: A randomized controlled study. *Clin Endocrinol.* 2019;90(6):805-813. doi:10.1111/cen.13968
- 43.** Alpañés M, Álvarez-Blasco F, Fernández-Durán E, et al. Combined oral contraceptives plus spironolactone compared with metformin in women with polycystic ovary syndrome: a one-year randomized clinical trial. *Eur J Endocrinol.* 2017;177(5):399-408. doi:10.1530/EJE-17-0516
- 44.** Qian H, Xu W, Cui L, et al. Efficacy of Bushen Huatan Decoction combined with Baduanjin in the treatment of polycystic ovary syndrome with insulin resistance (IR-PCOS), kidney deficiency and phlegm dampness: study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2021;22(1). doi:10.1186/S13063-021-05770-Z
- 45.** Elserly MAME. Efficacy of Combined Cabergoline and Metformin Compared to Metformin Alone on Cycle Regularity in Patients with Polycystic Ovarian Disease with Hyperprolactinemia: A Randomized Clinical Trial. *J Obstet Gynaecol India.* 2017;67(5):363. doi:10.1007/S13224-017-1022-3
- 46.** Bahadur A, Arora H, Ravi AK, et al. Comparison of Clinical, Metabolic and Hormonal Effects of Metformin Versus Combined Therapy of Metformin With Myoinositol Plus D-Chiro-Inositol in Women With Polycystic Ovary Syndrome (PCOS): A Randomized Controlled Trial. *Cureus.* 2021;13(6):e15510. doi:10.7759/cureus.15510
- 47.** Ashok Kumar M, Samuel Gideon George P, Dasari A, Shanmugasundaram P. A single-blinded randomized trial to evaluate the efficacy of N-acetyl cysteine over metformin in patients with polycystic ovarian syndrome. *Drug Invention Today.* 2018;10(2):241-243.
- 48.** Behrangi E, Sadeghi S, Sadeghzadeh-Bazargan A, et al. The effect of metformin in the treatment of intractable and late onset acne: A comparison with oral isotretinoin. *Iran J Dermatol.* 2019;22(88):47-52.
- 49.** Løvvik TS, Carlsen SM, Salvesen Ø, et al. Use of metformin to treat pregnant women with polycystic ovary syndrome (PregMet2): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet Diabetes Endocrinol.* 2019;7(4):256-266. doi:10.1016/S2213-8587(19)30002-6
- 50.** Dragamestianos C, Messini CI, Antonakis PT, et al. The Effect of Metformin on the Endometrium of Women with Polycystic Ovary Syndrome. *Gynecol Obstet Invest.* 2019;84(1):35-44. doi:10.1159/000491086

- 51.** Elkind-Hirsch KE, Paterson MS, Seidemann EL, Gutowski HC. Short-term therapy with combination dipeptidyl peptidase-4 inhibitor saxagliptin/metformin extended release (XR) is superior to saxagliptin or metformin XR monotherapy in prediabetic women with polycystic ovary syndrome: a single-blind, randomized, pilot. *Fertil Steril.* 2017;107(1):253-60.e1. doi: 10.1016/j.fertnstert.2016.09.023.
- 52.** Ganie MA, Rashid A, Sood M, et al. Coadministration of metformin or spironolactone enhances efficacy of rosiglitazone in management of PCOS. *Gynecol Endocrinol.* 2020;36(4):308-312. doi: 10.1080/09513590.2019.1675044..
- 53.** Rashid A, Ganie MA, Wani IA, et al. Differential Impact of Insulin Sensitizers vs Anti-Androgen on Serum Leptin Levels in Vitamin D Replete PCOS Women: A Six Month Open Labeled Randomized Study. *Horm Metab Res.* 2020;52(2):89-94. doi: 10.1055/a-1084-5441
- 54.** Wang J, Ruan X, Jin F, Sun Y, Wang J. Effects of exenatide combined with clomifene citrate on insulin resistance and angiotensin II/Angiotensin-(1-7) in peripheral blood in patients with polycystic ovary syndrome. *Biomed Res.* 2017;28(19):8406-8411. doi: 10.4061/2017/3678352.
- 55.** Atef MM, Abd-Ellatif RN, Emam MN, Abo El Gheit RE, Amer AI, Hafez YM. Therapeutic potential of sodium selenite in letrozole induced polycystic ovary syndrome rat model: Targeting mitochondrial approach (selenium in PCOS). *Arch Biochem Biophys.* 2019;671:245-254. doi: 10.1016/j.abb.2019.06.009.
- 56.** Hong G, Wu H, Ma ST, Su Z. Catechins from oolong tea improve uterine defects by inhibiting STAT3 signaling in polycystic ovary syndrome mice. *Chin Med.* 2020;15(1). doi: 10.1186/S13020-020-00405-Y
- 57.** Abizadeh M, Novin MG, Amidi F, Ziaei SA, Abdollahifar MA, Nazarian H. Potential of Auroptene in Improvement of Oocyte Maturation, Fertilization Rate, and Inflammation in Polycystic Ovary Syndrome Mouse Model. *Reprod Sci.* 2020;27(9):1742-1751. doi: 10.1007/s43032-020-00168-9
- 58.** Alahmadi AA, Alahmadi BA, Wahman LF, El-Shitany NA. Chamomile flower extract ameliorates biochemical and histological kidney dysfunction associated with polycystic ovary syndrome. *Saudi J Biol Sci.* 2021;28(11):6158-6166. doi: 10.1016/J.SJBS.2021.06.066
- 59.** Khaled N, El-Bahy ASA, Radwan R, Handoussa H, AbdelMaksoud S. *Ocimum kilimandscharicum* L. restores ovarian functions in letrozole-induced Polycystic Ovary Syndrome (PCOS) in rats: Comparison with metformin. *Life Sci.* 2019;232(2019):116640. doi: 10.1016/j.lfs.2019.116640
- 60.** Patel R, Shah G. Insulin Sensitizers Modulate GnRH Receptor Expression in PCOS Rats. *Arch Med Res.* 2018;49(3):154-163. doi: 10.1016/j.arcmed.2018.08.001
- 61.** Qiu Z, Dong J, Xue C, et al. Liuwei Dihuang Pills alleviate the polycystic ovary syndrome with improved insulin sensitivity through PI3K/Akt signaling pathway. *J Ethnopharmacol.* 2020;250:111965. doi: 10.1016/j.jep.2019.111965
- 62.** Shirooie S, Khaleidi E, Dehpour AR, et al. The effect of dapsons in testosterone enanthate-induced polycystic ovary syndrome in rat. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2021 Jul;214:105977. doi: 10.1016/j.jsbmb.2021.105977.
- 63.** Wang Qq, Guo Xc, Li L, Gao Zh, Ji M. Treatment with metformin and sorafenib alleviates endometrial hyperplasia in polycystic ovary syndrome by promoting apoptosis via synergistically regulating autophagy. *J Cell Physiol.* 2020;235(2):1339-1348. doi: 10.1002/jcp.29051.
- 64.** Wu Y, Li P, Zhang D, Sun Y. Metformin and pioglitazone combination therapy ameliorate polycystic ovary syndrome through AMPK/PI3K/JNK pathway. *Exp Ther Med.* 2018;15(2):2120-2127. doi: 10.3892/etm.2017.5650.
- 65.** Wang Q, Shang J, Zhang Y, Zhou W. Metformin and sitagliptin combination therapy ameliorates polycystic ovary syndrome with insulin resistance through upregulation of lncRNA H19. *Cell Cycle.* 2019;18(19):2538-2549. doi: 10.1080/15384101.2019.1652036.
- 66.** Alahmadi AA, Alzahrani AA, Ali SS, et al. Both *Matricaria chamomilla* and Metformin Extract Improved the Function and Histological Structure of Thyroid Gland in Polycystic Ovary Syndrome Rats through Antioxidant Mechanism. *Biomolecules.* 2020;10(1):88. doi: 10.3390/biom10010088.

- 67.** Ebrahimi F, Rostami S, Nekoonam S, Rashidi Z, Sobhani A, Amidi F. The Effect of Astaxanthin and Metformin on Oxidative Stress in Granulosa Cells of BALB C Mouse Model of Polycystic Ovary Syndrome. *Reprod Sci.* 2021;28(10):2807–2815. doi: 10.1007/s43032-021-00577-4.
- 68.** Zhang S, Tu H, Yao J, et al. Combined use of Diane-35 and metformin improves the ovulation in the PCOS rat model possibly via regulating glycolysis pathway. *Reprod Biol Endocrinol.* 2020;18(1). doi: 10.1186/S12958-020-00613-Z.
- 69.** Li Y, Tan J, Wang Q, Duan C, Hu Y, Huang W. Comparing the individual effects of metformin and rosiglitazone and their combination in obese women with polycystic ovary syndrome: a randomized controlled trial. *Fertil Steril.* 2020;113(1):197–204.
- 70.** Rashid R, Mir SA, Kareem O, et al. Polycystic ovarian syndrome-current pharmacotherapy and clinical implications. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology.* 2022;61(1):40–50. doi: 10.1016/j.tjog.2021.11.009.
- 71.** Zhang J, Xing C, He B. Sodium-glucose cotransporter-2 inhibitors for improving endocrine and metabolic profiles in overweight and obese individuals with polycystic ovary syndrome: a meta-analysis protocol. *BMJ Open.* 2022;12:e058260. doi: 10.1136/bmjopen-2021-058260
- 72.** Elkind-Hirsch K, Marrionaux O, Bhushan M, Vernor D, Bhushan R. Comparison of single and combined treatment with exenatide and metformin on menstrual cyclicity in overweight women with polycystic ovary syndrome. *J Clin Endocrinol Metab.* 2008;93(7):2670-2678. doi: 10.1210/JC.2008-0115
- 73.** Liu J, Hu Y, Xu Y, Jia Y, Miao L, Wang G. Comparison of exenatide and metformin monotherapy in overweight/obese patients with newly diagnosed type 2 diabetes. *Int J Endocrinol.* 2017;2017:9401606. doi: 10.1155/2017/9401606
- 74.** Baptiste CG, Battista MC, Trottier A, Baillargeon JP. Insulin and hyperandrogenism in women with polycystic ovary syndrome. *J Steroid Biochem Mol Biol.* 2010;122(1-3):42-52. doi: 10.1016/j.jsbmb.2009.12.010
- 75.** Moran LJ, Lombard CB, Lim S, Noakes M, Teede HJ. Polycystic ovary syndrome and weight management. *Womens Health (Lond).* 2010;6(2):271-283. doi: 10.2217/WHE.09.89
- 76.** Sam S. Obesity and Polycystic Ovary Syndrome. *Obes Manag.* 2007;3(2):69. doi:10.1089/obe.2007.0019
- 77.** Zhu J, Chen Z, Feng W, Long S, Mo ZC. Sex hormone-binding globulin and polycystic ovary syndrome. *Clin Chim Acta.* 2019;499:142-148. doi:10.1016/j.cca.2019.09.010
- 78.** Armanini D, Boscaro M, Bordin L, Sabbadin C. Controversies in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of PCOS: Focus on Insulin Resistance, Inflammation, and Hyperandrogenism. *Int J Mol Sci.* 2022;23(8):4110. doi:10.3390/ijms23084110
- 79.** Faber J, Fonseca LM. How sample size influences research outcomes. *Dental Press J Orthod.* 2014;19(4):27-29. doi:10.1590/2176-9451.19.4.027-029.EBO
- 80.** Andrade C. Sample size and its importance in research. *Indian J Psychol Med.* 2020;42(1):102. doi:10.4103/IJPSYM.IJPSYM_504_19
- 81.** Hackshaw A. Small studies: strengths and limitations. *Eur Respir J.* 2008;32(5):1141-1143. doi:10.1183/09031936.00136408
- 82.** Bellomo R, Warrillow SJ, Reade MC. Why we should be wary of single-center trials. *Crit Care Med.* 2009;37(12):3114-3119. doi:10.1097/CCM.0b013e3181bc7bd5
- 83.** Feely A, Wall-Wieler E, Roos LL, Lix LM. Effect of Study Duration and Outcome Measurement Frequency on Estimates of Change for Longitudinal Cohort Studies in Routinely Collected Administrative Data. *Int J Popul Data Sci.* 2020;5(1). doi:10.23889/ijpds.v5i1.1150

doi: 10.30827/ars.v64i2.27058

Artículos originales

Enhancing the dissolution rate of poorly soluble drug Febuxostat using spray dried amorphous solid dispersion technique

Mejora de la tasa de disolución del fármaco poco soluble Febuxostat utilizando la técnica de dispersión de sólido amorfo secado por aspersión

Vaishali Patel¹  0000-0003-2812-207X

Anita Patel²  0000-0001-7957-5883

Ashish Shah*³  0000-0003-0817-5940

¹Department of Pharmaceutics, Laxminarayandev college of Pharmacy, Bharuch, Gujarat, India

²Department of Pharmaceutics, Nootan Pharmacy College, Sankalchand Patel University, Visnagar, Gujarat, India

³Department of Pharmacy, Sumandeep Vidyapeeth, Vadodara, Gujarat, India

Corresponding

Ashish Shah

ashishshah.dop@sumandeepvidyapeethdu.edu.in

Recibido: 07.01.2023

Aceptado: 02.03.2023

Publicado: 20.03.2023

Acknowledgement

We would like to thank Laxminarayandev College of Pharmacy for providing necessary facilities

Funding

Not applicable

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Introducción: El febuxostat pertenece a los fármacos clase II del Sistema de Clasificación Biofarmacéutica, los cuales presentan baja solubilidad y alta permeabilidad. La dispersión sólida amorfa es una de las técnicas que pueden ser útiles para mejorar la solubilidad y las características del polvo.

Objetivo: optimizar la concentración de polímeros hidrofílicos e hidrofóbicos para mejorar la velocidad de disolución y la solubilidad de las tabletas de febuxostat.

Métodos: La dispersión sólida amorfa de febuxostat se preparó mediante el método de secado por aspersion utilizando Kolliphor P237 (1:2). Esta dispersión sólida amorfa se utilizó además para comprimir el comprimido. Para mejorar la solubilidad y la tasa de disolución, se aplicó un diseño factorial completo para optimizar la concentración crítica de KollidonSR e hidroxipropil metil celulosa (HPMC K4M). Los comprimidos preparados se caracterizaron por parámetros de precompresión y poscompresión.

Resultados: La velocidad de liberación del fármaco se mantuvo mediante la formulación de una técnica de dispersión sólida amorfa. Se encontró que el lote optimizado (FSRT-OB) era apto para la liberación promedio del 93,30 % del fármaco en forma de liberación sostenida hasta 12 horas. Los datos de la cinética de liberación sugieren que la liberación del fármaco estuvo controlada por una combinación de mecanismo de relajación de cadena y difusión. Se encontró que la concentración optimizada para Kollidon SR y HPMC K4M era 38,50 % y 7,72 % respectivamente.

Conclusión: La técnica de dispersión sólida amorfa es útil para mejorar la solubilidad, la velocidad de disolución y la biodisponibilidad de la tableta de Febuxostat.

Palabras clave: Febuxostat, dispersión sólida amorfa, Kollidon SR, HPMC K4M, diseño factorial completo.

Abstract

Introduction: Febuxostat belongs to Biopharmaceutical classification system (BCS) class II drugs, which have low solubility and high permeability. Amorphous solid dispersion is one of the techniques which can be useful to improve solubility and powder characteristics.

Objective: To optimize the concentration of hydrophilic and hydrophobic polymers to improve the dissolution rate and solubility of febuxostat tablets.

Methods: The amorphous solid dispersion of febuxostat was prepared by spray drying method using Kolliphor P237 (1:2). This amorphous solid dispersion was further used to compress the tablet. To improve solubility and dissolution rate, a full factorial design was applied to optimize the critical concentration of Kollidon SR and hydroxypropyl methyl cellulose (HPMC K4M). The prepared tablets were characterized by pre-compression and post-compression parameters.

Result: The rate of drug release was sustained by formulating an amorphous solid dispersion technique. The optimized batch (FSRT-OB) was found to be fit for release average 93.30 % of the drug in sustain release manner up to 12hrs. The release kinetic data suggests that the drug release was controlled by combination of diffusion and chain relaxation mechanism. The optimized concentration for Kollidon SR and HPMC K4M was found to be 38.50 % and 7.72 % respectively.

Conclusion: Amorphous solid dispersion technique is useful to enhance solubility, dissolution rate, and bioavailability of the Febuxostat tablet.

Keywords: Febuxostat, Amorphous Solid dispersion, Kollidon SR, HPMC K4M, Full factorial design

Highlights

The bioavailability of febuxostat is approx. 49 % which is determined by the low dissolution rate of the drug. There is a need to explore another method that can produce amorphous solid dispersion of Febuxostat with minimum residual solvent. There are various techniques used to increase the dissolution rate of the drugs out of that amorphous solid dispersion is one of the powerful techniques to enhance the solubility of the drugs. The successful improvement in the rate of dissolution of febuxostat was obtained by preparing amorphous solid dispersion with Kollidon SR (38.50 % w/w) and HPMC K4M (7.72 %) using the spray drying technique.

Introduction

Febuxostat is used in the treatment of arthritis which targets the xanthine oxidase enzyme. The recommended dose of febuxostat is 40-80 mg per day, administered with or without food. It is mainly used in the treatment of hyperuricemia which is characterized by an increased amount of uric acid due to the breakdown of certain chemical products (purines) in the body⁽¹⁾. These uric acid crystals are accumulated in joints and tissues which can cause gouty arthritis. Febuxostat inhibits the enzyme xanthine oxidase which is responsible for the formation of uric acid crystals from purine-like compounds in the human body. According to the Biopharmaceutical classification system (BCS), febuxostat is classified under class II drugs that possess high intestinal permeability and low aqueous solubility. The bioavailability of febuxostat is approx. 49 % which is determined by the low dissolution rate of the drug.

Dissolution rate can be considered as one of the important parameters, which determine the bioavailability of the drugs across the biological membrane. Approximately, 30-40 % of new chemical entities coming into the market have the problem of poor aqueous solubility. Therefore, improving the solubility and dissolution rate of the poorly soluble drug is one of the most challenging aspects of modern pharmaceuticals. There are various techniques used to increase the dissolution rate of the drugs out of that amorphous solid dispersion is one of the powerful techniques to enhance the solubility of the drugs. In this technique, the drug is dispersed throughout the matrix to change drug particles from crystalline to amorphous form with an advantage of particle size reduction⁽²⁾.

According to the literature review, solvent evaporation and hot melt technique are useful to enhance the solubility and dissolution rate of Febuxostat but these techniques require the use of organic solvents. There is a need to explore another method by which we can produce amorphous solid dispersion of Febuxostat with minimum residual solvent⁽³⁾. Spray drying is also an efficient method to obtain the amorphous particles of the drug molecules. Spray drying is the transformation of liquid feed material into solid particulate form by atomization through an atomizer into a hot drying gas medium. The solid particles obtained from the spray drying method show narrow particle size distribution⁽⁴⁾. Tablets can be prepared by three techniques; wet granulation, dry granulation, and direct compression⁽⁵⁾. The solid dispersion of febuxostat obtained from the spray drying method can be used to produce a controlled-release tablet of febuxostat⁽⁶⁾. Febuxostat can be mixed with directly compressible excipients to form sustained release dosage form⁽⁷⁾.

Full factorial design is response surface design which provides individual effect, combined or interaction effect, and also curvilinear effect. It is an efficient, fast, and convenient method used for optimization study in the pharmaceutical research field⁽⁸⁾. This design is ideal because, in the smaller number of a process run, it can give accurate results. It provides information on experimental variable effects, overall experimental error, and the minimum number of runs required for the optimization study⁽⁹⁾. Therefore, the full factorial design is suitable for formulation optimization of febuxostat tablets prepared using spray-dried amorphous solid dispersion⁽¹⁰⁾. In this research, we intended to modulate the release kinetics by a combined mechanism: use of the porous structure generated with the insoluble polymer (Kollidon SR) and the other from the hydrophilic gelling polymer (hydroxypropyl methyl cellulose, HPMC grade K4M or hydroxypropyl cellulose, HPC) which imparts slow drug diffusion⁽¹¹⁾.

Materials and methods

Febuxostat was obtained from Balaji Drugs, Surat, India. The polymers Kolliphor P 237 and Eudragit RLPO were procured from BASF/ Sigma-Aldrich, Bangalore. Silicon dioxide and magnesium stearate were obtained from Loba chemicals/ Durga Scientific, Vadodara. Avicel PH 102 was procured from Astron Chemicals, Ahmedabad. All other ingredients used were of analytical grade⁽¹²⁾.

Preparation of amorphous solid dispersion of febuxostat by spray drying method

Solid dispersion was prepared using drug (febuxostat) polymer (Kolliphor P 237) ratio 1:2. The required amount of polymer was weighed and mixed with enough acetone (200 ml) to make a clear solution. Solidification of solid dispersion was done using a spray dryer (Model: LU222 Advance, make: Labulti-

ma), equipped with a high-performance cyclone. The liquid was then atomized in a spray tower using a hollow cone pressure nozzle (bore diameter 0.6 mm) at a pressure of 100 bar. The spray tower was operated with nitrogen at an inlet temperature of 140°C and an outlet temperature of approx. 100 °C. The spray-dried powder was subsequently filtered using a tube filter. Solid dispersion was collected and stored in desiccators. This solid dispersion was further used to produce sustained release tablets of febuxostat⁽¹³⁾.

Full factorial design

To optimize the formulation in the minimum number of trials, the screening was done by applying a full factorial design. The full factorial design comprised of; two quantitative factors (X_1 , the concentration of Kollidon SR; and X_3 , the concentration of hydrophilic polymer) and one qualitative factor (X_2 , the type of hydrophilic polymer: HPC or HPMC). The surfaces would be graphical representations of the response as a function of X_1 and X_3 , whereas X_2 would be consecutively HPC or HPMC⁽¹⁴⁾. The Quadratic equations were generated for the measured responses as a function of dependent and independent variables. From the full factorial design run, response surface graphs were generated. For the optimization, 20 batches were prepared by varying the factor levels as shown in Table 1.⁽¹⁵⁾

Table 1. Full factorial Design set-up for optimization

Sr. No.	Name of Factor	Unit	Level		Remark
			Low	High	
Independent Factors					
1	Con. of Kollidon SR (X_1)	%	25	40	Insoluble polymer SR polymer
2	Con. of Hydrophilic polymer (X_2)	%	0	10	Hydrophilic, gelling SR polymer
3	Type of Hydrophilic polymer (X_3)	-	HPC	HPMC-K4M	Hydrophilic, gelling SR polymer
4	Drugsolid dispersion	mg	Equivalent to 40 mg of Febuxostat		Drug
5	Silicon dioxide	%	0.5		Flow enhancer
6	Magnesium stearate	%	0.25		Antiadherent
7	Avicel PH 102	mg	QS (up to 250 mg)		Directly compressible Diluent
Dependent Factor					
1	CDR 2hr (Y_1)	%	-		10- 20 % (15%)
2	CDR 4hr (Y_2)	%	-		21- 30 % (25%)
3	CDR 6hr (Y_3)	%	-		31- 50 % (40%)
4	CDR 8hr (Y_4)	%	-		51-75 % (62.5%)
5	CDR 12hr (Y_5)	%	-		NLT 85 % (>85 %)
CDR: Controlled Drug Release; HPC: hydroxy propyl cellulose; HPMC K4M: hydroxy propyl methyl cellulose, grade K4M; NLT: Not Less Than; QS: Quantity Sufficient.					
Total weight of each Tablet is 250 mg. Tablets were compressed using direct compression method, 9 mm standard concave round shaped punch.					

Manufacturing of the sustained release solid dispersion tablets

The 120 mg of solid dispersions were mixed thoroughly with the required quantity of Avicel PH 102 using polybag for 10 min. Then 0.5 % of each Aerosil and Magnesium stearate was mixed with the previous blend using polybag for 10 min. The tablets of desired weight (250 mg) were compressed on rotary tablet press by direct compression method using 9 mm standard concave round-shaped punch. Twenty different batches (FSRT1-FSRT20), having a different concentration of sustained-release polymer (Kollidon SR) and different hydrophilic polymer (HPC or HPMC-K4M) were prepared to evaluate the effect of polymer on drug release⁽²⁾. The actual composition of all optimization batches is shown in table 2.

Table 2. Actual composition of optimization batches

Batch Code	Independent Factors			Constant Factors				Total weight per Tablet (mg)
	Con. of Kollidon SR (mg) (X_1)	Con. of Hydrophilic polymer (mg) (X_2)	Type of hydrophilic polymer (X_3)	SD Equivalent to 40 mg of Febuxostat (mg)	Silicon dioxide (mg)	Magnesium-stearate (mg)	Avicel PH 102 (mg)	
FSRT1	62.5	25	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	40	250
FSRT2	62.5	25	HPC	120	1.25	1.25	40	250
FSRT3	100	0	HPC	120	1.25	1.25	27.5	250
FSRT4	81.25	25	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	21.25	250
FSRT5	100	12.5	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	15	250
FSRT6	81.25	25	HPC	120	1.25	1.25	21.25	250
FSRT7	81.25	0	HPC	120	1.25	1.25	46.25	250
FSRT8	100	25	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	2.5	250
FSRT9	81.25	12.5	HPC	120	1.25	1.25	33.75	250
FSRT10	62.5	12.5	HPC	120	1.25	1.25	52.5	250
FSRT11	100	12.5	HPC	120	1.25	1.25	15	250
FSRT12	100	25	HPC	120	1.25	1.25	2.5	250
FSRT13	81.25	12.5	HPC	120	1.25	1.25	33.75	250
FSRT14	81.25	0	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	46.25	250
FSRT15	62.5	0	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	65	250
FSRT16	81.25	12.5	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	33.75	250
FSRT17	100	0	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	27.5	250
FSRT18	62.5	12.5	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	52.5	250
FSRT19	62.5	0	HPC	120	1.25	1.25	65	250
FSRT20	81.25	12.5	HPMC-K4M	120	1.25	1.25	33.75	250

FSD24: Febuxostat Solid Dispersion containing batch no.24; HPC: Hydroxypropylcellulose; HPMCK4M; Hydroxypropyl methylcellulose K4M.
Total weight of each Tablet is 250 mg; 120 mg of Solid dispersion (FSD24, Drug to polymer ratio 1:2) equivalent to 40 mg of Febuxostat added in each batch. Tablets were compressed using direct compression method, 9 mm standard concave round shaped punch.

Characterization of Tablet containing Febuxostat Solid dispersion

Pre compression tests⁽¹⁶⁾ :

- a. Bulk density: The bulk density of a powder mixture is determined by measuring the volume of a known mass of powder sample (Quantity = 20 gm).
- b. Tapped density: The Tapped density of a powder mixture is determined by measuring the volume of a known mass of powder sample (20gm) after 100 tapings.
- c. Hausner's ratio: It is the ratio of the ease with which powder can flow. Hausner's ratio less than 1.25 indicates good flow property and greater than 1.5 indicates poor flow. To improve the flow property of powder, glidants can be added.
- d. Car's index: It is also known as the Compressibility index. By comparing the tapped density and bulk density of the powder, the compressibility of the powder can be determined.
- e. Angle of Repose: Angle of repose is defined as the maximum angle viable between the surface of a pile of the powder and the horizontal base.

Post compression tests⁽¹⁶⁾:

1. Hardness testing

The hardness of tablets was determined using a Pfizer hardness tester.

2. Weight variation test

Twenty tablets were selected at random, weighed, and the average weight was calculated. Not more than two of the individual weights should deviate from the average weight by more than 7.5%.

3. Friability test

For each formulation, a pre-weighed tablet sample (10 tablets) was placed in a friability (Electrolab, Mumbai, India), which is then operated for 100 revolutions. The tablets were de-dusted and reweighed. Compressed tablets that lose not more than 1% of their weight are considered acceptable.

4. Assay

Twenty tablets were weighed and powdered using glass mortar pestle. The quantity of powder equivalent to 40 mg of febuxostat was accurately weighed and transferred into a 100 ml volumetric flask. Methanol was added up to 100 ml and shaken well. The solution was filtered through a 0.45 μ membrane filter. 1 ml of the above solution was transferred into a 100 ml volumetric flask to make up the final volume up to 100 ml using methanol. The absorbance of the resulting solution was measured at a λ_{max} of 315 nm using a UV-Visible spectrophotometer (Shimadzu 1800, Kyoto, Japan). The amount of the febuxostat was calculated by using the equation obtained from the calibration curve.

5. In-Vitro Dissolution study

In vitro drug release study of prepared batches (n=3) was performed using USP (United States Pharmacopoeia) apparatus II (TDT-08T; Electrolab, India) fitted with a paddle (75 rpm) at 37 \pm 0.5°C. In acid stage 750 ml of 0.1M HCL was used as dissolution media. The percentage drug release was calculated up to 2 hrs (Sampling time 0 hr, 1 hr, and 2 hr).

In Buffer stage 0.2 M solution of trisodium phosphate dodecahydrate (Previously warmed up to 36.5°C to 37.5°C, 250 ml) was added to the dissolution basket. To adjust the pH of 6.8 ± 0.05 , add 2M hydrochloric acid or 2M sodium hydroxide (if necessary). The sampling was done at the time interval of 4 hr, 6 hr, 8 hr, and 12 hr. At predetermined time intervals, 5 ml samples were withdrawn, filtered through a 0.45 μ membrane filter, and analyzed at the respective wavelength (0.1M HCL= 284 nm and buffer stage = 315 nm) using a UV-Visible double beam spectrophotometer (Shimadzu 1800, Kyoto, Japan). Cumulative percentage drug release was calculated using an equation obtained from a calibration curve.

Results and discussion

The powder blends were prepared by mixing all ingredients in a polythene bag. The prepared powder blend of different batches was evaluated for their angle of repose, bulk density, tapped density, compressibility index, and Hausner's ratio⁽¹⁷⁾. All results were within acceptance criteria. The post-compression tests were Hardness, friability, and weight variation, they were also found to be satisfactory. The in vitro drug release data for all batches were calculated as shown in table 3.

Table 3. Results of optimization batches (FSRT 1- FSRT 20)

Batch-Code	Independent Factors			Dependent Factors				
	Con. of Kollidon SR (%)	Con. of Hydrophilic polymer (%)	Type of hydrophilic polymer	% CDR				
				2 hr	4 hr	6 hr	8 hr	12 hr
	X1	X2	X3	Y ₁	Y ₂	Y ₃	Y ₄	Y ₅
FSRT1	25	10	HPMC-K4M	36.08	57.30	89.13	99.49	99.69
FSRT2	25	10	HPC	21.90	40.16	67.54	99.98	100.21
FSRT3	40	0	HPC	2.98	8.37	18.22	27.41	37.91
FSRT4	32.5	10	HPMC-K4M	26.72	42.44	66.02	98.81	101.76
FSRT5	40	5	HPMC-K4M	9.51	17.21	29.72	47.81	65.2
FSRT6	32.5	10	HPC	17.11	31.37	52.76	84.85	99.23
FSRT7	32.5	0	HPC	2.2	8.8	19.6	29.7	41.91
FSRT8	40	10	HPMC-K4M	20.39	32.4	50.51	77.4	101.92
FSRT9	32.5	5	HPC	7.13	17.32	32.65	55.59	78.54
FSRT10	25	5	HPC	8.57	20.81	39.17	66.71	94.25
FSRT11	40	5	HPC	5.96	14.42	27.2	46.33	65.46
FSRT12	40	10	HPC	13.81	25.30	42.55	68.43	94.30
FSRT13	32.5	5	HPC	6.71	16.29	30.68	52.25	73.83
FSRT14	32.5	0	HPMC-K4M	6.11	13.25	26.46	46.8	54.02
FSRT15	25	0	HPMC-K4M	7.5	16.54	33.02	58.6	67.5
FSRT16	32.5	5	HPMC-K4M	12.29	22.53	37.90	60.95	83.99
FSRT17	40	0	HPMC-K4M	5.18	11.32	22.03	38.81	44.87
FSRT18	25	5	HPMC-K4M	16.47	30.20	50.79	81.68	100.02
FSRT19	25	0	HPC	2.60	10.38	23.36	35.05	49.32
FSRT20	32.5	5	HPMC-K4M	12.67	23.23	39.07	62.83	86.59

FSD24: Febuxostat Solid Dispersion containing batch no.24; HPC: Hydroxypropylcellulose; HPMCK4M; Hydroxypropyl methylcellulose K4M
 Total weight of each Tablet is 250 mg.120 mg of Solid dispersion (FSD24, Drug to polymer ratio 1:2) equivalent to 40 mg of Febuxostat added in each batch.

The graphical representation of comparative % drug release of all batches is shown in figure 1.

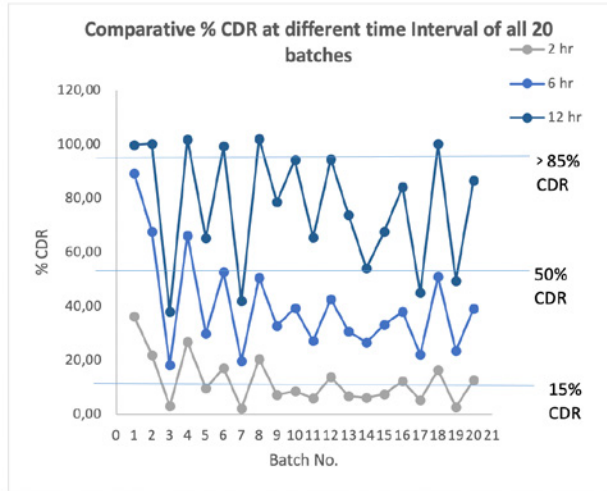


Figure 1. Comparative % Controlled drug release at different time Interval of all 20 batches (CDR: Controlled Drug Release)

The 3² full factorial design (X₁: concentration of sustained-release polymer; Kollidon SR, X₂: Concentration of hydrophilic polymer) with additional one categorical factor (X₃: Type of hydrophilic polymer; HPMC K4M or HPC) was constructed using Design expert® demo version 11 software (Stat-ease, MN, US). The 20 batches (18 design point batches with additional 2 replication of centre point for lack of fit test) (FSRT 1- FSRT 20) containing different compositions was suggested by the software. The design output with the level of actual factors and results for all responses are shown in table 3. Additionally, some measures of the influence on the response of single/individual components and in combination with other components were measured. The standard form of the quadratic equation was:

$$\text{Quadratic: } y = \sum_{i=1}^q b_i x_i + \sum_{i < j}^q b_{ij} x_i x_{ij}$$

(1)

Where Y represents the response variable of the process. B_i represents the coefficients of the factor's response to the pure blend X_i=1 and X_j=0 when j≠i. The portion Σi=1β_ix_i is called a linear blending portion. When there is curvature arising from nonlinear blending between component pairs, the parameters β_{ij} represent either synergistic or antagonistic blending. Therapeutic values of the regression coefficients were determined to evaluate the significance of the factors on the responses. ANOVA was also applied to determine the significance of the model.

Model fitting and regression analysis

The experiments were performed in random order and it was observed that in all cases there exists a reasonable impact of independent variables. The results were fitted to different models and the residual errors were estimated to examine the goodness of fit for each model. The software suggests that

the best-fitted model was quadratic for Y_1 to Y_5 . The model summary statistics are given in table 4. The regression coefficients for each of the responses were shown in table 5.

Table 4. Model summary statistics and Model selection

Responses	Models	SD	R ²	Adjusted R ²	Predicted R ²	PRESS	Observation
Y_1 : % CDR 2hr	Linear	3.37	0.88	0.855	0.791	310.72	
	2FI	2.37	0.95	0.928	0.858	211.80	
	Quadratic	0.84	0.99	0.991	0.974	38.20	Suggested
	Cubic	0.32	1.00	0.999	0.992	12.38	Aliased
Y_2 : % CDR 4hr	Linear	4.510	0.895	0.875	0.819	560.54	
	2FI	3.050	0.961	0.943	0.884	360.02	
	Quadratic	1.213	0.995	0.991	0.975	79.09	Suggested
	Cubic	0.454	1.000	0.999	0.996	11.61	Aliased
Y_3 : % CDR 6hr	Linear	6.429	0.896	0.877	0.822	1133.54	
	2FI	4.551	0.958	0.938	0.876	789.56	
	Quadratic	1.831	0.994	0.990	0.975	159.84	Suggested
	Cubic	0.755	0.999	0.998	0.996	26.74	Aliased
Y_4 : % CDR 8hr	Linear	5.663	0.947	0.937	0.913	843.68	
	2FI	5.057	0.966	0.950	0.906	911.56	
	Quadratic	4.620	0.976	0.958	0.896	1013.16	Suggested
	Cubic	3.657	0.992	0.974	0.814	1809.29	Aliased
Y_5 : % CDR 12hr	Linear	7.186	0.913	0.897	0.858	1353.47	
	2FI	7.020	0.933	0.902	0.805	1851.68	
	Quadratic	6.260	0.955	0.922	0.809	1818.97	Suggested
	Cubic	2.321	0.997	0.989	0.960	380.68	Aliased

Model was selected based on Low PRESS value, Low SD, Highest R². Software have also suggested Aliased models too, which was omitted from selection criteria. CDR: Controlled Drug Release

Table 5. Regression analysis for Factorial design

Modelterm ▶	Model	Intercept	Maineffectterms				Twofactors Interactionterms			Square effect- Terms	
		X ₁	X ₂	X ₃	X ₁ X ₂	X ₁ X ₃	X ₂ X ₃	X ₁ ²	X ₂ ²		
Y ₁ : % CDR 2hr	FM	9.60	-2.94	9.12	3.20	-2.73	-1.22	1.61	0.62	3.53	
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0004	< 0.0001	0.1357	< 0.0001	
Y ₂ : % CDR 4hr	RM	9.91	-2.94	9.12	3.20	-2.73	-1.22	1.61	-	3.63	
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0006	0.0003	0.0435	< 0.0001	
Y ₃ : % CDR 6hr	FM	19.72	-5.53	13.36	3.66	-4.07	-1.65	1.81	1.07	4.37	
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0009	0.0046	0.0469	< 0.0001	
Y ₄ : % CDR 8hr	FM	34.95	-9.40	18.82	4.55	-5.94	-2.38	1.87	1.90	6.39	
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.0070	0.334	0.091	0.968	
Y ₄ : % CDR 8hr	RM	59.23	-11.28	24.38	5.34	-3.28	-1.35	-2.47	0.09	4.49	
	p-value	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	< 0.0001	0.070	0.334	0.091	0.968	0.059	
Y ₅ : % CDR 12hr	FM	59.27	-11.28	24.38	5.34	-3.28	-	-2.47	-	4.51	
	p-value	< 0.0001	0.001	< 0.0001	0.028	0.114	0.683	0.229	0.907	0.042	
Y ₅ : % CDR 12hr	RM	80.81	-8.44	25.13	3.53	3.80	-0.76	-2.30	0.35	-6.66	
	p-value	< 0.0001	0.001	< 0.0001	0.028	0.114	0.683	0.229	0.907	0.042	
	RM	80.99	-8.44	25.13	3.53	3.795	-	-	-	-6.598	

FM; Full model; RM: Reduced model
 Term with p-value greater than 0.05 was omitted from full model
 As per software suggestion, some insignificant terms were kept as it is required to maintain the hierarchy of model.

A positive value denotes an effect that favours the optimization, while a negative value indicates an inverse relationship between the factor and the response. The polynomial equation of the full model generated for each response is given below.

$$Y1 = 9.60C - 2.94X_1 + 9.12X_2 + 3.20X_3 - 2.73X_1X_2 - 1.22X_1X_3 + 1.61X_2X_3 + 0.62X_1^2 + 3.53X_2^2 \dots\dots\dots(2)$$

$$Y2 = 19.72C - 5.53X_1 + 13.36X_2 + 3.66X_3 - 4.07X_1X_2 - 1.65X_1X_3 + 1.81X_2X_3 + 1.07X_1^2 + 4.37X_2^2 \dots\dots\dots(3)$$

$$Y3 = 34.95C - 9.40X_1 + 18.82X_2 + 4.55X_3 - 5.94X_1X_2 - 2.38X_1X_3 + 1.87X_2X_3 + 1.90X_1^2 + 6.39X_2^2 \dots\dots\dots(4)$$

$$Y4 = 59.23C - 11.28X_1 + 24.38X_2 + 5.34X_3 - 3.28X_1X_2 - 1.35X_1X_3 + 2.47X_2X_3 + 0.09X_1^2 + 4.49X_2^2 \dots\dots\dots(5)$$

$$Y5 = 80.81C - 8.44X_1 + 25.13X_2 + 3.53X_3 + 3.80X_1X_2 - 0.76X_1X_3 - 2.30X_2X_3 + 0.35X_1^2 - 6.66X_2^2 \dots\dots\dots(6)$$

The polynomial equation generated from the experimental design was validated by ANOVA and F statistics. ANOVA result and lack of fit tests of the models for all responses are shown in table 6.

Table 6. Model Testing Summary

	Source	SS	df	MS	F Value	p-value	R ²	Adj R ²	Pred R ²	F- Statistics
Y1: % CDR 2hr										
Regression	FM	1480.32	8.00	185.04	264.55	<0.0001	0.995	0.991	0.974	F _{Cal} = 2.303 F _{Tab} = 4.844 DF = (1, 11) α = 0.05
	RM	1478.51	7.00	211.22	266.62	<0.0001	0.994	0.990	0.974	
Residual	FM	7.69	11	0.70						
	RM	9.51	12	0.79						
	LackofFit	9.35	10	0.93	11.65	0.082				
	<i>Pure Error</i>	0.16	2	0.08						
Y2: % CDR 4hr										
Regression	FM	3085.885	8	385.74	262.26	<0.0001	0.995	0.991	0.975	No need- mod- elreduc- tion
Residual	FM	16.179	11	1.471						
	LackofFit	15.404	9	1.712	4.4142	0.19830				
	<i>Pure Error</i>	0.775	2	0.388						
Y3: % CDR 6hr										
Regression	FM	6347.21	8	793.40	236.73	<0.0001	0.994	0.990	0.975	No need- mod- elreduc- tion
Residual	FM	36.87	11	3.352						
	LackofFit	34.242	9	3.80	2.90	0.283				
	<i>Pure Error</i>	2.625	2	1.31						
Y4: % CDR 8hr										
Regression	FM	9509.56	8	1188.70	55.69	<0.0001	0.976	0.958	0.896	F _{Cal} = 0.512 F _{Tab} = 3.982 DF = (2,11) α = 0.05
	RM	9487.71	6	1581.29	80.10	<0.0001	0.974	0.962	0.930	
Residual	FM	234.777	11	21.343						
	RM	256.628	13	19.741						
	LackofFit	249.283	11	22.662	6.17	0.148				
	<i>Pure Error</i>	7.345	2	3.673						
Y5: % CDR 12hr										

	Source	SS	df	MS	F Value	p-value	R ²	Adj R ²	Pred R ²	F- Statistics
Regression	FM	9079.32	8	1134.92	28.96	<0.0001	0.955	0.922	0.809	F _{Cal} = 0.604 F _{Tab} = 3.587 DF = (3,11) α = 0.05
	RM	9008.27	5	1801.65	50.23	<0.0001	0.947	0.928	0.879	
Residual	FM	431.06	11	39.19						
	RM	502.11	14	35.865						
	LackofFit	487.639	12	40.64	5.62	0.161				
	Pure Error	14.472	2	7.24						

SS: sum of squares; df: Degree of freedom; MS: mean of squares; F: Fischer's ratio; R²: Regression coefficient; FM: Full model; RM: Reduced model; F_{Tab}: Table value of F; F_{Cal}: calculated value of F. Details of calculations are shown by Mendenhall-Wand-Sincich. If F_{Tab} is greater than the F_{Cal} that indicates the reduced term does not contribute significantly to the prediction of responses and therefore can be omitted from the full model and reduced model can be used for optimization prediction.

It has indicated significant effects of the independent factors (P > F) on response Y₁ to Y₅. The larger F-value recommends that the data fit to the model were significant and leads to a good correlation with a high R² value. For all responses, adjusted and predicted R² values were in reasonable agreement, demonstrating the mathematical model describes the data adequately. However, certain model terms for Y₁, Y₄, and Y₅ having P > 0.05 require a model reduction to improve the model. Removal of this insignificant term improved the model for Y₁, Y₄, and Y₅ responses. The polynomial equation of the reduced model was generated for each response as given below.

$$Y_1 = 9.91C - 2.94X_1 + 9.12X_2 + 3.20X_3 - 2.73X_1X_2 - 1.22X_1X_3 + 1.61X_2X_3 + 3.53X_2^2 \dots\dots\dots(7)$$

$$Y_2 = 19.72C - 5.53X_1 + 13.36X_2 + 3.66X_3 - 4.07X_1X_2 - 1.65X_1X_3 + 1.81X_2X_3 + 1.07X_1^2 + 4.37X_2^2 \dots\dots\dots(8)$$

$$Y_3 = 34.95C - 9.40X_1 + 18.82X_2 + 4.55X_3 - 5.94X_1X_2 - 2.38X_1X_3 + 1.87X_2X_3 + 1.90X_1^2 + 6.39X_2^2 \dots\dots\dots(9)$$

$$Y_4 = 59.27C - 11.28X_1 + 24.38X_2 + 5.34X_3 - 3.28X_1X_2 - 2.47X_2X_3 + 4.51X_2^2 \dots\dots\dots(10)$$

$$Y_5 = 80.99C - 8.44X_1 + 25.13X_2 + 3.53X_3 + 3.80X_1X_2 - 6.66X_2^2 \dots\dots\dots(11)$$

The F statistics was used to test the generated reduced model, shows that the F_{Tab} was greater than the F_{Cal} for all the responses indicating for the reduced term which does not contribute significantly to the prediction of responses and therefore can be omitted from the full model (Table 6). An insignificant lack of fit for all responses also implies that the models were adequate for the prediction with the range of experimental variables.

Direct interpretation of reduced polynomial equations may lead to errors since interaction and polynomial terms are also significant. Therefore, contour and response surface plots were drawn. Nonlinear relationship is visible in all contour and 3D surface plots (Figure 2).

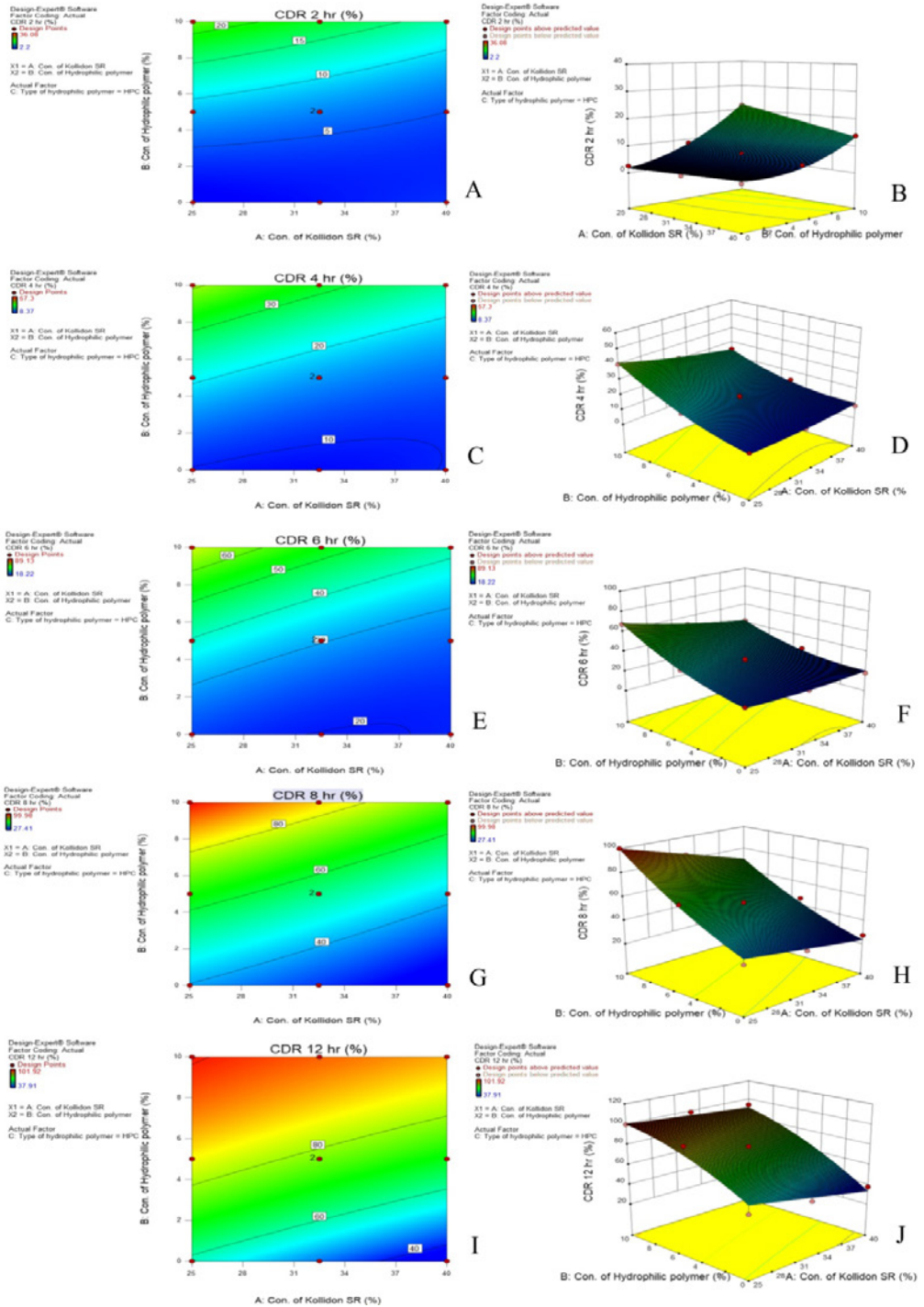


Figure 2. Contour Plots and 3D surface plots for Responses [For Y1 (A, B), Y2 (C, D), Y3 (E, F), Y4 (G, H) and Y5 (I, J)]

Design space can be identified based on the highest and the lowest range of variables set by the user. These plots help to constitute desired responses and formulation compositions. In the two-dimensional view of the contour plots, constant responses are connected to construct the contour line. On the other hand, a 3D view of the surface plot may serve a clearer picture of the response surface. After generating the reduced model polynomial equations to relate the dependent and independent variables, the formulation was optimized using all five responses. The formulation was optimized based on the constraints set on the independent variable as shown in table 7.

Table 7. Target responses for selection of optimum formulation

Response Variables	Range	Target	TI Low	TI High
Y1: % CDR 2hr	10-20	15	13.24	17.79
Y2: % CDR 4hr	21-30	25	22.95	29.25
Y3: % CDR 6hr	31-50	40	37.11	46.61
Y4: % CDR 8hr	51-75	62.5	63.54	71.34
Y5: % CDR 12hr	NLT 85	>85	86.18	96.1

CDR: Controlled Drug Release ;TI: Tolerance interval

The optimized composition of febusostat sustained-release tablet [FSRT-OB; Concentration of Kollidon SR (X_1) = 38.50 %w/w, Concentration of hydrophilic polymer (X_2) = 7.72 %w/w, Type of hydrophilic polymer (X_3) = HPMC K4M] was used for formulation development and it was evaluated for physical and chemical characteristics⁽¹⁸⁾. The composition of optimized batch (FSRT-OB) is shown in table 8. Checkpoint validation results suggest that there was reasonable agreement between predicted and experimental (percentage bias < 10%) in all responses. So, the model can be said to be valid for the given factorial design⁽¹⁹⁾. The optimized powder blend was prepared by mixing all ingredients in a polythene bag. The prepared powder blend of optimized batch (FSRT-OB) was compressed using direct compression method and evaluated for physical and chemical characteristics (Angle of repose, Compressibility index, Hausner's ratio, Hardness Friability, Weight variation, and Assay)⁽²⁰⁾. All results were within acceptance criteria.

Table 8. Composition for optimized batch (FSRT-OB)

Ingredients	Qty	Qty/Tab
Febuxostat solid dispersion (FSD24) equivalent to 40mg of febusostat	120 mg	120
Avicel PH 102	QS	11.95
Kollidon SR (X_1)	38.50 %w/w	96.25
HPMC K4M (X_2, X_3)	7.72%w/w	19.3
Silicon dioxide	0.5 %w/w	1.25
Magnesium stearate	0.5%w/w	1.25
Total Weight each Tablet	250 mg	
Desirability	1	

HPMC K4M; Hydroxypropyl methylcellulose K4M

Conclusion

The successful improvement in the rate of dissolution of febusostat was obtained by preparing amorphous solid dispersion with Kollidon SR (38.50%w/w) and HPMC K4M (7.72%) using the spray drying technique. In all the prepared batches, it was clear that the solubility of the drug was sustained in the case of sustained-release tablets prepared with HPMC K4M as compared to HPC. Product properties including solubility, dissolution rate, and amorphous characteristics were improved by applying full

factorial design and results showed good agreement with the prediction of the models. From the evaluation parameters of all batches, it can be concluded that the Kollidon SR provided a sustained release to the tablets. It can be concluded that the optimization provides help in selecting the appropriate number of dependent variables to achieve the required goal.

References

1. Bisht M, Bist SS. Febuxostat: a novel agent for management of hyperuricemia in gout. *Indian J Pharm Sci.* 2011;73(6):597-600. doi:10.4103/0250-474X.100231.
2. Paradkar A, Ambike AA, Jadhav BK, Mahadik KR. Characterization of curcumin-PVP solid dispersion obtained by spray drying. *Int J Pharm.* 2004;271(1-2):281-6. doi:10.1016/j.ijpharm.2003.11.014.
3. Chiou WL, Riegelman S. Pharmaceutical applications of solid dispersion systems. *J Pharm Sci.* 1971;60(9):1281-302. doi:10.1002/jps.2600600902.
4. Shah JC, Chen JR, Chow D. Preformulation study of etoposide: II. Increased solubility and dissolution rate by solid-solid dispersions. *Int J Pharm.* 1995;113(1):103-11.
5. Sastry SV, Nyshadham JR, Fix JA. Recent technological advances in oral drug delivery - a review. *Pharm Sci Technol Today.* 2000;3(4):138-45. doi:10.1016/s1461-5347(00)00247-9.
6. Habib W, Khankari R, Hontz J. Fast-dissolve drug delivery systems. *Crit Rev Ther Drug Carrier Syst.* 2000;17(1):61-72. doi:10.1615/CritRevTherDrugCarrierSyst.v17.i1.20.
7. Dass R, Jaiswal S, Gupta G. Formulation and evaluation of febuxostat fast disintegrating tablet. *Indo american journal of pharmaceutical research.* 2014;4:2928-36.
8. Eriksson L. Design of experiments: principles and applications. MKS Umetrics AB; 2008.
9. Ahuja BK, Jena SK, Paidi SK, Bagri S, Suresh S. Formulation, optimization and in vitro–in vivo evaluation of febuxostat nanosuspension. *Int J Pharm.* 2015;478(2):540-52. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.12.003.
10. Saag KG, Becker MA, Whelton A, Hunt B, Castillo M, Kisfalvi K et al. Efficacy and Safety of Febuxostat Extended and Immediate Release in Patients With Gout and Renal Impairment: A Phase III Placebo Controlled Study. *Arthritis Rheum.* 2018;71(1):143-53. doi:10.1002/art.40685.
11. Song SH, Chae BR, Sohn SI, Yeom DW, Son HY, Kim JH et al. Formulation of controlled-release pelubiprofen tablet using Kollidon((R)) SR. *Int J Pharm.* 2016;511(2):864-75. doi:10.1016/j.ijpharm.2016.07.074.
12. Jung JY, Yoo SD, Lee SH, Kim KH, Yoon DS, Lee KH. Enhanced solubility and dissolution rate of itraconazole by a solid dispersion technique. *Int J Pharm.* 1999;187(2):209-18. doi:10.1016/s0378-5173(99)00191-x.
13. Sahoo J, Murthy PN, Biswal S, Manik. Formulation of sustained-release dosage form of verapamil hydrochloride by solid dispersion technique using Eudragit RLPO or Kollidon SR. *AAPS PharmSciTech.* 2009;10(1):27-33. doi:10.1208/s12249-008-9175-0.
14. Shamma RN, Basha M. Soluplus®: a novel polymeric solubilizer for optimization of carvedilol solid dispersions: formulation design and effect of method of preparation. *Powder Tech.* 2013;237:406-14.
15. Siepmann J, Peppas NA. Modeling of drug release from delivery systems based on hydroxypropyl methylcellulose (HPMC). *Adv DrugDeliv Rev.* 2001;48(2-3):139-57. doi:10.1016/s0169-409x(01)00112-0.
16. Sahoo J, Murthy PN, Biswal S, Sahoo SK, Mahapatra AK. Comparative study of propranolol hydrochloride release from matrix tablets with KollidonSR or hydroxy propyl methyl cellulose. *AAPS PharmSciTech.* 2008;9(2):577-82. doi:10.1208/s12249-008-9092-2.
17. Shah N, Sandhu H, Phuapradit W, Pinal R, Iyer R, Albano A et al. Development of novel microprecipitated bulk powder (MBP) technology for manufacturing stable amorphous formulations of poorly soluble drugs. *Int J Pharm.* 2012;438(1-2):53-60. doi:10.1016/j.ijpharm.2012.08.031.

- 18.** Song Y, Wang L, Yang P, Wenslow RM, Jr., Tan B, Zhang H et al. Physicochemical characterization of felodipine-kollidon VA64 amorphous solid dispersions prepared by hot-melt extrusion. *J Pharm Sci.* 2013;102(6):1915-23. doi:10.1002/jps.23538.
- 19.** Six K, Verreck G, Peeters J, Brewster M, Van Den Mooter G. Increased physical stability and improved dissolution properties of itraconazole, a class II drug, by solid dispersions that combine fast- and slow-dissolving polymers. *J Pharm Sci.* 2004;93(1):124-31. doi:10.1002/jps.10522.
- 20.** Patel J, Dhingani A, Garala K, Raval M, Sheth N. Design and development of solid nanoparticulate dosage forms of telmisartan for bioavailability enhancement by integration of experimental design and principal component analysis. *Powder Technol.* 2014;258:331-43. doi:10.1016/j.powtec.2014.03.001.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v64i2.27401

Artículos originales

Antagonistic effect of mepyramine and tubocurarine on the histamine-mediated contraction of intestinal smooth muscle cells

Efecto antagónico de mepiramina y tubocurarina sobre la contracción del músculo liso intestinal mediado por histamina

André Salviatierra¹  0000-0002-0638-563X

¹Universidad Autónoma de Barcelona, España.

Correspondencia

Juan André Salviatierra Baldeón
4andree4@gmail.com

Recibido: 13.02.2023

Aceptado: 13.03.2023

Publicado: 20.03.2023

Financiación

Self-financed.

Conflicto de intereses

The author declares not to have any conflict of interest.

Resumen

Introducción: La histamina es un ligando endógeno que ejerce sus acciones biológicas uniéndose a 4 subtipos de receptores de histamina (HR), sus efectos en el tracto gastrointestinal son complejos siendo el efecto dominante la contracción de las células musculares.

Método: El objetivo de este estudio fue verificar el efecto antagonístico de la mepiramina (10^{-10}M – 10^{-7}M) y la tubocurarina (10^{-7}M – 10^{-4}M) en la acción contráctil de la histamina (10^{-11}M – 10^{-4}M) en el íleon de cobaya, para ello se utilizó el programa Virtual Organ Bath 16 V 2.8 que permitió cuantificar el cambio de fuerza (g) producido por la contracción del músculo liso en presencia de estas sustancias. Las curvas de concentración-respuesta se obtuvieron mediante el uso del programa gráfico GraphPad Prism®. La determinación del carácter competitivo del antagonista y el cálculo de la constante de afinidad se realizaron mediante el método de Schild.

Resultados: La mepiramina es un antagonista competitivo de la histamina (10^{-10}M a 10^{-7}M), convirtiéndola en un agente terapéutico potencial para el tratamiento del síndrome de intestino irritable. Por otro lado, no se encuentra que la tubocurarina sea un antagonista de los receptores de histamina.

Conclusiones: Los resultados obtenidos proporcionan evidencia acerca de que el efecto contráctil de la histamina, sobre el músculo liso de células intestinales aisladas en cobaya, es antagonizado competitivamente por la mepiramina. Además, mediante el cálculo del parámetro pK_b se encontró que este compuesto presenta mayor potencia que otros antihistamínicos.

Palabras clave: Mepiramina; tubocurarina; histamina; síndrome del intestino irritable.

Abstract

Introduction: Histamine is an endogenous ligand which exerts its biological actions by binding to 4 subtypes of histamine receptors (HR). Its effects on the gastrointestinal tract are complex being the dominant effect contraction of muscle cells.

Method: The aim of this study was to verify the antagonistic effect of mepyramine (10^{-10}M - 10^{-7}M) and tubocurarine (10^{-7}M - 10^{-4}M) in the contractile action of histamine (10^{-11}M - 10^{-4}M) in guinea pig ileum, for this purpose it was used the program Virtual Organ Bath 16 V 2.8, which allow quantify the change in strength(g) produced by smooth muscle contraction in the presence of these substances. Concentration-response curves were obtained through GraphPad Prism® graphic program. The determination of the competitive nature of the antagonist and the calculation of the affinity constant was performed through Schild method.

Results: Mepyramine is a competitive antagonist of histamine (10^{-10}M to 10^{-7}M), making it a potential therapeutic agent for the treatment of irritable bowel syndrome. On the other hand, it is not understood that tubocurarine is an antagonist of histamine receptors.

Conclusions: The results obtained provide evidence that the contractile effect of histamine on the smooth muscle of intestinal cells isolated from guinea pig is competitively antagonized by mepyramine. In addition, by calculating the pK_b parameter, it was found that this compound has greater potency than other antihistamines.

Keywords: Mepyramine; tubocurarine; histamine; irritable bowel syndrome.

Highlight

Histamine is emerging as an important mediator in irritable bowel syndrome, although the pathophysiological role of histamine is not entirely clear.

Using a virtual simulator, it was possible to determine the antagonistic effect of mepyramine on the contractile action of histamine. In addition, the pK_b parameter found was of higher potency compared to other antihistamines.

The use of agents targeting histamine receptor antagonists, such as mepyramine, it can be used as an option for the treatment of patients with irritable bowel syndrome, thus offering greater therapeutic options.

Introduction

Histamine is a short-time action endogenous amine⁽¹⁾ widely distributed in both neural and non-neural compartments including several tissues like skin, mucosa of the bronchial tree and the gastrointestinal tract, it is predominantly stored into mast cells and basophils^(2,3). Histamine exerts its biological actions by binding to 4 subtypes of histamine receptors (HR_s), which are named chronologically in order of their discovery: H₁R- H₄R^(1,4). These receptors belong to the G protein-coupled receptor superfamily and produce their functional response through different mechanisms, H₁ receptors function via Gq/G11-mediated activation of phospholipase C and Ca²⁺ mobilization, while H₂ receptors are positively coupled to adenylate cyclase via G_s, leading to the formation of cAMP. Finally, the signal transduction pathway used by the H₃ receptor and H₄ receptors appears to be dependent on G_i and G_o proteins and producing the inhibition of adenylate cyclase, calcium mobilization from intracellular stores and stimulation of MAP kinase in both heterologous expression systems and native immune cells⁽⁵⁾.

The effects of histamine in the gastrointestinal tract are complex and can be neurally- mediated or direct effects⁽⁴⁾. Different receptor subtypes are involved: H₁ receptors mediating permeability, contraction and motility of smooth muscle cells^(1,4), as well as vascular dilatation and modulation of visceral pain⁽¹⁾, H₂ receptors mediate both muscle relaxation and neurally-induced contraction, H₃ receptors inhibit transmitter release from different types of neurons⁽⁴⁾, and H₄ receptors impact on gastrointestinal contractility and motility and modulation of visceral pain⁽¹⁾. However, the dominant effect of histamine is contraction, which masks the other effects⁽⁴⁾.

Irritable bowel syndrome (IBS) is a functional, multifactorial disease characterized by exacerbated gastrointestinal motor reflexes responses⁽⁶⁾. The typical symptoms are abdominal pain and change in bowel habits. Bloating, tenesmus, bowel urgency, and abdominal distension can also occur⁽¹⁾.

Histamine is emerging as an important mediator in IBS. Although the pathophysiological role of histamine in IBS is not entirely clear, it has been associated with symptom severity in IBS^(1,7). Different studies indicated that mucosal biopsy supernatants from patients with IBS contained higher levels of histamine compared to biopsy supernatants from healthy volunteers⁽⁷⁾. Moreover, the evidence indicates that overproduction of histamine may be responsible for diarrhea caused by increased neuronal secretomotor function⁽¹⁾. In the same way activation of H₁ receptors in the intestinal smooth muscle is associated with constriction which results in intestinal cramps and diarrhea⁽⁸⁾.

The use of HR antagonists is emerging as a potential therapeutic option in patients with IBS. A recent study showed that blocking H₁R with ebastine, a second generation H₁R antagonist, attenuates the visceral hypersensitivity and may ameliorate other IBS symptoms could be improved. In addition, the H₁R antagonist ketotifen has been shown to reduce some IBS symptoms^(1,7).

The aim of this study was to verify the antagonistic effect of mepyramine, an H₁R antagonist⁽⁴⁾ and tubocurarine, a muscle relaxant that blocks nerve impulses⁽⁹⁾, in the contractile action of histamine in a guinea pig ileum, to identify a potential therapeutic agent to treat of IBS. For this purpose, the simulation program Virtual Organ Bath 16 V 2.8 was used due to its simplicity and versatility to quantify the change in strength (g) by the contraction of the smooth muscle in a quick way in response to the application of a variety of agonist and antagonists. To define the competitive nature of the antagonist and calculation of the affinity constant, the Schild method was used.

Methods

This study used the program “Organ Bath Simulation 16 V 2.8” as a virtual platform to simulate the contraction in the smooth muscle of the guinea pig ileum. The change of force (g) produced by the relaxation and or contraction was quantified in direct relation to the addition of histamine in the presence and absence of mepyramine and tubocurarine in a Krebs-Henseleit solution (10 ml) (Figure 1).

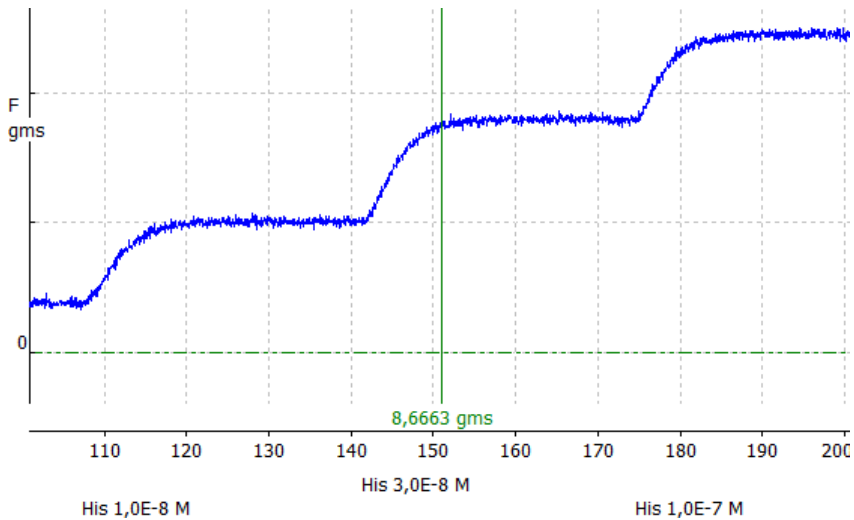


Figure 1. Experimental procedure used to measure contraction force(g) using the program Organ Bath Simulation 16 V 2.8

Note: X axis: Accumulative concentrations of histamine. Y axis: Contraction force (g) on the smooth muscle of the guinea pig ileum. The plateau in the curve represents the maximum response of the histamine at this concentration.

The contractile effect of histamine was determined in an accumulative manner by increasing the concentration of histamine in 0.5 log units slots (10^{-11} to 10^{-4}), obtaining the control curve. Intermediate concentrations were used in order to appreciate in a better way the contractile effect of histamine after each addition; the process was performed in triplicate in order to standardize the data.

The antagonistic effect of the selected substances was determined adding increasing concentrations of mepyramine (Final concentration: 10^{-10} M to 10^{-7} M) and tubocurarine (Final concentration: 10^{-7} M to 10^{-4} M) to the solution of the organ bath, in separated test. The solution of the organ bath was pre-incubated with a definite concentration of the antagonist and the contractile effect of histamine was determined in accumulative manner as previously described. The process was performed in triplicate for each concentration of both antagonists.

An exhaustive manual identification of the maximum contraction obtained for each of the added concentrations of histamine was performed. The values obtained were recorded in the Excel 2017 calculation program.

Concentration-response curves of the contractile effects of histamine on smooth muscle of the guinea pig ileum in the absence and presence of two possible antagonists were obtained. The contractile force data were exported to the GraphPad Prism® graphic program in order to obtain the concentration-response curves through the non-linear regression model indicated below.

In addition, pharmacodynamic parameters (EC50, Emax, Hill slope) were extracted from the program, as well as information of statistical relevance for the analysis and understanding of the data.

Statistical analysis:

Data are expressed as mean \pm SD. Student's t- test for unpaired data was used to determine the statistical significance of the difference between groups through the comparison of the values Emax and EC50. $P < 0.05$ was considered to be significant. Determination of the antagonist competitive nature and calculation of the affinity constant (pK_b) was performed. Mepyramine and tubocurarine compet-

itiveness analysis was performed through the Schild method using Excel 2017. The linear regression of the data was made to determine the competitive nature of the antagonist (Slope) and the affinity constant (pK_b) (Extrapolating the line on a Schild plot to zero on the y-axis).

Results

Effect of histamine in the presence of antagonists on the contraction of the smooth muscle of the guinea pig ileum.

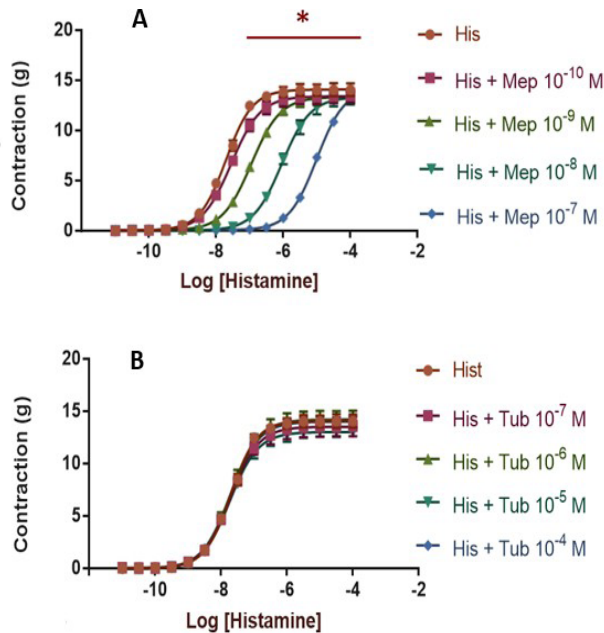


Figure 2. Concentration response curves of contractile effect of histamine in a slice from the ileum region of a guinea pig in presence of Mepyramine (A) and Tubocurarine (B). Each curve represents a single experiment performed in triplicate and points represent means with SEM shown by vertical bars. * $P < 0.05$ EC50 (Student's unpaired t-test).

The concentration-response curves obtained with each of the antagonist concentrations are shown in Figure 2. As seen in the control curve, histamine (10^{-11} M to 10^{-4} M) causes contraction of the smooth muscle of the guinea pig ileum with an EMax of 14.09 ± 0.20 and a pEC_{50} of 7.007 ± 0.042 . The Hill Slope was calculated as 1.096 ± 0.94 . The estimated quadratic function for the contractile effect of histamine in the absence of an antagonist was defined as:

The contractile effect of histamine was antagonized by mepyramine to the concentrations 10^{-10} M- 10^{-7} M producing a statistically significant increase in pEC_{50} ($P < 0.05$) at the studied concentrations. A statistically significant decrease in EMax was also evidenced (Table 1) for concentrations ranging from 10^{-10} M to 10^{-8} M.

Table 1. Parameters of the concentration-response curves of histamine in the presence of mepyramine.

	His	His + Mep ¹⁰ M	His + Mep ⁹ M	His + Mep ⁸ M	His + Mep ⁷ M
pEC50	7.707±0.042	7.547±0.051	6.95±0.038	6.044±0.044	5.007±0.026
Value P pEC50	-	0.0010*	< 0.0001*	< 0.0001*	< 0.0001*
EMax	14.09±0.20	13.41±0.22	13.35±0.20	13.34±0.29	14.22±0.31
Value P EMax	-	0.0015*	0.0008*	0.0020*	0.2698
Hill Slope	1.096±0.094	1.003±0.0966	1.007±0.081	1.021±0.097	1.044±0.0451
R square	0.9966	0.9956	0.9975	0.9964	0.9992

* P < 0.05 (Student's unpaired t-test). The R-Square value indicate the experimental points are coupled to the non-linear regression model obtained from GraphPad Prism®

On the other hand, the analysis of the contractile effect of histamine in the presence of tubocurarine (10⁻⁷M - 10⁻⁴M) indicates that there is no a significant change in muscle contraction in the presence of this substance. In the case of the pEC50 value, statistics were not found a significant variation (P > 0.05) in any of the concentrations used. In the case of EMAX, a statistically significant decrease for concentrations 10⁻⁷M and 10⁻⁵M was identified with respect to the curve control (Table 2).

Table 2. Parameters of the concentration-response curves of histamine in the presence of tubocurarine

	His	His + Tub ⁻⁷ M	His + Tub ⁻⁶ M	His + Tub ⁻⁵ M	His + Tub ⁻⁴ M
pEC50	7.707±0.042	7.712±0.065	7.704±0.061	7.728±0.044	7.726±0.028
Value P pEC50	-	0.8310	0.8940	0.2909	0.2544
EMax	14.09±0.20	13.52±0.28	14.21±0.28	13.02±0.18	14.01±0.13
Value P EMax	-	0.0047*	0.2962	0.0002*	0.3021
Hill Slope	1.013±0.0547	1.003±0.0966	1.007±0.081	1.021±0.097	1.044±0.0451
R square	0.9966	0.9926	0.9934	0.9966	0.9987

* P < 0.05 (Student's unpaired t-test). The R-Square value indicate the experimental points are coupled to the non-linear regression model obtained from GraphPad Prism®

Determination of the competitive nature of the antagonist and calculation of the affinity constant (pK_b). Mepyramine was found to (10⁻¹⁰M- 10⁻⁷M) exert a competitive antagonism in histamine receptors in ileum region of a guinea pig (Slope= -1.01) (Figure 3). Moreover, it was found that the negative log of the concentration of mepyramine, which produced a 2-fold shift in the concentration- response curve for histamine (pA₂ value) was 9.78 (1.66x10⁻¹⁰M). The EC50 for histamine in this case was calculated as

$3.93 \times 10^{-8} \text{M}$. Finally, given that mepyramine is a competitive antagonist, the negative log of the molar concentration which at equilibrium would occupy 50% of the receptors in the absence of agonist (pK_B) was assumed to be equal to pA_2 value (pK_B 9.78).

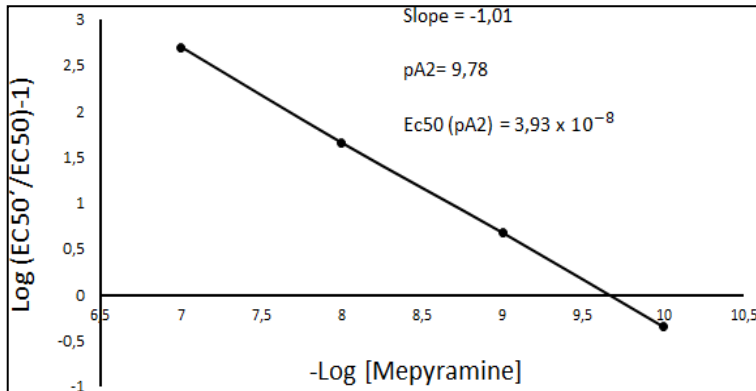


Figure 3. Schild plot for the histamine-mepyramine assay in a section cut from the ileum region of a guinea pig. Linear regression ($r^2=0.9998$) line has slope of -1.01 and $pA_2=pK_B = 9.18$.

Discussion

In the present work it was established through an organ bath simulation that histamine has direct effects on the contractility of the smooth muscle of the intestinal cells isolated from a guinea pig. The Hill slope 1.096 ± 0.94 indicates that there is not cooperativity binding of histamine with HRs.

The contractile effect was antagonized by the H1 antagonist mepyramine, which shows a significant decrease of EC50 ($P < 0.05$) along concentrations range ($10^{-10} \text{M} - 10^{-7} \text{M}$). The EC50 decrease implies a decrease of the histamine potency in the contractile effect on smooth muscle in presence of mepyramine. These results are in accordance with the results obtained by Bertaccini G. et al⁽⁴⁾, who found through in vitro assays that the contractile responses to histamine in longitudinal muscle cells of guinea pig ileum was competitively antagonized by mepyramine 10^{-8}M . Moreover, we found that the presence of the antagonist mepyramine produced a significant ($P < 0.05$) depression of the maximum response (E_{max}) to histamine from 10^{-10}M to 10^{-8}M which is also in accordance with the results obtained by Bertaccini G. et al⁽⁴⁾. In our study, it was found that higher concentrations do not produce depression of the maximum response to histamine, which could be explained for a possible antagonistic effect of mepyramine in the H_2R receptors (which mediate relaxation) at high concentrations. However, this information has not been supported by any other study.

From Schild method it was found that mepyramine ($10^{-10} \text{M} - 10^{-7} \text{M}$) presents a competitive antagonism by the histamine receptors in the ileum region of a guinea pig (Slope = -1.01). This result is supported by previous investigations performed in isolated intestinal smooth muscle cells⁽⁴⁾ and guinea-pig left atrial membranes⁽¹⁰⁾ where in vitro assays revealed that mepyramine is a competitive inhibitor of histamine in H_1R . Since mepyramine was found to be a competitive antagonist of HR, pK_B was assumed to be equal to pA_2 value = 9.78. This result is supported by previous investigation performed by Arunlakshana et. al.⁽¹¹⁾ who calculated the pA_2 value of the antagonist effect of histamine by mepyramine on the contractility of a guinea-pig ileum through the method of Schild, with a value of 9.46. Given that pA_2 value is a measure of the potency of an antagonist, the pA_2 value obtained in our study was compared with the pA_2 value reported for other HR antagonists (diphenhydramine: 8.02 and pethidine: 6.13)⁽¹¹⁾. Mepyramine presents higher potency than other antihistamines make it a possible potential antagonistic substance.

On the other hand, the contractile effect of histamine on smooth muscle contractility was not antagonized by tubocurarine. There was not a significant decrease of EC50 ($P > 0.05$) along the concentration range (10^{-4}M - 10^{-7}M). In the same way, it was not possible to perform Schild analysis for the antagonist effect of tubocurarine, due to the similarity EC50 values of histamine in presence and absence of tubocurarine. These results are explained considering that tubocurarine acts as a competitive inhibitor of the nicotinic acetylcholine receptor⁽⁹⁾. Moreover, according to the results obtained in this investigation it is possible to conclude that there is not any interaction between tubocurarine and HRs and the effect of histamine is not modified in any way in presence of tubocurarine.

From literature review, if the study had been done simulating the real conditions of the organism (in vivo studies), potentiation of the contractile effect of histamine could have been found considering that tubocurarine may release histamine by direct mast cell degranulation, which may result in potentiation of systemic effects of histamine⁽¹²⁾. This result allows to identify limitations associated with virtual simulations (as used in this research). However, through this method it is possible to identify potential therapeutic options to be able to continue in a next phase of experimentation through in vivo assays.

Due to that there is not congruence in the statistically significant differences found in the Emax at two of the concentrations studied (10^{-6}M and 10^{-4}M). These results were associated with experimental (human) errors presented during the data collection. In a future occasion human factors should be taken into consideration.

Conclusions

The present results provide evidence on the competitive antagonism of mepyramine (10^{-10}M to 10^{-7}M) on the contractile effect of histamine, in smooth muscle from a guinea pig. Moreover, through calculation of pK_b parameter, it was found that this compound presents higher potency than other antihistamines, and could be a potential therapeutic agent in IBS. Further research is needed to confirm the contribution and clinical significance of this results. Moreover, it will be necessary to continue performing studies in vivo to establish efficacy and safety of this competitive antagonist.

References

1. Fabisiak A, Włodarczyk J, Fabisiak N, Storr M, Fichna J. Targeting histamine receptors in irritable bowel syndrome: A critical appraisal. *Journal of Neurogastroenterology and Motility*. 2017; 23(3):341–8. Doi: 10.5056/jnm16203.
2. Goodman Louis. Goodman and Gilman's the pharmacological basis of therapeutics. New York: McGraw-Hill;1996.
3. Izzo A, Costa M, Mascolo N, Capasso F. The role of histamine H1, H2 and H3 receptors on enteric ascending synaptic transmission in the guinea pig ileum. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998;287(3):952-7. PMID: 9864278.
4. Bertaccini G, Morini G, Coruzzi G. Different mechanisms are responsible for the contractile effects of histaminergic compounds on isolated intestinal smooth muscle cells. *J Physiol Paris*. 1997;91(3-5):199-202. Doi: 10.1016/s0928-4257(97)89484-3.
5. Chazot P, Cowart M, Fukui H, Ganellin CR, Gutzmer R, Haas HL et al. Histamine receptors in the IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology Database. *IUPHAR/BPS Guide to Pharmacology CITE*. 2019; 2019(3). Doi: 10.2218/gtopdb/F33/2021.3.
6. Serna H, Porrás M, Vergara P. Mast cell stabilizer ketotifen [4-(1-methyl-4-piperidylidene)-4h-benzo[4,5]cyclohepta[1,2-b]thiophen-10(9h)-one fumarate] prevents mucosal mast cell hyperplasia and intestinal dysmotility in experimental *Trichinella spiralis* inflammation in the rat. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 2006; 319(3):1104–11. Doi: 10.1124/jpet.106.104620

- 7.** Smolinska S, Jutel M, Cramer R, O'Mahony L. Histamine and gut mucosal immune regulation. *Allergy*. 2014;69(3):273-81. Doi: 10.1111/all.12330.
- 8.** Harvey R, Champe P. *Pharmacology* (4^o ed.). Baltimore: Lippincott Williams y Wilkins; 2009.
- 9.** Aniszewski T. *Alkaloids: chemistry, biology, ecology, and applications*. Elsevier; 2015.
- 10.** Hattori Y, Endou M, Gando S, Kanno M. Identification and characterization of histamine H1- and H2-receptors in guinea-pig left atrial membranes by [3H]-mepyramine and [3H]-tiotidine binding. *Br J Pharmacol*. 1991;103(2):1573-9. Doi: 10.1111/j.1476-5381.1991.tb09829.x.
- 11.** Arunlakshana O, Schild H. Some quantitative uses of drug antagonists. *Br J Pharmacol*. 1993;14(1): 48-58. Doi:10.1111/j.1476-5381.1959.tb00928.x.
- 12.** Treuren B, Galletly D, Robinson B, Short T, Ure R. The influence of the H1 and H2 receptor antagonists, terfenadine and ranitidine on the hypotensive and gastric pH effects of the histamine releasing drugs, morphine and tubocurarine). *Anaesthesia*. 1993; 48(9):758-62. Doi:10.1111/j.1365-2044.1993.tb07584.x.

© BY-NC-SA 4.0


doi: 10.30827/ars.v64i2.27110

Artículos originales

Fragancias unisex para perfume y crema humectante

Unisex fragrances to perfum and moisturizing cream

Lianelys Nazario-Ladrón de Guevara¹  0000-0001-7739-937X

Mirna Fernández-Cervera²  0000-0001-6537-3367

¹Empresa Suchel Fragancia, La Habana, Cuba.

²Universidad de La Habana, Instituto de Farmacia y Alimentos, Departamento de Farmacia, La Habana, Cuba.

Correspondencia

Mirna Fernández-Cervera
mirnafc@ifal.uh.cu, mirnafc@gmail.com

Recibido: 12.01.2023

Aceptado: 16.03.2023

Publicado: 20.03.2023

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existen conflictos de intereses.

Resumen

Introducción: Las fragancias unisex pretenden borrar la frontera existente en los estereotipos de género, agradando a todos los olfatos, siendo usadas de día o de noche y compartidas por las parejas. El objetivo del trabajo fue desarrollar dos fragancias unisex para una crema humectante y un perfume.

Método: Se identificaron los componentes a incluir en las dos fragancias unisex. Se realizaron los controles de calidad y estudios de estabilidad de envejecimiento natural a las fragancias, así como a la crema y el perfume. También se evaluó la influencia de la luz solar en las fragancias. La evaluación sensorial de los productos perfumados se realizó a través de métodos afectivos, incluyendo pruebas de aceptación y pruebas escalares, participando jueces no entrenados, determinando el nivel de aceptación y agrado de los cosméticos desarrollados.

Resultados: Se desarrollaron dos fragancias con notas olfativas cítrica-maderable-floral, clasificándolas en la familia olfativa hespéride, subfamilia olfativa maderable. Los controles de calidad y estudios de estabilidad demostraron la calidad física y química de ambas fragancias durante 24 meses, así como de los cosméticos perfumados. Los niveles de agrado del olor y el perfume, de ambos cosméticos, fueron clasificados como “Me gusta”, mientras que los de la fijación fueron “Moderados”.

Conclusiones: Las fragancias unisex cumplieron con los criterios de calidad establecidos durante 24 meses, al igual que la crema y el perfume, conservando la nota olfativa inalterada. El grado de aceptación y calidad de los cosméticos estudiados, a través de métodos afectivos, demostraron la aceptación de ambos cosméticos.

Palabras clave: fragancia; estabilidad; unisex; evaluación sensorial.

Abstract

Introduction: Unisex fragrances aim to erase the existing border in gender stereotypes, pleasing all noses, being used day or night and shared by couples. The objective of the work was to develop two unisex fragrances for a moisturizing cream and a perfume.

Method: The components of each unisex fragrance were identified. Quality controls and stability studies of natural aging were carried out on the fragrances, the cream and the perfume. The influence of sunlight on the fragrance's stability was also evaluated. The sensory evaluation of the perfumed products was carried out through affective methods, including acceptance tests and scalar tests, which judge participants without alterations, determining the level of acceptance and liking of the developed cosmetics.

Results: Two fragrances with citrus-woody-floral olfactory notes were developed, classifying them in the hesperid olfactory and woody olfactory family and subfamily, respectively. Quality controls and stability studies demonstrated the physical and chemical quality of both fragrances and perfumed cosmetics for 24 months. The liking levels of the smell and the perfume, of both cosmetics, were classified as “I like”, while fixation was “Moderate”.

Conclusions: The unisex fragrances met the quality criteria established for 24 months, the same as the cream and the perfume, keeping the olfactory note unchanged. Through affective methods, the degree of acceptance and quality of the studied cosmetics demonstrated the approval of both cosmetics.

Keywords: fragrance; stability; unisex; acceptance tests

Puntos clave

En el proceso de formulación de cosméticos las fragancias constituyen un elemento clave en la aceptación de los consumidores. Son composiciones creativas únicas en su formulación, por lo que se consideran secretos industriales, lo que no permite conocer la composición exacta de sus creaciones.

El estudio evidencia el proceso de creación de dos fragancias unisex para formular un perfume y una crema humectante, respectivamente. Se evidencia la estabilidad de ambas fragancias, así como de los productos cosméticos elaborados.

Se proponen dos nuevos productos cosméticos con elevado nivel de agrado empleando fragancias unisex (cítrica-floral-maderable). Se diseñaron dos fragancias pertenecientes a la familia olfativa hespéride y a la subfamilia maderable, del agrado de los jueces encuestados y con adecuada estabilidad.

Introducción

El interés por la higiene, las fragancias y la cosmética es un hecho que el ser humano ha tenido a lo largo de la historia, siendo una realidad hoy en día⁽¹⁾.

El empleo de las fragancias es muy atractivo por la diversidad de cualidades olfativas que poseen. Son incorporadas en un sinnúmero de productos como perfumes, cremas, detergentes, jabones, pastas dentales, entre otros. Su empleo depende de las propiedades del medio en que serán empleadas, su solubilidad y estabilidad. La dosificación de la fragancia en el producto, así como el tipo de producto en el que será empleada, son aspectos fundamentales para el perfumista en el proceso de creación de la misma. Aspectos como el pH, uso de antioxidantes y envase son elementos fundamentales para el diseño de fragancias estables⁽²⁾.

Los perfumes son mezclas de sustancias odoríficas creadas que provocan una sensación agradable al olfato. Tras la aplicación de un perfume es posible reconocer las notas de las esencias que lo componen. La volatilidad de los materiales empleados en la perfumería difiere mucho, de ahí la existencia de tres grupos de notas: de fondo o básicas (más persistentes), medias (volatilidad media) y altas (más volátiles y efímeras)⁽³⁾.

Las notas altas o de cabeza son las que proporcionan el olor inmediato tras su aplicación correspondiéndose, lógicamente, a las sustancias más volátiles. Las intermedias y de cuerpo son las que caracterizan al perfume. Luego de la sensación de las notas altas aparecen aquellas que singularizan a cada perfume. Las notas de fondo son aquellas que se evaporan muy lentamente, son las menos volátiles de un perfume. El equilibrio entre estos grupos de notas determina la calidad del perfume, su armonía, la difusión durante su evaporación y su permanencia o fijación⁽⁴⁾.

Los perfumes se clasifican, según la concentración de la fragancia en alcohol o mezcla hidroalcohólica, como: agua de colonia (Eau de Cologne) – 1,0 %; agua de tocador (Eau de Toilette) – 5,0 %; agua de perfume (Eau de Parfum) – 10,0 %. En cada caso, los porcentajes presentados corresponden al nivel de perfumación mínimo establecido⁽⁵⁾.

El interés por el cuidado de la piel y su estado aumenta cada día. La demanda de productos con extractos vegetales y marinos que protejan y le den salud a la piel no deja de crecer⁽¹⁾. Entre los preparados de uso tópico que incorporan fragancias están las cremas.

Aunque no existe un procedimiento único para formular fragancias en los productos, en el caso de las cremas cosméticas, estas se encuentran en un medio caracterizado por la presencia de tensoactivos y variados compuestos hidrofóbicos e hidrofílicos. Por lo que, el conocimiento de la fragancia adecuada, para el producto que se desea perfumar, es la clave del proceso. En adición, constituyen un elemento clave en la aceptación de los consumidores, cuya presencia en una formulación específica implica una adecuada compatibilidad, facilidad de incorporación, estabilidad y excelente desempeño⁽⁶⁾.

Sin embargo, las fragancias son composiciones creativas únicas en su formulación, se consideran secretos industriales, no siendo posible conocer la composición exacta de sus creaciones⁽⁶⁾, encontrándose escasos trabajos de investigación relacionados con el desarrollo de fragancias.

Simbólicamente, la complejidad en el desarrollo de los productos cosméticos ha sido representada como un triángulo mágico. En el mismo se relacionan la estabilidad, la actividad y su aceptación, cualidades que deben coexistir para lograr un cosmético bien diseñado⁽⁷⁾.

La evaluación organoléptica de un producto involucra tanto procesos sensoriales como cognitivos. Los análisis sensoriales permiten identificar el nivel de agrado o aceptación de un producto en desarrollo, así como la influencia de las concentraciones de los componentes empleados⁽⁸⁾. En los productos perfumados es necesario conocer el rol de la fragancia en su estabilidad, además del mantenimiento de la nota olfativa bajo las condiciones de almacenamiento establecidas⁽⁹⁾.

Los estudios de estabilidad se realizan en condiciones representativas de las potenciales condiciones de almacenamiento, por lo que son útiles para predecir la estabilidad a largo plazo de los productos. Tienen como finalidad obtener información segura que demuestre la calidad del producto, con una formulación y un envase determinado, durante el tiempo y bajo la influencia de las condiciones de

almacenamiento a que es sometido. Todo ello permitirá proponer el período de validez durante el cual el cosmético mantenga su calidad y pueda emplearse con seguridad por los consumidores^(10,11).

En particular, las fragancias unisex pretenden borrar la frontera existente en los estereotipos de género, ya que son destinadas tanto para el sexo femenino como el masculino, brindando como ventajas y propósitos agrandar a todos los olfatos, ser usadas de día o de noche y poder ser compartidas por las parejas⁽¹²⁾. En el mercado actual se distinguen por ser fragancias frescas y versátiles asociadas, principalmente, a las familias hespérides, maderables y ambaradas que, de manera general, tienen como notas distintivas las cítricas, marinas, aromáticas, verdes, florales, almizcladas, maderables y ambaradas, fundamentalmente⁽¹³⁾.

En el presente trabajo se desarrollaron dos fragancias unisex para una crema humectante y un perfume. Con este propósito se determinaron las propiedades físicas y químicas de las fragancias diseñadas, así como los estudios de estabilidad de vida de estante y de evaluación sensorial de ambos cosméticos.

Métodos

Para el diseño de las fragancias unisex se emplearon materias primas suministradas por Robertet (Francia) y Ventós (España).

Fragancia unisex para perfume

Se realizaron 28 variantes de la fragancia unisex (identificadas desde la L-1 hasta la L-28) que respondieran a la nota olfativa cítrica-floral-maderable. Durante su desarrollo se hicieron cambios graduales en los componentes, desde cantidades menores a mayores, o viceversa, y se emplearon estrategias de uso de compuestos puros o en diluciones para lograr el equilibrio y el efecto deseado. Cada nota y acorde diseñado se trabajó teniendo en cuenta el desempeño de sus ingredientes para abarcar los tres niveles de volatilidad de la fragancia: volatilidad alta, media y baja, asegurando de esta forma la secuencia constante en el desempeño de la fragancia.

Las materias primas utilizadas fueron debidamente analizadas para que cumplieran con las regulaciones de la Asociación Internacional para la Investigación de Fragancias (IFRA, por sus siglas en inglés)⁽¹⁴⁾, teniendo especial cuidado en el empleo de las sustancias restringidas y específicas. Se incluyó el butil hidroxi tolueno (BHT) para evitar la oxidación de las mismas.

Se elaboraron 10,0 g de cada una de las variantes empleándose para ello una balanza técnica (ED2202S, Sartorius, Alemania). Las materias primas se fueron añadiendo al erlenmeyer a través de goteros desechables y espátulas de acero inoxidable, agitándose la mezcla hasta homogenizar.

Evaluación olfativa y elaboración del perfume

La evaluación olfativa fue realizada por el equipo de perfumistas del Departamento Técnico de la UEB Suchel Fragancia, compuesto por seis jueces expertos⁽¹⁵⁾.

A cada una de las variantes obtenidas se les realizó la evaluación olfativa en el horario de la mañana (a partir de las 7:30 am), manteniendo una frecuencia de 15 min, 3, 6, 24 y hasta 72 h, comprobando su permanencia en las tiras de papel secante, empleadas como medio inerte. Las tiras de papel secante fueron impregnadas con las muestras a analizar introduciendo una en cada frasco y se presentaron a los jueces de forma individual.

Los jueces procedieron a realizar la evaluación del olor olfateando cada tira aromática, la cual debía estar separada unos pocos centímetros de la nariz, sin que tuviera contacto con esta.

La selección de la fragancia se efectuó por consenso de todos los jueces, teniendo como criterio de selección la variante más equilibrada, con mejor armonía en su composición y con una permanencia en las tiras secantes de más de 72 h.

El perfume estaba compuesto por alcohol etílico 96 °, bonificador de alcohol y la fragancia unisex diseñada (15,0 %). Para elaborar el perfume se pesó el alcohol, después se adicionó el bonificador y, por último, la fragancia. La mezcla se agitó hasta homogenizar y se dejó macerar⁽¹⁶⁾.

Estabilidad de la fragancia y el perfume

Se realizaron los estudios de estabilidad de envejecimiento natural a la fragancia y el perfume^(5,11).

Para el estudio de vida útil o de envejecimiento natural las muestras se almacenaron en anaquel entre 25 a 30°C y entre 80 a 90 % de humedad relativa, con una frecuencia de análisis al inicio, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, posteriores a la elaboración de la fragancia y el perfume. También se colocaron muestras en la ventana, durante 90 días, para evaluar el efecto de la luz.

A las muestras analizadas se le determinaron los siguientes parámetros.

Color y apariencia: Un tubo de ensayo bien limpio se llenó hasta las tres cuartas partes con la muestra realizando la inspección visual.

Olor: Se realizó un análisis olfativo a través de una tira de papel secante de 1 cm de ancho por 10 cm de largo, introduciéndose un extremo en la muestra de ensayo. La valoración olfativa fue realizada por el comité de perfumistas de la entidad⁽⁵⁾.

Índice de refracción (IR): Se empleó el refractómetro electrónico ATAGO RX-5000 (Japón). Se depositaron dos gotas de la muestra cubriendo la totalidad de la superficie del prisma a 20°C. El procedimiento se realizó por triplicado⁽¹⁷⁾.

Densidad relativa (DR): Se empleó el densitómetro electrónico Anton Paar DMA 38 (Austria) inyectando 20 µL de la muestra a analizar a 20°C. El procedimiento se realizó por triplicado⁽¹⁸⁾.

pH: Se empleó un electrodo de vidrio en un pH-metro Mettler Toledo FiveEasy (China). Se transfirieron de 50 a 100 mL de la muestra de ensayo a un vaso de precipitados y se midió el pH, previamente calibrado el equipo. El procedimiento se realizó por triplicado⁽¹⁹⁾.

Grado alcohólico: Se le determinó al perfume empleando un densímetro DA- 130 N (KEM, Japón). En la pantalla de función del equipo se seleccionó Alcohol y 20 °C (vol %) para la unidad de medición⁽²⁰⁾.

Fragancia unisex para crema humectante

Para perfumar la crema humectante se diseñó otra fragancia unisex manteniendo las características olfativas iniciales cítricas-florales-maderables. Se realizaron seis variantes (L-1 hasta la L-6), 10,0 g de cada una, sustituyendo algunos componentes y realizando cambios graduales en otros, para lograr el equilibrio y el efecto deseado en cada nota.

Igualmente se analizaron las regulaciones de IFRA⁽¹⁴⁾, teniendo en cuenta que las cremas se encuentran en la Categoría 5A-5B-5C* - Productos aplicados al rostro y cuerpo con las yemas de las manos.

La crema humectante con base emulsionada directa estaba compuesta por aceite de sericina, aceite de moringa, aceite mineral, glicerina, cosmedia SP, miristato de isopropilo, euxyl PE 9010 y agua.

Evaluación olfativa y perfumación de la crema

La evaluación olfativa fue realizada por el equipo de perfumistas del Departamento Técnico de la UEB Suchel Fragancia, compuesto por seis jueces expertos⁽¹⁵⁾.

Seleccionada olfativamente la variante de la fragancia unisex cosmética, por consenso de los jueces, la crema humectante fue perfumada al 0,5 % con la fragancia diseñada. De manera general, una vez obtenida la fase oleosa fue añadida a la fase acuosa, lentamente, manteniendo la agitación continua, realizando, por último, la adición de la fragancia.

Estabilidad de la fragancia y la crema humectante

Se realizaron los estudios de estabilidad de envejecimiento natural a la fragancia y la crema^(5,11).

Para el estudio de vida útil o de envejecimiento natural las muestras se almacenaron en anaquel entre 25 a 30°C y entre 80 a 90 % de humedad relativa, con una frecuencia de análisis al inicio, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses, posteriores a la elaboración de la fragancia y la crema. También se colocaron muestras en la ventana, durante 90 días, para evaluar el efecto de la luz.

A las muestras analizadas se le determinaron la apariencia, índice de refracción⁽¹⁷⁾, densidad relativa⁽¹⁸⁾, el pH⁽¹⁹⁾ y la viscosidad de la crema.

Viscosidad de la crema: La muestra de ensayo se climatizó a una temperatura de $25 \pm 0,5$ °C en un baño de agua con termostato Frigiterm-10 Ultratermostato de circulación (Selecta, España) y se mantuvo libre de burbujas. El análisis se realizó en un viscosímetro rotatorio digital de velocidad variable ST-2020-R (Selecta, España). Se colocó el vaso de precipitados con 400 mL de la muestra, a la temperatura especificada y se ajustó el equipo a una velocidad de rotación de 60 rpm empleando el husillo tres. La determinación se realizó por triplicado⁽²¹⁾.

Evaluación sensorial del perfume y la crema humectante

La evaluación sensorial del perfume unisex y la crema humectante se realizó a través de métodos afectivos destinados a los consumidores, que incluían pruebas de aceptación y pruebas escalares, participando 100 jueces afectivos, determinando el nivel de aceptación y agrado hacia los cosméticos desarrollados. Para ello, los participantes respondieron por escrito los cuestionarios.

A través de la prueba de aceptación de muestra simple o única, se determinó la aceptación o el rechazo de los productos presentados, siendo el atributo evaluado el olor que exhibía cada cosmético. Posteriormente, se realizó el análisis estadístico para determinar si la aceptación era significativa o no, empleando para ello los valores tabulados para la prueba pareada de una cola⁽²²⁾, donde, para un nivel de significación (α) = 0,05 y el número de juicios totales (n) = 100, se estableció $n = 59$ como valor mínimo de respuestas necesarias para concluir si existían diferencias perceptibles entre las muestras.

Las pruebas escalares usando una escala hedónica (del 1 al 5) fueron aplicadas para medir el nivel de agrado del olor, la perfumación o potencia y la fijación o permanencia en el tiempo, de los productos desarrollados. En los casos del olor y la perfumación la escala empleada tuvo los criterios siguientes: 5-me gusta mucho, 4-me gusta, 3-ni me gusta ni me disgusta, 2-me disgusta y 1-me disgusta mucho. Para el nivel de agrado de la fijación o permanencia fue: 5-muy duradera, 4-duradera, 3-moderada, 2-débil y 1-escasa.

Resultados

Durante el desarrollo de la fragancia unisex se diseñaron 28 variantes, cada una fue evaluada olfativamente, seleccionándose por consenso de los jueces la L-27 como la variante más equilibrada y con mejor armonía en su composición, cuya nota olfativa fundamental fue la cítrica-maderable-floral. La misma mantuvo una permanencia en las tiras secantes de más de 72 h.

En el caso de la fragancia unisex cosmética fue seleccionada, por consenso de los jueces, la L-6 como la variante más equilibrada, con mejor armonía en su composición y con una permanencia en las tiras de papel secante de más de 72 h. Se mantuvo la nota olfativa fundamental: cítrica-maderable-floral, por lo que la fragancia unisex cosmética también pertenece a la familia olfativa hespéride y a la subfamilia maderable.

En las fragancias se trabajaron cuidadosamente los tres niveles de volatilidad (tope, medio y fondo) para asegurar una secuencia olfativa continua de su desarrollo y expresión, quedando constituida la pirámide olfativa como se muestra en la Figura 1.



Figura 1. Pirámide olfativa de la fragancia unisex.

En la Tabla 2 se presentan las notas olfativas de ambas fragancias.

Tabla 2. Notas olfativas de la fragancia unisex para perfume y crema humectante.

Nota	Porcentaje de las notas olfativas	
	Fragancia unisex para perfume	Fragancia unisex cosmética
Cítrica	20,00	24,20
Maderable	19,80	19,80
Floral	19,24	19,26
Almizclada	15,00	15,00
Fresca	3,04	4,08
Ambarada	2,00	2,00
Marina	1,66	1,66
Verde	0,86	0,86
Especiosa	0,14	0,14

Los componentes volátiles, para cada una de las fragancias, se presentan en la Tabla 3.

Tabla 3. Componentes volátiles (porcentaje) de las fragancias unisex para perfume y crema humectante.

Nota	Componente	Fragancia unisex	Fragancia unisex cosmética
Cítrica	Aceite esencial de bergamota	-	4,00 %
	Aceite esencial de limón	-	6,00 %
	Acetato de linalilo	=	=
	Metil naftil cetona	=	=
	Metil pamplemousse	=	=
	Dewberry	=	=
	Aldehído C-10 (Sln 1% en DPG)		
Especiosa	Aceite esencial de cardamomo	=	=
	Aceite esencial de cilantro	=	=
	Aceite esencial de romero	=	=
	Aceite esencial de pimienta negra	=	=

Nota	Componente	Fragancia unisex	Fragancia unisex cosmética
Fresca	Aceite de menta piperita	0,04 %	+
	Dihidromircenol	3,00 %	+
	Alcanfor		0,02 %
Verde	Acetato Cis-3 hexenilo	=	=
	Acetato de estiralilo	=	=
	Hexenol Cis-3	=	=
	Liffarome	=	=
	Vertocitral	=	=
	Allyl amyl gicolate	=	=
	Salicilato Cis-3 hexenilo	=	=
Maderable	Aceite de vetivert	=	=
	Aceite de cedro del palo ligero	=	=
	Aceite palo del guayaco	=	=
	Sandalore	=	=
	Iso E super	=	=
	Vertofix	=	=
Floral	Absoluto rosa de provenza	0,60 %	
	Rosa TW		0,60 %
	Óxido de rosa		0,02 %
	Acetato de feniletilo	=	=
	Alcohol fenil etílico	=	=
	Damascona alfa	=	=
	Hedione	=	=
	Acetato de bencilo	=	=
	Cis jasmone	=	=
	Etil Linalol	=	=
	Hidroxicitronelal	=	=
	Ionona metílica	=	=
Marina	Calone	=	=
	LRG	=	=
	Floralozone	=	=
	Helional	=	=
	Etilen brassilate	=	=
Almizclada	Exaltolide	=	=
	Galaxolide	=	=
	Habanolide	=	=
	Muscone	=	=
Almizclada-amburada	Phantolid, Tonalide (PFW)	=	=
Ambarada	Ambroxán	=	=
Balsámico	Resinoide de benjuí	=	=
Dulce	Vainillina	=	=
--	Butil hidroxi tolueno (BHT)	=	=
Inodoro	Dipropilenglicol	=	=

=: componentes en iguales proporciones, -: menor cuantía, +: mayor cuantía

Los resultados correspondientes a los estudios de estabilidad de la fragancia unisex y el perfume, se muestran en las Tablas 4 y 5, respectivamente.

Tabla 4. Influencia de la luz y estabilidad de vida útil de la fragancia unisex.

Mes	Vida útil		Día	Influencia de la luz	
	IR	DR (g/cm ³)		IR	DR (g/cm ³)
Inicio	1,495 ±0,0001	0,971 ±0,002	Inicio	1,495 ±0,0001	0,971 ±0,002
3	1,495 ±0,0004	0,971 ±0,002	15	1,495 ±0,0004	0,971 ±0,002
6	1,495 ±0,0014	0,971 ± 0,001	30	1,495 ±0,0006	0,971 ±0,004
9	1,495 ±0,0008	0,971 ±0,005	45	1,495 ±0,0013	0,972 ±0,001
12	1,495 ±0,0006	0,971 ±0,010	60	1,495 ±0,0004	0,974 ±0,014
18	1,495 ±0,0004	0,972 ±0,000	75	1,495 ± ,0016	0,975 ±0,004
24	1,495 ±0,0002	0,973 ± ,004	90	1,495 ±0,0008	0,976 ±0,010

IR: índice de refracción; DR: densidad relativa
 X ± DS: valor medio ± desviación estándar

Tabla 5. Estabilidad de vida útil del perfume unisex.

Mes	IR	DR (g/cm ³)	pH	Grado alcohólico	Propiedades organolépticas
Inicio	1,383 ±0,0002	0,831 ± 0,001	5,12 ±0,04	87,20 ± 0,08	Cumple
3	1,383 ±0,0004	0,831 ±0,009	5,12 ±0,01	87,20 ±0,03	Cumple
6	1,383± 0,0002	0,831 ±0,005	5,12 ±0,01	87,20 ±0,04	Cumple
9	1,383 ±0,0007	0,831± 0,003	5,12 ±0,03	87,20 ±0,01	Cumple
12	1,383 ± 0,0003	0,831 ±0,007	5,12 ±0,09	87,20 ±0,09	Cumple
18	1,383 ±0,0011	0,831 ±0,004	5,12 ±0,05	87,20 ±0,08	Cumple
24	1,383 ±0,0002	0,832 ±0,001	5,12 0,03	87,20 ±0,04	Cumple

IR: índice de refracción; DR: densidad relativa
 X ± DS: valor medio ± desviación estándar

El perfume unisex resultó un líquido ligeramente amarillo y transparente, caracterizado por un olor cítrico-maderable-floral en la nota fundamental, como se previó en el diseño de la fragancia.

Los resultados correspondientes al estudio de vida útil e influencia de la luz, de la fragancia unisex cosmética, se presentan en la Tabla 6, mientras que los correspondientes a la crema perfumada en la Tabla 7.

Tabla 6. Influencia de la luz y estabilidad de vida útil de la fragancia unisex cosmética.

Mes	Vida útil		Día	Influencia de la luz	
	IR	DR (g/cm ³)		IR	DR (g/cm ³)
Inicio	1,496 ±0,0002	0,982 ±0,001	Inicio	1,496 ±0,0002	0,982 ±0,001
3	1,496 ±0,0000	0,982 ±0,001	15	1,496 ±0,0004	0,982 ±0,001
6	1,496 ±0,0004	0,982 ±0,004	30	1,496 ±0,0004	0,982 ±0,003
9	1,496 ±0,0008	0,982 ±0,007	45	1,496 ±0,0001	0,983 ±0,007
12	1,496 ±0,0003	0,982 ±0,002	60	1,496 ±0,0008	0,984 ±0,002

Mes	Vida útil		Influencia de la luz		
	IR	DR (g/cm ³)	Día	IR	DR (g/cm ³)
18	1,496 ±0,0011	0,982 ±0,001	75	1,497 ±0,0012	0,986 ±0,004
24	1,496 ±0,0000	0,984 ±0,002	90	1,497 ±0,0004	0,987 ±0,010

IR: índice de refracción; DR: densidad relativa
 X ± DS: valor medio ± desviación estándar

Tabla 7. Estabilidad de vida útil de la crema humectante perfumada.

Mes	pH	Viscosidad (mPa's)	Propiedades organolépticas
Inicio	6,28 ±0,03	11498 ±727,2	Cumple
3	6,27 ±0,01	11480 ±742,8	Cumple
6	6,26 ±0,00	11462 ±766,1	Cumple
9	6,24 ±0,04	11443 ±732,4	Cumple
12	6,20 ±0,08	11422 ±754,6	Cumple
18	6,11 ±0,02	11382 ±739,2	Cumple
24	6,03 ±0,01	11340 ±773,1	Cumple

X ± DS: valor medio ± desviación estándar

La crema humectante resultó una crema homogénea, con brillo y sin grumos, ligeramente amarilla, caracterizada por un olor cítrico-maderable-floral como nota olfativa fundamental, tal y como se previó en el diseño de la fragancia unisex cosmética.

La prueba de aceptación de muestra simple o única permitió saber de forma sencilla y rápida la aceptación o el rechazo de los productos presentados. De los 100 jueces no entrenados que fueron encuestados, el total de respuestas de aceptación fue considerablemente mayor que el total de respuestas de rechazo, donde al 96 % le agradó el olor que exhibía cada producto. Considerando n = 59, como valor mínimo de respuestas necesarias para concluir si había diferencias perceptibles entre las muestras, se puede afirmar que tanto el perfume unisex (n = 96) como la crema humectante (n = 96), fueron aceptados por los jueces no entrenados.

Para el perfume, en el nivel de agrado del olor predominó el criterio de “Me gusta mucho” (79), seguido de “Me gusta” (17). La puntuación total determinada a partir de la sumatoria del criterio de aceptación de los jueces fue de 4,69, que ubica al atributo olor en la clasificación de “Me gusta” (Figura 2).

En el nivel de agrado de la perfumación o potencia predominó el criterio de “Me gusta mucho” (79) seguido de “Me gusta” (21). La puntuación obtenida de la sumatoria del criterio de aceptación de los jueces fue de 4,79 siendo este atributo clasificado de “Me gusta”. Por último, para el nivel de agrado de la fijación o permanencia, predominó el criterio de “Duradera” (41) seguido de “Moderada” (35) y una puntuación final de 3,59, clasificándola como “Moderada”.

En el caso de la crema (Figura 2), para el nivel de agrado del olor prevaleció el criterio “Me gusta mucho” (76) seguido de “Me gusta” (20), con una puntuación final de 4,66, lo que ubica al atributo olor de la crema humectante en la clasificación de “Me gusta”.

En cuanto al nivel de agrado de la perfumación de la crema predominó el criterio de “Me gusta” (66) seguido de “Me gusta mucho” (30), y una puntuación final de 4,26 clasificándolo como “Me gusta”. En el nivel de agrado de la fijación predominó el criterio de “Moderada” (51) seguido de “Duradera” (36) y una puntuación de 3,07, clasificando la fijación de la crema perfumada de “Moderada”.

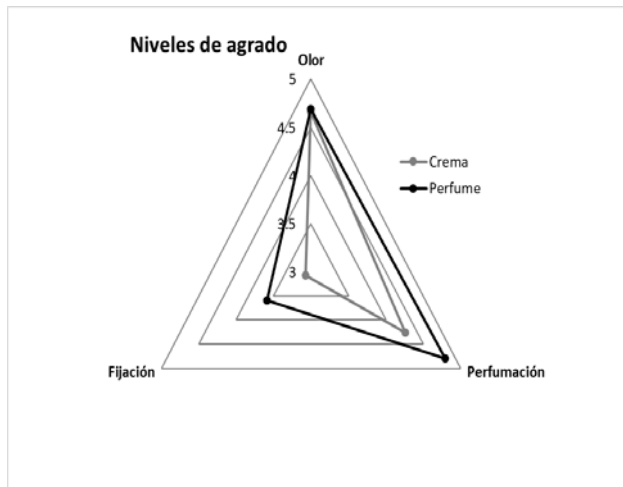


Figura 2. Niveles de agrado para los cosméticos perfumados con las fragancias unisex desarrolladas.

Discusión

La fragancia unisex fue diseñada para aquella población que no sigue las tradiciones de la perfumería, donde el sexo femenino se caracteriza por usar perfumes en el que prevalecen las notas florales y el sexo masculino los que tienen marcada nota hespéride, maderable y hasta cuero. Fue creada para aquellos que tienen igual gusto por las flores y las maderas, sin delimitarlos a un sexo específico. Esta idea se llevó al lenguaje de la perfumería diseñando la fragancia con una nota olfativa cítrica-maderable-floral, buscando un equilibrio entre la parte femenina (caracterizada por la nota floral) y la masculina (caracterizada por una nota maderable).

En ella predomina una marcada nota olfativa cítrica, adornada con matices de las notas fresca y verde, fundamentalmente, ubicando a la fragancia en la familia olfativa hespéride^(12,13). La segunda nota predominante en el diseño estuvo compuesta por la combinación de maderas y un conjunto floral, y aunque se trabajó en el equilibrio de ambas notas se destacan las maderas, hecho que ubica a la fragancia en la subfamilia olfativa maderable^(12,13). Además de las notas principales, fueron incluidas otras notas olfativas que actuaron como modificadores y ayudaron a fantasear la composición, dotándola de una identidad propia.

Se puede apreciar que, durante el período de ensayo, las propiedades físicas y químicas de la fragancia y el perfume fueron adecuadas. La fragancia fue capaz de conservar tanto su carácter olfativo como su intensidad, lo que permite demostrar la estabilidad de la fragancia unisex, así como del perfume, durante dos años, bajo las condiciones de almacenamiento ensayadas⁽¹¹⁾. Las propiedades organolépticas: líquido transparente, ligeramente amarillo, con nota olfativa cítrica-maderable-floral, no sufrieron ninguna variación durante el estudio de vida útil y de influencia de la luz.

Los perfumes constituyen mezclas complejas que contienen cientos de compuestos, naturales y sintéticos, y, debido a esto, existe una gran dificultad para identificar cada uno de ellos⁽³⁾.

Durante el desarrollo de la fragancia unisex cosmética, para perfumar la crema humectante para la piel, con los aceites de sericina y moringa, se realizaron algunas variaciones en las concentraciones y sustituciones de materias primas. Estos cambios permitirían superar la barrera creada por la base de la crema.

Durante los 24 meses de ensayo, los controles de calidad evaluados a la fragancia se mantuvieron estables, sin cambios en el carácter olfativo de la fragancia, conservando su color ligeramente amarillo y transparencia.

El pH para formulaciones tópicas debe estar entre 4 – 8. El mismo no debe ser muy ácido porque puede causar irritación, ni tampoco muy alcalino porque puede provocar el escamado de la piel⁽⁸⁾. Los valores de pH de la crema se consideran seguros para un producto de aplicación en la piel.

La apariencia del producto durante todo el ensayo fue adecuada. La fragancia diseñada mostró una adecuada estabilidad en el cosmético, ya que luego de 24 meses de elaborada la crema humectante no se observaron manifestaciones que indicaran oxidación en los componentes de las notas olfativas, ni cambios en la intensidad del olor. Tampoco se apreciaron variaciones en la apariencia, color, ni la textura de la crema. Por lo tanto, se demuestra la estabilidad de la crema humectante y se confirman su tiempo de vida útil de dos años (bajo las condiciones de almacenamiento ensayadas), conservando sus propiedades físicas y químicas iniciales⁽¹¹⁾.

El estudio evidencia el proceso de creación de dos fragancias unisex para formular un perfume y una crema humectante, respectivamente, y la estabilidad de ambas fragancias, así como de los productos cosméticos elaborados. No obstante, la comparación de los resultados se hace difícil, más aún, cuando se tratan de fragancias propias, con diferentes componentes y diversos los procedimientos para su evaluación.

La mayoría de los jueces participantes en el estudio otorgaron puntuaciones entre 5 y 4 puntos, para los tres atributos evaluados, tanto para el perfume como para la crema cosmética. Los niveles de agrado del olor y la perfumación o potencia, de ambos cosméticos, fueron clasificados como “Me gusta”, mientras que los de la fijación o permanencia fueron “Moderados”. Este resultado era esperado por tratarse de una fragancia de la familia hespéride (cítrica), las que se caracterizan por ser muy volátiles. Se considera, por tanto, que ambos cosméticos fueron del agrado de los jueces encuestados.

Conclusión

Las fragancias unisex diseñadas mantuvieron su estabilidad durante 24 meses, al igual que el perfume y la crema perfumada, conservando la nota olfativa cítrico-maderable-floral inalterable. Los métodos afectivos utilizados en la evaluación sensorial del perfume unisex y la crema humectante perfumada, demostraron la aceptación de ambos cosméticos.

Bibliografía

1. González-Minero FJ, Bravo-Díaz L. Historia y actualidad de productos para la piel, cosméticos y fragancias. Especialmente los derivados de las plantas. *Ars Pharm.* 2017;58(1): 5-12. Doi: 10.4321/S2340-98942017000100001
2. Williams P. Fragrance stability. How to avoid problems. *Cosma.* 2014;3:22-24.
3. Amador L. *Perfumes Detalles Íntimos.* Cuba: Editorial Científico-Técnica; 2018.
4. Amador L. *Perfumistas y Perfumes.* Cuba: Editorial Científico-Técnica; 2014.
5. Norma Cubana. NC 1284. *Cosméticos. Perfumes Líquidos. Clasificación y requisitos.* Cuba. 2019.
6. Lazzanio-Alonso PA, Mora-Huertas CE. Efecto de las fragancias en el desempeño sensorial de productos cosméticos tipo champú. *Rev Colomb Cienc Quím Farm.* 2013;42(2): 260-283. Disponible en: <http://www.farmacia.unal.edu.co>
7. Gennari G, Mazzucco A. Odor masking, stability and sensoriality: researching background agents in complex systems for infinite solutions. *Int J Chem Res.* 2020;2(1):51-55. doi: 10.18689/ijcr-1000108

8. Septiyanti M, Meliana Y, Suryani N, Hendrawati W. Characterization of solid perfume base on cocoa butter with jasmine oil as fragrance. IOP Conf. Ser.: Mater Sci Eng. 2021, 1011 012037. doi:10.1088/1757-899X/1011/1/012037
9. Calkin RR, Jellinek JS. Perfumery. Practice and Principles. New Delhi, India: Editorial John Wiley & Sons; 2014.
10. ©Programa Safe+ Organización de las Naciones Unidas para el Desarrollo Industrial – ONUDI. Recomendaciones para el desarrollo de estudios de estabilidad de productos cosméticos. Colombia. Internet] [actualizado 2018; citado 31 octubre 2021]. Disponible en: [https://www.unido.org-files>PDF.ONUDI_Guía de Estabilidad_Final \(003\).pdf](https://www.unido.org-files>PDF.ONUDI_Guía de Estabilidad_Final (003).pdf).
11. Norma Cubana. NC Guía 1324. Guía de estabilidad de los productos cosméticos. Cuba. 2019.
12. Perfumes Regalo. ¿Cómo se crea un perfume unisex para mujeres y hombres?- Perfumes Regalo. [Internet] España. [actualizado enero 2019; citado 2 agosto 2022] Disponible en: <https://www.perfumesregalo.com/blog/como-se-crea-un-perfume-unisex-para-mujeres-y-hombres>.
13. Pinterest. ¡Los 15 Mejores Perfumes Unisex!– Tus Mejores Perfumes. [Internet] España. [actualizado diciembre 2019; citado 7 enero 2022] Disponible en: <https://www.pinterest.com/TusMejoresPerfumes/los-15-mejores-perfumes-unisex/>
14. IFRA Standards. Index of IFRA Standars – 49th Amendment. 2020. [Internet] [actualizado enero 2020; citado 31 octubre 2021]. Disponible en: [https://ifragrance.org/docs/default-source/default-document-library/ifra-standards---49th-amendment-\(att-04\)---index-of-ifra-standards.pdf](https://ifragrance.org/docs/default-source/default-document-library/ifra-standards---49th-amendment-(att-04)---index-of-ifra-standards.pdf).
15. Suchel-Fragancia. Procedimiento PSC-2. Control del diseño y desarrollo. Cuba. 2016.
16. Suchel-Fragancia. Instrucción de Trabajo IT 8-7-DD-01. Formas de fabricación para productos terminados. Cuba. 2016.
17. Norma Cubana. NC-ISO 280. Aceites esenciales. Determinación del índice de refracción. Cuba. 2003.
18. Norma Cubana. NC-ISO 279. Aceites esenciales. Determinación de la densidad relativa. Cuba. 2003.
19. Norma Cubana. NC 836. Cosméticos, agentes activos de superficie, limpiadores, desinfectantes y ambientadores. Determinación de pH. Cuba. 2011.
20. Suchel-Fragancia. Instrucción de Trabajo IT 8-2-AC-01. Determinación de grado alcohólico. Cuba. 2013.
21. Norma Cubana. NC 132. Cosméticos. Requisitos Sanitarios Generales. Cuba. 2009.
22. Espinoza JM. Análisis Sensorial. Cuba: Editorial Universitaria Félix Varela; 2014.

doi: 10.30827/ars.v64i2.27182

Artículos especiales

Improving the Quality of Publications in and Advancing the Entire Paradigms of Clinical and Social Pharmacy Practice Research: The Granada Statements

Mejorando la calidad de las publicaciones y avanzando en todos los paradigmas de la investigación de la farmacia Asistencial, clínica y social: las declaraciones de Granada

Fernando Fernandez-Llimos¹  0000-0002-8529-9595

Shane Desselle²

Derek Stewart³  0000-0001-7360-8592

Victoria Garcia-Cardenas⁴  0000-0003-3770-4557

Zaheer-Ud-Din Babar⁵

Christine Bond⁶  0000-0003-0429-5208

Ana Dago⁷  0000-0001-5751-0202

Ramune Jacobsen⁸  0000-0002-8142-9807

Lotte Stig Nørgaard⁹  0000-0002-3490-0475

Carlo Polidori¹⁰  0000-0001-6946-8638

Manuel Sánchez-Polo¹¹  0000-0002-7802-6505

Bernardo Santos-Ramos¹²  0000-0003-4315-351X

Natalia Shcherbakova¹³  0000-0003-3337-3404

Fernanda S. Tonin¹⁴  0000-0003-4262-8608

¹Revista Brasileira de Farmacia Hospitalar e Serviços de Saude; Professor, Laboratory of Pharmacology, Faculty of Pharmacy, University of Porto, Porto, Portugal. flimos@ff.up.pt.

²Research in Social and Administrative Pharmacy; Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy; Associate Dean for Research and Professional Affairs, Touro University California, Vallejo, CA, USA

³International Journal of Clinical Pharmacy; Professor of Clinical Pharmacy and Practice, College of Pharmacy, QU Health, Qatar University, Doha, Qatar. d.stewart@qu.edu.qa

⁴Research in Social and Administrative Pharmacy; Senior Lecturer, University of Technology Sydney, Sydney, Australia. Victoria.GarciaCardenas@uts.edu.au

⁵Journal of Pharmaceutical Policy and Practice; Professor in Medicines and Healthcare, Department of Pharmacy, School of Applied Sciences, University of Huddersfield, Huddersfield, United Kingdom. z.babar@hud.ac.uk

⁶International Journal of Pharmacy Practice; Emeritus Professor (Primary Care), Institute of Applied Health Sciences, University of Aberdeen, Aberdeen, Scotland, United Kingdom. c.m.bond@abdn.ac.uk

⁷Pharmaceutical Care España; President, Pharmaceutical Care España Foundation, Barcelona, Spain. anadagom@gmail.com

⁸Exploratory Research in Clinical and Social Pharmacy; Associate Professor, Department of Pharmacy, University of Copenhagen, Denmark. ramune.jacobsen@sund.ku.dk

⁹Research in Social and Administrative Pharmacy; Associate Professor at the Department of Pharmacy, University of Copenhagen, Copenhagen, Denmark, lotte.norgaard@sund.ku.dk

¹⁰European Journal of Hospital Pharmacy; Associate Professor, Department of Experimental Medicine and Public Health, University of Camerino, Camerino, Italy. carlo.polidori@unicam.it

¹¹Ars Pharmaceutica; Professor, Faculty of Pharmacy, University of Granada, Granada, Spain. mansanch@ugr.es

¹²Farmacia Hospitalaria; Pharmacy, Hospital Universitario Virgen del Rocío; Associated researcher, Instituto de Biomedicina de Sevilla (IBIS), Seville, Spain. bernardo.santos.sspa@juntadeandalucia.es

¹³Research in Social and Administrative Pharmacy; Associate Professor, College of Pharmacy and Health Sciences, Western New England University, Springfield, MA, United States. natalia.shcherbakova@wne.edu

¹⁴Pharmacy Practice; Health & Technology Research Center (H&TRC), Escola Superior de Tecnologia da Saúde (ESTeSL), Instituto Politécnico de Lisboa, Lisbon, Portugal. fernanda.tonin@estesl.ipl.pt

Correspondence

Manuel Sánchez-Polo
mansanch@ugr.es

Received: 20.01.2023

Accepted: 15.02.2023

Published: 20.03.2023

Funding

No fundings received.

Conflict of interest

There is not conflict of interest

Abstract

Pharmacy and pharmaceutical sciences embrace a series of different disciplines. Pharmacy practice has been defined as “the scientific discipline that studies the different aspects of the practice of pharmacy and its impact on health care systems, medicine use, and patient care”. Thus, pharmacy practice studies embrace both clinical pharmacy and social pharmacy elements. Like any other scientific discipline, clinical and social pharmacy practice disseminates research findings using scientific journals. Clinical pharmacy and social pharmacy journal editors have a role in promoting the discipline by enhancing the quality of the articles published. As has occurred in other health care areas (i.e., medicine and nursing), a group of clinical and social pharmacy practice journal editors gathered in Granada, Spain to discuss how journals could contribute to strengthening pharmacy practice as a discipline. The result of that meeting was compiled in these Granada Statements, which comprise 18 recommendations gathered into six topics: the appropriate use of terminology, impactful abstracts, the required peer reviews, journal scattering, more effective and wiser use of journal and article performance metrics, and authors’ selection of the most appropriate pharmacy practice journal to submit their work.

Keywords: Pharmacy practice; Scientific paradigm; Social and behavioral pharmacy.

Resumen

La farmacia y las ciencias farmacéuticas abarcan una serie de disciplinas diferentes. La Farmacia Asistencial se ha definido como “la disciplina científica que estudia los diferentes aspectos de la práctica de la farmacia y su impacto en los sistemas de atención de la salud, el uso de medicamentos y la atención al paciente”. Por lo tanto, los estudios de Farmacia Asistencial abarcan tantos elementos de farmacia clínica como de farmacia social. Como cualquier otra disciplina científica, la práctica de la farmacia clínica y social difunde los resultados de la investigación utilizando revistas científicas. Los editores de revistas de farmacia clínica y farmacia social tienen un papel en la promoción de la disciplina al mejorar la calidad de los artículos publicados. Como ha ocurrido en otras áreas del cuidado de la salud (es decir, medicina y enfermería), un grupo de editores de revistas de práctica farmacéutica clínica y social se reunió en Granada, España, para discutir cómo las revistas pueden contribuir a fortalecer la práctica farmacéutica como disciplina. El resultado de esa reunión se compiló en estas Declaraciones de Granada, que comprenden 18 recomendaciones reunidas en seis temas: el uso apropiado de la terminología, los resúmenes con impacto, la necesidad de la revisión por pares, la dispersión de revistas, el uso más eficaz y más inteligente de los indicadores bibliométricos y la selección por parte de los autores de la revista de práctica farmacéutica más adecuada para presentar su trabajo.

Palabras clave: Farmacia Asistencial; Paradigma científico; Farmacia social y conductual.

Scientific fields and their achieving scientific paradigm

Disciplines are shaped by and in turn help to shape human behavior⁽¹⁾. Several models developed over the past 50 years attempted to classify disciplines objectively. For instance, Biglan and Becher, grounded in Lodahl & Gordon’s and Kuhn’s ideas⁽²⁻⁴⁾, argued that fields with established paradigms (e.g., physics, chemistry) have a high degree of consensus about theory, methods, and problems, while the opposite is observed for so-called “low-consensus” disciplines such as in humanities and the social sciences⁽⁵⁾. According to the Recommendation Relating to the International Normalisation of Statistics on Science and Technology issued by the United Nations Educational, Scientific and Cultural Organization (UNESCO), fields of study or scientific disciplines broadly consists of: Exact and Natural Sciences, Engineering and Technology, Medical Sciences (including Pharmacy), Agricultural Sciences, Social Sciences, and Humanities. Yet, disciplines are not rigid, well-defined entities. Conversely, they are fluid, context-dependent and multi-scale phenomena built on repeated contributions (publications, academic works) and interactions (collaboration among researchers and other stakeholders)⁽¹⁾. In this sense, it is even harder to describe, consistently define, and to attribute appropriate terminology to research areas where inter- and multi-disciplinarity exist (reflecting different practices and interactions between disciplines), such as those within Pharmacy. Traditionally, chemistry, biochemistry, physics, and physiology form Pharmacy’s core knowledge base, but the social component (e.g., humanistic, and social sciences) should also be recognized as a pillar of the practice of pharmacy⁽⁶⁾.

A lack of consistency and consensus attenuates a discipline’s progress and has a deleterious impact on its constituent scholars. Some of the findings from previous research indicate that scholars in low-consensus fields have a more difficult time publishing, tend to persist at “re-creating the wheel”, are less successful with acquisition of extramural grants, and have a poorer outlook on research and scholarship⁽⁷⁾. This translates even to those scholars in university settings being less likely promoted in academic rank and even having lower salaries and poorer benefits than those who are in disciplines that have achieved greater scientific paradigm⁽⁸⁾. The impact of research findings on professional practice and wider societal levels may be less in low-consensus fields.⁽⁹⁾

Clinical and social pharmacy practice are important research areas within Pharmaceutical Sciences^(9,10) that have undergone (and are still undergoing) substantial changes. As what might be considered lower consensus fields, these two research areas are currently beset by a lack of agreement and a common understanding of what constitutes their very core, often being associated only with evaluating narrowly focused pharmacy services^(6,11). Although no universally accepted definition for pharmacy practice research exists, the International Pharmaceutical Federation Pharmacy Practice Special Interest Group (FIP PPR-SIG) defined it as ‘the scientific discipline that studies the different aspects of the practice of pharmacy and its impact on health care systems, medicine use, and patient care’.⁽¹²⁾ A common mis-

interpretation of the nature of this field is confounding the term ‘practice’ with ‘practical issues’ and ignoring the theoretical bases that ultimately will support clinical and social pharmacy interventions. Kerlinger and Lee point out that the aim of science is theory; and theory is “a set of interrelated constructs, definitions, and propositions that present a systematic view of phenomena by specifying relations among variables, with the purpose of explaining and predicting the phenomena”⁽¹³⁾. Furthermore, clinical pharmacy aims to optimize the utilization of medicines through and practice and research in order to achieve person-centered and public health goals⁽¹⁴⁾.

The scope of pharmacy practice has expanded over the past decades to encompass clinical, behavioral, economic, and humanistic implications of the practice of pharmacy, as well as the implementation of innovations in practice (e.g., health interventions, patient-care services), which are often provided in collaboration with other health care professionals (e.g., physicians, nurses)^(12,15). Thus, it may not be easy to identify clinical and social pharmacy practice as basic research within an applied research discipline. Both types of research produce “new knowledge”, with basic research disciplines creating “knowledge of the underlying foundations of phenomena and observable facts”, while for applied research disciplines the knowledge created is “directed primarily towards a specific, practical aim or objective”⁽¹⁶⁾. Clinical and social pharmacy practice researchers do both.

Publication patterns and practices are one of these differential characteristics of a scientific discipline. Publishing refereed work is a hallmark of science, primarily aiming at disseminating new, advanced, and high-quality research knowledge and findings as widely as possible in a timely and efficient manner. Regardless of the scientific publishing mechanisms – which have significantly evolved over the years especially in response to technological progress,^(1,17) – this practice traverses all different academic or scientific disciplines, but customs and habits (e.g., paper length and structure, title details, citation patterns) are different across disciplines. The aforementioned on scientific progress would indicate a need for a discipline’s journals, its authors, reviewers, and even its readers/followers to come together on important aspects that help propel its scientific paradigm^(7,18).

With the aim to identify the elements that may reinforce clinical and social pharmacy practice as a scientific discipline by consolidating common publication patterns, a group of pharmacy practice journal editors met in June 2022 in Granada, Spain. As a consequence of this meeting, a series of recommendations to improve publication patterns in pharmacy practice was created, i.e., these “Granada Statements”. This type of initiative is not unprecedented. In 1978, a group of medical journal editors gathered in Vancouver, Canada to create the Uniform Requirements to submit a paper to a medical journal. Years later, this group became the International Committee of Medical Journal Editors (ICMJE - <https://www.icmje.org/>), which is now one of the most used standards in scholarly publishing. A similar initiative was created approximately 30 years ago for nursing with the International Academy of Nursing Editors (INANE - <https://nursingeditors.com/>).

With this paper, which will be simultaneously published in several clinical and social pharmacy practice journals, the Pharmacy Practice Journal Editors Group offers the Granada Statements as a set of recommendations for pharmacy practice authors, reviewers, and journal editors aiming to strengthen pharmacy practice as a discipline. The Granada Statements comprise 18 recommendations grouped in six topics: the appropriate use of terminology, impactful abstracts, the required peer reviews, journal scattering, more effective and wiser use of journal and article performance metrics, and authors’ selection of the most appropriate pharmacy practice journal to submit their work.

The appropriate use of terminology in publishing

One of the differential characteristics of disciplines with a high degree of consensus is the consistent use of precise terms to refer to each concept. Several areas have created task forces to maintain glossaries. The International Union of Pure and Applied Chemistry (<https://iupac.org/>) and the International Union of Basic and Clinical Pharmacology (<https://www.guidetopharmacology.org/>) are good examples of this procedure.

Clinical and social pharmacy practice have been accused of inconsistent terminology use, whether in journal titles or in articles^(19,20). This inconsistent terminology use is evident in the lack of a common branding: clinical pharmacy, pharmacy practice, social pharmacy, administrative pharmacy. This confusion is even greater when considering the terminology used to describe pharmacists' interventions or services: medicines management, polypharmacy management, pharmaceutical care, medication therapy management, comprehensive medication management, etc.^(1,21). One could argue that slight differences exist among these terms. However, several consequences emerge when using many different terms for slightly different concepts, which were probably insufficiently defined⁽²²⁾. A first consequence is the existence of a variety of terms that should be used in search strategies of evidence-gathering exercises such as systematic reviews, which renders them not so systematic, after all⁽²³⁾. The final goal of a systematic review is to support evidence-based policymaking. A systematic review that insufficiently compiles the evidence about a topic may lead to inappropriate policy decisions. But perhaps the most harmful consequence for the visibility and relevance of the clinical and social pharmacy practice field is the invisibility of many articles resulting from their inability to be retrieved from bibliographic databases⁽²⁴⁾.

One might think that subject headings (e.g., Medical Subject Headings – MeSH) were created to classify articles and are especially important when authors do not use standardized terminology. MeSH terms have been known in pharmacy since their inception⁽²⁵⁾. Unfortunately, clinical and social pharmacy practice was highlighted as a field where MeSH use is scarce in comparison with other areas⁽²⁶⁾. It is important to keep in mind that new MeSH terms can be suggested to the National Library of Medicine (NLM), but MeSH staff will only consider MeSH that correspond to terms frequently used in the literature⁽²⁷⁾.

Granada Statements:

1. Clinical and social pharmacy practice researchers should establish a commonly accepted glossary and use terms in a consistent manner.
2. Pharmacy practice and social pharmacy reviewers and journal editors should ensure standardized terminology is used in the articles they review and publish.

Impactful abstracts

In addition to the reduced number of MeSH terms defining clinical and social pharmacy practice elements, a poor allocation of existing MeSH to pharmacy practice articles has been reported^(28,29). Also, an excessive indexing delay (i.e., MeSH allocation) was observed for pharmacy articles^(30,31). MeSH terms are crucial to ensure a more efficient literature retrieval, which will result in a higher visibility of the article and subsequently of the field. The role MeSH plays in systematic search is not substituted by the author-listed keywords commonly used by journals. These keywords are not indexed in the abstract field of bibliographic databases and, although some databases have specific fields for them (i.e., PubMed's OT – Other Terms), they are only retrieved as abstract words (no additional benefit to use these words as keywords).

In the recent past, allocation of MeSH terms to articles indexed in MEDLINE was a responsibility of NLM catalogers. Since the NLM announcement of the complete implementation of the Medical Text Indexer First Line indexing (MTIFL) that will select the MeSH, authors, reviewers and journal editors should take responsibility for the appropriate allocation of MeSH terms to the articles.

MTIFL is an automated natural language processing system which identifies the appropriate MeSH terms from the MeSH thesaurus using only the text in article title and abstract. As stated by the NLM, after mid-2022, all articles indexed in MEDLINE will have MeSH terms allocated by MTIFL, more mechanically rather than through human judgment/intervention. This modification of the process increases even more the relevance of the title and abstract, that in the past had a role only in summarizing the content of the article and helping potential readers to decide proceeding to the full text article.

The MTIFL system tries to match words and n-grams included in the title and the abstract not only with the MeSH term (i.e., descriptor), but also with the other ‘concept terms’ associated to the descriptor, which can be easily identified as “Entry Terms” in the MeSH database (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh/>). Thus, if an article’s title or abstract includes the exact wording of any of these descriptors or entry terms, the system will allocate the given MeSH to that article⁽²⁰⁾.

Granada Statements:

3. Clinical and social pharmacy practice researchers should use existing MeSH terms as part of their titles and abstracts.

4. Clinical and social pharmacy practice reviewers and journal editors should ensure that authors included the most appropriate MeSH terms in the articles they review and publish.

The required peer reviews

Since the 18th century⁽³²⁾, scholarly publishing has been based on the contribution of colleagues in assessing and improving the original text submitted by the authors by means of the peer review process⁽³³⁾. Based on Linus’s law (i.e., “given enough eyeballs, all bugs are shallow”), the rationale of peer review is to avoid errors⁽³⁴⁾ and to increase the quality of publications⁽³⁵⁾. Although peer review has been strongly criticized⁽³⁶⁾ and systematic reviews could not demonstrate the added value of this process^(37,38), more reliable alternative systems do not exist⁽³⁹⁾. Pre-prints with post-publication review have been proposed as a solution to have scientific publications more rapidly accessible. Many forces, mainly outside the research workforce, are insisting on the benefits of publishing findings in a preprint server and waiting for future comments, but in-depth analyses of the consequences of this practice have not been undertaken. The scientific community, and not external influencers, should decide if the scholarly publication system should move into a social media publication system, or if pre-publication peer review is prerequisite. This is an urgent decision because all the participants in the publication process might appear to be unhappy:

- Authors tend to complain about peer review for several reasons (i.e., excessive reviewers’ criticism⁽⁴⁰⁾), but the most common complaint is related to the duration of the publication process⁽⁴¹⁾. However, studies have demonstrated that the time to get a manuscript accepted in biomedical journals is about 100 days, and clinical and social pharmacy practice journals do not substantially differ⁽⁴²⁾.
- Editors tend to complain about the difficulty of having at least two reviewers accepting the task of reviewing each manuscript⁽⁴³⁾ and about the timeliness and quality of the reviewers’ comments. Although shortage of reviewers is affecting journal operations and practices, editors should keep in mind that the workload of reviewing articles can be onerous for individuals and institutions⁽⁴⁴⁾ and that reviewers provide the service altruistically⁽⁴⁵⁾.
- Reviewers tend to complain about the excessive number of peer review requests they receive. But they should consider that the number of review invitations they receive depends only on the number of reviewers requested for each manuscript and the journal’s rejection rate⁽⁴⁶⁾. Editors can reduce the number of review requests by considering desk rejection rates (i.e., rejection without external peer review) of papers unlikely to be accepted by reviewers, even if that is not the most favorable outcome to most authors, even while doing so expeditiously helps authors “move on”.⁽⁴⁷⁾

It is important to understand that these three participants (i.e., authors, reviewers and editors) are in fact only one group of researchers acting in three different roles at different points in time⁽⁴⁸⁾.

Granada Statements:

5. Clinical and social pharmacy practice researchers should be more proactive in becoming involved as peer reviewers to reduce the duration of the publication processes.

6. Clinical and social pharmacy practice educators and supervisors should mentor their students to serve as peer reviewers.

7. Clinical and social pharmacy practice journal editors should carefully find a balance between the number of manuscripts they submit to external peer review and those that are desk rejected.

8. Clinical and social pharmacy practice journal editors and publishers should consider systems to reward peer reviewers' efforts, including public recognition of their contribution at an article level.

9. Clinical and social pharmacy practice peer reviewers should be reminded that their highly valuable role improves the quality of the manuscripts; hence it is incumbent upon them to provide constructive, quality reviews within the given timeframe.

Journal scattering

Studies have demonstrated that pharmacy practice authors tend to scatter their articles among a huge number of journals outside the area^(28,29). It is often argued that this dispersion enhances the visibility of findings for the authors and for the discipline. With more than one million articles published in biomedical journals each year, one should accept that bibliographic databases are the correct way of accessing articles published. The prior alternative of paying attention to a limited number of tables of contents is insufficient and may bias or attenuate the knowledge gained. Researchers can hardly complain about limited exposure and impact of journals in the discipline when they submit and publish their "best work" outside of it.

Despite the existence of some meta-journals (i.e., journals without a clear scope), most journals have not only precisely defined scope, but also publication priorities. For instance, in clinical and social pharmacy practice, some journals are interested in a more clinical approach, while others prefer more methodological papers, or social aspects of the practice. And for sure, any of these journals has a deeper knowledge in clinical and social pharmacy practice than any journal from other scientific areas.

To ensure the effectiveness of the peer review process, reviewers should have a deep knowledge of the concepts and the recent advances in clinical and social pharmacy practice. These colleague reviewers, together with the editor-in-chief and the associate editors, possess a deep knowledge of the area and the topic of the manuscript submitted, which should result in more constructive and contributing comments that will improve the paper. These persons should also be responsible for ensuring the use of consistent terminology and that the abstracts contain the terms that will be mapped into the appropriate MeSH terms.

Granada Statements:

10. Clinical and social pharmacy practice researchers should prioritize pharmacy practice and social pharmacy journals for some of their "best" papers and work to ensure the of quality of the publication process considering the specific details of the area, even while seeking wider audiences as appropriate for various components of their work.

11. Clinical and social pharmacy practice educators and supervisors should promote pharmacy practice journal centeredness among their students.

12. Clinical and social pharmacy practice journal editors should give priority to clinical and social pharmacy practice articles.

Using the metrics wisely

One of the hidden reasons why researchers tend to publish their pharmacy practice articles outside of pharmacy practice journals may be the search for higher impact metrics. Inappropriate researchers' performance assessment processes converted the "publish or perish" into an "aim high" obsessive goal for authors⁽⁴⁹⁾.

Among several bibliometric indexes, impact metrics, such as the Impact Factor Score, have achieved an overwhelming position, or level of currency in discussing the weight or gravitas of journals⁽⁵⁰⁾. Journal-based impact metrics have been criticized for several conceptual errors in the formulae⁽⁵¹⁾, for poor transparency in their calculation^(52,53), but more importantly for their relative inability to ascribe quality to papers published in these journals⁽⁵⁴⁻⁵⁶⁾. Recognition of these issues led to the San Francisco Declaration on Research Assessment (<https://sfjora.org/>), which issued a plea to avoid use of journal-based metrics for the assessment of individual authors' quality of papers and scientific prowess and productivity. Alternatives to journal-based metrics exist, i.e., individual-based metrics, which might sometimes be more useful to evaluate the impact of a stream of scholarship, if not the contribution of individual papers.⁽⁵⁷⁾The European Commission has signed the Agreement on Reforming Research Assessment, which discusses moving away from use of metrics like the Impact Factor Score in evaluating quality of a scientific contribution⁽⁵⁸⁾.

Notably, impact metrics have often underrated the scientific contribution of papers in the clinical and social pharmacy practice areas⁽⁵⁹⁾. They provide low coverage of many journals in the databases used to extract citations and often lack any semblance of a pharmacy practice subject category^(9,10), often including pharmacy practice journals under Pharmacology and Pharmacy⁽⁶⁰⁾, thus placing papers from our discipline into a category with high-consensus bench, or biological sciences where higher citations are the norm.

Biomedical researchers and some librarians⁽⁶¹⁾ may not be sufficiently aware about the methods to compute these impact metrics. It would be important to demystify the role of these metrics, whether journal-based or individual-based, and to clarify among researchers what is the role of their articles and the references they have in the metrics calculations.

Granada Statements:

13. Clinical and social pharmacy practice researchers should promote among their institutions the use of individual-based metrics to assess the performance of individuals.
14. Clinical and social pharmacy practice researchers, while maintaining autonomy, should be aware of the importance of the references they include in their published papers and consider the need to strengthen the discipline and its component journals in their manuscript bibliographies.
15. Clinical and social pharmacy practice educators and supervisors should educate undergraduate and postgraduate students in the responsible use of metrics.
16. Stakeholders in clinical and social pharmacy practice should consider broader bases rather than only journal-based metrics to connote quality and achievement in the disciplines.

Selecting the most appropriate pharmacy practice journal

Pharmacy practice and social pharmacy, themselves, are composed of a broad swath of topics. Among the signatories of the Granada Statements several different scopes or foci can be found, including but not limited to: clinical, methodological, political, social, economic, educational, behavioral, hospital-based and community-based, practitioner considerations, patient considerations, pharmacoepidemiological issues, and many other. Submitting a clinical article to a methodologically oriented journal, or vice versa, may lead to an immediate desk rejection, regardless of the quality of the manuscript.

Similar to what happens with journals from other health areas, pharmacy practice journals have not only their preferences and interests, but also editorial board members with deep knowledge in specific sub-areas of pharmacy practice.

Granada Statements:

17. Clinical and social pharmacy practice journal editors should work with authors to identify the most appropriate journal to submit their scholarly work early in the process (i.e., during and even prior to submission, if possible).

18. Clinical and social pharmacy practice authors should heed advice and direction coming from journal editors, editorial boards, and reviewers to not only improve the quality of the original manuscript, but also be positively inclined toward the recommendations given rather than create unnecessary acrimony among scholars in the discipline.

The Granada Group journals' joint description

The journals comprising the Granada Group producing these Statements stand in unison in their endeavor to promote the quality and status of research in clinical and social pharmacy practice, as well as to advance the scientific paradigm of the discipline and broaden the impact of our respective journals to an international audience within and outside of pharmacy. The journals recognize that they are part of a larger phenomenon in health services research having much in common with journals outside of pharmacy practice, *per se*, yet focusing on some aspect of the medication use process. In light of the Statements offered here and in recognition of the need for the journals to recognize their commonality, assist authors with selecting the most appropriate venue to publish their work, and unite in their mission to promote all journals in the area, the Granada Group journals have agreed to a common introductory description among all. The shared description among all the Granada Group journals will then be followed by specific descriptions that then help to establish the unique niches and processes associated with each of them. The common introductory description used for all Granada Group journals is as follows.

Ars Pharmaceutica is one of several journals in comportment with the Granada Statements publishing high-quality, peer-reviewed content in health services research specifically as it relates to some aspect of the medication use process. The medication use process includes but is not limited to the prescribing, preparation, dispensing, administration, adherence to, evaluation, monitoring, and outcomes associated with legend or with over-the-counter medications, incorporating the concept of clinical pharmacy which aims to optimize utilization of medicines to achieve person-centered and public health goals. The medication use process includes attitudes, perspectives, knowledge, and behaviors of any actor in this process, including prescribers, pharmacists, pharmacy personnel, other health practitioners, patients, and caregivers. As such, the Granada Group journals often refer to "pharmacy" in their title or description, as these persons are central to medication use process; however, research articles reviews, and commentaries can refer to any person involved in this process, as well as any evaluation (e.g., pharmaceoepidemiological) of the drug products themselves or systems employed to optimize the use process.

The Granada Group journals share certain commonalities and also goals to improve the medication use process and the outcomes emanating from this endeavor; however, each journal has an established niche and optimally suited for certain types of manuscripts. Further description of the aims and scopes of *Ars Pharmaceutica* follows below:

In summary

The Granada Statements were created with the strong conviction that pharmacy practice is a scientific discipline that deserves reaching the high-consensus discipline category. The recommendations in these Statements aim to contribute to increase the quality of the articles that pharmacy practice researchers try to publish to disseminate their scientific contributions. At the end of the day, a scientific area and the profession behind it will benefit from the advancements published in these articles. The advancement of pharmacy practice is a conjoint responsibility between pharmacy practice research-

ers, peer reviewers, editors, and publishers, where scientific articles should be seen as the means to disseminate new knowledge that will improve practice.

References

1. McGillivray B, Jensen G, Salama K, et al. Investigating patterns of change, stability, and interaction among scientific disciplines using embeddings. *Humanit Soc Sci Commun* 2022;9:285.
2. Biglan A. The characteristics of subject matter in different academic areas. *J Appl Psychol*. 1973;57(3):195–203.
3. Becker T. Towards a definition of disciplinary cultures. *Studies in Higher Educ*. 1982;6(2):109–22.
4. Lodahl J, Gordon G. The structure of scientific fields and the functioning of university graduate departments. *Am Sociolog Rer*. 1972;37(1):57-72.
5. Perry RP, Smart JC. *The Scholarship of Teaching and Learning in Higher Education: An Evidence-Based Perspective*. Dordrecht, The Netherlands: Springer Science+Business Media; 2007.
6. Almarsdottir AB, Granas AG. Social pharmacy and clinical pharmacy-Joining forces. *Pharmacy (Basel)*. 2015;4(1).
7. Holmes ER, Desselle SP. Is scientific paradigm important for pharmacy education? *Am J Pharm Educ*. 2004;68(5):118.
8. Marsh HW, Hattie J. The relation between research productivity and teaching Effectiveness. *The Journal of Higher Education*. 2016;73(5):603-41.
9. Williams K. Playing the fields: Theorizing research impact and its assessment. *Res Eval*. 2020;29(2):191-202.
10. Mendes AM, Tonin FS, Buzzi MF, et al. Mapping pharmacy journals: A lexicographic analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(12):1464-71.
11. Sørensen E, Mount J, Christensen S. The concept of social pharmacy. *Chronic Illn*. 2003;7:8-11.
12. Garcia-Cardenas V, Rossing CV, Fernandez-Llimos F, et al. Pharmacy practice research - A call to action. *Res Social Adm Pharm*. 2020;16(11):1602-8.
13. Kerlinger FN, Lee HB. *Foundations of Behavioral Research*, 4th Ed. Belmont, CA: Wadsworth; 1999. ISBN: 978-0155078970
14. Dreischulte T, van den Bemt B, Steurbaut S. European Society of Clinical Pharmacy definition of the term clinical pharmacy and its relationship to pharmaceutical care: a position paper. *Intl J Clinical Pharm*. 2022;44:1-6.
15. Scahill SL, Atif M, Babar ZU. Defining pharmacy and its practice: a conceptual model for an international audience. *Integr Pharm Res Pract*. 2017;6):121-9.
16. OECD. *Frascati Manual 2015: Guidelines for Collecting and Reporting Data on Research and Experimental Development, The Measurement of Scientific, Technological and Innovation Activities*. Paris: OECD; 2015. ISBN: 978-926423901-2
17. Clapham P. Publish or perish. *BioScience*. 2005;55):390-1.
18. Desselle SP, Amin M, Aslani P, et al. Moving the needle-what does RSAP look for and what does it aim to do? *Res Social Adm Pharm*. 2019;15(1):1-2.
19. Fernandez-Llimos F, Mendes AM, Tonin FS. Confusing terminology used in the abbreviation of pharmacy journal names. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(8):3463-5.
20. Fernandez-Llimos F, Garcia-Cardenas V. The importance of using standardized terminology in titles and abstracts of pharmacy practice articles. *Res Social Adm Pharm*. 2022.

21. Gernant SA, Bacci JL, Upton C, et al. Three opportunities for standardization: A literature review of the variation among pharmacists' patient care services terminology. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16(6):766-75.
22. van Mil JW, Henman M. Terminology, the importance of defining. *Int J Clin Pharm.* 2016;38(3):709-13.
23. MacLure K, Paudyal V, Stewart D. Reviewing the literature, how systematic is systematic? *Int J Clin Pharm.* 2016;38(3):685-94.
24. Al Saeedy D, Thomas D, Palaian S. Visibility of evidence-based pharmacy on PubMed - Identity crisis? *Res Social Adm Pharm.* 2019;15(11):1374.
25. McCann A. Advantages of a universal coding and classification system for drugs. Implications of classification for medical subject headings. *Am J Hosp Pharm.* 1966;23(2):87-8.
26. Minguet F, Van Den Boogerd L, Salgado TM, et al. Characterization of the Medical Subject Headings thesaurus for pharmacy. *Am J Health Syst Pharm.* 2014;71(22):1965-72.
27. Fernandez-Llimos F, Salgado TM. Standardization of pharmacy practice terminology and the Medical Subject Headings (MeSH). *Res Social Adm Pharm.* 2021;17(4):819-20.
28. Minguet F, Salgado TM, van den Boogerd L, et al. Quality of pharmacy-specific Medical Subject Headings (MeSH) assignment in pharmacy journals indexed in MEDLINE. *Res Social Adm Pharm.* 2015;11(5):686-95.
29. Tonin FS, Gmunder V, Bonetti AF, et al. Use of 'Pharmaceutical services' Medical Subject Headings (MeSH) in articles assessing pharmacists' interventions. *Explor Res Clin Soc Pharm.* 2022;7(1):100172.
30. Rodriguez RW. Comparison of indexing times among articles from medical, nursing, and pharmacy journals. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(8):569-75.
31. Irwin AN, Rackham D. Comparison of the time-to-indexing in PubMed between biomedical journals according to impact factor, discipline, and focus. *Res Social Adm Pharm.* 2017;13(2):389-93.
32. Kronick DA. Peer review in 18th-century scientific journalism. *JAMA.* 1990;263(10):1321-2.
33. Kassirer JP, Campion EW. Peer review. Crude and understudied, but indispensable. *JAMA.* 1994;272(2):96-7.
34. Schroter S, Black N, Evans S, et al. What errors do peer reviewers detect, and does training improve their ability to detect them? *J R Soc Med.* 2008;101(10):507-14.
35. Bailar JC, 3rd, Patterson K. The need for a research agenda. *N Engl J Med.* 1985;312(10):654-7.
36. Jirschwitzka J, Oeberst A, Göllner R, et al. Inter-rater reliability and validity of peer reviews in an interdisciplinary field. *Scientometrics.* 2017;113(2):1059-92.
37. Jefferson T, Alderson P, Wager E, et al. Effects of editorial peer review: a systematic review. *JAMA.* 2002;287(21):2784-6.
38. Jefferson T, Rudin M, Brodney Folse S, et al. Editorial peer review for improving the quality of reports of biomedical studies. *Cochrane Database Syst Rev.* 2007(2):MR000016.
39. Kovanis M, Trinquart L, Ravaud P, et al. Evaluating alternative systems of peer review: a large-scale agent-based modelling approach to scientific publication. *Scientometrics.* 2017;113(1):651-71.
40. Walbot V. Are we training pit bulls to review our manuscripts? *J Biol.* 2009;8(3):24.
41. Huisman J, Smits J. Duration and quality of the peer review process: the author's perspective. *Scientometrics.* 2017;113(1):633-50.
42. Mendes AM, Tonin FS, Mainka FF, et al. Publication speed in pharmacy practice journals: A comparative analysis. *PLoS One.* 2021;16(6):e0253713.
43. Fernandez-Llimos F. Peer review and publication delay. *Pharm Pract (Granada).* 2019;17(1):1502.

44. Aczel B, Szaszi B, Holcombe AO. A billion-dollar donation: estimating the cost of researchers' time spent on peer review. *Res Integr Peer Rev.* 2021;6(1):14.
45. Desselle SP, Chen AM, Amin M, et al. Generosity, collegiality, and scientific accuracy when writing and reviewing original research. *Res Social Adm Pharm.* 2020;16(2):261-5.
46. Fernandez-Llimos F, Salgado TM, Tonin FS. How many manuscripts should I peer review per year? *Pharm Pract (Granada).* 2020;18(1):1804.
47. Donato H, Marinho RT. Acta Medica Portuguesa and peer-review: quick and brutal! *Acta Med Port.* 2012;25(5):261-2.
48. Fernandez-Llimos F. Authors, peer reviewers, and readers: What is expected from each player in collaborative publishing? *Pharm Pract (Granada).* 2021;19(1):2284.
49. Desselle SP, Andrews B, Lui J, et al. The scholarly productivity and work environments of academic pharmacists. *Res Social Adm Pharm.* 2018;14(8):727-35.
50. Karimi-Sari H, Rezaee-Zavareh MS. Citation metrics for appraising scientists: misuse, gaming and proper use. *Med J Aust.* 2020;213(5):238-9 e1.
51. Liu XL, Gai SS, Zhou J. Journal Impact Factor: Do the Numerator and Denominator Need Correction? *PLoS One.* 2016;11(3):e0151414.
52. Rossner M, Van Epps H, Hill E. Show me the data. *J Cell Biol.* 2007;179(6):1091-2.
53. Fernandez-Llimos F. Bradford's law, the long tail principle, and transparency in Journal Impact Factor calculations. *Pharm Pract (Granada).* 2016;14(3):842.
54. Paulus FM, Cruz N, Krach S. The Impact Factor Fallacy. *Front Psychol.* 2018;9):1487.
55. Dougherty MR, Horne Z. Citation counts and journal impact factors do not capture some indicators of research quality in the behavioural and brain sciences. *R Soc Open Sci.* 2022;9(8):220334.
56. Ritchie A, Seubert L, Clifford R, et al. Do randomised controlled trials relevant to pharmacy meet best practice standards for quality conduct and reporting? A systematic review. *Int J Pharm Pract.* 2020;28(3):220-32.
57. Hirsch JE. An index to quantify an individual's scientific research output. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2005;102(46):16569-72.
58. Directorate-General for Research and Innovation. Agreement on Reforming Research Assessment. 2022; Available at: <https://www.scienceeurope.org/media/y41ks1wh/20220720-rra-agreement.pdf>. [Accessed 02-Nov-2022]
59. van Mil JWF, Green J. Citations and science. *Int J Clin Pharm.* 2017;39(5):977-9.
60. Minguet F, Salgado TM, Santopadre C, et al. Redefining the pharmacology and pharmacy subject category in the journal citation reports using medical subject headings (MeSH). *Int J Clin Pharm.* 2017;39(5):989-97.
61. Malone T, Burke S. Academic librarians' knowledge of bibliometrics and altmetrics. *Evid Based Libr Inf Pract.* 2016;11):3.

doi: 10.30827/ars.v64i2.27256

Artículos de revisión

Cuestionarios de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con Diabetes Mellitus 2: revisión sistemática

Adherence questionnaires to oral antidiabetic treatment in patients with Diabetes Mellitus 2: systematic review

Elisabet Esquivel-Prados¹  0000-0002-0756-7195

Elisa Pareja-Martínez¹  0000-0002-8326-2289

José P. García-Corpas¹  0000-0002-1250-5300

¹Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131).

Correspondencia

Elisabet Esquivel-Prados
esqui@correo.ugr.es

Recibido: 26.01.2023

Aceptado: 13.03.2023

Publicado: 20.03.2023

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Ninguno.

Otras declaraciones

Esta revisión forma parte de la tesis doctoral de Elisabet Esquivel-Prados para obtener el Doctorado en Farmacia por la Universidad de Granada, España.

Resumen

Introducción: La adherencia a los antidiabéticos orales (ADOs) en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) puede afectar al control de la enfermedad y por tanto, es necesario evaluarla. Para ello se necesitan herramientas rápidas, sencillas, válidas y fiables. De manera que el objetivo de esta revisión fue identificar aquellos cuestionarios validados que se usan para medir la adherencia a los ADOs en la práctica clínica.

Método: se llevó a cabo una búsqueda bibliográfica en las bases de datos Medline, Scopus y LILACS. La selección de artículos la realizaron dos autores de manera independiente en base a las recomendaciones Prisma. Los criterios de selección fueron: artículos con cuestionarios validados en pacientes con DM2, en español o inglés y publicados hasta el 31 de noviembre de 2022. Se resumieron las pruebas de fiabilidad (consistencia interna, correlación ítem-total, coeficiente de correlación intraclase) y validez de los cuestionarios (validez de constructo, de criterio y de contenido).

Resultados: 23 artículos formaron parte de la revisión. Se obtuvieron 10 cuestionarios de medida de la adherencia a los ADOs los cuales fueron validados en 14 países. El 8-item Self-Reported Medication Adherence Measure (MMAS-8) y el Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) fueron los más usados. Todos presentaron al menos una medida de validez y fiabilidad, siendo la validez de grupos conocidos la menos empleada.

Conclusiones: Hay cuestionarios que presentan datos de validez o fiabilidad mejores que otros, pero deberá ser el profesional sanitario quien determine cuál se ajusta mejor a sus pacientes o a su estudio.

Palabras clave: Diabetes Mellitus tipo 2; Cumplimiento de la Medicación; Hipoglucemiantes; Encuestas y Cuestionarios; Reproducibilidad de los Resultados.

Abstract

Introduction: adherence to oral antidiabetics (OADs) in patients with Type 2 Diabetes Mellitus (DM2) can affect disease control and therefore needs to be evaluated. For this, fast, simple, valid and reliable tools are needed. Thus, the objective of this review was to identify those validated questionnaires that are used to measure adherence to OADs in clinical practice.

Method: a bibliographic search was carried out in the Medline, Scopus and LILACS databases. The selection of articles was performed by 2 authors independently based on Prisma recommendations. The selection criteria were: Articles with validated questionnaires in patients with DM2, in Spanish or English and published until 31 November 2022. Reliability tests (internal consistency, item-total correlation, intraclass correlation coefficient) and validity of the questionnaires (construct validity, criteria and content).

Results: 23 articles were part of the review. 10 questionnaires to measure adherence to the OADs were obtained, which were validated in 14 countries. The 8-item Self-Reported Medication Adherence Measure (MMAS-8) and the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) were the most used. All presented at least one measure of validity and reliability, the validity of known groups being the least used.

Conclusions: There are questionnaires that present better validity or reliability data than others, but it should be the healthcare professional who determines which one best suits their patients or their study.

Keywords: Diabetes Mellitus Type 2; Medication Adherence; Hypoglycemic Agents; Surveys and Questionnaires; Reproducibility of Results.

Puntos clave

En pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2, tener la HbA1c dentro de los rangos adecuados definidos por las guías clínicas está relacionado con la adherencia al tratamiento antidiabético. Por tanto, la medida de la adherencia al tratamiento es importante. Los cuestionarios son un método de medida de adherencia muy utilizado por las ventajas que presentan, pero deben de demostrar su validez y fiabilidad. Se han realizado muchos estudios para diseñar y validar cuestionarios de adherencia al tratamiento antidiabético.

Este trabajo recopila los estudios de validez y fiabilidad de los cuestionarios que miden la adherencia al tratamiento en pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2.

En determinadas ocasiones (clínicas o de investigación), el profesional sanitario necesita elegir un cuestionario para medir la adherencia al tratamiento de la diabetes mellitus tipo 2. La recopilación de estos cuestionarios y de sus propiedades psicométricas facilita esta localización, evaluación y elección.

Introducción

La Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) es una enfermedad crónica que va aumentando anualmente de forma considerable y se prevé que, en 2045, alrededor de 700 millones de personas la sufran en el mundo. Según el informe de 2021 de la Federación Internacional de Diabetes, la diabetes se asoció con el 11,3 % de los fallecimientos, a nivel mundial por todas las causas posibles, en edades comprendidas entre 20 y 79 años. De ellos, el 31 % ocurría en menores de 60 años. La DM2 representa el 90 % de toda la DM⁽¹⁾. En España, la prevalencia de DM2 es del 13,8 %⁽²⁾ y cada año aparecen alrededor de 386.000 nuevos casos en la población adulta⁽³⁾.

Por tanto, es una enfermedad muy frecuente que provoca un deterioro de la calidad de vida del paciente debido a sus complicaciones asociadas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cerebral, coronaria o arterial periférica), y una alta mortalidad prematura. Además tiene un alto coste económico para los sistemas de salud^(4,5).

Dada la importancia que todo esto supone, es necesario que el paciente controle su enfermedad y mantenga los parámetros clínicos de la enfermedad (glucemia y HbA1c) en los rangos estipulados por las guías clínicas⁽⁵⁾. Uno de los elementos más importantes para conseguir este objetivo es la adherencia al tratamiento⁽⁶⁾.

Según el meta-análisis llevado a cabo por Iglay K, et al⁽⁷⁾, la adherencia al tratamiento con antidiabéticos orales (ADO) fue del 67,9 %, por lo tanto un porcentaje muy elevado de pacientes no eran adherentes al tratamiento. En España, el porcentaje de adherencia es aún menor (50-56 %) ⁽⁸⁾. Ante este panorama generalizado de falta de adherencia, es necesario que el profesional sanitario tome partido y evalúe dicha adherencia de forma sistemática para poder educar y corregir la conducta del paciente. Por ello, es necesario disponer de herramientas que cuantifiquen dicha adherencia de forma válida y fiable.

Existen diversos métodos de medida clasificados en métodos directos e indirectos⁽⁹⁾. Los métodos directos (detección de fármacos o metabolitos en sangre), tienen un alto coste y son poco usados en la práctica clínica diaria. Este problema se solventa con los métodos indirectos, como el recuento de comprimidos a través de dispositivos electrónicos, registros de dispensaciones y cuestionarios diseñados para ello.

Los cuestionarios presentan ventajas como su rapidez, fácil aplicabilidad y bajo coste. Además proporcionan una información directa del propio paciente que es muy útil para el profesional sanitario. Estas razones convierten a los cuestionarios en un método de elección. No obstante, deben cumplir unos criterios de validez y fiabilidad que garanticen la bondad de los resultados obtenidos.

Hasta la fecha, se han realizado numerosos estudios que diseñaban y testaban la validez y fiabilidad de cuestionarios que miden la adherencia al tratamiento con ADO en pacientes con DM2. El objetivo de esta revisión fue identificar y recopilar dichos cuestionarios y evaluar sus propiedades psicométricas.

Métodos

Estrategia de búsqueda

Se realizó una revisión sistemática en Medline (Pubmed), Scopus y LILACS. Para realizarla se adoptaron las recomendaciones dadas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽¹⁰⁾. En la Tabla 1, se presentan las estrategias de búsqueda de las distintas bases de datos.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos.

BBDD	Resultado	Estrategia
Medline	552	(((((medication adherence[MeSH Terms] OR medication adherence[Title/Abstract] AND patient compliance[MeSH Terms] OR patient compliance) AND ((questionnaire[MeSH Terms] OR questionnaire[Title/Abstract]))) AND ((Diabetes Mellitus, Type 2[MeSH Terms] OR Diabetes Mellitus, Type 2[Title/Abstract]))
Scopus	322	(TITLE-ABS-KEY ("medication adherence") AND TITLE-ABS-KEY ("Diabetes mellitus, type 2") AND TITLE-ABS-KEY (questionnaires)) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish"))
LILACS	12	(Diabetes Mellitus, Type 2)AND (medication adherence) AND (questionnaires) AND (db:("LILACS") AND la:("en" OR "es"))

BBDD: Base de datos.

Selección de estudios y extracción de datos

El proceso fue llevado a cabo por dos revisores de forma independiente y en caso de desacuerdo, medió un tercer revisor para alcanzar un consenso. Se midió el grado de acuerdo entre los autores mediante el estadístico Kappa. Tras la eliminación de los artículos duplicados, se seleccionaron por título y abstract aquellos artículos que potencialmente cumplieran con los criterios de inclusión. En caso de duda se procedió a la lectura del texto completo. Además, se revisó la bibliografía de los artículos incluidos con el fin de localizar artículos que pudiesen ser incluidos en la revisión.

Los criterios de inclusión fueron:1) estudios de diseño y validación de cuestionarios que midieran la adherencia al tratamiento ADO en DM2; 2) publicados en inglés o español; 3) publicados hasta el 31 noviembre de 2022.

Los datos extraídos fueron: 1) características socio-demográficas (autor, fecha de publicación, país del estudio, edad, género, cuestionario empleado y número de ítems; 2) medidas de validez (validez de contenido, de criterio y de constructo); 3) medidas de fiabilidad (consistencia interna, estabilidad temporal y correlación ítem total).

Resultados

Un total de 886 artículos potenciales fueron localizados. Tras el proceso de selección 23 artículos fueron incluidos en la revisión (Figura 1). El acuerdo entre los revisores fue de Kappa = 0,869.

Estos 23 artículos estudiaron 10 cuestionarios de medida de la adherencia al tratamiento ADO en pacientes con DM2 validados en 14 países distintos. Cuatro cuestionarios fueron validados a varios idiomas: "8-item Self-Reported Medication Adherence Measure" (MMAS-8)⁽¹¹⁻¹⁶⁾, "Adherence to Refills and Medications Scale" (ARMS)⁽¹⁷⁻²¹⁾, "Escala de Adherencia al Tratamiento de la DM2-Versión III" (EATDM-III)^(22,23) y "Malaysian Medication Adherence Scale" (MALMAS)^(24,25). El número de ítems de los cuestionarios osciló entre 4 en el Morisky Green Leveane (MGL)⁽²⁶⁾ y 68 en el Adherence Scale Culig's (ASC)⁽²⁷⁾. El tamaño de muestra (N) varió entre los 500 pacientes en el estudio de Ayoub, et al⁽²⁸⁾ y los 90 en el estudio de Boas et al.⁽²⁹⁾ (Tabla 2).

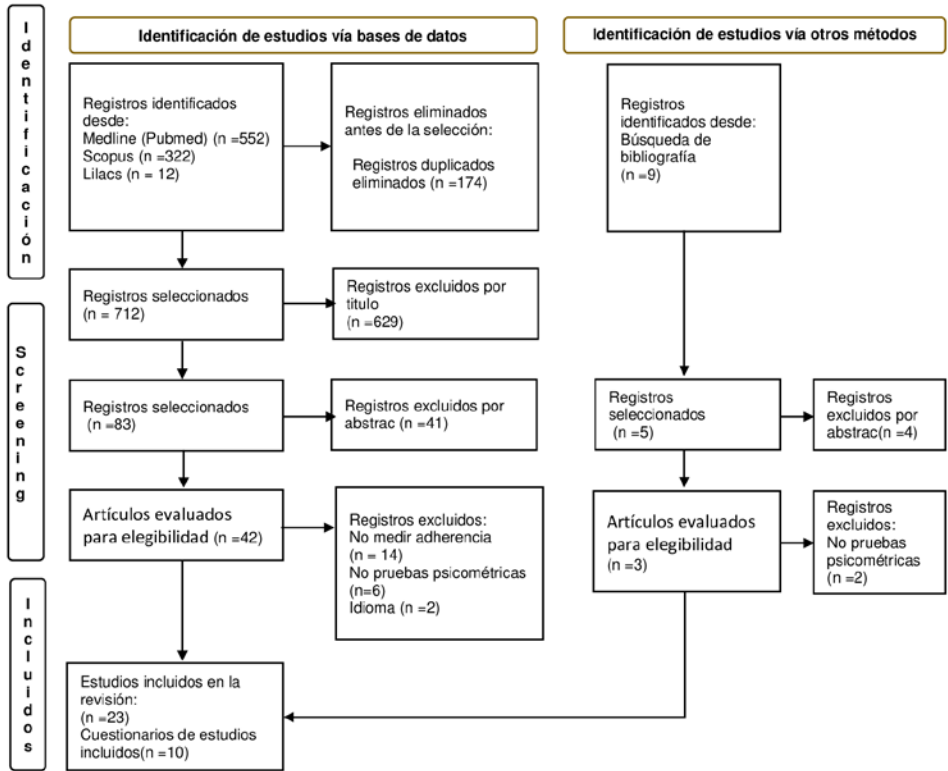


Figura 1. Proceso de identificación y selección de artículos

Tabla 2. Características de los estudios incluidos

Cuestionario	Autor, año	N	País	% Sexo femenino	Edad(años)
ARMS	ƆKripalani, et al., 2009 ⁽¹⁷⁾	435	EEUU	55,6	63,7 ± 10,3
	Mayberry, et al.,2013 ⁽¹⁸⁾	314	EEUU	64,7	51,8 ± 11,7
	Kim, et al., 2016 ⁽¹⁹⁾	304	Corea	61,2	57,4 ± 12,3
	ƆGökdoğān, et al.2017 ⁽²⁰⁾	100	Turquía	61,0	63,3 ± 9,4
	Alammari, et al.,2021 ⁽²¹⁾	232	Turquía	30,2	^d
MMAS-8	Sakthong, et al., 2009 ⁽¹¹⁾	303	Tailandia	71,0	61,1 ± 11,4
	Al-Qazaz, et al.,2010 ⁽¹²⁾	175	Malasia	53,7	60,56 ± 9,2
	Lee, et al.,2013 ⁽¹³⁾	317	Corea	38,5	59,3 ± 11,2
	Tandon, et al., 2015 ⁽¹⁴⁾	154	África	73,0	57,5 ± 10,0
	Ashur, et al., 2015 ⁽¹⁵⁾	103	Arabia	68,9	52,7 ± 8,6
	Martínez-P, et al., 2021 ⁽¹⁶⁾	232	España	41,8	65,4 (23-85)

Cuestionario	Autor, año	N	País	% Sexo femenino	Edad(años)
MGL	Wang, et al., 2012 ⁽²⁶⁾	294	Singapur	47,6	58,0 ± 9,0
EATDM-III	^b Urzúa, et al., 2015 ⁽²²⁾	274	Chile	58,8	59 ± 11,4
	Demirtas, et al.,2017 ⁽²³⁾	350	Turquía	74,6	59,0 ± 10,3
MAT_OAD	Boas G-V,et al.,2016 ⁽²⁹⁾	90	Brasil	67,8	60± 8,0
	^a Díaz-Romero,et al.,2004 ⁽³⁰⁾	81	México	100	31,,3 ± 5,6
MALMAS	Chung W, et al., 2015 ⁽²⁴⁾	136	Malasia	53,7	58,1 ± 10,2
	Lai, et al., 2020 ⁽²⁵⁾	100	Malasia	48,0	64,0(59–71)
ATTA	Prado-A,et al.,2009 ⁽³¹⁾	407	México	62,2	57,7 ± 9,6
ASC	Momirovic, et al.,2016 ⁽²⁷⁾	225	Croacia	–	–
DMAS-7	Ayoub, et al., 2019 ⁽²⁸⁾	500	Líbano	59,8	59, ±10,7
	Mallah et al., 2019 ⁽³⁶⁾	300	Líbano	57,0	57.9 ± 1172
MyMAAT	Hatat, et al., 2020 ⁽³⁷⁾	495	Líbano	46,3	57,2 ±10,8

ARMS: Adherence to Refills and Medications Scale; MMAS-8: 8-item Morisky Medication Adherence Scale; MGL: Morisky Green Leveane; EATDM-III: escala de adherencia al tratamiento de la DM2-Versión III;MAT-OAD: Medida de Adhesión a los Tratamientos anti diabéticos orales; MALMAS: Malaysian Medication Adherence Scale; ATTA: Attitude toward Treatment Adherence; ASC: Adherence Scale Culig ´s; DMAS-7:Diabetes medication adherence scale; My-MAAT: Malaysia Medication Adherence Assessment Tool. ^aPoblación con DM2 en estado de embarazo; ^bPoblación incluida con DM1 y DM2; ^cPoblación con enfermedades crónicas, entre ellas se estudia a pacientes con DM2. ^del 65.2 % de la población de estudio tiene más de 50 años

Validez

En todos los estudios se realizó algún tipo de prueba para evaluar la validez. La validez de contenido fue estudiada por algunos autores a través de un panel de expertos^(17,19,30,31) y en dos de los estudios mediante del análisis factorial confirmatorio^(13,20).

La validez de constructo se estudió en todos los casos mediante análisis factorial de componentes principales. El número de factores obtenido fue muy diverso y dependió del número de preguntas que tenía el cuestionario. La varianza total explicada (VTE) varió entre el 45,4 %⁽¹⁷⁾ y el 100 %⁽²¹⁾ (Tabla 3).

En 14 de los 23 estudios se estudió la validez convergente mediante un cuestionario previamente validado. Por otro lado, en 12 de los 23 trabajos se estudió la validez de grupos conocidos. La versión malaya del MALMAS⁽²⁵⁾ fue la que mostró una mayor sensibilidad (S=92,0 %) y mayor valor predictivo negativo (VPN= 90,5 %). Por su parte, la versión arábica del MMAS-8⁽¹⁵⁾ mostró mayor especificidad (E=82,3 %) y mayor valor predictivo positivo (VPP= 94,8 %) (Tabla 3).

Tabla 3. Validez de los cuestionarios

	Autor, año	Constructo			Criterio		Grupos conocidos			
		Núm ítems	Factores ^c	VTE (%)	VC ^a	HbA1c	S (%)	E (%)	VPP (%)	VPN (%)
ARMS	Kripalani, et al., 2009 ⁽¹⁷⁾	12	2	45,4	MGL; $\rho=0,65$ CMG; $\rho=0,32$	-	-	-	-	-
	Mayberry, et al., 2013 ⁽¹⁸⁾	11	2	65	SDSCA; $\rho=0,52$	$p<0,01$	-	-	-	-
	Kim, et al., 2016 ⁽¹⁹⁾	12	3	54,7	MMAS-K; $r=-0,698$	$p<0,05^d$	-	-	-	-
	Gökdoğan, et al., 2017 ⁽²⁰⁾	7	2	59,4	-	-	-	-	-	-
	Alamari, et al., 2021 ⁽²¹⁾	12	2	100	-	-	-	-	-	-
MMAS-8	Sakhong, et al., 2009 ⁽¹¹⁾	8	3	57,4	MGL3; $r=0,77$ MA-VAS; $r=0,57$	-	51,0	64,0	71,0	43,0
	Al-Qazaz, et al., 2010 ⁽¹²⁾	8	-	-	MGL; $r=0,79$	$p<0,01$	77,61	45,37	46,84	76,56
	Lee, et al., 2013 ⁽¹³⁾	8	3	62,4	MGL; $r=0,88$	$p<0,01$	48,6	68,8	69,7	47,6
	Tandon, et al., 2015 ⁽¹⁴⁾	8	-	-	MGL; $r=0,68$	$p<0,05$	75	48,39	56,76	68,18
	Ashur, et al., 2015 ⁽¹⁵⁾	8	-	-	-	$p<0,05$	63,9	82,3	94,8	31,1
	Martínez-P, et al., 2021 ⁽¹⁶⁾	8	3	50,7	-	-	-	-	-	-
MGL	Wang, et al., 2012 ⁽²⁶⁾	4	1	48,8	-	$p<0,05$	-	-	-	-
EATDM-III	Urzúa, et al., 2015 ⁽²²⁾	36	6	54,0	-	-	-	-	-	-
	Demirtas, et al., 2017 ⁽²³⁾	30	7	47,4	ATTA; $r=0,31$	-	-	-	-	-
MAT_OAD	Boas G-V, et al., 2016 ⁽²⁹⁾	7	-	-	MAT	$p<0,05$	84,0	70,0	-	-
	Díaz-Romero, et al., 2004 ⁽³⁰⁾	16	6	78,3	-	$p<0,05$	77,0	48,0	73,0	54,0
MALMAS	Chung W, et al., 2015 ⁽²⁴⁾	8	-	-	MMAS-8; $\rho=0,715$	$p<0,05$	88,9	29,6	31,7	87,9
	Lai, et al., 2020 ⁽²⁵⁾	8	-	-	MMAS-8; $\rho=0,78$	$p<0,01$	92,0	32,8	37,1	90,5
ATTA	Prado-A, et al., 2009 ⁽³¹⁾	11	6	77,5	MMAS-8; $\rho=0,71$	$p<0,05$	57,2	51,1	30,40	76,5

		Constructo			Criterio		Grupos conocidos			
ASC	Momi-rovic, et al., 2016 ⁽²⁷⁾	68	12	58	-	-	-	-	-	-
DMAS-7	Ayoub, et al., 2019 ⁽²⁸⁾	7	3	62,9	LMAS14; ρ=0,69 AUC=0,62 (CI: 0,574-0,676)	-	70,39	51,47	73,96	47,0
	Mallah et al., 2019 ⁽³⁶⁾	7	-	-	LMAS14; ρ=0,85 ICC=0,67 AUC=0,67	-	64,8	43,0	-	-
MyMAAT	Hatat, et al., 2020 ⁽³⁷⁾	12	2	61,76	SEAMS; ρ=0,44 HbA1c ^a ; MPR ^a	-	72,9	43	49,4	67,6

^a significación estadística p<0,001; ^b significación estadística p<0,05; ^c En todos los análisis factoriales se consideran las preguntas con un eigenvalue >1; ρ: coeficiente de correlación Rho de Spearman con p<0,001 ; ρ: coeficiente de correlación de Pearson p<0,001 ; CMG: cumulative medication gap, método de medida de adherencia con la retirada de medicamentos; MA-VAS: método visual de medida de la adherencia; ^d test deFisher's : (ARMS-K = 12) vs. (ARMS-K >12), S: sensibilidad; E: especificidad; VPP: valor predictivo positivo; VPN: valor predictivo negativo.

Fiabilidad

Todos los estudios incluidos presentaron medidas de fiabilidad. La homogeneidad fue medida en todos los casos mediante consistencia interna (alfa de Cronbach), aunque en muchos casos también se aportaron datos de correlación ítem-total de la escala. El valor más bajo de α correspondió a la versión española del MMAS-8 (α=0,40)⁽¹⁶⁾ y el más alto al cuestionario ASC el (α=0,94)⁽²⁷⁾ (Tabla 4).

La estabilidad temporal (test-retest) se llevó a cabo en 13 de los 23 estudios. Se realizó principalmente mediante el coeficiente de correlación intraclass (CCI). En todos estos casos el CCI estuvo por encima de 0,7. También se empleó el coeficiente de Spearman-Brown. En estos casos, la correlación fue moderada. (Tabla 4).

Tabla 4. Fiabilidad de los cuestionarios.

	Autor, año	Medidas de Fiabilidad		
		Homogeneidad		Estabilidad temporal
		Consistencia Interna (α)	C. Ítem-total	Test Re-test
ARMS	Kripalani, et al., 2009 ⁽¹⁷⁾	0,81	0,35-0,58	ρ =0,69 ^a
	Mayberry, et al., 2013 ⁽¹⁸⁾	0,86	0,41-0,66	-
	Kim, et al., 2016 ⁽¹⁹⁾	0,80	0,28-0,49	-
	Gökdoğan, et al. 2017 ⁽²⁰⁾	0,75	0,32-0,59*	ICC=0,80 ^e
	Alammari, et al., 2021 ⁽²¹⁾	0,82	0,22-0,62	ICC=0,97 ^e
MMAS-8	Sakthong, et al, 2009 ⁽¹¹⁾	0,61	-	ICC=0,83 ^a
	Al-Qazaz, et al., 2010 ⁽¹²⁾	0,67	0,28-0,45	ρ =0,816 ^a
	Lee, et al., 2013 ⁽¹³⁾	0,66	0,23-0,66	ICC=0,79 ^a
	Tandon, et al., 2015 ⁽¹⁴⁾	0,47	0,06-0,38	-
	Ashur, et al., 2015 ⁽¹⁵⁾	0,70	0,34-0,51	ρ = 0,65 ^e
	Martínez-P, et al., 2021 ⁽¹⁶⁾	0,4	0,72 -0,46	ICC=0,72 (IC 95 %:0,564-0,823) ^b

	Autor, año	Medidas de Fiabilidad		
MGL	Wang, et al., 2012 ⁽²⁶⁾	0,62	0,59 – 0,69	–
EATDM-III	Urzúa, et al., 2015 ⁽²²⁾	0,87	0,23-0,55	–
	Demirtas, et al., 2017 ⁽²³⁾	0,77	0,21-0,44	r ² =0,99 ^a
MAT_OAD	Boas G-V, et al., 2016 ⁽²⁹⁾	0,84	0,38- 0,77	–
	Díaz-Romero, et al., 2004 ⁽³⁰⁾	0,90	–	p = 0,95 ^d
MALMAS	Chung W, et al., 2015 ⁽²⁴⁾	0,56	–	ρ =0,41 ^a
	Lai, et al., 2020 ⁽²⁵⁾	0,65	0,18-0,50	c
ATTA	Prado-A, et al., 2009 ⁽³¹⁾	0,74	0,57-0,90	–
ASC	Momirovic, et al., 2016 ⁽²⁷⁾	0,94	–	–
DMAS-7	Ayoub, et al., 2019 ⁽²⁸⁾	0,61	0,72-0,82	–
	Mallah et al., 2019 ⁽³⁶⁾	0,63	–	–
MyMAAT	Hatat, et al., 2020 ⁽³⁷⁾	0,91	0,26 - 0,73	ICC=0,97 (95% IC 0,93-0,98)

^a significación estadística p<0,001; ^b significación estadística p<0,05; α: alfa de Cronbach; ρ: coeficiente de correlación Rho de Spearman con p<0,001; ρ: coeficiente de correlación de Pearson p<0,001; CMG: cumulative medication gap, método de medida de adherencia con la retirada de medicamentos; MA-VAS: método visual de medida de la adherencia; c: no hubo diferencias significativas; ^d Análisis de la varianza; *: no hay datos de intervalo de confianza (IC) o significación estadística (p).

Discusión

El objetivo de esta revisión fue identificar y recopilar los cuestionarios utilizados para medir la adherencia al tratamiento con ADOs en pacientes con DM2, así como las pruebas que demostraban su validez y su fiabilidad. Con este trabajo se buscó proporcionar un ahorro de tiempo a aquellas personas que necesiten medir la adherencia al tratamiento con ADOs, ya que podrán encontrar toda la información de los cuestionarios disponibles en un único documento y así elegir el cuestionario que mejor se adapte a sus necesidades. Por otro lado, merecía la pena discutir los resultados obtenidos por los distintos autores respecto a la validez y fiabilidad de los cuestionarios.

La validez de un cuestionario estima el grado de confianza que se puede depositar en las inferencias que se realizan sobre las personas en función de los puntajes que obtienen en ese cuestionario⁽³²⁾. La validez puede ser evaluada desde tres puntos de vista: 1) validez de contenido; 2) validez de constructo; 3) validez de criterio. En cuanto a la fiabilidad indica la capacidad que tiene el cuestionario de dar resultados reproducibles. Se puede estudiar bajo 3 puntos de vista: a) homogeneidad, que generalmente se estudia a través de la consistencia interna; b) la estabilidad temporal, que indica que el cuestionario produce resultados similares pasado algún tiempo (test-retest); c) estabilidad inter-observador, que indica que la herramienta produce resultados similares cuando es utilizada por distintas personas.

La adherencia al tratamiento con ADOs parece un tema de gran interés habida cuenta de que se han diseñado muchos cuestionarios para medir este comportamiento en muchos países y varios idiomas. En este trabajo sólo se han incluido los 10 que aportaban pruebas de validez y fiabilidad, pero existen otros que no aportan prueba de validez, o fiabilidad, o ninguna. Además, también se han diseñado otros cuestionarios que evalúan algunos detalles más a parte de la adherencia al tratamiento con ADOs (automedida de la glucemia, dieta o ejercicio físico⁽³⁸⁾). No se han incluido en esta revisión porque no miden una forma profunda el concepto de adherencia al tratamiento con ADOs.

De los 10 cuestionarios para medir la adherencia a los ADOs en pacientes con DM2 los más ampliamente estudiados han sido el MMAS-8⁽³⁵⁾ y el ARMS. Estos fueron testados en América, Asia y Europa. Otros fueron testados de una forma más local como es el caso del DMAS-7^(28,36) y MyMAAT⁽³⁷⁾.

El MMAS-8 fue testado en seis ocasiones⁽¹¹⁻¹⁶⁾. En todas ellas se estudió la fiabilidad. Aunque la estabilidad temporal fue demostrada en la mayoría de los casos (CCI ≥0,7), la consistencia interna no llegó a

los estándares aceptados habitualmente (α de Cronbach $\geq 0,7$). La validez, por su parte, se estudió desde varios puntos de vista. Respecto a la validez de constructo, en tres ocasiones se estudió mediante análisis factorial, indicando que el constructo “adherencia al tratamiento con ADOs” tiene una dimensión relacionada con el olvido de tomar la medicación, otra dimensión relacionada con dejar de tomar la medicación voluntariamente cuando te sientes mejor o peor, y otra relacionada con la complejidad del régimen terapéutico. No obstante, a pesar de tener tres factores, la varianza total explicada no fue demasiado alta, siendo del 62,4 % el mayor valor obtenido de varianza explicada en el estudio de Lee et al.⁽¹³⁾. Esto implica que hay una gran cantidad de información relacionada con la adherencia al tratamiento con ADOs (entre el 37,6 %⁽¹³⁾ y el 49,3 %⁽¹⁶⁾) que no está cubierta por los ítems que se incluyen en este cuestionario. Es posible que sea necesario incluir algunas preguntas más. La validez de criterio fue demostrada de distintas formas en todos cuestionarios menos en la versión española⁽¹⁶⁾ que no aporta información. Por otro lado, la capacidad del cuestionario de detectar personas no adherentes entre los pacientes con HbA1c >7 tuvo resultados muy dispares, llegando a variar desde el 48,6 %⁽¹³⁾ al 77,6 %⁽¹²⁾. También fueron muy dispares los valores de especificidad que variaron entre el 45,4 % y el 82,3 % (personas adherentes entre aquellos que tuvieran la HbA1c ≤ 7). Algo similar sucede con el VVP y el VPN. Por tanto dependiendo de la muestra incluida en el proceso de validación, el cuestionario tendrá una mayor o menor capacidad para clasificar a los pacientes. Esto pone en duda la premisa de que los pacientes adherentes tienen valores adecuados de HbA1c (HbA1c < 7) y los pacientes no adherentes tienen valores no adecuados de HbA1c (HbA1c ≥ 7). El meta-análisis llevado a cabo por Moon, et al.⁽³⁹⁾, donde se evaluó el MMAS-8 en DM2, concluyó que la consistencia interna fue aceptable pero la sensibilidad y especificidad no resultaron suficientes para investigaciones que necesiten altos niveles de estos valores.

Otro de los cuestionarios más empleados fue el ARMS, que se evaluó en cinco estudios⁽¹⁷⁻²¹⁾. Este cuestionario se diferencia del anterior en el hecho de que el constructo de adherencia se basa en la toma de medicamentos y la retirada de medicamentos. Esto se demuestra en el análisis factorial que se realizó en todos los estudios. En este caso la varianza total explicada varió entre el 45,4 %⁽¹⁷⁾ y el 65 %⁽¹⁸⁾. Esto indicaría que faltaría información para completar el constructo de adherencia. El estudio de Alammari, et al.⁽²¹⁾ consigue explicar el 100 % de la varianza, algo bastante improbable y que hace dudar de los datos, habida cuenta de que no estudia otros tipos de validez. Ninguno de los autores aportó datos de sensibilidad y especificidad, pero sí mostraron la existencia de una asociación entre la adherencia y la HbA1c^(17,18). Este cuestionario presentó buenos datos de fiabilidad. La consistencia interna fue buena en todos los casos ($\alpha > 0,7$)⁽¹⁷⁻²¹⁾. La estabilidad temporal solo se evaluó en tres de los estudios y se obtuvieron valores satisfactorios^(17, 20, 21). A grandes rasgos este cuestionario mide la adherencia de forma similar al MMAS-8, pero incluye una dimensión que hace referencia a la retirada del medicamento de la farmacia del que el anterior cuestionario carece. Esto puede ser un elemento importante en aquellos sistemas de salud donde haya dificultad para conseguir la medicación.

Otro cuestionario encontrado fue el MALMAS^(24,25), cuyo diseño se basó en el MMAS-8, pero indican que el paciente tiene más claras las respuestas si se indica un tiempo determinado de su adherencia. Por esta razón el cuestionario hace referencia al último mes de tratamiento. No presentan validez de constructo porque consideran el constructo del MMAS-8 como base. Presentó buena sensibilidad y baja especificidad en ambas validaciones. Una limitación de este cuestionario podría ser que solo se ha aplicado a la población de Malasia, por lo tanto no es posible saber cómo funciona en otras poblaciones..

Dos de los estudios emplearon el cuestionario MAT-OAD⁽²⁹⁻³⁰⁾. Boas G-V de, et al.⁽²⁹⁾ no estudiaron la estructura factorial en su cuestionario de siete ítems, sin embargo Díaz-Romero, et al.⁽³⁰⁾ si lo hicieron en su versión de 16 ítems, reduciendo dichos ítems a seis factores. Este número de factores se antoja un poco elevado para tan solo 16 preguntas. Otra posible limitación de este trabajo fue que la población estuvo constituida totalmente por mujeres embarazadas y el tamaño de muestra fue pequeño (n= 81). Por lo tanto, hacer inferencias a otras poblaciones no sería posible.

En el cuestionarios ASC⁽²⁷⁾ destaca el número elevado de ítems que lo conforman (68) que se agrupan en 12 factores. Sin embargo, apenas es capaz de explicar un 58 % de la varianza total. Este gran número de preguntas dificulta su uso en la práctica clínica. Por su parte la fiabilidad solo es medida mediante

homogeneidad con un resultado de alfa de Cronbach $\alpha=0,94$ que sugiere que puede existir solapamiento entre la información que se extrae de las preguntas.

El cuestionario ATTA⁽³¹⁾ tiene 11 preguntas que se agrupan en seis factores que explican un total de la varianza del 77,5 %. Sin embargo, tiene datos de sensibilidad, especificidad, VVP y VVN bajos. La fiabilidad fue estudiada mediante homogeneidad con resultados satisfactorios, pero no se aportan datos de estabilidad temporal.

El cuestionario DMAS-7⁽²⁸⁾ de siete ítems, sólo se ha estudiado en el Líbano, por tanto, no se conoce su funcionamiento en otros países. Respecto a la fiabilidad, se midió la consistencia interna con valores que no alcanzaron los estándares clásicos ($\alpha > 0,7$)⁽³²⁾. No se evaluó la estabilidad temporal. Ayoub, et al.⁽²⁸⁾ estudiaron la estructura factorial con una reducción a 3 dimensiones (psicológica, ocupacional y molestias) cuya varianza explicada fue del 63 %. Los valores de S y VPP estuvieron entre el 70 y 74 % respectivamente.

Por último, el cuestionario MyMAAT⁽³⁷⁾, también testado en el Líbano, únicamente presentó medidas de fiabilidad superiores a la mayoría de los cuestionarios ($\alpha = 0,9$ y CII= 0,97). Este cuestionario constaba de 12 ítems que se agruparon en dos factores que explicaban un 62 % de la varianza total. El primer factor trataba prácticas de comportamiento específico para la toma de medicación que se relacionan con la falta de adherencia y el segundo factor relacionado con razones para la falta de adherencia a la medicación. Los datos de fiabilidad son aceptables.

A la luz de estos datos, no podemos determinar cuál de los cuestionarios podría ser considerado un *gold standard*. No obstante, hay dos que pueden ser interesantes para su utilización en la práctica clínica debido a que tienen suficientes preguntas para obtener una información necesaria y no son largos: ARMS y MyMAAT. El MMAS-8 no se consideró una opción debido a que su uso tiene coste económico y Martínez P, et al.⁽¹⁶⁾ concluyeron que sus propiedades psicométricas no eran suficientes para ser utilizado en población española. Esto solo indica que cualquiera de los cuestionarios debe ser testado en la población donde se quieran obtener inferencias y conclusiones. Para investigación estos cuestionarios también pueden ser útiles, no obstante, hay una opción con buenas propiedades psicométricas que puede ser interesante (ASC de 68 ítems), pero sería recomendable comprobar su validez y fiabilidad en el ámbito de utilización.

Los resultados de esta revisión deben ser interpretados con cautela debido a que pudiese haber un sesgo de selección debido a las bases de datos utilizadas. No se evaluó la calidad de los estudios incluidos, lo que podría suponer otra limitación.

Conclusión

Este tema ha sido muy estudiado, y de hecho, se han encontrado bastantes cuestionarios que miden la adherencia al tratamiento con ADOs, pero la validez y fiabilidad que han demostrado hace que ninguno pueda ser reconocido como "*gold standard*". Sin embargo, puesto que son herramientas accesibles, fáciles de usar y proporcionan información interesante que proviene del propio paciente, siguen siendo una opción muy ventajosa para la medida de la adherencia al tratamiento con ADOs.

Cada profesional sanitario podrá decidir cuál de ellos considera que se adapta mejor a sus necesidades (práctica clínica o investigación). El ARMS y el MyMAAT pueden ser opciones a considerar, pero es conveniente determinar su validez y fiabilidad en la población sobre la que se pretenda emplear.

Bibliografía

1. International Diabetes Federation (IDF) Diabetes Atlas. 10th edition.[monografía en internet]. International Diabetes Federation; 2021[citado 20 de diciembre de 2022] disponible en: https://fmdiabetes.org/wp-content/uploads/2022/01/IDF_Atlas_10th_Edition_2021-comprimido.pdf

2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1):88-93. doi: 10.1007/s00125-011-2336-9.
3. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2765. doi: 10.1038/s41598-020-59643-7.
4. Ministerio de Sanidad - Portal Estadístico del SNS - Informe anual del Sistema Nacional de Salud [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
5. Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD) [Internet]. [citado 13 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.revespcardiol.org/es-pdf-S0300893220300889>.
6. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal effects of medication nonadherence on glycemic control. *Ann Pharmacother*. 2014; 48(5):562-70. doi: 10.1177/1060028014526362.
7. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence, and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(7):1283-1296. doi:10.1185/03007995.2015.1053048.
8. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med Clin (Barc)*. 2019; 153(1):1-5. doi:10.1016/j.medcli.2018.10.023.
9. Pagès-Puigdemont N, Valverde-Merino MI. Métodos para medir la adherencia terapéutica. *Ars Pharm*. 2018; 59(3):163-172. doi:10.30827/ars.v59i3.7387.
10. Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021; 134:178-189. doi: 10.1016/j.jclinepi.2021.03.001.
11. Sakthong P, Chabunthom R, Charoenvisuthiwongs R. Psychometric properties of the Thai version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale in patients with type 2 diabetes. *Ann Pharmacother*. 2009; 43(5):950-957. doi:10.1345/aph.1L453.
12. Al-Qazaz HK, Hassali MA, Shafie AA, Sulaiman SA, Sundram S, Morisky DE. The eight-item Morisky Medication Adherence Scale MMAS: Translation and validation of the Malaysian version. *Diabetes Res Clin Pract*. 2010; 90(2):216-221. doi:10.1016/j.diabres.2010.08.012.
13. Lee WY, Ahn J, Kim JH, et al. Reliability and validity of a self-reported measure of medication adherence in patients with type 2 diabetes mellitus in Korea. *J Int Med Res*. 2013; 41(4):1098-1110. doi:10.1177/0300060513484433.
14. Tandon S, Chew M, Ekl-Gadegbeku CK, Shermock KM, Morisky DE. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in Type 2 diabetes patients in sub-Saharan Africa. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 110(2):129-136. doi:10.1016/j.diabres.2015.10.001.
15. Ashur ST, Shamsuddin K, Shah SA, Bosseri S, Morisky DE. Reliability and known-group validity of the Arabic version of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale among type 2 diabetes mellitus patients. *East Mediterr Health J*. 2015; 21(10):722-728. doi:10.26719/2015.21.10.722.
16. Martínez-Pérez P, Orozco-Beltrán D, Pomares-Gómez F, et al. Validation and psychometric properties of the 8-item Morisky Medication Adherence Scale (MMAS-8) in type 2 diabetes patients in Spain. *Aten Prim*. 2021; 53(2):101942. doi: 10.1016/j.aprim.2020.09.007.
17. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009; 12(1):118-123. doi: 10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x.
18. Mayberry LS, Gonzalez JS, Wallston KA, Kripalani S, Osborn CY. The ARMS-D outperforms the SDS-CA, but both are reliable, valid, and predict glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013; 102(2):96-104. doi: 10.1016/j.diabres.2013.09.010.

19. Kim CJ, Park E, Schlenk EA, Kim M, Kim DJ. Psychometric Evaluation of a Korean Version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2016; 42(2):188-198. doi:10.1177/0145721716632062.
20. Gökdoğan F, Kes D. Validity and reliability of the Turkish Adherence to Refills and Medications Scale. *Int. J. Nurs. Pract.* 2017; 23(5):e12566. doi: 10.1111/ijn.12566.
21. Alammari G, Alhazzani H, AlRajhi N, et al. Validation of an Arabic Version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS). *Healthcare.* 2021; 9(11):1430. doi: 10.3390/healthcare9111430.
22. Urzúa M A, Cabrera R C, González V C, et al. Psychometric properties of the diabetes mellitus 2 treatment adherence scale version III (EATDM-III) adapted for Chilean patients. *Rev Med Chile.* 2015; 143(6):733-743. doi:10.4067/S0034-98872015000600006.
23. Demirtaş A, Akbayrak N. Development of an assessment scale for treatment compliance in type 2 Diabetes Mellitus in Turkish population: Psychometric evaluation. *Int J Nurs Sci.* 2017; 4(3):244-251. doi:10.1016/j.ijnss.2017.06.002
24. Chung WW, Chua SS, Lai PSM, Morisky DE. The Malaysian Medication Adherence Scale (MALMAS): Concurrent Validity Using a Clinical Measure among People with Type 2 Diabetes in Malaysia. *PLoS One.* 2015; 10(4):e0124275. doi:10.1371/journal.pone.0124275.
25. Lai PSM, Sellappans R, Chua SS. Reliability and Validity of the M-MALMAS Instrument to Assess Medication Adherence in Malay-Speaking Patients with Type 2 Diabetes. *Pharmaceut Med.* 2020; 34(3):201-207. doi:10.1007/s40290-020-00335-y.
26. Wang Y, Lee J, Toh MPHS, Tang WE, Ko Y. Validity and reliability of a self-reported measure of medication adherence in patients with Type 2 diabetes mellitus in Singapore. *Diabet Med.* 2012; 29(9):e338-344. doi:10.1111/j.1464-5491.2012.03733.x.
27. Momirovic A, Ganza M, Culig B, Leppee M, Prga I. Psychometric properties of the Culig's questionnaire. *Psychiatr Danub.* 2016; 28 Suppl 2:234-241.
28. Ayoub D, Mroueh L, El-Hajj M, et al. Evaluation of antidiabetic medication adherence in the Lebanese population: development of the Lebanese Diabetes Medication Adherence Scale. *Int J Pharm Pract.* 2019; 27(5):468-476.
29. Boas LCGV, Lima MLSAP de, Pace AE. Adherence to treatment for diabetes mellitus: validation of instruments for oral antidiabetics and insulin. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2014; 22(1):11-18. doi:10.1590/0104-1169.3155.2386.
30. Díaz Romero RM, Mendoza Flores ME, Belmont Padilla J. Validación de un instrumento para evaluar la adherencia terapéutica en diabéticas durante el embarazo. *Perinatol reprod hum.* 2004; 217-224.
31. Prado-Aguilar CA, Martínez YV, Segovia-Bernal Y, Reyes-Martínez R, Arias-Ulloa R. Performance of two questionnaires to measure treatment adherence in patients with Type-2 diabetes. *BMC Public Health.* 2009; 9: 38. doi: 10.1186/1471-2458-9-38.
32. Strainer D, Norman G, Cairney J. *Health measurement scales. A practical guide to their development and use.* 5th ed. Oxford. 2015.
33. Carvajal A, Centeno C, Watson R, Martínez M, Rubiales AS. ¿Cómo validar un instrumento de medida de la salud? *Anales del Sistema Sanitario de Navarra* [Internet]. 2011 [citado 15 de diciembre de 2022]; 34(1). Disponible en: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/10317>.
34. Lamprea JAM, Gómez-Restrepo C. Validez en la evaluación de escalas. *Revista Colombiana de Psiquiatría.* 2007; 36(2):340.
35. Morisky DE, Ang A, Krousel-Wood M, Ward HJ. Predictive validity of a medication adherence measure in an outpatient setting. *J Clin Hypertens (Greenwich).* 2008; 10(5):348-354. doi:10.1111/j.1751-7176.2008.07572.x.
36. Mallah Z, Hammoud Y, Awada S, et al. Validation of diabetes medication adherence scale in the Lebanese population. *Diabetes Res Clin Pract.* 2019; 156. doi:10.1016/j.diabres.2019.107837.

- 37.** Hatah E, Rahim N, Makmor-Bakry M, et al. Development and validation of Malaysia Medication Adherence Assessment Tool (MyMAAT) for diabetic patients. *PLoS One*. 2020; 15(11):e0241909. doi:10.1371/journal.pone.0241909.
- 38.** Lu Y, Xu J, Zhao W, Han HR. Measuring Self-Care in Persons With Type 2 Diabetes: A Systematic Review. *Eval Health Prof*. 2016; 39(2):131-184. doi:10.1177/0163278715588927.
- 39.** Moon SJ, Lee WY, Hwang JS, Hong YP, Morisky DE. Accuracy of a screening tool for medication adherence: A systematic review and meta-analysis of the Morisky Medication Adherence Scale-8. *PLoS One*. 2017; 12(11):e0187139. doi: 10.1371/journal.pone.0187139.

© BY-NC-SA 4.0