

Ars Pharmaceutica

Vol. 64(3) · Julio-Septiembre 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
Dra. Lidiette Fonseca González. Biofarmacia, Universidad de Costa Rica, Costa Rica
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

- 192-217 PILAR BUENAVIDA JURADO, MARÍA DELA MATTAMARTÍN, M^a JOSÉ MARTÍN CALERO, ROCÍO DE LA PUERTA VÁZQUEZ
Estrategias para detectar necesidades farmacoterapéuticas y educacionales de pacientes con riesgo cardiovascular en farmacia comunitaria
Strategies for detecting pharmacotherapeutic and educational needs of patients with cardiovascular risk in community pharmacy
- 218-229 TRUSHAL V. CHORAGE, SAGAR B. WANKHEDE, UJJWALA Y. KANDEKAR, VINOD H. NIMBALKAR, HEMLATA M. NIMJE
Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the estimation of esomeprazole in bulk and tablet dosage form
Desarrollo y validación de un método por cromatografía líquida de alta resolución para la estimación de esomeprazol en forma de dosificación a granel y en tableta
- 230-242 FLORINA IULIA-BURA, ELENA ORTEGA-MARTÍNEZ, MARÍA ADOLFINA RUIZ-MARTÍNEZ, MARÍA ENCARNACIÓN MORALES-HERNÁNDEZ
Design and development of a facial Serum with *Lactobacillus fermentum* CECT 5716
Diseño y elaboración de un sérum facial con Lactobacillus fermentum CECT 5716
- 243-255 ANGELINA ALMEIDA BASTOS, ELANA FIGUEIREDO CHAVES, MARIA LUIZA ALMEIDA BASTOS, BRUNA SUELLEN PEREIRA, MÁRCIO DE SOUZA CAVALCANTE, HENRY PABLO LOPES CAMPOS E REIS, JOSÉ MARTINS DE ALCÂNTARA NETO, CINTHYA CAVALCANTE DE ANDRADE
Reduction of antimicrobial treatment time in intensive care units in Fortaleza, Brazil
Reducción del tiempo de tratamiento antimicrobiano en unidades de cuidados intensivos en Fortaleza, Brasil

- 256-265 ANAVITÓRIAMARTINSDEOLIVEIRA, ELANA FIGUEIREDO CHAVES, AMANDA MOTA CONCEIÇÃO, LIANA MOREIRA MAGALHÃES, BRENO QUEIROZ DE ARAÚJO, CINTHYA CAVALCANTE DE ANDRADE, JOSÉ MARTINS DE ALCÂNTARA NETO, ALENE BARROS DE OLIVEIRA
Pharmaceutical interventions and factors associated with their acceptance in intensive care units in Brazil
Intervenciones farmacéuticas y factores asociados a su aceptación en unidades de cuidados intensivos en Brasil
- 266-285 CARLOS ESTEBAN QUIRÓS-SALAS, ALFONSO PEREIRA-CÉSPEDES
Resultados negativos asociados a la medicación y reacciones adversas a medicamentos en servicio de urgencias. Estudio exploratorio de vida real
Negative outcomes associated with medication and adverse drug reactions in the emergency department. Real-life exploratory study

Notas clínicas / Clinical Notes

- 286-291 LAURA ELENA PINEDA-LANCHEROS, MARÍA DEL MAR SÁNCHEZ-SUÁREZ, LUCIANA MARÍA MARANGONI-IGLECIAS, RICARDO GARCÍA-FUMERO, SUSANA ROJO-TOLOSA, NOELIA MORENO-TORO
Impact of the homozygous mutation in Nudix hydrolase 15 on myelosuppression with 6-mercaptopurine in a European girl with acute lymphoblastic leukemia: A case report
Impacto de la mutación homocigota en Nudix hidrolasa 15 sobre la mielosupresión con 6-mercaptopurina en una niña europea con leucemia linfoblástica aguda: A propósito de un caso

Artículos revisión / Review Articles

- 292-309 MARÍA MILAGROS URREA TOBARRA, GEMMA BLÁZQUEZ ABELLÁN
Alergias alimentarias: revisión de la legislación correspondiente a la gestión y al etiquetado de alérgenos
Food allergies: review of legislation on allergen management and labelling

doi: 10.30827/ars.v64i3.27735

Artículos originales

Estrategias para detectar necesidades farmacoterapéuticas y educativas de pacientes con riesgo cardiovascular en farmacia comunitaria

Strategies for detecting pharmacotherapeutic and educational needs of patients with cardiovascular risk in community pharmacy

Pilar Buenavida Jurado¹  0009-0003-5273-5121

María De la Matta Martín¹  0009-0002-0271-275X

M^º José Martín Calero²  0000-0002-0658-5535

Rocío De la Puerta Vázquez²  0000-0001-8996-8015

¹Farmacia Comunitaria.

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

Correspondencia

De la Puerta Vázquez Rocío
puerta@us.es

Recibido: 29.03.2023

Aceptado: 05.06.2023

Publicado: 20.06.2023

Agradecimientos

Los autores desean expresar su agradecimiento al personal de las cuatro farmacias participantes por su eficaz colaboración en la captación de los pacientes y en el recordatorio de sus citas, a todos los pacientes que aceptaron participar en el estudio y, muy especialmente, a D. Benito José Velasco de Abreu Alves, Jefe de Servicio del Censo Electoral, Padrón y MNP de la Delegación Provincial del Instituto Nacional de Estadística (Badajoz) por su inestimable colaboración en el tratamiento estadístico de los datos.

Financiación

Este trabajo no ha recibido financiación de ningún organismo oficial.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

Resumen

Introducción. Las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de mortalidad. Desde la farmacia comunitaria (FC) es posible ayudar a los pacientes a mejorar los factores de riesgo cardiovascular (FRCV) modificables: hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), tabaquismo y obesidad. Entre los servicios profesionales farmacéuticos relacionados con la salud comunitaria se incluyen este tipo de actuaciones. El objetivo de este estudio ha sido determinar el perfil sociosanitario y farmacoterapéutico de los pacientes con RCV atendidos en la FC española, con el fin de diseñar la intervención más efectiva para ellos.

Método: Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal entre enero 2017 y febrero 2018. Utilizando un formulario de recogida de datos se registraron los correspondientes a los pacientes de cuatro FC, dos en Sevilla y dos en Badajoz (España) mediante entrevistas individualizadas.

Resultados: La muestra inicial (n=100) quedó reducida a 98 pacientes, mayores (61,5±10,1 años), 51,0 % varones, con bajo nivel educativo (53,1 %) y la mayoría de ellos viviendo acompañados (87,8 %). El 74,5 % eran pacientes en prevención primaria y su nivel de RCV moderado (2,51±1,89). HTA (83,7 %), dislipemia (64,39 %), diabetes II (38,8 %) y obesidad (52,0 %) fueron los factores más prevalentes. Casi la mitad de los pacientes (48,5 %) realizaban ejercicio físico regularmente y el 23,5 % eran fumadores. Los fármacos más consumidos fueron los modificadores de lípidos (59,4 %), antidiabéticos orales (37,5 %), antitrombóticos (32,2 %) y betabloqueantes (28,1 %).

Conclusiones: La utilización de formularios encaminados a detectar las necesidades educacionales y farmacoterapéuticas de pacientes con RCV, permitirá establecer diferentes estrategias para mejorar la capacidad de gestionar su enfermedad.

Palabras clave: Farmacia Comunitaria; Riesgo Cardiovascular; Necesidades Educacionales; Servicios Profesionales Farmacéuticos.

Abstract

Introduction: Cardiovascular diseases are the leading cause of mortality, and community pharmacy (CP) can help patients improve modifiable cardiovascular risk factors (CVRF): hypertension (HT), dyslipidaemia, diabetes mellitus (DM), smoking, and obesity. Professional pharmaceutical services related to community health include this type of action. The aim of this study was to determine the socio-health and pharmacotherapeutic profile of patients with CVR treated in Spanish CP, to design the most effective intervention for them.

Method: A descriptive cross-sectional study was conducted between January 2017 and February 2018. Using a data collection form, data from patients in four CP, two in Seville and two in Badajoz (Spain) were recorded through individualised interviews.

Results: The initial sample (n=100) was reduced to 98 patients, older (61.5±10.1 years), 51.0 % male, with low educational level (53.1 %) and most of them living accompanied (87.8 %). 74.5 % were patients in primary prevention and their CVR level was moderate (2.51±1.89). Hypertension (83.7 %), dyslipidaemia (64.39 %), diabetes II (38.8 %) and obesity (52.0 %) were the most prevalent factors. Almost half of the patients (48.5 %) exercised regularly and 23.5 % were smokers. The drugs most commonly used were lipid modifiers (59.4 %), oral antidiabetics (37.5 %), antithrombotics (32.2 %) and beta-blockers (28.1 %).

Conclusions: The use of forms aimed at detecting the educational and pharmacotherapeutic needs of CVR patients will allow one to establish different strategies to improve their ability to manage their disease.

Keywords: Community Pharmacy; Cardiovascular Risk; Educational Needs; Professional Pharmaceutical Services.

Puntos clave

El abordaje de pacientes de RCV en FC se realiza desde hace bastantes años. Son numerosas las publicaciones que demuestran cómo se logran mejorar los FRCV, casi siempre de forma aislada (HTA y/o dislipemia, o diabetes, o tabaquismo, etc.). La aplicación del seguimiento de la farmacoterapia a estos pacientes ha conseguido resultados muy importantes y algunos estudios han demostrado que contribuir a mejorar sus conocimientos sanitarios puede ayudarles a gestionar su enfermedad.

La caracterización de pacientes con patologías específicas es frecuente en el ámbito hospitalario, pero no es habitual en la FC. Lo fundamental es determinar las necesidades específicas de los pacientes y

una vez conocidas, utilizar los medios más adecuados para resolverlas. De ahí las ventajas de este tipo de estudios en FC.

La utilización de herramientas que ayuden a detectar las necesidades farmacoterapéuticas y educativas de los pacientes, relacionadas con su enfermedad, es muy útil para poder diseñar protocolos de actuación encaminados a mejorar el manejo de la misma.

Introducción

Las enfermedades cardiovasculares (ECV), consisten en una alteración vascular isquémica que puede derivar en una coronariopatía (infarto agudo de miocardio, angina estable o inestable), accidente cerebrovascular (ictus) o vasculopatía periférica (enfermedad arterial periférica). Son la principal causa de mortalidad⁽¹⁾. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), en 2021 supusieron el 26,4 % de las defunciones totales en España, seguida de tumores (25,2 %) y enfermedades infecciosas (10,2 %)⁽²⁾.

El riesgo cardiovascular (RCV) se define como la probabilidad de desarrollar una ECV en un periodo de tiempo definido, usualmente 10 años⁽¹⁾. Los principales factores (FRCV) que pueden predisponer a desencadenarla son hipertensión arterial (HTA), dislipemia, diabetes mellitus (DM), tabaquismo, obesidad, sedentarismo, edad o antecedentes familiares de enfermedad coronaria temprana. A excepción de los dos últimos, todos pueden ser modificables ya que están relacionados con hábitos de vida no saludables⁽³⁻⁵⁾, de ahí la importancia de que el paciente conozca el alcance de su enfermedad para poder afrontarla con mayor eficacia.

Desde que en el año 2011, el Foro de Atención Farmacéutica en su 5º Comunicado⁽⁶⁾, definiera los denominados Servicios Profesionales Farmacéuticos (SPF), el seguimiento de pacientes de RCV desde la farmacia comunitaria (FC) ha sido un objetivo importante. De hecho, en 2016 se proponen una serie de SPF relacionados con la salud comunitaria entre los que se incluye prevención de enfermedades y detección de enfermedades ocultas, entre las que destaca la HTA y otros FRCV⁽⁷⁾.

Para implementar estos Servicios es importante detectar las necesidades reales de los pacientes, lo que implica estudiar y conocer sus patologías, farmacoterapia, hábitos de vida, y una serie de parámetros bioquímicos y antropométricos que permitan identificar su perfil. Por ello, son muy útiles los estudios de caracterización ya que posibilitan la implantación de nuevos protocolos asistenciales o mejorar los servicios de salud ya existentes^(8,9).

En este contexto, es deseable la intercomunicación del farmacéutico con el resto del equipo de salud encargado de cuidar al paciente. En 2017 la Sociedad Española de Farmacia Clínica, Familiar y Comunitaria (SEFAC), junto a otras Sociedades de Medicina de Atención Primaria (SEMERGEN, SEMFYC y SEMG) publican un documento conjunto en el que se establecen las bases de un modelo de coordinación médico-farmacéutico para la atención al paciente con enfermedades crónicas⁽¹⁰⁾. Aunque los aspectos clínicos están claramente definidos, la realidad es que no se ha generalizado suficientemente esta colaboración.

El objetivo del estudio ha sido determinar el perfil sociosanitario y farmacoterapéutico de los pacientes con RCV atendidos en la farmacia comunitaria (FC) española a fin de diseñar la intervención más efectiva para ellos.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo de corte transversal con pacientes usuarios de FC. Para detectar posibles diferencias relacionadas con factores educativos y socioeconómicos se seleccionaron dos farmacias de Sevilla (Andalucía) y Badajoz (Extremadura) situadas en barrios de nivel sociocultural medio-bajo (FC-41-577 y FC-06-360) y otras dos, en las mismas ciudades, pero en zonas de nivel medio-alto visitadas preferentemente por profesionales (FC-41-812 y FC-06-026).

El estudio se desarrolló entre enero-julio de 2017 (Sevilla) y septiembre 2017- febrero 2018 (Badajoz).

El tamaño muestral fue de 100 pacientes (25/farmacia), calculado a partir de una población estimada de individuos con FRCV atendidos/farmacia/año, teniendo en cuenta que la media global de usuarios/farmacia en España es de 2100 habitantes, y para un nivel de significación del 5 % y potencia del contraste del 80 %.

La captación la realizó el personal de las farmacias en el momento de la dispensación tras verificar sus tratamientos. Para participar en el estudio, el paciente debía superar los 18 años, tener tratamiento farmacológico para, al menos, un FRCV (HTA, DM, dislipemia) y/o que hubiese sufrido un ECV previo y/o presentase obesidad y/o tabaquismo. No tener impedimento para acudir a la farmacia a retirar su medicación, facilidad de comunicación y que, tras recibir la información adecuada, aceptase participar en el estudio y firmar el consentimiento informado.

Para evitar sesgos de subjetividad, la misma persona se desplazó a las cuatro farmacias para efectuar las entrevistas. La información de los pacientes se registró en un cuaderno de recogida de datos (ANEXO I) previamente pilotado. El tiempo empleado en cumplimentarlo fue de 30-45 min/paciente.

Variables relacionadas con los objetivos definidos

Todas las variables analizadas están recogidas en los apartados del ANEXO I y se muestran con sus diferentes categorías en las Tablas 1a y 1b.

Tabla 1a. Variables analizadas en la muestra de pacientes con riesgo cardiovascular (RCV)

Variables	Cualitativas (%)	Cuantitativas (X±DE)
Sociodemográficas	Sexo	Edad
	Nivel de formación	Unidad familiar (nº de personas convivientes)
ECV	Prevención primaria	
	Prevención secundaria	
Estratificación del RCV	Bajo: <1 %	
	Moderado: ≥1 % ≤ 5 %	
	Alto: ≥ 5 % < 10 %	
	Muy alto: ≥ 10 %	
HTA	Medidas de PAS y PAD	
Dislipemia	Medidas de TG, CT, c-HDL, c-LDL	
Diabetes Mellitus	Medida de Hb1c	
Sobrepeso/ Obesidad	¿Algún sanitario le indicó la importancia de mantener un peso saludable?	Peso medido (kg)
		Altura medida (m)
		IMC
Tabaquismo	¿Fuma actualmente? ¿Piensa dejar de fumar?	-nº de cigarrillos consumidos/día -¿En cuántos meses deja pensar de fumar?
Sedentarismo	¿Realiza ejercicio regularmente? ¿Qué tipo de ejercicio? ¿Camina habitualmente?	-nº de días/semana -Duración del ejercicio

c-HDL-Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL- Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT- colesterol total; ECV-Evento cardiovascular; Hb1c- Hemoglobina glicosilada; HTA-Hipertensión arterial; IMC-Índice de masa corporal; PAD-Presión arterial diastólica; PAS-Presión arterial sistólica; TG-Triglicéridos.

Tabla 1b. Variables analizadas en la muestra de pacientes con riesgo cardiovascular (RCV)

Variables	Cualitativas (%)	Cuantitativas (X±DE)
Dieta y hábitos alimentarios	<ul style="list-style-type: none"> - ¿Hace algún tipo de dieta? - ¿Fue instaurada por un profesional? - ¿Hace alguna restricción alimentaria? - ¿Añade sal a los alimentos cocinados? - ¿Suele tomar bebidas alcohólicas? - ¿Suele tomar bebidas endulcoradas? 	<ul style="list-style-type: none"> - Raciones de alimentos fritos/semana - Raciones de legumbres/semana - Raciones de verdura/semana - Raciones de fruta/día - ¿Cuántas tazas de café toma al día? - ¿Cuántas veces consume este tipo de bebidas/semana?
Gestión de la enfermedad	<ul style="list-style-type: none"> - Percepción del estado de salud: ¿Muy bueno?, ¿Bueno?, ¿Regular?, ¿Malo? 	<ul style="list-style-type: none"> - Nivel de conocimiento sobre RCV y FRCV: Adecuado > 6 puntos Inadecuado < 6 puntos - Nivel de adherencia al tratamiento: Cumplidor (respuestas correctas) Incumplidor (respuestas incorrectas)
Perfil Farmacoterapéutico	Número de medicamentos consumidos por paciente	

RCV-Riesgo Cardiovascular; FRCV-Factores de Riesgo Cardiovascular

La *ECV establecida* se definió por la presencia de antecedentes CV del paciente. Los individuos que habían sufrido un evento previo se consideraron en *prevención secundaria*.

La herramienta utilizada para la estratificación del RCV fue la tabla SCORE recomendada por la Sociedad Europea de Cardiología para la toma de decisiones en las intervenciones clínicas⁽⁵⁾. Estratifica el riesgo como bajo <1 %, moderado ≥ 1 % - < 5 %, alto ≥ 5 % - < 10 %, y muy alto ≥ 10 %.

Se consideraron pacientes hipertensos, dislipémicos o diabéticos, los que tenían tratamiento prescrito por un médico para estas patologías en la fecha de la entrevista, independientemente de las cifras que tuviesen para estos parámetros en el momento de la determinación realizada en la farmacia.

Las medidas de PA se obtuvieron siguiendo las recomendaciones de la Sociedad Europea de Hipertensión (SEC/SEH), utilizando un tensiómetro (Omron® M3 validado y calibrado) de manguito braquial adecuado al grosor del brazo de cada individuo. El grado de HTA se determinó y clasificó según los valores propuestos por la SEC/SEH⁽¹¹⁾.

Para analizar el perfil lipídico se utilizó el equipo COBAS b101 (Roche®) que proporciona cifras de colesterol total (CT), colesterol ligado a proteínas de alta y baja densidad (c-HDL y c-LDL) y triglicéridos (TG). Los parámetros se consideraron controlados o no, dependiendo del nivel de RCV de cada paciente, atendiendo a las recomendaciones de las Guías ESC/EAS 2019⁽¹²⁾.

El mismo equipo COBAS b101 se utilizó para registrar las cifras de HbA1c. Según los valores publicados por la Asociación Americana de Endocrinología Clínica (AACE), los pacientes se consideraron controlados o no: No diabéticos (HbA1c ≤ 5,7 %), diabetes bien controlada (HbA1c ≤ 7 %) y mal controlada (HbA1c > 7 %)⁽¹³⁾

Para calcular el IMC [peso (kg)/talla²(m)] se utilizaron básculas calibradas y validadas con altímetro incorporado. Los pacientes se clasificaron como delgados, peso normal, sobrepeso y obesos según la Sociedad para el Estudio de la Obesidad (SEEDO)⁽¹⁴⁾.

Según el *consumo de tabaco* los pacientes se agruparon en tres categorías: 1) Fumadores: consumían tabaco regularmente, 2) Ex-fumadores: habían abandonado el consumo, 3) No fumadores: los que nunca fumaron.

El *grado de actividad física* se evaluó considerando la frecuencia con que se realiza un ejercicio determinado. La OMS recomienda la práctica de 150 minutos/semana de actividad física moderada o 75 minutos/semana de actividad física intensa o bien, una combinación entre ambas⁽¹⁵⁾. Los pacientes que no cumplían dicha premisa se consideraron sedentarios.

Dieta y hábitos alimentarios. Se registraron aquellos pacientes que reconocieron abusar del consumo de sal, alimentos ricos en grasas saturadas, de bebidas edulcoradas y/o alcohólicas (número de veces día y/o semana).

El nivel de *conocimiento del paciente sobre su RCV y sus FRCV*, se calculó mediante un formulario, previamente utilizado con pacientes en la Unidad Especializada de Riesgo Cardiovascular del Hospital Universitario Virgen del Rocío de Sevilla⁽¹⁶⁾. En él se formulan 8 preguntas tipo test (ANEXO II). El *grado de adherencia a los tratamientos* de calculó aplicando el test de Morisky-Green⁽¹⁷⁾ que consiste en una batería de preguntas que responderá el paciente. La evaluación de estos parámetros se especifica en la Tabla 1b.

Análisis estadístico de los resultados

Las variables cuantitativas se expresan como media \pm desviación estándar (media \pm DE) y las cualitativas como proporciones o porcentajes (frecuencias absolutas y relativas). Se aplicó el test *t de Student* y el análisis de la varianza (ANOVA), seguido por el de Cohen, para las variables cuantitativas. Para las cualitativas se utilizó el test no paramétrico de 2cChí-cuadrado y análisis de residuos estandarizados corregidos ($>2,7$ o $2,7$). En los casos de comparaciones con una frecuencia inferior a 5 de una de las variables se empleó el test exacto de Fischer. Se utilizó el programa SPSS (StatisticalPackagefor Social Sciences)[®] versión 19 para Windows[®]. Se consideró estadísticamente significativo un p-valor menor que 0,05 (p-valor $< 0,05$).

Aspectos éticos

Los procedimientos adoptados en esta investigación han respetado los acuerdos de la declaración de Helsinki (2013)⁽¹⁸⁾. La participación de los pacientes fue voluntaria tras haber recibido las oportunas explicaciones sobre los procedimientos de trabajo (recogida de datos) y haber firmado el consentimiento informado preceptivo. Para garantizar la confidencialidad se utilizó un código numérico con el que quedaban registrados en la base de datos de las respectivas farmacias y de la investigadora.

Resultados

El tamaño muestral se estableció en 100 pacientes, pero 2 de ellos no asistieron a la primera cita ($n = 98$), quedando repartidos como sigue: FC-06-026 ($n=24$), FC-06-360 ($n=25$), FC-41-577 ($n=25$), FC-41-812 ($n=24$).

Características sociodemográficas de la muestra

Los datos obtenidos reflejaron una población mayor de 60 años, con una adecuada paridad entre sexos y que mayoritariamente vivían acompañados (Tabla 2). Más de la mitad de los pacientes presentaron un bajo nivel de estudios o carecían de ellos, predominando éstos en las farmacias 06-360 y 41-577, situadas en zonas más deprimidas.

Tabla 2. Variables sociodemográficas de los pacientes: Sexo, edad, tipo de convivencia y nivel de formación. Resultados del total de la muestra y desglosados por farmacia.

		Total muestra	Badajoz	Badajoz	Sevilla	Sevilla
			FC 06-026	FC 06-360	FC 41-577	FC 41-812
Total (n)		n=98	n=24	n=25	n=25	n=24
Sexo	Hombre	50 (51,0 %)	10 (41,7 %)	14 (56,0 %)	9 (36,0 %)	17 (70,8 %)
	Mujer	48 (49,0 %)	14 (58,3 %)	11 (44,0 %)	16 (64,0 %)	7 (29,2 %)
Edad (años)		61,5±10,1	61,0±10,8	62,5±11,1	62,2±10,8	60,3±7,7
Convivencia	Acompañado	86 (87,8 %)	22 (91,7 %)	21 (84,0 %)	22 (88,0 %)	21 (87,5 %)
	Solo	12 (12,2 %)	2 (8,3 %)	4 (16,0 %)	3 (12,0 %)	3 (12,5 %)
Formación	Primaria	30 (30,6 %)	9 (37,5 %)	8 (32,0 %)	11 (44,0 %)	2 (8,3 %)
	Secundaria	27 (27,6 %)	9 (37,5 %)	7 (28,0 %)	1 (4,0 %)	10 (41,7 %)
	Sin estudios	22 (22,4 %)	2 (8,3 %)	7 (28,0 %)	12 (48,0 %)	1 (4,2 %)
	Universitaria	19 (19,4 %)	4 (16,7 %)	3 (12,0 %)	1 (4,0 %)	11 (45,8 %)

Nivel de prevención del RCV

En la Tabla 3 aparece el porcentaje, por farmacias, de pacientes en las dos categorías de prevención según el RCV, así como el nivel del mismo. Se obtuvo un nivel moderado de RCV para los pacientes en prevención primaria (tabla SCORE, máximo 5- mínimo 1).

Tabla 3. Niveles de riesgo cardiovascular (RCV) y porcentaje de pacientes en prevención primaria y secundaria. Resultados del total de la muestra y desglosados por farmacia.

		Total	Badajoz	Badajoz	Sevilla	Sevilla
		Farmacias	06-026	06-360	41-577	41-812
n		98	24	25	25	24
RCV	Prevención Primaria	73 (74,5 %)	20 (83,3 %)	20 (80,0 %)	14 (56,0 %)	19 (79,2 %)
	Prevención Secundaria	25 (25,5 %)	4 (16,7 %)	5 (20,0 %)	11 (44,0 %)	5 (20,8 %)
	Nivel RCV (X±DE)	2,51 ± 1,89 moderado	2,30 ± 1,92 moderado	3,00 ± 2,00 moderado	1,86 ± 1,23 moderado	2,68 ± 2,08 moderado

RCV-Riesgo cardiovascular

Prevalencia y valores medios de los parámetros relacionados con los FRCV

El FRCV predominante en la muestra fue la HTA seguido de dislipemia y de DM (Tabla 4). El análisis por farmacia, indica un mayor porcentaje global de pacientes hipertensos en las de Sevilla, sin embargo la PAS fue significativamente más elevada en las farmacias de nivel sociocultural menor ($p < 0,05$). También estas dos farmacias lideran el ranking de pacientes diabéticos y obesos, aunque los valores de HbA1c y de IMC no son estadísticamente significativos respecto a los obtenidos para los pacientes de las restantes farmacias. En esta Tabla 4 puede observarse, además, el porcentaje de individuos dislipémicos, sedentarios y fumadores.

Tabla 4. Prevalencia de FRCV (%) y valores de los parámetros clínicos evaluados (X±DE). Resultados del total de la muestra y desglosados por farmacia.

FRCV, n	Total muestra 98	BADAJOSZ (06-026) 24	BADAJOSZ (06-360) 25	SEVILLA (41-577) 25	SEVILLA (41-812) 24
HTA, n (%)	82 (83,7 %)	15 (62,5 %)	20 (80,0 %)	24 (96,0 %)	23 (95,8 %)
PAS (mmHg) X±DE	136 ± 16,5	133,5 ± 23,5	140,5 ± 15,1	140,0 ± 21,0	127 ± 13,8
PAD (mmHg) X±DE	79,5 ± 15,5	75,8 ± 7,5	85,5 ± 10,2	79,5 ± 8,0	79,1 ± 9,5
DISLIPEMIA, n (%)	63 (64,3 %)	18 (75,0 %)	19 (76,0 %)	17 (68,0 %)	9 (37,5 %)
TG (mg/dl) X±DE	171,5 ± 77,8	153,5 ± 60,2	201,5 ± 98,8 *	172,5 ± 79,1	161,5 ± 48,4
CT (mg/dl) X±DE	168,0 ± 40,0	157,5 ± 39,6	159,0 ± 34,3	178,0 ± 43,6	179,5 ± 28,2
c-HDL (mg/dl) X±DE	50,3 ± 15,2	57,3 ± 18,9	47,3 ± 13,6	50,4 ± 15,8	46,5 ± 9,8
c-LDL (mg/dl) X±DE	84,8 ± 31,0	70,3 ± 28,8	71,2 ± 32,0	97,3 ± 25,2 *	98,8 ± 23,7 *
DM, n (%)	38 (38,8 %)	9 (37,5 %)	11 (44,0 %)	12 (48,0 %)	6 (25,0 %)
HbA1c1 X±DE	6,7±1,0	6,8±0,8	6,8±0,9	6,8±0,8	6,4±1,3
HbA1c2 X±DE	5,7±0,5	5,5±0,5	5,7±0,6	5,8±0,5	5,7±0,4
OBESIDAD, n (%)	51 (52,0 %)	11 (45,9 %)	13 (52,0 %)	19 (76,0 %)	8 (33,4 %)
IMC (kg/m ²) X±DE	31,7 ± 5,6	29,6 ± 4,2	32,4 ± 12,1	34,3 ± 5,9	29,5 ± 4,2
SEDENTARISMO n (%)	50 (51,5 %)	12 (50,0 %)	11 (45,0 %)	15 (60,0 %)	12 (50,0 %)
TABAQUISMO, n (%)					
Fumador	23 (23,5 %)	10 (41,6 %) *	4 (16 %)	1 (4,0 %)	8 (33,3 %)
Ex-fumador	39 (39,8 %)	7 (29,2 %)	10 (40,0 %)	9 (36,0 %)	13 (54,2 %)
No fumador	36 (36,7 %)	7 (29,2 %)	11 (44,0 %)	15 (60,0 %) *	3 (12,5 %)

c-HDL-Colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad; c-LDL-Colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad; CT-Colesterol total; FRCV-Factores de Riesgo Cardiovascular; HbA1c.-Hemoglobina glicosilada; HTA-Hipertensión Arterial; PAD-Presión Arterial Diastólica; PAS-Presión Arterial Sistólica; TG-Triglicéridos. * p < 0,05

Perfil farmacoterapéutico y consumo de medicamentos por paciente

La Tabla 5 registra la prevalencia de los subgrupos terapéuticos prescritos agrupados según el nivel 3 de la clasificación ATC (*Anatomical, Therapeutic, Chemical Classification System*). Se registraron medicamentos de 59 subgrupos diferentes, 22 de los cuales se relacionan con el RCV. Predominaron los modificadores de lípidos, antidiabéticos orales, (antitrombóticos y beta-bloqueantes respecto al resto de prescripciones registradas).

La media del número de medicamentos consumidos/paciente fue de 5,23 ± 2,88. El mayor consumo se observó en las farmacias FC-41-577 y FC-06-360.

Tabla 5. Prevalencia de los subgrupos terapéuticos prescritos relacionados con el riesgo cardiovascular (RCV)

Grupos terapéuticos prescritos	Código ATC (nivel 3)	TOTAL n=96 n (%)
Antagonistas. Angiotensina II	C09C	22 (22,9 %)
Antagonistas. Angiotensina II (en asociación)	C09D	25 (26,0 %)
Antiadrenérgicos de acción periférica (Antihipertensivos)	C02C	2 (2,08 %)
Antiarrítmicos	C01B	1 (1,04 %)
Antidiabéticos orales excluidas insulinas	A10B	36 (37,5 %)
Antitrombóticos	B01A	31 (32,3 %)
Betabloqueantes asociados a tiazidas	C07B	2 (2,08 %)

Grupos terapéuticos prescritos	Código ATC (nivel 3)	TOTAL n=96 n (%)
Betabloqueantes	C07A	27 (28,1 %)
Bloqueadores de canales de Calcio selectivos. Efecto cardíaco	C08D	1 (1,04 %)
Bloqueadores de canales de Calcio selectivos. Efecto Vascular	C08C	9 (9,38 %)
Diuréticos de alto techo	C03C	3 (3,12 %)
Diuréticos de bajo techo excluidas Tiazidas	C03B	3 (3,12 %)
Diuréticos de bajo techo. Tiazidas	C03A	5 (5,21 %)
Inhibidores de enzima Convertasa Angiotensina en asociación	C09B	8 (8,33 %)
Inhibidores de enzima Convertasa Angiotensina. (IECA)	C09A	20 (20,8 %)
Insulinas y análogos	A10A	6 (6,25 %)
Modificadores de lípidos en asociación	C10B	7 (7,29 %)
Modificadores de lípidos	C10A	57 (59,4 %)
Otros preparados cardíacos	C01E	4 (4,17 %)
Terapia Antivaricosa	C05B	1 (1,04 %)
Vasodilatadores periféricos	C04A	1 (1,04 %)
Vasodilatadores usados en cardioterapia	C01D	2 (2,08 %)

Grado de conocimiento de cada paciente acerca de RCV y FRCV

Se valoró este parámetro utilizando el formulario incluido en el ANEXO II. La media del total de respuestas adecuadamente respondidas por los pacientes, $4,3 \pm 1,46$, se corresponde con un nivel insuficiente de conocimientos, sin encontrarse diferencias significativas entre los usuarios de las cuatro farmacias

Adherencia a la farmacoterapia

La media total de pacientes adherentes al tratamiento prescrito fue de 72,4 % según el Test de Morisky-Green⁽¹⁶⁾. El valor más alto se encontró en la farmacia FC-41-577 (80 %), seguido de las farmacias FC-06-360 y FC-06-026 (76,0 % y 70,8 %). El menor porcentaje, 62,5 %, se detectó en FC-41-812.

Discusión

En este estudio, el objetivo ha sido determinar el perfil sociosanitario y farmacoterapéutico de los pacientes con RCV atendidos en la FC española para poder diseñar una intervención que ayude al farmacéutico a mejorar la asistencia sanitaria a estos pacientes. Para ello, resulta de gran utilidad la utilización de herramientas encaminadas a detectar sus necesidades farmacoterapéuticas y educativas a fin de poder ofrecer servicios profesionales adaptados a dichas necesidades, a elaborar programas de prevención y protocolos de actuación^(9,19). En el ámbito de la FC, esta herramienta permite ofrecer al paciente SPF adecuados a su perfil⁽⁸⁾.

La muestra evaluada, corresponde a individuos mayores de 60 años, con un porcentaje muy paritario hombre/mujer, que preferentemente viven acompañados y con un nivel de estudios que difiere en relación a la zona en que está ubicada la farmacia. El 74,5 % eran de prevención primaria con un nivel moderado de RCV y los FRCV más prevalentes fueron HTA, dislipemia, obesidad y DM II. Es en estos pacientes en los que hay que incidir para minimizar futuros ECV, y en este sentido el FC puede jugar un papel relevante.

El análisis de los datos, indicó la posible influencia entre el nivel sociodemográfico y los parámetros clínicos de la muestra. Una cuarta parte (25,5 %) habían sufrido ECV previos registrándose la gran mayoría en FC-41-577, con un alto porcentaje de individuos de escaso nivel de estudios. Algunos trabajos han demostrado que la prevalencia de FRCV, como obesidad, hiperlipidemia o DM, es mayor en barrios

marginales con escaso poder adquisitivo⁽¹⁹⁻²¹⁾. La media de las cifras de PAS correspondió a la categoría normal-alta, siendo significativas las diferencias que se observaron entre los valores de los pacientes que habitan en los barrios más modestos (FC-06-360 y FC-41-577) respecto al resto ($p < 0,05$). No se repiten esas diferencias en las cifras de PAD que fueron óptimos según las guías⁽¹¹⁾.

El porcentaje de individuos dislipémicos, fue similar en casi todas las farmacias excepto la FC-41-812 (37,5 %). Se detectó una hipertrigliceridemia por encima de los 150 mg/dl recomendados por la Guía Europea⁽¹²⁾ y fue especialmente más elevada entre los pacientes de la FC-06-360. El CT alcanzó los 168,4 \pm 40,0 mg/dl, y las medias de c-LDL y c-HDL estaban dentro del rango normal.

Haciendo el desglose por pacientes, la media de HbA1c en los no diabéticos y en los si diagnosticados sugiere un buen control de la enfermedad, sin embargo, el IMC de la muestra se corresponde con Obesidad Tipo I, según la SEEDO⁽¹⁴⁾. En general, se detecta que los habitantes de las zonas más deprimidas presentan cifras más elevadas de los parámetros evaluados (TG, HbA1c o IMC). Curiosamente los niveles de CT y c-LDL son mayores entre los usuarios de las farmacias pacenses, independientemente de su nivel social.

Todos estos FRCV juegan un papel predominante en el desarrollo de la ECV. Sin embargo, a veces se tratan de manera subóptima⁽¹²⁾. En relación a la dislipemia, la reducción de 1mmol/L de c-LDL puede disminuir la mortalidad hasta 20-25 %. En prevención primaria y también en secundaria, el c-LDL, cuanto más bajo, mejor⁽²²⁾. Igual ocurre con la DM que conlleva un importante riesgo en la patología CV, tanto por sí misma, como asociada a otros FRCV^(23,24). Un control deficiente de esta enfermedad puede provocar insuficiencia renal y/o cardíaca, problemas circulatorios y afectar otros territorios como ojos, piel.

Además, una alimentación no saludable y la falta de actividad física aumentan el riesgo de padecer ECV, desórdenes metabólicos y DM, entre otras patologías. Las personas obesas tienen un menor nivel de bienestar relacionado con la salud y calidad de vida. Numerosos estudios demuestran que, a medida que el estatus socioeconómico del individuo disminuye, el riesgo de obesidad aumenta^(20,21). Así lo comprobamos en este trabajo, ya que encontramos el mayor porcentaje de pacientes sedentarios y obesos en las farmacias situadas en zonas más deprimidas (FC-41-577 y FC-06-360).

Las intervenciones en el estilo de vida encaminadas a reducir el sedentarismo y mejorar los hábitos alimenticios pueden resultar eficaces en estos pacientes. Está comprobado que los individuos que realizan más ejercicio físico, además de tener menor peso corporal, tienden a mejorar sus hábitos^(21,25).

También el consumo tabaco constituye un importante FRCV y los beneficios que se producen al dejarlo están científicamente establecidos^(26,27). Los pacientes más fumadores se registraron en las farmacias de nivel sociocultural más elevado (FC-06-026 y FC-41-812) y, aunque es difícil de evaluar, podría sugerir una posible influencia del poder adquisitivo⁽²⁸⁾. Se ha demostrado que una de cada 4 personas que quieren dejar de fumar recurre en el primer intento a su farmacéutico⁽²⁹⁾ lo que indica la activa participación de estos profesionales para contribuir al abandono de este hábito.

Un conocimiento deficiente del RCV y/o de los FRCV se asocia con un pobre control de los mismos⁽³⁰⁾. En esta situación se encuentran la mayoría de los pacientes evaluados en este trabajo. La estratificación del RCV permite desarrollar programas de intervención y está demostrado que cuando los profesionales sanitarios asesoran adecuadamente a los pacientes, mejora significativamente el pronóstico de su RCV y la capacidad de gestionar su enfermedad^(31,32).

Las patologías cardiovasculares prevalentes en la muestra justifican el elevado consumo de fármacos (5,23 \pm 2,88 medicamentos/paciente). Esta cifra es muy similar a la obtenida por otros investigadores entre individuos de edad avanzada, que son los más propensos a la cronicidad⁽³³⁾. Se repite mayor utilización de medicamentos por los pacientes de los barrios más deprimidos, incidiendo en el hecho de que individuos con menor formación tienden a consumir más fármacos⁽³⁴⁾.

De otro lado, la falta de adherencia a los tratamientos crónicos es un problema universal y real que afecta a su efectividad y se traduce en peores resultados en salud con un impacto negativo en el gasto sanitario. La OMS la sitúa en torno al 50 %. Para otros autores está entre el 25 % -50 %⁽³⁵⁾. La edad, la situación cultural y social del paciente, el nivel educacional y su personalidad, condicionan el resultado del tratamiento⁽³³⁾ y también en este caso, la intervención del farmacéutico puede mejorar el

cumplimiento farmacoterapéutico⁽³⁵⁾. Hemos observado que los pacientes más adherentes fueron los usuarios de las farmacias de menor nivel sociocultural (80 % y 76 %), probablemente debido a que determinadas enfermedades crónicas, HTA o DM, que realmente preocupan al paciente, son las que presentan un mayor ratio de cumplimiento⁽³⁴⁾.

Limitaciones del estudio

Entre las limitaciones de este estudio podríamos indicar un posible sesgo en la selección de las farmacias y/o de los pacientes, la fiabilidad de la información suministrada por éstos en caso de que no entendieran bien las preguntas o no las contestan verazmente. También el hecho de que sean usuarios habituales de las farmacias podría influir en los resultados. Esto se ha intentado minimizar ya que la entrevistadora era una persona ajena al personal de las farmacias y la misma para toda la muestra.

Conclusión

Con la utilización de formularios encaminados a determinar los diferentes FRCV y su nivel en pacientes de RCV, así como sus hábitos de vida y su condición sociosanitaria, se ha puesto de manifiesto la necesidad de intervenir, no solo para contribuir a mejorar los parámetros clínicos, sino también para establecer estrategias educacionales encaminadas a aumentar los conocimientos sobre sus patologías y su medicación, que les permitan mejorar la gestión de su enfermedad, el cumplimiento terapéutico y, en definitiva, su calidad de vida.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Technical package for cardiovascular disease management in primary health care. Ediciones de la OMS [Internet]. 2016 Junio [citado Junio 2022]. 73p. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/252661>
2. Instituto Nacional de Estadística (INE). Defunciones según la causa de muerte [Internet]. 2022 Noviembre [citado Noviembre 2022]. 16 p. Disponible en https://www.ine.es/prensa/edcm_2021.pdf
3. Celentano A, Panico S, Palmieri V, Guillaro B, Brancati C, di Palma Esposito N. Citizens and family doctors facing awareness and management of traditional cardiovascular risk factors: results from the Global Cardiovascular Risk Reduction Project (Help Your Heart Stay Young Study). *NutrMetabCardiovascDis*. 2003;13:211–7. DOI: 10.1016/s0939-4753(03)80013-3
4. Frijling BD, Lobo CM, Keus IM, Jenks KM, Akkermans RP, Hulscher ME. Perceptions of cardiovascular risk among patients with hypertension or diabetes. *Patient EducCouns*. 2004;52:47–53. DOI: 10.1016/s0738-3991(02)00248-3
5. Graham I, Atar D, Borch-Johnsen K, Boysen G, Burell G, Cifkova R, et al. Fourth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice: executive summary. *EurHeart J*. 2007;28(19):2375-2414.
6. Foro de Atención Farmacéutica en farmacia Comunitaria (Foro de AF-FC). Quinto Comunicado. Cartera de Servicios Farmacéuticos en la Farmacia Comunitaria. *PharmCare Es*. 2012; 14(1):31-32
7. Foro de AF-FC. Servicios Profesionales Farmacéuticos Asistenciales. Madrid; 2016. 4p.
8. Martín-Calero MJ, de la Matta MJ, Marín F, Lorenzo R, Luís AM, Villegas I. La caracterización de pacientes como herramienta útil para ofrecer servicios personalizados en farmacia comunitaria. *Farmacéuticos Comunitarios*. 2015;7(4):5-17.
9. Fliefel R, Tröltzsch M, Kühnisch J, Ehrenfeld M, Otto S. Treatment strategies and outcomes of bisphosphonate-related osteonecrosis of the jaw (BRONJ) with characterization of patients: a systematic review. *Int J Oral MaxillofacSurg*. 2015;44(5):568-85. DOI: 10.1016/j.ijom.2015.01.026.

10. Modelo de coordinación médico-farmacéutico para la atención al paciente con enfermedad crónica en atención primaria. https://www.semg.es/images/documentos/2017/documentos/Coordinacion_medico_farmacitica.pdf
11. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti-Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. Guía ESC/ESH 2018 sobre el diagnóstico y tratamiento de la hipertensión arterial. *Rev EspCardiol*. 2019;72(2):160.e1- e78.
12. Mach F, Baigent C, Catapano AL, Koskinas KC, Casula M, Badimon L, et al. 2019 ESC/EAS Guidelines for the management of dyslipidaemias: lipid modification to reduce cardiovascular risk. *Eur Heart J*. 2020;41:111-88.
13. Handelsman Y, Bloomgarden ZT, Grunberger G, Umpierrez G, Zimmerman RS, Bailey TS, et al. American Association of Clinical Endocrinologists and American College of Endocrinology- Clinical practice guidelines for developing a diabetes mellitus comprehensive care plan-2015. *EndocrPract*. 2015;21 suppl1:1-87.
14. Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad (SEEDO) [Internet]. 2022 Noviembre [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://www.seedo.es/index.php/pacientes/calculo-imc>.
15. WHO. WHO Guidelines on physical activity and sedentary behaviour. Ediciones de la OMS [Internet]. 2022 Noviembre. [citado Noviembre 2022]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/336656/9789240015128-eng.pdf>
16. Marques Santana G. Evaluación de la efectividad de una intervención basada en la gestión de la farmacoterapia asociada a la educación terapéutica en pacientes de riesgo cardiovascular (Tesis Doctoral). Sevilla: Universidad de Sevilla; 2011. 195 p.
17. Morisky DE, Green LW, Levine DM. Concurrent and predictive validity of a self-reported measure of medication adherence. *Med Care*. 1986;24(1):67-74.
18. Asociación Médica Mundial (AMM). Declaración de Helsinki. Investigación médica en seres humanos [Internet]. 2022 Noviembre [citado 26 Noviembre 2022]. (version 2013). Disponible en: <https://www.wma.net/es/que-hacemos/etica-medica/declaracion-de-helsinki/>
19. Ogunsina K, Dibaba DT, Akinyemiju T. Association between life-course socio-economic status and prevalence of cardio-metabolic risk factors in five middle-income countries. *J GlobHealth*. 2018;8(2):020405.
20. Van Stappen V, Latomme J, Cardon G, De Bourdeaudhuij I, Lateva M, Chakarova N, et al. On behalf of the Feel4Diabetes-Study Group. Barriers from Multiple Perspectives Towards Physical Activity, Sedentary Behaviour, Physical Activity and Dietary Habits When Living in Low Socio-Economic Areas in Europe. The Feel4Diabetes Study. *Int J Environ Res PublicHealth*. 2018;15:2840.
21. Newton S, Braithwaite D, Akinyemiju TF. Socio-economic status over the life course and obesity: Systemic review and meta-analysis. *PLoSOne*. 2017;12(5): e0177151.
22. Silverman MG, Ference BA, Kyungh IM, Wiviott SD, Giugliano RP, Grundy SM, et al. Association Between Lowering LDL-C and Cardiovascular Risk Reduction Among Different Therapeutic Interventions. A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA*. 2016;316(12):1289-1297.
23. Sen S, Chakraborty R. Treatment and Diagnosis of Diabetes Mellitus and Its Complication: Advanced Approaches. *Mini RevMedChem*. 2015;15(14):1132-3. DOI: 10.2174/138955751514151006154616.
24. Eid S, Sas KM, Abcouwer SF, Feldman EL, Gardner TW, Pennathur S, et al. New insights into the mechanisms of diabetic complications: role of lipids and lipid metabolism. *Diabetologia*. 2019;62(9):1539-49. DOI: 10.1007/s00125-019-4959-1. Epub 2019 Jul 25.
25. Kuntz B, Lampert T. Socioeconomic factors and obesity. *DtschArzteblInt*. 2010;107(30):517-522.
26. Allagbé I, Zeller M, Thomas D, Airagnes G, Limosin F, Boussadi A, et al. Cardiovascular Risk Among Patients Who Smoke: Risk Profiles and Differences by Sex. *Am J Prev Med*. 2022;63(5):800-8. DOI: 10.1016/j.amepre.2022.04.028. Epub 2022 Jun 27. PMID: 35773102.

- 27.** Critchley JA, Capewell S. Mortality risk reduction associated with smoking cessation in patients with coronary heart disease: a systematic review. *JAMA*. 2003;290:86–97.
- 28.** Cuevas Fernández FJ, Iglesias Girón MJ, Rodríguez Pérez MC, Ortiz Simarro S, Cabrera de León A, Aguirre-Jaime A. Evolución del tabaquismo según clase social en la población adulta de las Islas Canarias durante el periodo 2000-2015: seguimiento de la cohorte CDC-Canarias. *Aten Primaria*. 2020;52(6):381-388. doi:10.1016/j.aprim.2019.05.007
- 29.** SEFAC. Una de cada cuatro personas que quiere dejar de fumar recurre al farmacéutico en su primer intento. [Internet]. 2019 Noviembre. [citado el 20 de Noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.sefac.org/notas-de-prensa/el-25-de-fumadores-recurre-al-farmaceutico-en-su-1o-intento-de-cesacion>.
- 30.** Bofí Martínez P, GarcíaJiménez E, MartínezMartínez F. Comparison of health education and drug therapy monitoring interventions in patients with cardiovascular risk factors attending a community pharmacy (FISFTES-PM Study). *Aten primaria*. 2015;47(3):141-148.
- 31.** Tsuyuki RT, Al Hamarneh YN, Jones CA, Hemmelgarn BR. The Effectiveness of Pharmacist Interventions on Cardiovascular Risk: the Multicenter Randomized Controlled RxEACH Trial. *J Am CollCardiol*. 2016;67(24):2846-2854.
- 32.** Artés M, Martín Oliveros A, Iracheta Todó M, de Diego Colilla V, Gil Sáñez E, Catalá Cerdan A, et al. Clinical impact of a pharmaceutical professional service intervention with or without a multi-compartment medication in non-adherent, uncontrolled, chronic hypertensive, polymedicated patients in spanish community pharmacies. SEFAC-SPD- VALOR STUDY. 2018;21(supl.3): S270- S271.
- 33.** Filié Haddad M, SatieTakamiya A, Martins da Silva EM, Barros Barbosa D. Farmacología en la tercera edad: medicamentos de uso continuo y peligros de la interacción medicamentosa. *Gerokomos*. 2009;20(1).
- 34.** Carrera-Lasfuentes P, Aguilar-Palacio I, Clemente Roldán E, Malo Fumanal S, RabanaqueHernández MK. Consumo de medicamentos en población adulta: influencia del autoconsumo. *Aten Primaria*. 2013;45(10):429-535.
- 35.** Rodríguez Chamorro MA, García-Jiménez E, Amariles P, Rodríguez Chamorro A, Pérez Merino EM, MartínezMartínez E, et al. Efecto de la actuaciónfarmacéutica en la adherencia del tratamiento farmacológico de pacientes ambulatorios con riesgo cardiovascular (EMDader-CV- Incumplimiento). *Universidad de Granada. Aten Primaria*. 2011;43(5):245-253.

doi: 10.30827/ars.v64i3.27450

Artículos originales

Development and validation of a high-performance liquid chromatography method for the estimation of esomeprazole in bulk and tablet dosage form

Desarrollo y validación de un método por cromatografía líquida de alta resolución para la estimación de esomeprazol en forma de dosificación a granel y en tableta

Trushal V. Chorage¹  0000-003-1992-7685

Sagar B. Wankhede¹

Ujjwala Y. Kandekar²  0000-0003-3520-9675

Vinod H. Nimbalkar¹

Hemlata M. Nimje¹

¹ Savitribai Phule Pune University, Department of Pharmacognosy, JSPM's Charak College of Pharmacy and Research, Wagholi, Pune, India.

² Savitribai Phule Pune University, Department of Pharmaceutics, JSPM's Rajarshi Shahu College of Pharmacy and Research, Tathwade, Pune, India.

Correspondence

Trushal Vasantao Chorage
tvchorage@jspmccopr.edu.in

Recibido: 18.02.2023

Aceptado: 15.05.2023

Publicado: 20.06.2023

Acknowledgement

The authors are thankful to JSPM's Charak College of Pharmacy and Research, Pune for providing instrumental facilities and infrastructure for the successful completion of research work

Funding

This Work is not funded by any agency.

Conflict of interest

The authors have no conflicts of interest regarding this investigation.

Resumen

Introducción: Se desarrolló y validó un método de cromatografía líquida de alta resolución de fase reversa exacto, simple, preciso, rápido, económico y reproducible para la estimación de esomeprazol (ESO) en forma de dosificación a granel y en tabletas.

Método: La separación se llevó a cabo en columna Finepak SIL C18T-5 (250 × 4,6 mm; 5,0 µm i.d.) utilizando tampón fosfato dihidrógeno de potasio (0,025 M): ACN (20:80 v/v) y a un caudal de 1,0 ml/min. utilizando un detector UV a 302 nm con un tiempo de ejecución de 10 min. El método fue validado para exactitud de linealidad, exactitud, precisión, límite de detección (LOD), límite de cuantificación (LOQ) y robustez.

Resultados: La curva de calibración estándar fue lineal con $R^2 = 0,995$. El LOD y el LOQ obtenidos para esomeprazol fueron 0,0001 y 0,0004 µg/mL respectivamente. El método se encontró robusto para posibles cambios. Los resultados del análisis de otros parámetros también se probaron y validaron según las pautas de ICH y los estudios de recuperación confirmaron la precisión del método propuesto. Los estudios de validación mostraron que el método HPLC desarrollado es simple, reproducible, rápido, preciso y confiable. La alta recuperación y la baja desviación estándar relativa confirman la idoneidad del método desarrollado para la determinación de esomeprazol en forma de dosificación en tabletas.

Conclusión: Este método puede ser utilizado como una opción más conveniente y eficiente para el análisis de esomeprazol para establecer la calidad de la sustancia durante el análisis de rutina con resultados consistentes y reproducibles.

Palabras clave: Esomeprazol; Desarrollo de métodos; Parámetros de idoneidad del sistema; Validación

Abstract

Introduction: An accurate, simple, precise, rapid, economic and reproducible reverse-phase high-performance liquid chromatography method was developed and validated for the estimation of Esomeprazole (ESO) in bulk and tablet dosage form.

Method: The separation was carried out on Finepak SIL C18T-5 column (250 × 4.6 mm, 5.0 µm i. d.) using potassium dihydrogen phosphate buffer (0.025M): ACN (20:80 v/v) and at a flow rate of 1.0 mL/min. using UV detector at 302 nm with a run time of 10 min. The method was validated for accuracy for linearity, accuracy, precision, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ) and robustness.

Results: The standard calibration curve was linear with $R^2 = 0.995$. LOD and LOQ obtained for esomeprazole were 0.0001 and 0.0004 µg/mL respectively. The method was found robust for possible changes. Results of analysis of other parameters were also tested and validated as per ICH guidelines and recovery studies confirmed the accuracy of the proposed method. validation studies showed that the developed HPLC method is simple, reproducible, rapid, precise and reliable. The high recovery and low relative standard deviation confirm the suitability of the developed method for the determination of esomeprazole in the tablet dosage form.

Conclusion: This method may be used as a more convenient and efficient option for the analysis of esomeprazole to establish the quality of the substance during routine analysis with consistent and reproducible results.

Keywords: Esomeprazole; Method development; System suitability parameters; Validation

Highlight

Esmoprazole is most widely used drug for the treatment of gastric acidity and it is necessary to quantify it in pure as well as tablet dosage form.

The current article focused on development of robust method of analysis of the pure esmoprazole and its dosage form by HPLC method.

Introduction

Esomeprazole (ESO) is a potent gastric proton-pump inhibitor used in the treatment of gastric-acid related disorders, it acts by inhibition of gastric acid secretion. Esomeprazole shows its pharmacological action by reducing the concentration of gastric acid by hindering enzyme action in gastric parietal cells, thus reducing the movement of hydrogen ions into the gastric lumen. It is well-tolerated, hence avail-

able in the market widely^(1,2). Chemically Esomeprazole is 5-Methoxy-2- (S) [(4-methoxy-3, 5-dimethyl-2-pyridinyl) methyl] sulfinyl]-1H-benzimidazole magnesium salt trihydrate with molecular formula $C_{34}H_{36}MgN_6O_6S_2 \cdot 3H_2O \cdot C_{17}H_{18}N_3O_3S \cdot Na^{(3-4)}$. Esomeprazole is an optical S-isomer of omeprazole which provides better acid control than existing forms of proton pump inhibitors and has a superior pharmacokinetic profile in comparison to omeprazole⁽⁵⁾. Esomeprazole is having greater, reliable and more stable bioavailability than omeprazole. The drug is having a better pharmacokinetic profile, confirming an improved systemic exposure and fewer inter-individual variability as compared with omeprazole, and more effective destruction of gastric acid production compared with other proton pump inhibitors⁽⁶⁾.

Literature survey reveals that so many analytical methods were reported for estimation of Esomeprazole individually or in combination with other drugs from the bulk and pharmaceutical dosage form by using different mobile phase ratios, column temperature and pH⁽⁷⁻¹¹⁾. Previously reported methods of analytical estimation of ESO by HPLC technique showed lesser sensitivity and high noise in the baseline indicating a need to develop a more sensitive, accurate, simple and rapid method. Many HPLC methods were developed by using methanol along with water as a mobile phase whereas acetonitrile was also used in specific cases. As we have selected mobile phase acetonitrile over methanol due to its advantages in several features viz. its lower absorbance than methanol leading to lower noise in the HPLC chromatogram, the lower pressure experienced by the column than that of methanol and the elution strength is also superior in case of acetonitrile. Present research work represents a convenient, accurate, simple, precise, rapid, economic and reproducible RP-HPLC method for estimation of ESO in bulk and tablet dosage form.

Material and Methods

Reagents and Materials

Chemicals and reagents: The working standard gift sample of Esomeprazole was received from Cipla Ltd. Kurkumbh, Pune, Maharashtra. Acetonitrile, Methanol and Water (HPLC grade) were procured from Merck Laboratories Pvt. Ltd., Mumbai. Potassium dihydrogen phosphate was of high purity analytical grade. The Nexium Tablets (Glenmark Pharmaceutical Ltd.) equivalents to 40 mg were purchased from the local pharmaceutical market.

Instrumentation

The instrument used for analysis was the HPLC system (Agilent technology) accompanied by Borvin software. Finepak SIL C18T-5 column (250 × 4.6 mm dimensions) with 5 μm as an internal diameter was used as the stationary phase. A precision water bath equipped with MV controller (Biomedica, India) was used to carry out selected reactions in solution during the stress degradation study.

Chromatographic conditions

The HPLC system was controlled at ambient temperature and a flow rate of 1 mL/min. The measurements were done with a UV detector at 302 nm. The mobile phase was composed of potassium dihydrogen phosphate buffer (0.025M): Acetonitrile (ACN) (20:80 v/v). This mobile phase was ultrasonicated for 10 min and then it was filtered through a 0.22 μ membrane filter. The run time was set at 10 min for this research work at a flow rate of 1.00 mL/min.

Selection of Analytical Wavelength

The prepared standard stock solution of concentration (100 μg/mL) was scanned using a double beam UV-Visible Spectrophotometer (Shimadzu-1700) in the spectrum mode between the wavelength range 400 nm to 200 nm against the mobile phase as blank, and their spectra was overlaid. The wavelength selected for analysis was 302 nm, as the drug showed significant absorbance at this wavelength⁽¹²⁾.

Preparation of standard stock solution

Accurately weighed quantity (10 mg) of Esomeprazole was transferred to a 10.0 mL volumetric flask, dissolved and diluted up to the mark with the mobile phase. The 0.22 μ membrane filter was used to filter the solution. (Concentration: 1000 μ g/mL). From standard stock solution, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5 and 0.6 mL were transferred individually to 10.0 mL volumetric flask and diluted to the mark with mobile phase (Concentration 20, 30, 40, 50 and 60 μ g/mL respectively). The diluted solutions were filtered through a 0.22 μ membrane filter.

Calibration curve of Esomeprazole:

Then each solution (20 μ l) was injected into the column and chromatographed using optimized chromatographic conditions. The corresponding chromatograms were recorded and the area of each peak for ESO was measured at 302 nm. Each sample solution was chromatographed in triplicate and the mean peak area for ESO was calculated⁽¹³⁾.

System Suitability Parameters

To ascertain the resolution and reproducibility of a proposed chromatographic system for estimation of ESO in tablets, system suitability parameters like tailing factor (T), resolution (R), column efficiency (number of theoretical plates, N) and system precision were studied⁽¹⁴⁾.

Linearity and Range

Linearity and range were determined by 5 times repeating the procedure for the calibration curve⁽¹⁵⁾.

Accuracy

To ascertain the accuracy of the proposed method, recovery studies were carried out at three different levels viz. 80 % 100 % and 120 % by standard addition method as per ICH guidelines. An accurately weighed quantity of pre-analyzed tablet powder equivalent to about 10 mg ESO was transferred in nine different 10.0 mL volumetric flasks separately. To each of the flask containing ESO, the following quantities of pure ESO were added: Flask No. 1: 8.0 mg ESO, Flask No. 2: 8.1 mg ESO, Flask No. 3: 8.1 mg ESO, Flask No. 4: 10.1 mg ESO, Flask No. 5: 10.0 mg ESO, Flask No. 6: 10.1mg ESO, Flask No. 7: 12.3 mg ESO, Flask No. 8: 12.2 mg ESO, Flask No. 9: 12.25 mg ESO. Then, 8 mL mobile phase was added to each flask, and the content of the flask was ultrasonicated for 10 min, volume was then made up to the mark with the mobile phase. The solution was mixed thoroughly and filtered by using no. 42 Whatman filter paper. From the filtrate 0.4 mL solution was diluted to 10 mL with the mobile phase. The diluted solution was filtered through a 0.22 μ membrane filter. Then solution (20 μ L) was injected into the column and chromatographed using optimized chromatographic conditions. The individual solution was injected and in triplicate chromatographed. The corresponding chromatograms were recorded and the area of each peak was measured at 302 nm. The total amount of ESO in the sample was calculated, by comparing the mean peak area for standard and sample solutions.

Precision

Intra-day and inter-day precision were determined by analyzing tablet sample solutions containing Esomeprazole (10 mg) at three different time intervals on the same day and three different days respectively. Tablet sample solutions were prepared and analyzed similarly as described under the analysis of tablet formulations⁽¹⁶⁾.

Limit of detection (LOD) and Limit of quantitation (LOQ)

The LOD and LOQ were separately determined based on the standard deviation of the response of the calibration curve. The slope of the calibration curves and standard deviation of the y-intercept were used to calculate the LOD and LOQ.

The ruggedness of method

The ruggedness of the method was checked by analyzing tablet formulation by different analysts under the same experimental conditions.

Robustness of method

To evaluate the robustness of the planned method, minor but intentional deviations in the method parameters were done. The effect of change in flow rate, mobile phase ratio, wavelength, etc., on retention time and tailing factor were studied. The tablet sample solution containing 100 µg/mL of ESO was injected (in triplicate) into the HPLC system under varied conditions.

Forced degradation studies

Tablet powder equivalent to about 10 mg ESO were separately transferred to five different 10 mL volumetric flasks (Flask No. 1, 2, 3, 4 and 5) added 3.0 mL of 0.1 N HCl, 0.01 N NaOH and 1 % H₂O₂ to Flask No. 1, 2 and 3 respectively. Contents of Flask No. 1 and 2 were heated in a water bath for 3 h at 80° C. Flask No. 3 was heated in a water bath for 1 h. Flask No. 4 containing tablet powder was kept at 50° for 24 h to study the effect of heat on tablet sample (heat / thermal degradation). Flask No. 5 containing tablet powder sample was exposed to UV radiations at 254 nm for 24 h. Samples were withdrawn at appropriate times, allowed to cool and then a selected mobile phase was added to each flask. The samples were then analyzed similarly as described under the analysis of tablet formulation⁽¹⁷⁾.

Analysis of tablet formulation

Twenty tablets were weighed and the average weight was calculated. Tablets were crushed to convert into fine powder. Accurately weighed quantity of tablet powder equivalent to about 10 mg ESO was transferred to 10.0 mL volumetric flask, followed by mobile phase and ultrasonicated for 20 min, the mobile phase was then used to make the final volume. The resulting solution was shaken and filtered through No. 42 Whatman filter paper. From the filtrate, 0.2, 0.3, 0.4, 0.5, 0.6 mL solution was diluted to 10 mL with mobile phase and filtered using 0.22 µ membrane filter.

An equal volume of standard stock solution and sample solution (20 µL) was injected into the column and chromatographed using optimized chromatographic conditions. The corresponding chromatograms were recorded and the area of each peak for sample and ESO was measured at 302 nm. The individual solution was injected and in triplicate chromatographed. The amount of ESO in the sample (mg) was calculated by comparing the mean peak area of the sample with that of the standard.

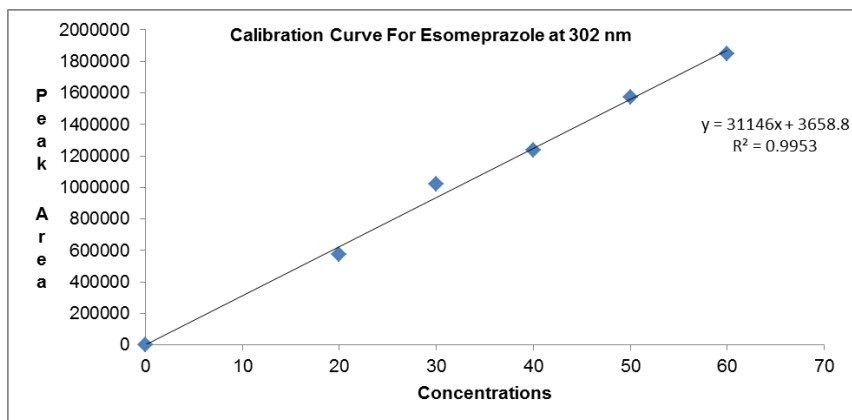
Results and Discussion

Esomeprazole is the most widely used drug to counteract hyperacidity. In the present study, efforts have been made to develop a stability indicating HPLC method to estimate Esomeprazole in bulk drug and in tablet formulation. Various parameters according to the ICH guideline Q2 (R1) were followed during the study. During development the method type and concentration of the mobile phase very important role. Various composition of mobile phases was tried to develop a chromatogram out of which potassium dihydrogen phosphate buffer (0.025M): ACN (20:80 v/v) was found most optimum. Linearity is the ability to detect the test results that are proportional to concentration. Linearity of detector response was studied by plotting a graph of concentration v/s peak area. Linearity was observed in the concentration range of 20 – 60 µg/mL for Esomeprazole, the results were found near about in agreement with the study carried out by Sojitra and Rajput (2012)⁽¹⁸⁾. The coefficient of correlation was found to be 0.995 for Esomeprazole. The calibration curve and chromatogram for esomeprazole was shown in Table 1 and Figure 1.

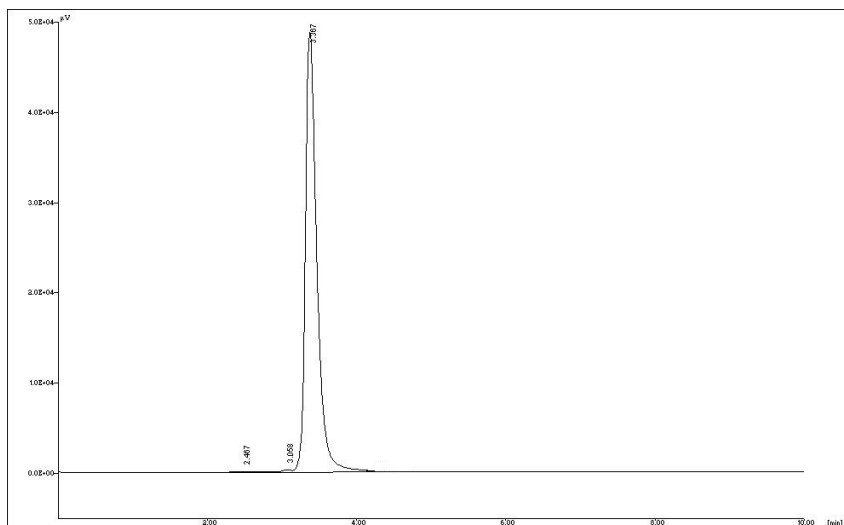
Table 1. Linearity Concentration Range and Peak Area Data for esomeprazole

Concentration (µg/mL)	Peak Area (mm ²)*
20	553263
30	1032340
40	1235925
50	1570302
60	1849245

* Denotes average of three determinations.



(A)



(B)

Figure 1. (A) Standard calibration curve for esomeprazole, (B) Chromatogram of esomeprazole

To ascertain the resolution and reproducibility of the chromatographic system suitability tests and system precision were carried out. Results of system suitability parameters and system precision were shown in Table 2.

Table 2. System Suitability Parameters

Parameter	Results
Resolution (R)	3
Tailing Factor (T)	1.10
No. of Theoretical Plates (N)	3177
Precision % RSD (n = 6)	0.0149

From the above results, it was evident that the peaks were almost symmetrical having satisfactory resolution and precision. The efficiency of the column was also found satisfactory. To ascertain the accuracy of the proposed method, recovery studies were carried out by the standard addition method at three different levels (80 %, 100 % and 120 %). Results of recovery studies were summarized in Tables 3.

Table 3. Recovery Studies

Level of recovery	Weight of tablet powder taken (mg)	Amount of drug added (mg)	Amount of drug recovered (mg)	% Recovery
80 %	122.5	8.1	07.91	98.87
	121.0	8.0	08.05	100.62
	122.25	8.1	07.86	98.25
100 %	121.25	10.1	10.06	99.60
	122.0	10.0	09.83	98.30
	121.25	10.1	09.94	98.41
120 %	121.0	12.3	12.34	100.32
	122.25	12.2	12.37	101.39
	122.25	12.25	12.22	99.75
Statistical Validation for Recovery Study				
Level of recovery	% Recovery *		C. V.	
80 %	99.24 ± 1.22		1.22	
100 %	98.77 ± 0.72		0.72	
120 %	100.48 ± 0.83		0.83	

*Denotes the average of three determinations.

The percent recovery was observed at around 100 % representing the accuracy of the proposed method and besides, excipients did not show any interference during the estimation of drug results of intra-day and inter-day precision were summarized in Tables 5. The results of the percent label claim and the standard deviation indicated the repeatability and reproducibility of the method under different conditions. LOD and LOQ are referred to as the ability of the analytical method to detect and quantify the least amount of drug respectively. For the estimation of ESO LOD and LOQ were performed and the results of LOD and LOQ studies were summarized in Table 4. The ruggedness of the method was performed by three different analysts under the same experimental and environmental conditions. The results of ruggedness studies were summarized in Table 4. The robustness of the planned method was studied by small but intentional alterations in the method parameters. The effect of change in flow rate, mobile phase ratio, wavelength etc. on retention time and tailing factor were shown in Table 4.

Table 4. Data of Intra-day Precision, Inter-day Precision, LOD and LOQ

Intra-day Precision Data		Inter-day Precision Data		LOD ($\mu\text{g/mL}$)	LOQ ($\mu\text{g/mL}$)
% Label Claim*	C. V.	% Label Claim*	C. V.	0.000141	0.000429
99.17 \pm 0.320	0.3226	99.28 \pm 0.1819	0.1832		
Results of Ruggedness Study					
Amount of drug estimated (mg/ tablet)*		% Label Claim			C. V.
39.64		99.12 \pm 0.8158			0.8230
Result of Robustness Studies					
Factor	mL/min	Level	Retention Time	Tailing Factor	
Flow Rate			ESO	ESO	
	0.9	-0.1	3.63	1.05	
	1.0	0.0	3.44	1.10	
	1.1	+0.1	3.07	1.16	
Mean			3.38 \pm 0.284	1.10 \pm 0.05	
Wavelength	nm	Level	ESO	ESO	
	300	-2	3.57	1.23	
	302	0	3.41	1.09	
	304	+2	3.36	1.0	
Mean			3.44 \pm 0.109	1.10 \pm 0.11	
Mobile Phase Composition Change (Potassium dihydrogen phosphate: ACN) (v/v)			ESO	ESO	
78: 22			3.83	0.9	
80: 20			3.48	1.16	
82: 18			3.36	1.13	
Mean			3.556 \pm 0.244	1.06 \pm 0.14	
ESO: esomeprazole					

The method was found to withstand the deliberate deviations in method parameters. The standard deviation of a set of results indicated the robustness of the method. The assay of tablet was performed and the results of the amount of drug estimated in mg/tablet and percent label claim were mentioned in Table 5.

Table 5. Statistical validation of analysis of tablet formulation

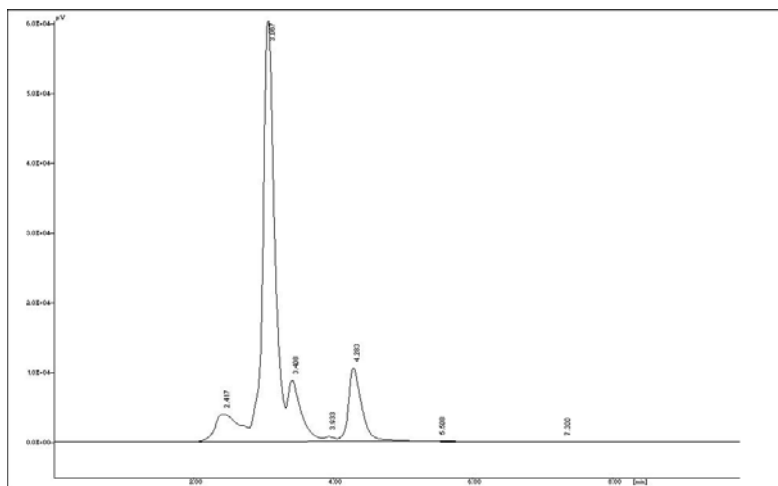
Amount of Drug Estimated (mg/tablet)*	% Label Claim	C. V.
39.61	98.90 \pm 0.8869	0.8967

* Denotes average of three determinations

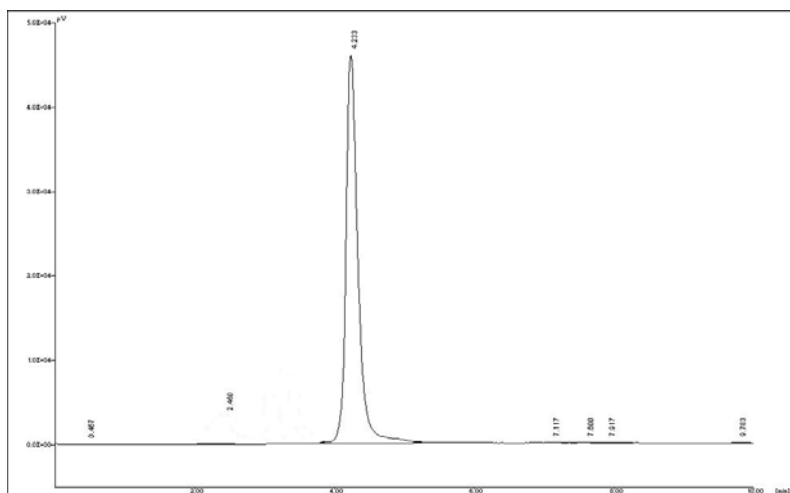
The percentage label claim was found 98.90 %, and the results were found in agreement with the study carried out by Jain et al. (2019)⁽⁷⁾. Forced degradation studies were carried out to detect the degradation of ESO in the presence of various stress conditions such as acidic, alkaline, oxidative, thermal, and photolytic stress. Esomeprazole was found to be susceptible to acid and oxidative stress conditions whereas it was found to be stable under alkaline, heat (thermal) and photodegradation stress conditions⁽¹⁹⁾. The method was able to resolve the peaks of degraded products from the drug peaks indicating the selectivity and specificity of the proposed RP-HPLC method. Results of forced (stress) degradation studies were shown in Table 6 and Figure 2.

Table 6. Result of Forced Degradation Studies

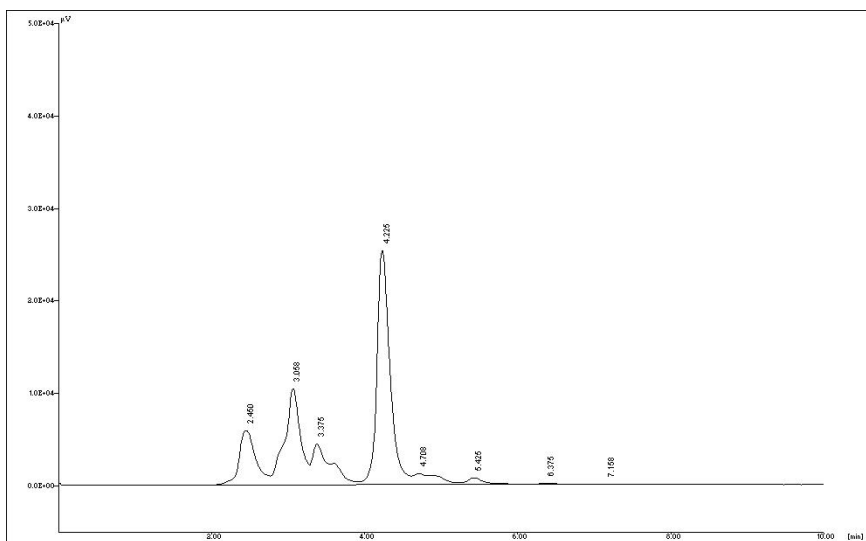
Stress Condition	Temperature and Time	Assay of the active substance (%)
Acid (0.1N HCl)	80° for 3 h	54.53
Alkali (0.01 N NaOH)	80° for 3 h	63.20
Oxide (1 % H ₂ O ₂)	80° for 1 h	78.35
Heat (Thermal)	50° for 24 h	99.60
UV exposure	254 nm for 24 h	98.30



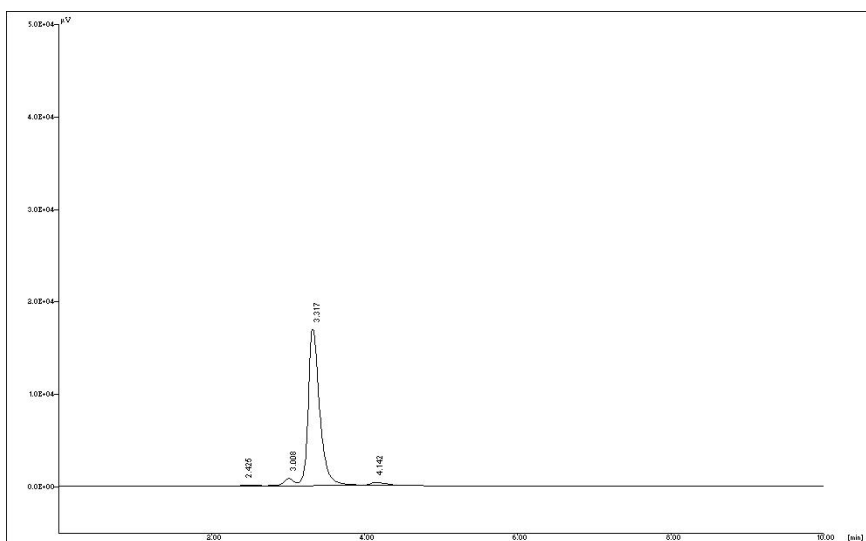
(A)



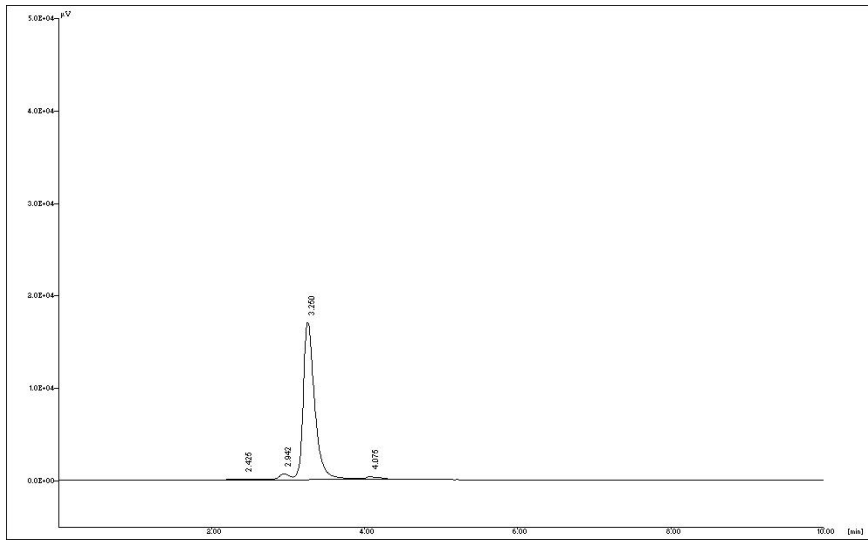
(B)



(C)



(D)



(E)

Figure 2. (A) Chromatogram of Acid (0.1 N HCl) Treated Sample, (B) Chromatogram of Alkali (0.1 N NaOH) Treated Sample, (C) Chromatogram of Oxide (1 % H₂O₂) Treated Sample, (D) Chromatogram of Sample Exposed to Thermal Process, (E) Chromatogram of Sample Exposed to UV – radiations

Conclusion

A simple, linear, robust, rugged, accurate, precise, convenient and reproducible RP-HPLC method has been developed for estimation of esomeprazole in bulk and tablet dosage form using a UV detector. Esomeprazole was found to be unstable at acidic, alkaline, oxidative stress conditions whereas it was found to be stable under heat and photodegradation stress conditions. The method was able to resolve the peaks of degraded products from the drug peaks indicating the selectivity and specificity of the proposed RP-HPLC method. Therefore, this method might have the potential to be used as a more convenient and robust alternative for the analysis of esomeprazole to establish the quality of the substance during routine analysis with consistent and reproducible results.

References

1. Kaartinen TJ, Tornio A, Tapaninen T, Launiainen T, Isoherranen N, Niemi M, et al. Effect of high-dose esomeprazole on CYP1A2, CYP2C19, and CYP3A4 activities in humans: evidence for substantial and long-lasting inhibition of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2020;108(6):1254-64. doi:10.1002/cpt.1949.
2. Bellia GF, Gil-Ramirez G, Baron MG, Croxton R, Gonzalez-Rodriguez J. Analysis of omeprazole and esomeprazole obtained from traditional pharmacies and unlicensed internet websites using Raman spectroscopy, 1H-NMR and chemometric analysis. *Vib Spectrosc.* 2020;106:102996. doi:10.1016/j.vibspec.2019.102996.
3. Xu N, Zhu J, Wu Y-Q, Zhang Y, Xia J-Y, Zhao Q, et al. Enzymatic Preparation of the Chiral (S)-Sulfoxide Drug Esomeprazole at Pilot-Scale Levels. *Org Process Res Dev.* 2020;24(6):1124-30. doi:10.1021/acs.oprd.0c00115.
4. Thulluru A, Mahammed N, Basha SS, Mohan KSJ, Saravanakumar K, Kumar CSP. Effect of enzyme dependent polymers on the release profile of press coated esomeprazole colon targeted tablets. *Res J Pharm Technol.* 2020;13(12):6186-94. doi:10.5958/0974-360X.2020.01079.3

5. Zheng R-N. Comparative study of omeprazole, lansoprazole, pantoprazole and esomeprazole for symptom relief in patients with reflux esophagitis. *World J Gastroenterol*. 2009;15(8):990-5. doi:10.3748/wjg.15.990.
6. Lindberg P, Keeling D, Fryklund J, Andersson T, Lundborg P, Carlsson E. Esomeprazole—enhanced bio-availability, specificity for the proton pump and inhibition of acid secretion. *Aliment Pharmacol Ther*. 2003;17(4):481-8. doi:10.1046/j.1365-2036.2003.01481.x.
7. Jain V, Shah VK, Jain PK. HPLC method development and validation for the estimation of esomeprazole in bulk and pharmaceutical dosage form. *J Drug Deliv Ther*. 2019;9(4):292-5. doi:10.22270/jddt.v9i4.3046.
8. Shanmugakumar S, Begum N, Uday B. A Novel RP-HPLC method for determination of esomeprazole in pharmaceutical dosage forms in human plasma: a pilot stress degradation study. *Asian J Pharm Anal*. 2021;11(1):9-16. doi:10.5958/2231-5675.2021.00002.8.
9. Patel B, Suhagia B, Patel M, Patel J. Determination of pantoprazole, rabeprazole, esomeprazole, domperidone and itopride in pharmaceutical products by reversed phase liquid chromatography using single mobile phase. *Chromatographia*. 2007;65(11):743-8. doi:10.1365/s10337-007-0220-z.
10. Estevez P, Flor S, Boscolo O, Tripodi V, Lucangioli S. Development and validation of a capillary electrophoresis method for determination of enantiomeric purity and related substances of esomeprazole in raw material and pellets. *Electrophoresis*. 2014;35(6):804-10. doi:10.1002/elps.201300334.
11. Prabu SL, Shirwaikar A, Shirwaikar A, Kumar CD, Joseph A, Kumar R. Simultaneous estimation of esomeprazole and domperidone by UV spectrophotometric method. *Indian J Pharm Sci*. 2008;70(1):128-31. doi:10.4103/0250-474X.40351.
12. Mokhtar MM, Hammad SF, Mansour FR, El-Khateeb BZ. Simultaneous Determination of Diclofenac and Esomeprazole by Reversed phase Liquid Chromatography, Dual Wavelength and Derivative Spectrophotometry. *J Anal Chem*. 2019;74(5):458-66. doi:10.1134/S1061934819050071.
13. Gali H, Yerragunta V. Development and validation of RP-HPLC method for simultaneous estimation of naproxen and esomeprazole in pharmaceutical dosage form. *Asian J Res Chem*. 2016;9(8):366-8. doi:10.5958/0974-4150.2016.00055.9.
14. Reddy PS, Sait S, Vasudevamurthy G, Vishwanath B, Prasad V, Reddy SJ. Stability indicating simultaneous estimation of assay method for naproxen and esomeprazole in pharmaceutical formulations by RP-HPLC. *Der Pharma Chem*. 2011;3(6):553-64.
15. Prathyusha P, Sundararajan R, Bhanu P, Mukthinuthalapati MA. A new stability indicating RP-HPLC method for determination of Bilastine in bulk and pharmaceutical formulation. *Res J Pharm Technol*. 2020;13(6):2849-53. doi:10.5958/0974-360X.2020.00507.7.
16. Moni F, Sharmin S, Rony SR, Afroz F, Akhter S, Sohrab MH. Bioanalytical method validation of Esomeprazole by high performance liquid chromatography with PDA detection. *Acta Chromatogr*. 2021;33(2):120-6. doi:10.1556/1326.2020.00769.
17. Pydimarry SPR, Cholleti VK, Vangala RR. Stability-indicating UPLC method for determining related substances and degradants in dronedarone. *J Chromatogr Sci*. 2014;52(7):666-75. doi:10.1093/chromsci/bmt097.
18. Sojitra C, Rajput S. Development and validation of RP-HPLC methods for simultaneous estimation of naproxen and esomeprazole magnesium trihydrate in combined pharmaceutical formulation. *Int J Pharm Pharm Sci*. 2012;4(Suppl 3):533-7. doi:10.4103/2229-4708.90356.
19. Kayesh R, Sultan MZ. A Novel Ion-Pair RP-HPLC Method for Simultaneous Quantification of Naproxen and Esomeprazole in Pharmaceutical Formulations. *J Chromatogr Sci*. 2014;53(5):687-93. doi:10.1093/chromsci/bmu103.

doi: 10.30827/ars.v64i3.27306

Artículos originales

Design and development of a facial Serum with *Lactobacillus fermentum* CECT 5716

Diseño y elaboración de un sérum facial con *Lactobacillus fermentum* CECT 5716

Florina Iulia-Bura¹  0000-0002-4598-8062

Elena Ortega-Martínez¹  0000-0002-5406-5489

María Adolfina Ruiz-Martínez¹  0000-0002-9891-8578

María Encarnación Morales-Hernández¹  0000-0001-7701-6906

¹Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology, School of Pharmacy, University of Granada, Spain

Correspondence

Elena Ortega Martínez
elenaom@ugr.es

Recibido: 01.02.2023

Aceptado: 11.04.2023

Publicado: 20.06.2023

Acknowledgment

The authors would like to thank If3Lab S.L. for providing the reference serum mentioned in this work, as well as for its collaboration by facilitating some raw materials for the development of the moisturizing serum.

Funding

This research has not received any funds.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Introducción: De todos los órganos del cuerpo, la piel es el que está directa y constantemente expuesto a agentes externos. De ahí la importancia de proporcionarle todos los nutrientes necesarios para mantenerla sana, cuidada e hidratada. Con esta intención se ha diseñado y desarrollado un sérum hidratante con ingredientes activos naturales que incluye una cepa de la especie probiótica *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, como innovación, para potenciar el efecto sinérgico del producto.

Método: El producto citado ha sido caracterizado mediante determinaciones de pH, conductividad y viscosidad para probar su estabilidad. Además, se ha estudiado la viabilidad del probiótico y la percepción de los consumidores en estudios de eficacia del producto.

Resultados: Los datos extraídos de las mediciones de pH y conductividad aseguran que la aplicación tópica del sérum es segura, al igual que la percepción de eficacia del producto por los consumidores, ofreciendo una mejor apariencia en términos de suavidad y luminosidad. Además, esta investigación ha revelado las características pseudoplásticas del sérum, óptimas para su propósito. Por último, se ha visto que la viabilidad probiótica disminuye con el tiempo.

Conclusiones: En base a los resultados obtenidos, se puede afirmar que nuestro sérum hidratante es seguro y eficaz en la hidratación cutánea, debido a las propiedades de las materias primas incorporadas y el mecanismo competitivo de los probióticos incluidos.

Palabras clave: Formulación/estabilidad; Sérum; Fisiología/estructura cutánea; Xerosis; Microbiología; *Lactobacillus fermentum*.

Abstract

Introduction: The skin is of all the organs of the body that is directly and constantly exposed to external agents. Hence the importance of providing all the necessary nutrients to keep it healthy, cared for and hydrated. When this does not happen, the skin begins to lose water, becomes dehydrated, and can be seriously injured. With this intention, a moisturizing serum with natural active ingredients has been designed and developed. It has been developed and characterized through various studies. In addition, it includes a strain of the probiotic species *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, as an innovation, to enhance the synergistic effect of the product.

Method: The cited product is characterized by pH, conductivity, and viscosity measurements to test its stability. Besides it is studied to probiotic viability and consumers' perception of the product's efficacy.

Results: Data extracted from pH and conductivity measurements assure that the topical application of our serum is safe, as it does the consumers' perception of the product's efficacy study, offering it a better appearance in terms of smoothness and luminosity. This research has revealed the serum's pseudoplastic characteristics, optimal for its purpose. Lastly, it has been seen that probiotic viability decreases with time.

Conclusions: Based on the results we obtained; it can be affirmed that our moisturizing serum is safe and effective in skin hydration, due to the properties of the raw materials incorporated and the competitive mechanism of the probiotics included.

Keywords: Formulation/stability; Serum; Skin physiology/structure; Xerosis; Microbiology; *Lactobacillus fermentum*.

Highlights

- This research proposes the development and use of a serum enriched with probiotics for those skin conditions that are due to a lack of skin hydration.
- Probiotics when administered orally or topically in sufficient and adequate quantities, confer health benefits, in an unknown way, to their host.
- It has been developed a moisturising serum with *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, with acceptable characteristics in terms of organoleptic characteristics, pH, conductivity, viscosity and stability.

Introduction

Probiotics, understood as commensal microorganisms that usually form part of our microbiota, when administered, orally or topically, in sufficient and adequate quantities, confer health benefits, in an unknown way, to their host. This mechanism is hypothesised to modulate innate and adaptative immune systems by either indirect or direct pathways, which triggers antiinflammatory effects by stimulating Treg cells, the release of antiinflammatory cytokines (such as IL-10), the reduction of proinflammatory cytokines, the modulation of growth factors' production, the competition with pathogens for nutrients and adherence to the skin surface, the coating of pathogens with immunoglobulins, the inhibition of toxins' production by other bacteria, the activation of the production of antimicrobial peptides by epidermal keratinocytes, the improvement of wound healing, antioxidants' production beneficial in reducing UV damage, and promotion of skin hydration and dermal thickening^(1,2,3,4,5,6,7,8). All the mentioned activities play an important role in the proliferation and differentiation of skin keratinocytes, which are essential for skin barrier repair, as well as in supporting the skin's immune activity in critical skin conditions⁽⁹⁾.

In order to preserve a satisfactory water content (20-35%) in the stratum corneum, a soft skin and a positive impact on the skin microbial community, all moisturizers should act through 4 basic mechanisms (occlusion, moisturisation, generation of hydrophilic matrices and photoprotection)^(6,7,10,11,12) and can contain different actives, such as antioxidants, bioactive compounds, pigments, or probiotics, among others⁽⁴⁾. However, there are several drawbacks related to topical application of probiotics, such as harsh environmental skin conditions and environmental exposure to the body, continued association with clothing, hygiene, formulations' composition or controversial regulatory issues regarding their approval, reasons why many products include lysates or ferments instead of live microorganisms⁽¹³⁾. Despite this, in cases where these have been overcome and live probiotics have been used, taking into account that the acceptable limit for total non-pathogenic microorganisms in cosmetic products for facial application is currently set at 1000 colony forming units/gram (CFU/g) or mL (CFU/mL), the results have proven extremely beneficial^(13,14,15,16).

Topical probiotics, like skin microbiota, are extremely diverse, and so, depending on the genus and species of probiotics employed, their effects are different, ranging from the stimulation of the production of β -defensins by the genus *Lactobacillus*, to the prevention of infections and tissue regeneration by *Lactobacillus* species (*L. plantarum*, *L. casei*, *L. brevis*), the increase of hyaluronic acid synthesis by the genus *Bifidobacterium* or a specific strain of *Streptococcus thermophilus* as well as the improvement of skin collagen structuring and antioxidant activity⁽¹⁷⁾. By virtue of the mentioned facts, probiotics are being assayed as treatments for various skin conditions as skin ageing, reactive or sensitive skin or dry skin, among others, obtaining encouraging results. Even, there are several clinical trials running which are testing the effectiveness of different probiotics in skin pathologies such as atopic dermatitis, psoriasis or rosacea, and some marketed products including probiotics per se⁽¹⁸⁾.

As evidenced in several researches, probiotics have shown a beneficial effect in the treatment of skin conditions either by topical application or by ingesting alive microorganisms⁽¹⁴⁾. However, there are multiple criteria to take into account for its selection, which includes its safety for the host and the environment; its ability to survive on the skin surface, as in this case, where probiotics are intended for topical application^(9,14,19); as well as their acceptable concentration^(20,21) and marketing^(16,20). Thus, due to the efficacy of serums formulations as carriers of active agents, this research proposes the development and use of a serum enriched with probiotics for those skin conditions that are due to a lack of skin hydration.

Materials and methods

Materials

The formulation of the moisturising facial serum specifically designed for the subsequent incorporation of probiotics contains the following active ingredients^(13,21,22): argan oil (INCI: *Argania Spinosa* Kernel Oil)⁽²³⁾, soybean oil (INCI: *Glycine Soja* Oil)⁽²⁴⁾ and rosehip oil (INCI: *Rosa Canina* Fruit Oil)⁽²⁵⁾ supplied by Guinama (Valencia, Spain); hydroxypropylcellulose (INCI: Hydroxypropylcellulose)^(26,27) supplied by

SigmaAldrich; corn starch (INCI: Zea Mays Starch)⁽²⁸⁾, sodium hyaluronate (INCI: Sodium Hyaluronate)^(29,30) supplied by Fagron (Barcelona, Spain); probiotics *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 using a marketed product (Lactanza[®]).

The reference serum, with regenerative and rejuvenating properties, in addition to hyaluronic acid, argan oil and rosehip oil, contains also grape seed oil (INCI: Vitis Vinifera Seed Oil)⁽³¹⁾, pomegranate seed oil (INCI: Punica Granatum Seed Oil)⁽³²⁾, supplied by Guinama (Valencia, Spain); and, growth factors^(33,34).

Methods

Formulation development

The moisturising serum was developed by the gradual addition, under mechanical agitation, of all the raw materials of the aqueous phase in a container, with the same process being carried out with the raw materials of the oily phase. The order of addition of the raw materials was determined at the product formulation stage. The emulsion of the serum was made at 70°C by adding the oil phase to the aqueous phase under constant mechanical agitation. After emulsification, once a temperature of 25°C has been reached, volatile compounds such as fragrances had been added. The serum was kept in hermetically sealed containers until it was used for the studies to be carried out, its subsequent application and, after adding the probiotics, the determination of probiotic viability.

Characterisation of serums

Physical analysis of organoleptic properties, to define their particular properties, such as colour, odour, visual viscosity, as well as any other aspect of interest.

pH study, an essential parameter in all cases involving human consumption. For pH determination, the Crison-2001 micro pH-meter with the semi-solid electrode was used. Three pH measurements were taken for each serum after correct calibration of the pH-meter.

Viscosity study. For measurements was used the rheometer Thermo Scientific™ HAAKE RotoVisco 1 rheometer with coaxial cylinders of the appropriate size⁽³⁵⁾. The outer, larger diameter, coaxial cylinder, is filled with enough of the serum samples to be tested, into the centre of which the smaller diameter rotating coaxial cylinder is inserted. The concrete selected working method includes a ramp up, a constant speed rotation and finally a ramp down. From this experiment are defined shear rates and flow curves with speed ramps with automatic temperature programmes (20 °C) recorded by the HAAKE RheoWin Job Manager and HAAKE RheoWin Data Manager software⁽³⁶⁾. As with the pH, 3 measurements were taken for each serum sample.

Conductimetry study, in which Crison EC Meter Basic 30+ conductivity meter⁽³⁷⁾ was used. The importance of this measurement lies in the potential of the serums to allow electrical current to flow through them based on the molecules of which they are composed.

Determination of the water content of formulations

Its main role, aside from measuring the water content, is to determine the accelerated stability of the product under extreme conditions⁽³⁸⁾. For this purpose, a certain amount of serum was weighed in pre-weighed beakers and then placed in ovens at 60 °C and 40 °C, being the water content of the samples equal to the difference between the initial weighting and the final weighting, although intermediate weightings were carried out. The study ended when the appearance and weights of the serums did not vary significantly.

Determination of stability of the designed formulation

To determine the preliminary stability of the formulation, the possible changes in its organoleptic properties as well as its resistance to contamination, it was kept in an uncovered container, at slightly different ambient temperatures and exposed to natural and artificial lighting until no further visual changes in its appearance were observed.

Determination of consumers' perception of the product's efficacy

To evaluate the efficacy of the facial moisturising serum, samples of the formulation were offered to 11 Caucasian volunteers (10 women and 1 man) of different age ranges (20 years, 40 years and 60 years) for continuous application onto the face's skin once a day for at least 7 days, having obtained previously their consent and participation acceptance. At the end of the testing period, these volunteers were encouraged to complete another questionnaire, in which both positive and negative effects derived from the application of the moisturising serum were evaluated.

Determination of the viability of probiotic

Determination of the viability of probiotic strains in the moisturising serum, which was carried out by means of a plate culture method using a selective medium such as M.R.S. Agar. For this, it was necessary to prepare Petri dishes with M.R.S. Agar (CM0361) and buffered Peptone Water (CM0509) according to the indications supplied by Oxoid. Both were prepared under sterile conditions using a VAPOUR-Linelite autoclave. The M.R.S. Agar has been spread in Petri dishes in a Class 100 Flow Cabinet and stored cold until use, while the Peptone Water has been stored at room temperature in closed containers until use.

The probiotic strain used was *Lactobacillus fermentum* CECT 5716 as an innovation in this area and hypothesising good results based on its beneficial activity on the inflammatory condition of mastitis⁽³⁹⁾, which was added to the moisturising serum prior this study, as preliminary research.

For the calculation of the viability of the probiotics was used the equation:

$$\frac{CFU}{mL} = \frac{\overline{CFU \text{ counting on plates}}}{\text{Seeded volume} \times \text{Dilution factor}}$$

Serial dilutions were carried out with the aim of seeding in Petri dishes using a Class 100 Flow Cabinet, in triplicate, 3 different concentrations of probiotics (3×10^3 CFU/mL, 3×10^2 CFU/mL, 3×10 CFU/mL) as a positive control. After incubation in an oven at 37 °C for 24h in a hermetically sealed container and a Thermo Scientific "AnaeroGen™ 2.5 L Atmosphere Generation Systems" anaerobiosis sachet, CFU plate count was performed.

To determine the viability of the probiotics in the moisturising serum, a concentration of 105 CFU/mL was added to 25 mL of the serum as a preliminary study. After 30 min after mixing the probiotics with the moisturising serum, 5 mL of the serum was taken and made up to a final volume of 30mL with Peptone Water, and then serial dilutions were made by seeding two dilutions in triplicate (1.6×10^4 CFU/mL or 1.6×10^2 CFU/mL, and 1.6×10^3 CFU/mL). The same procedure was repeated after 1 h, 2 h, 3 h, 24 h, 7 days and 14 days. After incubation in the same conditions as the positive control, the CFU count was carried out on a plate. Finally, the viability of the probiotics in the moisturising serum was calculated.

Results and discussion

Characterisation of serums

Physical analysis of organoleptic properties

As for the moisturising serum, it is opaque white, with a characteristic odour of the added essences and a low viscous appearance. On the other hand, the regenerating and rejuvenating serum has a more yellowish but opaque colour, a characteristic odour and is slightly more viscous than the moisturising serum. All of the above is justified by the intrinsic and individual characteristics of the raw materials included in their formulations.

pH study

The average of the 3 measurements for the moisturising serum is 4.35 ± 0.025 while for the regenerating serum it is 5.9 ± 0.015 . Given that facial skin accepts pH values in the range of 4 to 6, both serums

would be suitable as it has been confirmed that their application does not have negative or adverse effects on facial skin, with the moisturising serum being in the lower pH range while the regenerating serum is in the upper range. In the case of the moisturising serum, due to the proposed application, it is particularly important to control these values as the viability of the probiotics could be affected by this parameter. However, in this case, these values are considered adequate since the strain used does not present strict pH ranges^(40,41,42).

Viscosity study

The data provided by the programs have been represented in Fig.1 and Fig.2. Fig.1 shows that the traces do not correspond to straight lines, denoting proportionality between strain rate and stress, so Newtonian behaviour of both formulations is ruled out. Since the rheograms start from the origin, both serums flow from the beginning, however, as the sliding force (rotational speed) increases, the slope (viscosity) of the curve decreases. Since all these characteristics correspond to pseudoplastic fluids, it is appropriate to state that both serums fall into this type of fluid, while ruling out the thixotropic behaviour as upward and downward ramps curves practically coincide^(43,44).

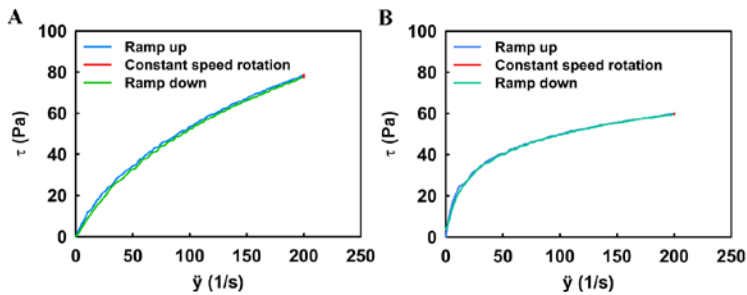


Figure 1. Representation of the effort (τ) made, in Pa, by the smaller coaxial cylinder when rotating inside the larger cylinder, as a function of speed ($\dot{\gamma}$), in 1/s, at each moment of the study for the moisturising serum (A) and the regenerating and rejuvenating serum (B).

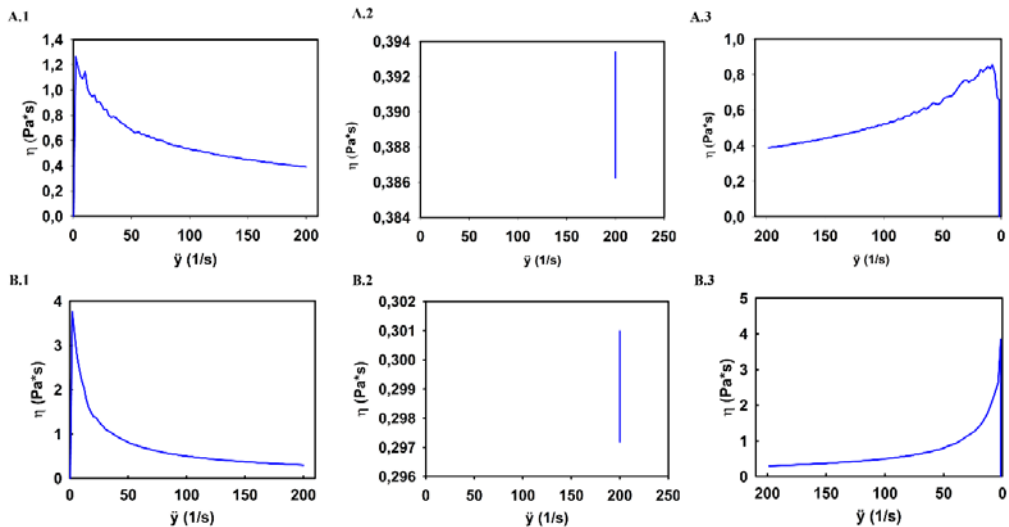


Figure 2. Representation of the viscosity (η), in Pa*s, versus the rotational speed of the coaxial cylinder of smaller diameter ($\dot{\gamma}$), in 1/s of the first replica of the moisturising serum (A) and regenerator/rejuvenator serum (B) differentiating between ramp-up (1), constant speed rotation (2) and ramp-down (3) at 20°C.

Fig.2 shows that the regenerative serum has a higher initial viscosity than the moisturising serum. However, the capacity of the regenerating serum to decrease its viscosity more rapidly when the rotation of the cylinder is faster than in the case of the moisturising serum is noteworthy. To find approximate viscosity values, a multitude of laws and models have been developed. In the case of pseudoplastic fluids, Power's law stands out, but it has the limitation that it can only be applied in cases of relatively small strain rates, which is why this model does not apply in the case we are dealing with^(44,45).

Another suitable method for pseudoplastic fluids is the Herschel-Bulkley model, expressed through the equation:

where σ is the shear stress, σ_y is the yield stress, K is an index of consistency, γ is the shear rate, and n is an index of fluid behaviour.

When $n < 1$, it denotes a pseudoplastic Herschel-Bulkley fluid whose viscosity decreases as the strain rate increases, which is already confirmed by the figures shown above⁽⁴⁴⁾. Firstly, the values of n and K confirms the pseudoplastic behaviour of both serums. Secondly, the difference between the two serums in terms of the σ parameter is striking, with the regenerating serum having, on average, a higher value. However, the three replicates of the regenerating serum show closer σ values, while in the case of the moisturising serum the variation is greater. This phenomenon can be explained by the molecular interaction at the microscopic level of the various molecules present in its composition. It should be noted that the moisturising serum, unlike the regenerating serum, has a greater number of raw materials that can affect the fluctuation of its viscosity in such short times subjected to various deformation forces⁽⁴⁴⁾.

Conductimetry study

In pharmacology or cosmetics, electrical conductivity is measured to determine the purity of water or the type of microemulsion manufactured, differentiating between oil in water (O/W) or water in oil (W/O) emulsions, together with the structure and size of the droplets formed^(45,46). Since electrical conductivity is based on the ion content and transport of a solution, conductivity increases as the concentration of ions dissolved in the solution increases. Thus, the mean conductivity for the moisturising serum is 4.59 mS/cm \pm 0.006, while for the regenerating and rejuvenating serum it is 4.55 mS/cm \pm 0.046; so, it can be said that the conductivity of the serums is very low despite all the ingredients included, since the percentage of water in the formulations exceeds 50 %. From this point of view, it is confirmed that the serums are safe for topical application. As for the determination of the type of emulsion, for the application we are currently dealing with, it is not of major relevance given that this information is known based on the manufacture of the serums, being both O/W emulsions.

Determination of the water content of formulations

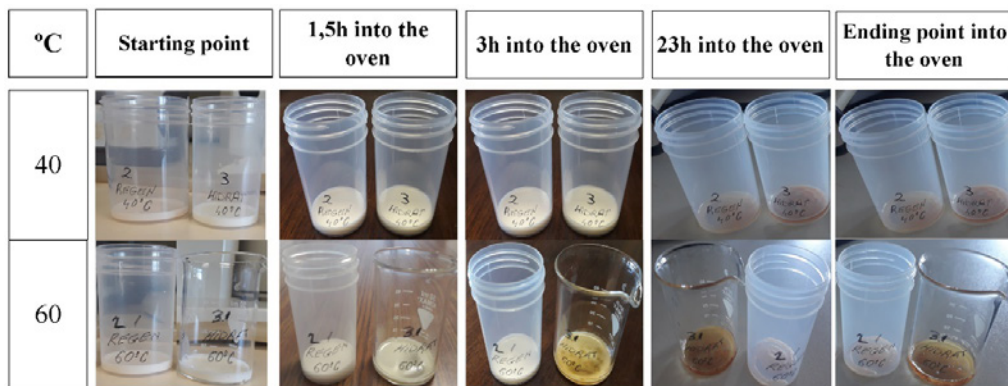


Figure 3. Appearance of the serums over time after being tested in an oven at 40 °C and 60 °C.

As can be seen in Fig. 3, even after a short time (1.5 h) in the ovens at both temperatures, a slight change in the colour of the moisturising serum begins to be noticed. Then, on one hand, the serums kept in the 40 °C oven after 3 h present the same appearance as after 1.5 h; the same happens with the appearance at 23 h and at the end of the time in the oven, where, both serums present a brown colouring, more intense in the case of the moisturising serum. On the other hand, in the serums kept in the oven at 60 °C, after 3 h in the oven, the yellowish/brownish colouring becomes slightly more intense with respect to the previous time in the case of the moisturising serum, varying very little in the case of the regenerating serum. Finally, while the colouring of the moisturising serum becomes dark brown from 23 h onwards, presenting an oily surface layer; the colouring of the regenerating serum darkens slightly, giving a dry appearance from 23 h onwards.

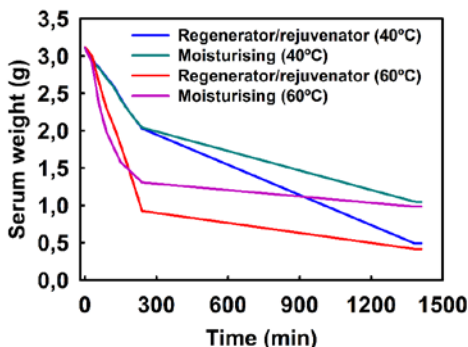


Figure 4. Determination of the water loss of the serums at 40 °C and at 60 °C representing serum weight (g) vs. time (min).

As seen in Fig.4, at 40 °C, the weight loss of both serums up to 4h is approximately the same; however, from that moment onwards, the regenerating serum begins to lose more weight than the moisturising serum. At 60 °C, the regenerating serum, has a more abrupt water loss in the first 4 h while the moisturising serum, in the same period, shows a slightly less abrupt evaporation of water. After 4 h, the loss of water is of equal magnitude in both serums. Those results can be explained by the proportion of raw materials included in the formulations. Thus, the reason why the moisturising serum acquires an intense brown colour at the end of the study is because there is no antioxidant compound in its composition, unlike the regenerating serum, which does include antioxidants per se. In addition, the amount of water and oil also influences the appearance of the serums about their dryness, and the oxidation of the fatty acids with regard to their colouring. Hence, it is explainable that the moisturising serum has an oily surface layer with a dark colouring as water represents approximately 55 % of the formulation and oils approximately 20 %, in comparison to the regenerating serum which has approximately 78 % and 12 % of water and oils respectively.

Determination of stability and efficacy of the designed formulation

Determination of stability

The sample of moisturising serum exposed to ambient conditions in the cold zone showed no changes after 12 h (Fig.5). On the other hand, the samples exposed to environmental conditions in the warm zone and in the humid zone showed similar behaviour up to 24 h, with the only difference being a much oily surface appearance in the sample from the warm zone. After 6 days, the changes observed were a smooth and oily surface in the sample from the warm zone, while the sample from the humid zone presented a smooth surface but with more dry and slightly oxidised areas. These results allow us to determine the characteristics that the final dosage containers in which the moisturising serum would be stored should have. Therefore, to prevent the formulation from solar radiation, its consequent oxi-

dation, and possible contamination, the container should be as opaque as possible, or topaz-coloured, to prevent light from passing through. As for temperature, warm and humid temperatures have been shown to affect the appearance of the serum, so keeping it in a cool, dry place would be ideal.

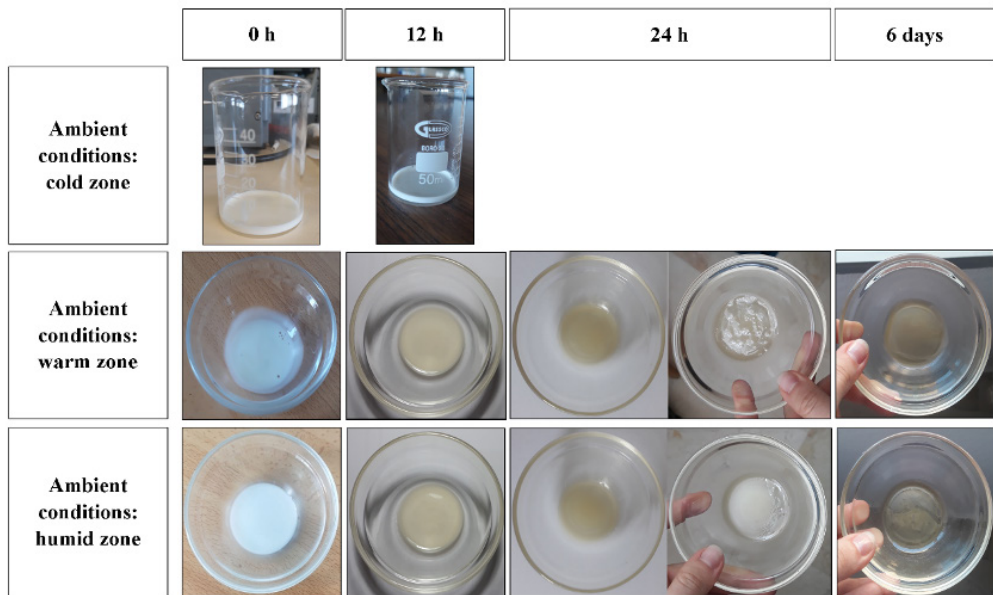


Figure 5. Appearance of the moisturising serum over time after exposure to various environmental conditions.

Determination of consumers' perception of the product's efficacy

A pilot test was carried out to check the effectiveness of the serum before adding probiotics. For this reason, the sample size is small and it has not been compared with a control formulation.

The efficacy of the moisturising serum was tested by giving samples to 11 volunteers of different age ranges (20-40 years, 40-60 years, >60 years). Based on the responses to the specific questionnaire elaborated, the skin types on which the serum was tested varied, so the efficacy will be determined more accurately. The application time of the moisturising serum varies between 1-3 weeks. After this time, the volunteers reported favourable results in 10 cases, providing hydration, smoothness and radiance, reducing oiliness and comedogenics, without any adverse effects. However, in a 66 years old woman, the serum has generated minor adverse effects (itching, stinging or redness) that disappeared with continued use of the product. This effect may be due to the application of high concentrations of active ingredients on very dry skin. Thus, in general terms, it can be said that the results obtained after application of the moisturising serum are favourable, fulfilling its function adequately. Nevertheless, to ensure this it is necessary to carry out a randomized study, with a control group and a greater number of volunteers.

Determination of the viability of probiotic strains in the moisturising serum

The results of the determination of the viability of the probiotics in the positive control were adequate; however, a decrease in viability over time can be observed on samples, which is represented graphically in Fig. 6.

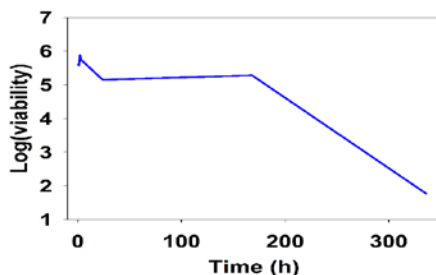


Figure 6. Determination of the viability of *Lactobacillus fermentum* CECT5716 in the moisturising serum at different times.

However, by analysing the graph in depth, several sections can be distinguished, recalling bacterial growth curves^(47,48). In this case, the latency phase is not visible as no seeding and counting of CFU at time 0 has been carried out, although its existence is assumed because the probiotics used are freeze-dried, so their activation must be gradual, followed by bacterial cell growth without division. Next, a small logarithmic phase is identified, where bacterial growth is prominent; however, after 24 h a slight drop in viability can be distinguished. This drop may have been caused by unfavourable environmental conditions for probiotics, a factor that negatively affects bacterial growth, which tends to be maximal when conditions are ideal. After the reduction in viability after 24 h, a slow growth phase appears, which tends to stabilise up to 1 week. This phase could be identified with the stationary phase of bacterial growth, where the bacteria can no longer grow exponentially for various reasons, such as accumulation of their own metabolites that can become toxic for the bacteria themselves in high concentrations, or depletion of essential nutrients, bearing in mind that the probiotics used are anaerobic. Finally, there is a death phase where the viability of the probiotics begins to decline to very low levels. Evidently, these viability data are not the most appropriate for the application we are dealing with, so it would be necessary to investigate the reason why the probiotics have such a short survival rate in the formulation of interest; to carry out other studies with this same probiotic strain by encapsulating it, using vials with 2 separate compartments; testing with some other strain of this same probiotic, or with any other probiotic species mentioned in this work.

Conclusions

Cosmetic products include probiotics in moisturisers or in products for more severe skin conditions. In view of the need of a moisturiser for xerosis with high efficacy, it has been developed a moisturising serum with *Lactobacillus fermentum* CECT 5716, with acceptable properties in terms of organoleptic characteristics, pH, conductivity, viscosity and stability in normal environmental conditions. The efficacy of the serum has been demonstrated by its beneficial effects on healthy volunteers before adding probiotics. The use of *L. fermentum* CECT 5716 as a probiotic for this formulation could have made it an extremely beneficial topical treatment for xerosis. However, the viability of this probiotic strain must be improved so that the designed product can be viable. In conclusion, it would be interesting to have a cosmetic formulation enriched with probiotics focused on skin care to prevent and/or treat xerosis, thus avoiding skin pathologies resulting from a lack of hydration and skin care. And although the elaborated serum has been a success, it is necessary to improve the viability of the probiotic in the product.

References

1. Sfriso R, Egert M, Gempeler M, Voegeli R, Campiche R. Revealing the secret life of skin - with the microbiome you never walk alone. *Int J Cosmet Sci.* 2020;42(2):116–26. Doi: 10.1111/ics.12594

2. Moysidis M, Stavrou G, Chevaloanna A, Deka I A, Tsetis JK, Birba V, Kapoukranidou D, Tsaousi G, Kotzampassi K. The 3-D configuration of excisional skin wound healing after topical probiotic application. *Injury Clin Plast Surg*. 2022;531385–1393. Doi: 10.1016/j.injury.2022.02.006
3. Patti JM, Allen BL, McGavin MJ, Höök M. MSCRAMM-mediated adherence of microorganisms to host tissues. *Annu Rev Microbiol*. 1994;48: 585–617. Doi:10.1146/annurev.mi.48.100194.003101
4. Donlan RM, Costerton JW. Biofilms: survival mechanisms of clinically relevant microorganisms. *Clin Microbiol Rev*. 2002;15: 27. Doi: 10.1128/CMR.15.2.167-193.2002
5. Chopra A, Gupta A. Skin as an immune organ and the site of biomimetic, non-invasive vaccination. *Medicine in Novel Technology and Devices*. 2022;16: 100196 . Doi:10.1016/j.medntd.2022.100196
6. Breton L, Jourdain R, Gueniche A, Bureau-Franz I, Fleith M, Malnoe A. Cosmetic and/or dermatological composition for prevention and/or treatment of sensitive or dry skin. US20090232785A1, 2009. <https://patents.google.com/patent/US20090232785/en?q=COSMETIC+AND%2FOR+DERMATOLOGICAL+COMPOSITION+FOR+PREVENTION+AND%2FOR+TREATMENT+OF+SENSITIVE+OR+DRY+SKIN>
7. Musthaq S, Mazuy A, Jakus J. The microbiome in dermatology. *Clin Dermatol*. 2018;36(3): 390–8. Doi: 10.1016/j.clindermatol.2018.03.012
8. Bustamante M, Oomah BD, Oliveira WP, Burgos-Díaz C, Rubilar M, Shene C. Probiotics and prebiotics potential for the care of skin, female urogenital tract, and respiratory tract. *Folia Microbiol*. 2020;65(2): 245–64. Doi: 10.1007/s12223-019-00759-3
9. Gueniche A, Benyacoub J, Blum S, Breton L, Castiel I. Probiotics for skin benefits. In: *Nutritional Cosmetics*. Elsevier; 2009. Doi: 10.1016/B978-0-8155-2029-0.50029-6
10. Pérez-Sánchez A, Barrajón-Catalán E, Herranz-López M, Micol V. Nutraceuticals for skin care: a comprehensive review of human clinical studies. *Nutrients*. 2018;24;10(4):403. Doi: 10.3390/nu10040403
11. Lee HJ, Jeong SE, Lee S, Kim S, Han H, Jeon CO. Effects of cosmetics on the skin microbiome of facial cheeks with different hydration levels. *Microbiologyopen*. 2018;7(2): e00557. Doi:10.1002/mbo3.557
12. Knackstedt R, Knackstedt T, Gatherwright J. The role of topical probiotics in skin conditions: a systematic review of animal and human studies and implications for future therapies. *Exp Dermatol*. 2020;29(1): 15–21. Doi: 10.1111/exd.14032
13. Puebla-Barragan S, Reid G. Probiotics in cosmetic and personal care products: trends and challenges. *Molecules*. 2021;26;26(5):1249. Doi: 10.3390/molecules26051249
14. Al-Ghazzewi FH, Tester RF. Impact of prebiotics and probiotics on skin health. *Benef Microbes*. 2014;1;5(2): 99–107. Doi: 10.3920/BM2013.0040
15. Jung YO, Jeong H, Cho Y, Lee EO, Jang HW, Kim J, et al. Lysates of a probiotic, *Lactobacillus rhamnosus*, can improve skin barrier function in a reconstructed human epidermis model. *IJMS*. 2019;2;20(17): 4289. Doi: 10.3390/ijms20174289
16. Lee GR, Maarouf M, Hendricks AJ, Lee DE, Shi VY. Topical probiotics: the unknowns behind their rising popularity. *Dermatol Online J*. 2019;15;25(5):13030/qt2v83r5wk.
17. Cinque B, La Torre C, Melchiorre E, Marchesani G, Zoccali G, Palumbo P, et al. Use of Probiotics for Dermal Applications. In: Liang MT, editor. *Probiotics*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg; 201. Doi: 10.1007/978-3-642-20838-6_9
18. Pistone D, Meroni G, Panelli S, D'Auria E, Acunzo M, Pasala AR, et al. A Journey on the Skin Microbiome: Pitfalls and Opportunities. *IJMS*. 2021;12;22(18):9846. Doi:10.3390/ijms22189846
19. Tavaría FK. Topical use of probiotics: The natural balance. *Porto Biomed J*. 2017;2(3):69–70. Doi: 10.1016/j.pbj.2017.02.003
20. Draelos ZD. The science behind skin care: moisturizers. *J Cosmet Dermatol*. 2018;17(2):138-144. Doi:10.1111/jocd.12490

21. Szöllősi AG, Gueniche A, Jammayrac O, Szabó-Papp J, Blanchard C, Vasas N, et al. Bifidobacterium longum extract exerts pro-differentiating effects on human epidermal keratinocytes, in vitro. *Exp Dermatol.* 2017;26(1):92-4. Doi:10.1111/exd.13130
22. Butler É, Lundqvist C, Axelsson J. Lactobacillus reuteri DSM 17938 as a novel topical cosmetic ingredient: a proof of concept clinical study in adults with atopic dermatitis. *Microorganisms.* 2020;11;8(7):1026. Doi:10.3390/microorganisms8071026
23. Goik U, Goik T, Załęska I. The properties and application of argan oil in Cosmetology. *Eur J Lipid Sci Technol.* 2019;121(4):1800313. Doi:10.1002/ejlt.201800313
24. Lin TK, Zhong L, Santiago J. Anti-inflammatory and skin barrier repair effects of topical application of some plant oils. *Int J Mol Sci.* 2017;27;19(1):70. Doi:10.3390/ijms19010070
25. Kiralan M, Yildirim G. Rosehip (*Rosa canina* L.) Oil. In: Ramadan MF, editor. *Fruit Oils: Chemistry and Functionality* [Internet]. Cham: Springer International Publishing; 2019. p. 803–14. Doi: 10.1007/978-3-030-12473-1_43
26. Lochhead R.Y. The Use of Polymers in Cosmetic Products. In: *Cosmetic Science and Technology.* Elsevier, 2017, 171-221. Doi: 10.1016/B978-0-12-802005-0.00013-6.
27. American Pharmaceutical Association, Sheskey PJ, editors. *Handbook of pharmaceutical excipients.* 8. ed. London: Pharmaceutical Press; 2017.
28. Yu C. The use of corn-derived ingredients in personal care applications. In: Dayan N, editor. *Handbook of Formulating Dermal Applications.* Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2016. Doi: 10.1002/9781119364221.ch5
29. Abatangelo G, Vindigni V, Avruscio G, Pandis L, Brun P. Hyaluronic acid: redefining its role. *Cells.* 2020;21;9(7):1743. Doi:10.3390/cells9071743
30. Fowler J. Understanding the role of Natural Moisturizing Factor in skin hydration. Feature story. 2012 [cited 20 January 2023]. Available in: <https://practicaldermatology.com/articles/2012-jul/understanding-the-role-of-natural-moisturizing-factor-in-skin-hydration>
31. Surini S, Nursatyani K, Ramadon D. Gel formulation containing microcapsules of grape seed oil (*Vitis vinifera* L.) for skin moisturizer. *J Young Pharm.* 2018;15;10(1):41–7. Doi:10.5530/jyp.2018.10.11
32. Aslam MN, Lansky EP, Varani J. Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. *J Ethnopharmacol.* 2006;103(3): 311–8. Doi: 10.1016/j.jep.2005.07.027
33. Aldag C, Nogueira Teixeira D, Leventhal PS. Skin rejuvenation using cosmetic products containing growth factors, cytokines, and matrikines: a review of the literature. *Clin Cosmet Investig Dermatol.* 2016; 9: 411–9. Doi:10.2147/CCID.S116158
34. Ramanunny AK, Wadhwa S, Gulati M, Singh SK, Kapoor B, Dureja H, et al. Nanocarriers for treatment of dermatological diseases: principle, perspective and practices. *Eur J Pharmacol.* 2021;890:173691. Doi:10.1016/j.ejphar.2020.173691
35. Thermo Scientific HAAKE RotoVisco 1 [Internet]. Rheology Solutions. Available from: <http://www.rheologysolutions.com/thermo-scientific-haake-rotovisco-1/>
36. Thermo Scientific HAAKE RheoWin Software [Internet]. Rheology Solutions. Available from: <http://www.rheologysolutions.com/thermo-scientific-haake-rheowin-software/>
37. Conductímetro EC-Metro BASIC 30 [Internet]. Crison Instruments. Available from: <http://www.crisoninstruments.com/es/laboratorio/conductimetro/de-sobremesa/ec-metro-basic-30>
38. Tsai CC, Chan CF, Huang WY, Lin JS, Chan P, Liu HY, et al. Applications of *Lactobacillus rhamnosus* spent culture supernatant in cosmetic antioxidation, whitening and moisture retention applications. *Molecules.* 2013;15;18(11):14161–71. Doi:10.3390/molecules181114161

39. Bond DM, Morris JM, Nassar N. Study protocol: evaluation of the probiotic *Lactobacillus fermentum* CECT5716 for the prevention of mastitis in breastfeeding women: a randomised controlled trial. *BMC Pregnancy Childbirth*. 2017;17(1):148. doi:10.1186/s12884-017-1330-8
40. Rodríguez-Sojo MJ, Ruiz-Malagón AJ, Rodríguez-Cabezas ME, Gálvez J, Rodríguez-Nogales A. Limos *Lactobacillus fermentum* CECT5716: mechanisms and therapeutic insights. *Nutrients*. 2021;21;13(3):1016. Doi: 10.3390/nu13031016
41. Zhao Y, Hong K, Zhao J, Zhang H, Zhai Q, Chen W. *Lactobacillus fermentum* and its potential immunomodulatory properties. *J Functional Foods*. 2019;56: 21–32. Doi: 10.3389/fmicb.2022.1073922
42. Monografía LACTANZA Hereditum®. 2014. <https://www.lactanciasindolor.com/probioticos-mamarios/lactanza-hereditum/>
43. Universitat Politècnica de València E. Modelo experimental para estimar la viscosidad de fluidos no newtonianos: ajuste a expresiones matemáticas convencionales. *Ing agua*. 2014; 29:18(1):ix.
44. Adewale FJ, Lucky AP, Oluwabunmi AP, Boluwaji EF. Selecting the most appropriate model for rheological characterization of synthetic based drilling mud. *Int J Applied Engin Res*. 2017;12(18):16.
45. Knowlton J, Pearce S. Rheology of cosmetics systems. In: *Handbook of Cosmetic Science & Technology*. Elsevier; 1993. Doi: 10.1016/B978-1-85617-197-7.50007-1
46. Gunaseelan K, Umlong IM, Mukhim T, Ismail K. Electrical conductance behavior of Oil-in-Water microemulsions stabilized by Sodium Dodecyl Sulfate and 1-Butanol. *Langmuir*. 2003;19(18):7276–81. Doi.org/10.1021/la034899k
47. Maier RM, Pepper IL. Bacterial growth. In: *Environmental Microbiology*. Elsevier; 2015. Doi: 10.1016/B978-0-12-394626-3.00003-X
48. Barer MR. Bacterial growth, culturability and viability. In: *Molecular Medical Microbiology*. Elsevier; 2015. Doi: 10.1016/B978-0-12-397169-2.00010-X

doi: 10.30827/ars.v64i3.27830

Artículos originales

Reduction of antimicrobial treatment time in intensive care units in Fortaleza, Brazil

Reducción del tiempo de tratamiento antimicrobiano en unidades de cuidados intensivos en Fortaleza, Brasil

Angelina Almeida Bastos¹  0000-0002-8908-7186

Elana Figueiredo Chaves¹  0000-0002-5817-0999

Maria Luiza Almeida Bastos²  0000-0003-2427-5896

Bruna Suellen Pereira¹  0000-0002-7989-2616

Márcio de Souza Cavalcante³  0000-0003-1045-7912

Henry Pablo Lopes Campos e Reis³  0000-0002-4367-6655

José Martins de Alcântara Neto³  0000-0002-6354-6006

Cinthya Cavalcante de Andrade³  0000-0001-5812-7213

¹Federal University of Ceará, Walter Cantídio University Hospital, Multiprofessional Integrated Residency Program in Hospital Health Care, Fortaleza, Brazil.

²Federal University of Ceará, Faculty of Medicine, Community Health Department, Fortaleza, Brazil.

³Federal University of Ceará, Walter Cantídio University Hospital, hospital pharmacy service, Fortaleza, Brazil.

Correspondence

Angelina Almeida Bastos
bastosangelina@yahoo.com.br

Received: 11.04.2023

Accepted: 22.05.2023

Published: 20.06.2023

Acknowledgment

The authors are grateful for the contribution of the physicians, pharmacists and patients of the Walter Cantídio University Hospital who collaborated in the conduction of this study.

Funding

The research did not receive funding for its realization.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest in relation to this article.

Resumen

Objetivo: Evaluar la aplicación de la estrategia reducción del tiempo de tratamiento Antimicrobiano (ATM) en Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) en un Programa Stewardship de Antimicrobiano (ASP).

Método: Este es un estudio descriptivo y transversal, realizado en dos UCI de un hospital universitario de Fortaleza, Brasil, de enero/2017 a enero/2019. Se incluyeron pacientes adultos, acompañados por un farmacéutico y utilizando ATM, en los que se aplicó la estrategia de reducción del tiempo de tratamiento. La evaluación de la estrategia se realizó a través de la diferencia entre el tiempo previsto establecido al inicio del tratamiento y los días efectivos de uso de cada ATM.

Resultados: De los 100 pacientes incluidos, 51,0 % eran del sexo masculino y 64,0 % ancianos. El sistema respiratorio fue el más frecuentemente afectado (37,4 %) y las clases de ATM más prevalentes fueron los carbapenémicos (23,0 %) y los glicopéptidos (20,1 %). Hubo una disminución de 831 días innecesarios de terapia antimicrobiana y de un promedio de 13,7 a 8,9 días de tratamiento. Las mayores reducciones en días se observaron para meropenem, con 202 días reducidos. El estudio también permitió identificar asociaciones entre la reducción > 8 días de tratamiento y las variables estancia > 22 días y pacientes en cuidados paliativos exclusivos; y asociaciones entre alta hospitalaria y reducciones de hasta 7 días de terapia.

Conclusiones: Los datos obtenidos sugieren que la presencia de un ASP influye en las prácticas de uso de ATM y su tiempo de tratamiento y enfatizan el papel de los profesionales farmacéuticos en estos programas.

Palabras clave: Antibacterianos; Programas de Optimización del Uso de los Antimicrobianos; Cuidados Críticos, Utilización de Medicamentos.

Abstract

Objective: To evaluate the application of the Antimicrobial (ATM) treatment time reduction strategy in Intensive Care Units (ICU) in an Antimicrobial Stewardship Program (ASP).

Method: This is a descriptive and cross-sectional study, carried out in two ICU of a university hospital in Fortaleza, Brazil, from January/2017 to January/2019. Adult patients were included, accompanied by a pharmacist, and using ATM, in which the treatment time reduction strategy was applied. The evaluation of the strategy was made through the difference between the predicted time established at the beginning of the treatment and the effective days of use of each ATM.

Results: Of the 100 patients included, 51.0 % were male and 64.0 % were elderly. The respiratory system was the most frequently affected by the infections (37.4 %) and the most prevalent classes of ATM were carbapenems (23.0 %) and glycopeptides (20.1 %). There was a decrease from 831 unnecessary days of antimicrobial therapy and from an average of 13.7 to 8.9 days of treatment. The greatest reductions in days were observed for meropenem, with 202 days reduced. The study also allowed the identification of associations between the reduction > 8 days of treatment and the variables length of stay > 22 days and patients in exclusive palliative care, and associations between hospital discharge and reductions of up to 7 days of therapy.

Conclusions: The data obtained suggest that the presence of an ASP influences the practices of ATM use and its treatment time and emphasize the role of pharmaceutical professionals in these programs.

Keywords: Anti-Bacterial Agents; Antimicrobial Stewardship; Critical Care; Drug Utilization.

Highlights

The Antimicrobial Stewardship Program (ASP) has been considered as a way towards the rational use of antimicrobials (ATM), especially in ICU. Further, ASP is widely used to reduce exposure to ATMs. However, in Brazil, studies that evaluate the impact of ASP in the ATM management of ICUs are still scarce.

This study found that the duration of treatment in patients taking ATM in ICUs significantly correlate with length of stay, exclusive palliative care and hospital outcome.

These findings reinforce the importance of an ASP in hospital settings for modulating antimicrobial use practices and optimizing their use for reduction of treatment duration.

Introduction

Antimicrobials (ATM) are among the most widely used drugs in the world.⁽¹⁾ Their development enabled important progress in the history of medicine and a change in the prognosis of infections. However, the emergence of resistant microorganisms and the significant decrease in the effectiveness of ATM currently represent one of the most serious public health concerns worldwide, making the rational use of these drugs urgent.⁽²⁾

The World Health Organization (WHO) warns that without the implementation of control measures, society may enter a “post-antibiotic age”.⁽³⁾ Despite this, it has estimated currently 50 % of ATM prescriptions are considered unnecessary or inappropriate whether due to indication, dosage or even duration of treatment.⁽⁴⁾ The indiscriminate use has had an impact on length of stay, hospital costs and on patient morbidity and mortality, in addition to increasing microbial resistance by selective pressure.⁽⁵⁾

In Intensive Care Units (ICU), ATMs are massively used and it has been believed that up to 70 % of ICU patients could receive antimicrobial therapy per day of hospitalization, whether empirical or directed by culture of biological material.⁽⁶⁾ Although the empirical use of ATM has an important role in the treatment of patients with sepsis and septic shock in this environment, the high frequency of empirical prescription for prolonged periods without proper laboratory confirmation is observed and may contribute to the emergence of adverse events.^(6,7)

In this context, the Antimicrobial Stewardship Program (ASP) has been considered a way towards the rational use of ATMs and better prescription practices in the ICU, through strategies such as de-escalation, sequential oral therapy, reduction of treatment time, among others.⁽⁸⁾ The ASP proposes a multidisciplinary approach, it is optimizing antimicrobial therapy and promoting the establishment of a healthy local microbiota that is sensitive to existing ATMs, the use of ATMs rationally and for an adequate period, and better clinical outcomes. In this Program, pharmaceutical professionals play an important role.⁽⁹⁾

In recent years, ASP programs have helped to consolidate the practice of reducing exposure to ATMs in the scientific community.^(4,10) This reduction occurs through the adequacy of treatment from the third day of treatment using the strategy of de-escalation adjusted to the antibiogram and clinical evolution or through early suspension of treatment, when it proves being quickly effective, the patient does not have severe immunosuppression and there is not a particularly difficult-to-treat microorganism.⁽¹¹⁾ However, despite the benefits of reducing the duration of treatment antimicrobials in clinical, microbiological and economic terms, adherence to shorter therapies is still a major gap, even when their extension does not bring an additional benefit to the patient's clinical condition.⁽¹²⁾

In Brazil, the studies that evaluate the effects of an ASP in the management of ATM in intensive care are scarce, especially with focus on reducing the time of antimicrobial treatment.⁽¹³⁾ Thus, this work aims to evaluate the reduction of unnecessary days of antimicrobial therapy through the application of the treatment time reduction strategy in the ICU environment of a university hospital that has an ASP led by pharmacists.

Methods

This is a descriptive and cross-sectional study, with a quantitative approach, carried out in a clinical ICU and a post-surgical ICU of a public university hospital in Fortaleza, Ceará, Brazil, from January/2017 to January/2019. The study was approved by the institution's ethics and the research committee with number 2945868 and carried out considering respect for human dignity.

The study hospital is a unit that provides high complexity health care in the State of Ceará and integrated into the Unified Health System (SUS). The institution has one clinical ICU and one postsurgical ICU, each with 8 active beds. The multidisciplinary team at the ICU is composed of physicians on duty and a day laborer, nurses, physiotherapists, a nutritionist, and a clinical pharmacist. There are also resident professionals in the field of medicine, nursing, pharmacy, and physiotherapy. The institution under

study did not have a prescription system and/or electronic evolution during the study, nor did it have its own inpatient unit for patients in Exclusive Palliative Care (EPC).

The studied population included patients from 18 years of age, with a minimum length of stay in the ICU of 48 hours, accompanied by an intensive care pharmacist and using strategic and reserve ATMs in which the treatment time reduction strategy was applied. Patients whose suggestion to reduce treatment time was not applied by the medical care team and those with duplicate or incomplete data were excluded. Patients aged 60 years or older were classified as elderly, according to Law 10,741 of 2003, in force in Brazil.⁽¹⁴⁾

Patient data were collected from medical records and duplicates of drug prescriptions filed in the pharmacy sector. Demographic and clinical variables collected from patients included gender, age, reason, and length of stay in the ICU, comorbidities, prescribed antimicrobial, with their respective indications for use, systems affected by the infections, expected days of treatment and days of use, previous hospitalization within 30 days and hospital outcome. It was also collected if the patient is in exclusive palliative care or not.

The identification of patients with criteria for the application of the treatment time reduction strategy was carried out by the ASP team, which is an institutionalized program since 2017 in the ICUs and in some care units. In the program, an infectious disease specialist from the CCIH meets weekly at the bedside with the multidisciplinary team of each ICU to discuss the clinical and laboratory evolution of patients and define the best therapeutic strategies for antimicrobial therapy.

The treatment time reduction strategy is described as the difference between the days of use of each antimicrobial in relation to the time expected at the beginning of the treatment, according to the institutional protocol and the patient's clinical condition. To apply this strategy, it was necessary to confirm the patient's clinical and laboratory improvement after at least 72 hours of treatment. For that purpose, clinical parameters were evaluated, such as the absence of fever, hemodynamic stability, normalization of the leukogram and reduction in the levels of infection biomarkers. In this study, the reduced treatment time was divided into two arbitrary groups: reduction of up to 7 days and reduction of from 8 days of treatment.

Strategic antimicrobials were those that are part of the institution's standardization and are likely to perform sequential oral therapy because they have oral bioavailability greater than 80 %, namely: ciprofloxacin, levofloxacin, metronidazole, fluconazole, clindamycin, voriconazole. Those with a broad spectrum and/or high cost were considered as reserve antimicrobials, namely, piperacillin/tazobactam, meropenem, ertapenem, polymyxin B, polymyxin E (colistin), tigecycline, vancomycin, teicoplanin, linezolid, daptomycin, micafungin, anidulafungin, voriconazole, amphotericin B lipid and liposomal complex. The system affected by the infection were classified according to the indication for treatment through standardization of the service carried out by the infectious disease specialist and pharmacists of the ASP team. To exemplify, for the indication pneumonia, the system affected by the infection is the respiratory; for septic shock, it is blood. The ATMs involved in the recommendations were classified by the second level of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC).⁽¹⁵⁾

The collected data were entered and evaluated using Excel® Software, version 2016. Numerical variables were presented as mean and standard deviation and categorical variables were displayed in frequency to investigate the factors associated with the acceptance of pharmaceutical recommendations. A significance level of 5 % was adopted. In investigating the association between the variables, Fisher's exact test was performed in the statistical program Graph Pad Prism 6, version 6.07 (USA). The methodological flow of the study is summarized in Figure 1.

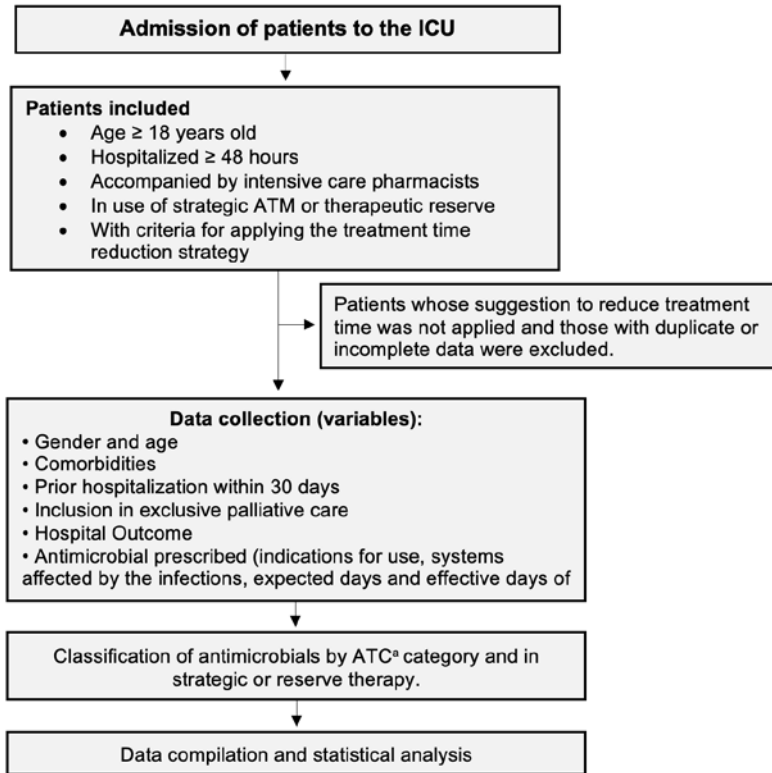


Figure 1. Methodological flow of the study on the reduction of antimicrobial treatment time and hospitalized patients in intensive care units environments of a university hospital in Fortaleza (January/2017 to January/2019). ^aATC: Anatomical Therapeutic Chemical.

Results

During the study, 103 patients admitted to the ICU met the inclusion criteria. However, two were excluded because the treatment time reduction strategy was not applied, and one was excluded due to incomplete and duplicate data. Regarding the demographic profile, 51.0 % of the patients were male, 64.0 % were elderly and 8 % were in EPC (Table 1). The mean age was approximately 59 years \pm 17.9, ranging from 18 to 89 years.

Most patients had at least one comorbidity (85.0 %), the most frequent being systemic arterial hypertension (44 %), diabetes mellitus (24 %) and renal dysfunction (12 %). As for the type of care, most patients were admitted to the clinical ICU (59.0 %) and had a hospital stay of more than 22 days (47.7 %). The mortality rate in the ICU was 42.0 % (Table 1). The mean length of hospital stay was 47 \pm 34.7 days, ranging from 5-185 days. A 63 % of patients had previous hospitalization of up to 30 days before the current hospitalization.

To better characterize the treatment time reductions in this study, a statistical analysis was performed between the demographic and clinical variables of the patients and the time reduction categories (up to 7 days and more than 7 days). The test showed a statistically significant association between a reduction of 8 or more days of treatment with length of stay of more than 22 days ($p=0.037$) and pa-

tients with EPC ($p=0.029$). In addition, an association was observed between the clinical outcome of discharge and the reduction of up to 7 days of antimicrobial treatment ($p=0.002$) (Table 1).

Table 1. Demographic and clinical profile of patients ($n=100$) who had a reduction in antimicrobial treatment time in two ICUs of a university hospital in Fortaleza (January/2017 to January/2019).

Clinical variables	Number of treatments (total=174)	R ^a ≤ 7 days	R ^a > 8 days	p ^d	RR ^e	CI ^f
Gender						
Female (n=49)	81 (46.6 %)	70	11	0.536	1.044	0.919-1.185
Male (n=51)	93 (53.4 %)	77	16			
Age ^b						
Not elderly (n=36)	100 (57.8 %)	88	12	0.144	1.104	0.963-1.264
Elderly (n=64)	74 (42.5 %)	59	15			
Comorbidity ^c						
Yes (n=85)	155 (89.1 %)	131	24	1.000	1.004	0.816-1.233
No (n=15)	19 (10.9 %)	16	3			
Previous hospitalization						
Yes (n=63)	113 (64.9 %)	94	19	0.661	0.957	0.842-1.088
No (n=37)	61 (35.1 %)	53	8			
Inpatient unit						
Clinical ICU (n=59)	103 (59.2 %)	86	17	0.831	0.972	0.855-1.104
Post-surgical ICU (n=41)	71 (40.8 %)	61	10			
Hospital length of stay						
≤ 7 days (n=19)	28 (16.1 %)	24	4	1.000	1.017	0.861-1.202
8 – 14 days (n=26)	37 (21.3 %)	35	2	0.072	1.157	1.036-1.292
15 – 21 days (n=20)	26 (14.9 %)	23	3	0.770	1.056	0.903-1.234
>22 days (n=35)	83 (47.7 %)	65	18	0.037	0.869	0.761-0.991
Exclusive palliative care (EPC)						
Yes (n=8)	17 (9.8 %)	11	6	0.029	0.747	0.523-1.067
No (n=92)	157 (90.2 %)	136	21			
Clinical outcome						
Hospital discharge (n=58)	124 (71.3 %)	112	12	0.002	1.290	1.067-1.561
Death (n=42)	50 (28.7 %)	35	15			

^aReduction. ^bIn Brazil, the elderly are individuals aged 60 years or older. ^cAt least one comorbidity. ^dp: Fisher's exact test; $p<0.05$. ^eRR: relative risk. ^fCI 95 %: confidence interval of 95 %.

A total of 174 ATM treatment reductions were evaluated, involving nine different systems affected by the infection. The most frequent system in treatment reductions were respiratory (37.4 %; n=65), blood (27.0 %; n=47) and indeterminate (13.2 %; n=23). On the other hand, the least frequent system were surgical wounds (1.5 %; n=2), bone and joint wounds (1.5 %; n=2) and central nervous system (0.6 %; n=1) (Table 2).

It totals of 15 different ATMs were involved in the recommendations, with 83.3 % (n=145) of the ATMs being therapeutic reserve and 14.4 % being considered strategic. The therapeutic classes, there was a prevalence of Carbapenems (23.0 %; n=40), Glycopeptides (20.1 %, n=35), Penicillin combinations, incl. beta-lactamase inhibitors (14.9 %, n=26), being meropenem (23.0 %; n=40), piperacillin+tazobactam (14.9 %; n=26) and vancomycin (12.6 %; n=22) the main ATMs involved.

The sum of the total number of predicted days of antimicrobial treatment was 2,378 days. The total sum of days of treatment performed was 1,547 days, which represents 831 days reduced in antimicrobial therapy. The overall mean treatment time was reduced from 13.7 ± 4.0 days to 8.9 ± 3.8 days. The greatest reductions in treatment days were seen with meropenem (202 days reduced), vancomycin (114 days reduced), piperacillin+tazobactam (98 days reduced), polymyxin B (88 days reduced), and teicoplanin (55 days reduced) (Table 2).

Table 2. Systems affected by the infections and predicted and effective days of treatment of patients who had a reduction in antimicrobial treatment time in two ICUs of a university hospital in Fortaleza-Ceará (January/2017 to January/2019).

Variables		N (%) Sum	Predicted days		Effective days		Reduced days	
			Average \pm SD ^a	Sum	Average \pm SD ^a	Sum	Average \pm SD ^a	
Systems affected by the infections	Respiratory	65 (37.4)	825	12.7 \pm 2.8	559	8.6 \pm 2.9	266	4.1 \pm 2.6
	Blood	47 (27.0)	648	13.8 \pm 3.1	456	9.7 \pm 3.7	192	4.1 \pm 2.8
	Undetermined	23 (13.2)	306	13.3 \pm 2.6	205	8.9 \pm 3.5	101	4.4 \pm 3.0
	Gastrointestinal	19 (10.9)	297	15.6 \pm 4.8	168	8.8 \pm 6.1	129	6.8 \pm 3.7
	Cutaneous/soft tissues	9 (5.2)	136	15.1 \pm 5.0	71	7.9 \pm 4.0	65	7.2 \pm 5.9
	Urinary	6 (3.4)	76	12.7 \pm 2.1	49	8.2 \pm 3.7	27	4.5 \pm 2.8
	Others ^b	5 (2.9)	90	-	39	-	51	-

Antimicrobials	Meropenem	40 (23.0)	593	14.8 ± 5.4	391	9.8 ± 3.8	202	5.1 ± 5.5
	Piperacillin/tazobactam	26	312	12.0 ± 2.0	214	8.2 ± 1.8	98	3.8 ± 2.2
	Vancomycin	22	327	14.9 ± 5.6	213	9.7 ± 4.8	114	5.2 ± 4.5
	Polymyxin B	22	308	14.0 ± 3.2	220	10.0 ± 4.7	88	4.0 ± 3.1
	Teicoplanin	13	174	13.4 ± 3.2	119	9.2 ± 3.6	55	4.2 ± 2.8
	Fluconazole	11	157	14.3 ± 2.5	102	9.3 ± 3.7	55	5.0 ± 3.0
	Linezolid	10	124	12.4 ± 2.1	79	7.9 ± 3.8	45	4.5 ± 2.9
	Micafungin	8	108	13.5 ± 1.4	68	8.5 ± 2.3	40	5.0 ± 2.6
	Tigecycline	6	80	13.3 ± 1.6	37	6.2 ± 4.0	43	7.2 ± 3.7
	Levofloxacin	5	66	13.2 ± 1.8	39	7.8 ± 1.6	27	5.4 ± 2.1
	Others ^c	11	129	-	65	-	64	-

^aSD: standard deviation. ^bOther (Central nervous system, surgical and bone/joint site): systems affected by the infections with a lower frequency of less than 3. ^cOthers (anidulafungin, ciprofloxacin, clindamycin, ertapenem and metronidazole): systems affected by the infections with a lower frequency of less than 5.

Discussion

From the researched literature, it is noted that this is one of the first studies to evaluate the reduction of ATM treatment time through an ASP in an adult ICU, in Brazil. This study reinforces the importance of implementing an ASP to optimize therapeutic results and reducing resistance to antimicrobials in an intensive care environment with the leadership of pharmacists.^(16,17) Furthermore, it establishes unprecedented associations between the clinical variables analyzed and the reduction of up to 7 or more days of treatment.

ICUs represent an important target for ASPs, since a large proportion of parenteral ATM use, especially broad-spectrum ATMs, and the ATMs are the main drugs prescribed in these units. The presence of many patients with serious and potentially fatal infections makes it vital to apply the fundamentals of ASP, which aim to use the right antimicrobial, at the right time, in the right dose, for the right microorganism and for the right duration.⁽¹⁸⁾ In this scenario, the application of the ASP strategy to reduce treatment time it's essential, as it favors the reduction of the selective pressure of microorganisms and the risk of adverse drug reactions, in addition to promoting a reduction in hospital costs.⁽⁷⁾

In the ICU under study, there was a predominance of male patients (51 %) and elderly patients (64 %), which agrees with other national and international studies that report a similar profile.⁽¹⁹⁻²¹⁾ Most patients presented mean long ICU stay (>22 days), previous hospital stays (63 %) and at least one comorbidity (85 %), which may be associated with the high mortality rate found (42 %). In the literature, results of the multicenter study EPIC II (Extended Prevalence of Infection in Unit Care) suggest that there is a relationship between the type of infection, the existence of comorbidity and the increase in the mortality rate, data that could help to understand the clinical profile of the patients in this research.⁽²²⁾ In addition, the presence of patients in exclusive palliative care in this study may help to explain the high mortality rate observed.⁽²³⁾

The most prevalent systems affected by the infections in the study were respiratory (37.4 %) and blood (27.0 %), corroborating data from the literature, which indicate a higher prevalence of certain infections, such as pneumonia, sepsis and bloodstream infections, in ICUs in Brazil.⁽²²⁾ The observed high frequency of infections of undetermined focus is also reported in scientific studies, since empiric,

broad-spectrum therapy and started immediately is essential to reduce mortality in patients with sepsis or shock septic.⁽²⁴⁻²⁶⁾ However, early administration of ATM should be done with a commitment to avoid unnecessary use and to promote therapy de-escalation, especially for broad-spectrum agents and in the absence of proven infection.⁽²⁷⁾

Regarding treatment time, an average reduction from 13.7 to 8.9 days was observed, representing a decrease of approximately 36.4 % in ATM use. Similar time reduction from 14.1 to 11.9 days was reported in the study by Brahmi *et al.* (2006), carried out in an ICU in Tunisia.⁽²⁸⁾ In another study developed in Greece, the consumption of restricted and general ATMs was reduced by 92.5 % and 55.4 %.⁽²⁹⁾ Other studies that used the strategies of the ASP have reported a reduction in unnecessary ATM prescribing from 38 % to 11 % through the Defined Daily Doses (DDD) tool, which includes reducing use due to discontinuation of treatment and due to adjustment of doses for kidney/liver function.⁽³⁰⁻³³⁾

According to the literature, the ideal time for treatment with ATM is the shortest possible time, without compromising efficacy, and it varies according to the infectious focus, the initial clinical response and the microbiological results.⁽³⁴⁾ In recent decades, the duration of antimicrobial therapies has significantly decreased due to the fact that long-term therapies lead to colonization of pathogenic microorganisms, development of multidrug-resistant organisms and recurrent infectious episodes. Additionally, studies support the reduction of antimicrobial therapy for bacterial infections, both community and hospital acquired, in the absence of multidrug-resistant pathogens and when appropriate therapy generates an adequate response within the first six days.⁽³⁵⁻³⁸⁾

In this research, broad-spectrum and therapeutic reserve ATMs were the most involved in treatment time reductions. Meropenem (23.0 %), piperacillin/tazobactam (14.9 %) and vancomycin (12.6 %) stood out, representing the classes of carbapenems, glycopeptides and cephalosporins, respectively. In the study by Panagiotis *et al.* (2007), who evaluated the overall impact of implementing an ASP in an ICU in Greece, observed a reduction in the use of carbapenems by 22.7 % and piperacillin/tazobactam by 38.1 %.⁽²⁹⁾ In the study by a López-Vinau *et al.* (2021), the development of a package of educational and restrictive measures within an ASP proved to be effective and safe not only in reducing the use of carbapenems, but also in decreasing carbapenem-resistant Gram-negative bacilli.⁽³⁹⁾

In clinical practice, carbapenems are ATM active especially against Gram-negative bacteria and are widely used in nosocomial infections to treat infections caused by multidrug-resistant microorganisms, especially in the care of critically ill patients.⁽⁴⁰⁾ The high consumption of meropenem is related to the growth of bacilli Gram-negative resistant to β -Lactam antibiotics in ICU patients, and ASP initiatives for their optimization may be useful to limit the emergence of multidrug-resistant microorganisms, in addition, the rational use of carbapenems can reduce the prevalence of adverse effects related to the prolonged use of ATMs, such as *Clostridium difficile* infections.^(41,42)

About vancomycin, it is believed that this was one of the ATMs that showed the greatest reduction in treatment time, due to its high empirical use when there is suspicion of life-threatening Gram-positive infections. One of the main indications for the use of vancomycin is suspected or confirmed nosocomial infection with methicillin antibiotic-resistant staphylococci (MRSA) and sensitive *Enterococcus faecium*, which are rare infections. This empirical treatment initiation may lead to the inappropriate use of vancomycin and promote the reduction of treatment time within a few days after starting therapy.^(43,44)

In our research, an association was observed between a reduction in treatment time > 8 days and two variables: length of stay >22 days ($p=0.037$) and patients in EPC ($p=0.029$). These results seem to be interconnected, since the patients who entered EPC were possibly chronically critical patients (considering the profile of ICU patients) who had a prolonged hospital stay, without resolution of the clinical condition and with an expected treatment time greater than 10 or 14 days. Furthermore, when defining EPC for a patient at the institution under study, it is generally decided to proceed with the early suspension of ATM, regardless of the length of treatment completed. Thus, a greater reduction in days of ATM treatment is observed in patients with EPC and is not necessarily related to a clinical improvement of the infection.

Additionally, it was found that the outcome of ICU discharge was related to reductions of up to 7 days of therapy ($p=0.002$). Regarding this result, it is believed that patients who were discharged from the

ICU had less severe clinical conditions and shorter ATM treatment time predictions, up to 7 or 10 days. These predictions would come true and would lead to the cure of the patient and his subsequent discharge from the ICU, often. Thus, it is also assumed that reductions in fewer days of treatment were associated with more assertive predictions of the treatment time required for the patient to cure.

Our study has some limitations. Firstly, these results cannot be extrapolated to all types of hospitals, institutions without a clinical pharmacist, neither to non-adult ICU populations or to hospitals that do not have an institutionalized ASP. Secondly, this is a single-center study that did not assess the impacts of interventions on clinical outcomes or costs and did not show a reduction in the use of ATMs by the DDD unit, which made it difficult to compare results. Furthermore, we did not exclude chronic critical patients in EPC, in whom the duration of antimicrobial therapy was reduced by prioritizing comfort measures and not by better clinical response. However, we evaluated the application of a strategy to reduce treatment time in two ICUs in Fortaleza, expanding the dissemination of the strategy and reinforcing its importance. Future research should explore these issues in other health centers.

Conclusion

The main finding of this research was the decrease of 831 unnecessary days of antimicrobial therapy and from an average of 13.7 to 8.9 days of treatment. The main antimicrobials involved were broad-spectrum and considered therapeutic reserve, with emphasis on meropenem. Additionally, the study allowed the identification of associations between the reduction > 8 days of treatment and the variables length of stay > 22 days and patients in exclusive palliative care. The hospital discharge outcome was also associated with reductions of up to 7 days of therapy. The data obtained suggest that the presence of an Antimicrobial Stewardship Program influences antimicrobial use practices and is effective in optimizing their use, in addition to reinforcing the leadership of the Programs by pharmaceutical professionals.

References

1. Browne AJ, Chipeta MG, Haines-Woodhouse G, Kumaran EPA, Hamadani BHK, Zaraa S, *et al.* Global antibiotic consumption and usage in humans, 2000–18: a spatial modelling study. *Lancet Planet Health* 2023;5:e893–904. doi: 10.1016/S2542-5196(21)00280-1.
2. Spellberg B, Gilbert DN. The future of antibiotics and resistance: a tribute to a career of leadership by John Bartlett. *Clin Infect Dis*. 2014;59 Suppl 2(Suppl 2):S71-5. doi: 10.1093/cid/ciu392.
3. Michael CA, Dominey-Howes D, Labbate M. The antibiotic resistance crisis: causes, consequences, and management. *Front Public Health* 2014;2:145. doi: 10.3389/fpubh.2014.00145.
4. Milani RV, Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Reducing inappropriate outpatient antibiotic prescribing: normative comparison using unblinded provider reports *BMJ Open Quality* 2019;8:e000351. doi: 10.1136/bmjopen-2018-000351.
5. Milani RV, Wilt JK, Entwisle J, Hand J, Cazabon P, Bohan JG. Antimicrobial resistance: one world, one fight! *Antimicrob Resist Infect Control*. 2015;4(1):1–15. doi: 10.1186/s13756-015-0091-2.
6. Versporten A, Zarb P, Caniaux I, Gros MF, Drapier N, Miller M, *et al.* Antimicrobial consumption and resistance in adult hospital inpatients in 53 countries: results of an internet-based global point prevalence survey. *Lancet Glob Health*. 2018;6(6):e619–e629. doi: 10.1016/S2214-109X(18)30186-4.
7. Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, *et al.* Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-89. doi: 10.1007/s00134-019-05520-5.
8. Lanckohr C, Bracht H. Antimicrobial stewardship. *Curr Opin Crit Care*. 2022 Oct 1;28(5):551-6. doi: 10.1097/MCC.0000000000000967.

9. Garau J, Bassetti M. Role of pharmacists in antimicrobial stewardship programmes. *Int J Clin Pharm*. 2018;40(5):948-52. doi: 10.1007/s11096-018-0675-z.
10. Hayashi Y, Paterson DL. Strategies for reduction in duration of antibiotic use in hospitalized patients. *Clin Infect Dis*. 2011;52(10):1232-40. doi: 10.1093/cid/cir063.
11. Pasquau J, Matesanz M. La duración del tratamiento antibiótico. *Rev Esp Quimioter* 2015; 28 (Suppl. 1): 30-33.
12. Mendelson M, Morris AM, Thursky K, Pulcini C. How to start an antimicrobial stewardship programme in a hospital. *Clin Microbiol Infect*. 2020;26(4):447-53. doi: 10.1016/j.cmi.2019.08.007.
13. Monteiro KC. Gestão de antimicrobianos pelo programa stewardship em um hospital público de ensino: análise da implantação. Fortaleza. Dissertação [Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas]. Universidade Federal do Ceará, Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem; 2019.
14. Brasil; Ministério da Saúde. Estatuto do Idoso 3a edição 2a reimpressão [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013. 72 p. Available from:<www.saude.gov.br/editora>.
15. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). Norway: WHO. 2006. https://www.whocc.no/atc_ddd_index/. Accessed 01 Jan 2022.
16. Pickens CI, Wunderink RG. Principles and Practice of Antibiotic Stewardship in the ICU. *Chest*. 2019;156(1):163-71. doi: 10.1016/j.chest.2019.01.013.
17. Hashimoto M, Asai S, Umezawa K, Kohara K, Miyazawa M, Suzuki Y, et al. Impact of ward pharmacist-led antimicrobial stewardship in intensive care units. *J Chemother*. 2022;1-10. doi: 10.1080/1120009X.2022.2087652.
18. Wunderink RG, Srinivasan A, Barie PS, Chastre J, Dela Cruz CS, Douglas IS, et al. Antibiotic Stewardship in the Intensive Care Unit. An Official American Thoracic Society Workshop Report in Collaboration with the AACN, CHEST, CDC, and SCCM. *Ann Am Thorac Soc*. 2020;17(5):531-40. doi: 10.1513/AnnalsATS.202003-188ST.
19. Favarin SS, Camponogara S. Perfil dos pacientes internados na unidade de terapia intensiva adulto de um hospital universitário. *Rev Enferm da UFSM*. 2012;2(2):320-9.
20. Melo ACL, Meneguetti MG, Laus AM. Profile of patients in Intensive Care: Considerations for teh nursing team. *J Nurs UFPE*. 2014;8(7):3142-8.
21. Associação Brasileira de Medicina Intensiva. Projeto UTIs brasileiras: características demográficas dos pacientes de UTIs adulto dos hospitais participantes [Internet]. 2019 [cited 2019 Nov 21]. Available from: <http://www.utisbrasileiras.com.br/uti-adulto/caracteristicas-demograficas/>.
22. Silva E, Dalfior Junior L, Fernandes HS, Moreno R, Vincent JL. Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2012;24(2):143-50.
23. Loss SH, Nunes DSL, Franzosi OS, Salazar GS, Teixeira C, Vieira SRR. Doença crítica crônica: estamos salvando ou criando vítimas? *Rev Bras Ter Intensiva*. 2017;29(1):87-95. doi: 10.5935/0103-507X.20170013.
24. Montrucchio G, Sales G, Corcione S, Derosa FG, Brazzi L. Choosing wisely: what is the actual role of antimicrobial stewardship in intensive care units? *Minerva Anestesiol*. 2019;85(1):71-82. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12662-9.
25. Oshima T, Kodama Y, Takahashi W, Hayashi Y, Iwase S, Kurita T, et al. Empiric antibiotic therapy for severe sepsis and septic shock. *Surg Infect (Larchmt)*. 2016;17(2):210-6. doi: 10.1089/sur.2014.096.
26. Morello LG, Dalla-costa LM, Fontana RM, Netto ACSO, Petterle RR, Conte D, et al. Avaliação das características clínicas e epidemiológicas de pacientes com e sem sepse nas unidades de terapia intensiva de um hospital terciário. *Einstein*. 2019;17(2):1-8. doi: 10.31744/einstein_journal/2019AO4476.

- 27.** Niederman MS, Baron RM, Bouadma L, Calandra T, Daneman N, DeWaele J, *et al.* Initial antimicrobial management of sepsis. *Crit Care*. 2021;25(1):307. doi: 10.1186/s13054-021-03736-w.
- 28.** Brahmi N, Blel Y, Kouraichi N, Ben Hamouda R, Thabet H, Amamou M. Impact d'une politique de prescription d'antibiotiques dans un service de réanimation Tunisien [Impact of antibiotic use and prescribing policy in a Tunisian intensive care unit]. *Med Mal Infect*. 2006 Sep;36(9):460-5. French. doi: 10.1016/j.medmal.2006.07.012.
- 29.** Ntagiopoulou PG, Paramythiotou E, Antoniadou A, Giamarellou H, Karabinis A. Impact of an antibiotic restriction policy on the antibiotic resistance patterns of Gram-negative microorganisms in an Intensive Care Unit in Greece. *Int J Antimicrob Agents*. 2007;30(4):360-5. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2007.05.012.
- 30.** Okumura LM, Silva MM, Veroneze I. Effects of a bundled Antimicrobial Stewardship Program on mortality: a cohort study. *Braz J Infect Dis*. 2015;19(3):246-52. doi: 10.1016/j.bjid.2015.02.005.
- 31.** Taggart LR, Leung E, Muller MP, Matukas LM, Daneman N. Differential outcome of an antimicrobial stewardship audit and feedback program in two intensive care units: a controlled interrupted time series study. *BMC Infect Dis*. 2015;15:480. doi: 10.1186/s12879-015-1223-2.
- 32.** Kaki R, Elligsen M, Walker S, Simor A, Palmay L, Daneman N. Impact of antimicrobial stewardship in critical care: a systematic review. *J Antimicrob Chemother*. 2011;66(6):1223-30. doi: 10.1093/jac/dkr137.
- 33.** Peto Z, Benko R, Matuz M, Csullog E, Molnar A, Hajdu E. Results of a local antibiotic management program on antibiotic use in a tertiary intensive care unit in Hungary. *Infection*. 2008;36(6):560-4. doi: 10.1007/s15010-008-7377-8.
- 34.** Zilahi G, McMahon MA, Povoia P, Martin-Loeches I. Duration of antibiotic therapy in the intensive care unit. *J Thorac Dis*. 2016;8(12):3774-80. doi: 10.21037/jtd.2016.12.89.
- 35.** Montrucchio G, Sales G, Corcione S, De Rosa FG, Brazzi L. Choosing wisely: what is the actual role of antimicrobial stewardship in Intensive Care Units? *Minerva Anestesiol*. 2019;85(1):71-82. doi: 10.23736/S0375-9393.18.12662-9.
- 36.** Israelsen SB, Fally M, Tarp B, Kolte L, Ravn P, Benfield T. Short-course antibiotic therapy for hospitalized patients with early clinical response in community-acquired pneumonia: a multicentre cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2022;S1198-743X(22)00420-7. doi: 10.1016/j.cmi.2022.08.004.
- 37.** Timsit JF, Bassetti M, Cremer O, Daikos G, de Waele J, Kallil A, *et al.* Rationalizing antimicrobial therapy in the ICU: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(2):172-89. doi: 10.1007/s00134-019-05520-5.
- 38.** Montravers P, Tubach F, Lescot T, Veber B, Esposito-Farèse M, Seguin P, *et al.* Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med*. 2018;44(3):300-310. doi: 10.1007/s00134-018-5088-x.
- 39.** López-Viñau T, Peñalva G, García-Martínez L, Castón JJ, Muñoz-Rosa M, Cano Á, *et al.* Impact of an Antimicrobial Stewardship Program on the Incidence of Carbapenem Resistant Gram-Negative Bacilli: An Interrupted Time-Series Analysis. *Antibiotics (Basel)*. 2021;10(5):586. doi: 10.3390/antibiotics10050586.
- 40.** Wilson APR. Sparing carbapenem usage. *J Antimicrob Chemother*. 2017;72(9):2410-7. doi: 10.1093/jac/dkx181.
- 41.** Gauzit R, Pean Y, Alfandari S, Bru JP, Bedos JP, Rabaud C, *et al.* Carbapenem use in French hospitals: A nationwide survey at the patient level. *Int J Antimicrob Agents*. 2015;46(6):707-12. doi: 10.1016/j.ijantimicag.2015.08.013.
- 42.** Rossi F. The challenges of antimicrobial resistance in Brazil. *Clin Infect Dis*. 2011. 4;52(9):1138-43. doi: 10.1093/cid/cir120.

43. Helset E, Nordøy I, Sporseem H, Bakke VD, Bugge JF, *et al.* Factors increasing the risk of inappropriate vancomycin therapy in ICU patients: A prospective observational study. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2020;64(9):1295-1304. doi: 10.1111/aas.13658.

44. Vazquez-Guillamet C, Kollef MH. Treatment of gram - positive infections in critically ill patients. *BMC Infect Dis.* 2014;14:92. doi: 10.1186/1471-2334-14-92.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v64i3.27249

Artículos originales

Pharmaceutical interventions and factors associated with their acceptance in intensive care units in Brazil

Intervenciones farmacéuticas y factores asociados a su aceptación en unidades de cuidados intensivos en Brasil

Ana Vitória Martins de Oliveira¹  0000-0002-9413-4717

Elana Figueiredo Chaves¹  0000-0002-5817-0999

Amanda Mota Conceição¹  0000-0002-4638-8130

Liana Moreira Magalhães¹  0000-0002-2950-8540

Breno Queiroz de Araújo¹  0000-0002-6354-5660

Cinthya Cavalcante de Andrade²  0000-0001-5812-7213

José Martins de Alcântara Neto²  0000-0002-6354-6006

Alene Barros de Oliveira²  0000-0002-4767-2256

¹Federal University of Ceará, Walter Cantídio University Hospital, Multiprofessional Integrated Residency Program in Hospital Health Care, Fortaleza, Brazil.

²Federal University of Ceará, Walter Cantídio University Hospital, hospital pharmacy service, Fortaleza, Brazil.

Correspondence

Surname: Martins de Oliveira Name: Ana Vitória
anavitoriamoliveira@gmail.com

Received: 26.01.2023

Accepted: 30.03.2023

Published: 20.06.2023

Acknowledgment

The authors are grateful for the contribution of the physicians, pharmacists and patients of the Walter Cantídio University Hospital who collaborated in the conduction of this study.

Funding

The research did not receive funding for its realization.

Conflict of interest

The authors declare that there are no conflicts of interest in relation to this article.

Resumen

Objetivo: El propósito de este estudio es evaluar las intervenciones farmacéuticas (IF) realizadas sobre PRM y los factores asociados a su aceptación.

Método: Se trata de un estudio descriptivo y transversal que analizó las IF realizadas a pacientes adultos de dos UCI de Fortaleza, Brasil, en 2019. Las IF se analizaron en las categorías cantidad de fármaco y estrategia farmacológica, utilizando la clasificación propuesta por Sabater *et al.* Los fármacos se clasificaron además por el Sistema de Clasificación Anatómica, Terapéutica, Química y por la clasificación de Fármacos de Alta Vigilancia (FAV).

Resultados: Se incluyeron 305 pacientes, siendo la mayoría del sexo masculino (55,1 %), ancianos (52,8 %) y atendidos en la UCI quirúrgica (51,4 %). Se analizaron 1.317 IF y se aceptaron el 88,0 %, siendo la sustitución de uno o más fármacos (28,0 %) y la adición de uno o más fármacos (27,7 %) las más frecuentes. La clase terapéutica más prevalente fue antiinfeccioso de uso sistémico (24,1 %) y los FAV estuvieron implicados en el 21,7 % de las IF. Se observó asociación entre las IF aceptadas e ingreso en UCI clínica ($p < 0,0001$), FAV ($p = 0,0013$), sustitución de uno o más fármacos ($p = 0,0062$) y la clase sustitutos sanguíneos y soluciones de perfusión ($p = 0,0187$).

Conclusiones: Se realizaron y aceptaron un elevado número de IF, lo que refuerza la importancia del farmacéutico en la revisión de las prescripciones médicas en UCI.

Palabras clave: Farmacoterapia; Servicios Farmacéuticos; Unidades de Cuidados Intensivos

Abstract

Objective: The purpose of this study is to evaluate the pharmaceutical interventions (PI) performed in PRM and the factors associated with their acceptance.

Method: This is a descriptive and cross-sectional study that analyzed PIs performed on adult patients from two ICUs in Fortaleza, Brazil, in 2019. PIs were analyzed in the categories quantity of drug and pharmacological strategy, using the classification proposed by Sabater *et al.* The drugs were also classified by the Anatomical, Therapeutic, and Chemical Classification System and by the High Surveillance Drugs (FAV) classification.

Results: 305 patients were included, most of them male (55.1 %), elderly (52.8 %) and treated in the surgical ICU (51.4 %). 1,317 PIs were analyzed and 88.0 % were accepted, being to replace one or more drugs (28.0 %), to add one or more drugs (27.7 %) and to change the dose (24.8 %) the most frequent types. The most prevalent therapeutic class was anti-infectives for systemic use (24.1 %) and AVFs were involved in 21.7 % of the PIs. An association was observed between PIs accepted and admission to the clinical ICU ($p < 0.0001$), AVF ($p = 0.0013$), substitution of one or more drugs ($p = 0.0062$) and the class of blood substitutes and perfusion solutions. ($p = 0.0187$).

Conclusions: A high number of PIs were performed and accepted, which reinforces the importance of the pharmacist in the review of medical prescriptions in the ICU.

Keywords: Drug Therapy; Pharmaceutical Care; Intensive Care Units

Highlights

The clinical pharmacist is recognized as an essential member of the multiprofessional care team in ICU. Their performance is associated with better clinical outcomes. In Brazil, studies about pharmaceutical interventions (PI) are scarce and do not present a standard on how to classify PIs, which makes it difficult to compare the results.

This article shows the PIs carried out in two ICUs of a university hospital, using the classification proposed by Sabater *et al.*, as well as investigating the possible factors associated with this acceptability.

A real association is established between the accepted PIs and with 1) admissions to the clinical ICU, 2) prescriptions for high-vigilance medications, 3) substitution interventions for one or more medications, and 4) therapeutic class therapeutic class blood substitutes and perfusion solutions.

Introduction

The pharmacotherapy of patients in Intensive Care Units (ICU) is complex and represents a major risk factor for the occurrence of drug-related problems and adverse events.^(1,2) Patients with severe clinical status and multiple drugs' use - often as off-label or considered potentially dangerous - complicate the

management of pharmacological therapies, which reinforces the importance of intensive care pharmacists for monitoring these patients.⁽³⁾

The intensive care pharmacists are recognized by the Society of Critical Care Medicine (SCCM) as an essential members of the multidisciplinary ICU care team, and their role is also covered by current Brazilian legislation.⁽⁴⁻⁵⁾ The impact of their participation in the intensive care team has been increasingly studied in the past years and has been associated with better clinical outcomes, reduced mortality and length of hospital stay, better infection control, promotion of adequate use of protocols for gastric ulcer prophylaxis and ICU sedation, decreased incidence of drug side effects and reduction of drug costs.⁽⁶⁻⁹⁾

The activities of intensive care pharmacists in the daily care of patients in ICUs include participation in daily clinical visits, analysis of the prescribed pharmacotherapy, drug reconciliation, identification, and prevention of drug adverse reactions and, whenever appropriate, proposal of pharmaceutical interventions (PI).^(10,11) PIs are defined as the professional, planned and documented action performed by a pharmacist, with the purpose of optimizing pharmacotherapies and promoting health.⁽¹²⁾

According to Shulman *et al.* (2015), in a study carried out in the United Kingdom, about one in six drug prescriptions in ICUs require PIs, with two-thirds of them being classified as of having moderate to high impact.⁽¹³⁾ In another study conducted in the United States of America, the presence of the pharmacist at clinical visits reduced adverse event rates by 66 % when 99 % of pharmaceutical therapy management interventions were accepted, and this had an estimated cost reduction of 270 thousand dollars a year.⁽¹⁴⁾

Despite there are several studies worldwide on the role of clinical pharmacists in ICUs, studies in Brazil are still scarce and do not present standardization on how to classify PIs, which hampers proper comparison of findings. Therefore, this study aimed to evaluate PIs performed in two ICUs of a university hospital, using the classification proposed by Sabater *et al.*⁽¹⁵⁾, and assess possible factors associated with their acceptance.

Methods

This was a descriptive and cross-sectional study, with a quantitative approach, which analyzed PIs directed to the multidisciplinary team in clinical and surgical ICUs of a university hospital in Fortaleza, Brazil, from January to December 2019. The study was carried out with the approval of the Research Ethics Committee of the institution, with exemption from the application of the Free and Informed Consent Form, number 2,084,853 and CAEE: 74283417.4.0000.5045.

The study site is integrated into the Unified Health System (SUS) of Brazil and offers high-complexity health care. The ICUs studied have eight active beds each for the care of adult patients, one for surgical patients, and have a multidisciplinary team structured of physicians, nurses, nursing technicians, physiotherapists, pharmacists, and nutritionists, as well as resident professionals from each area. The team of clinical pharmacists in the ICU is composed of seven pharmacists, of which one is an intensive care staff and six are resident pharmacists in intensive care. In each ICU, at least two resident pharmacists work under supervision of staff, with an average of 5 hours of care per day on weekdays.

The organization of pharmaceutical care was based on 1) review of the patient's chart with cranio-caudal assessment of clinical and laboratory parameters, 2) technical analysis of the prescription, 3) clinical review of pharmacotherapy, with analysis of need, effectiveness, safety, convenience for each prescribed drug, 4) active participation of the pharmacist in the multiprofessional bedside visit, 5) elaboration of PIs of clinical relevance and 6) recording activities developed in an internal form of the clinical pharmacy service.

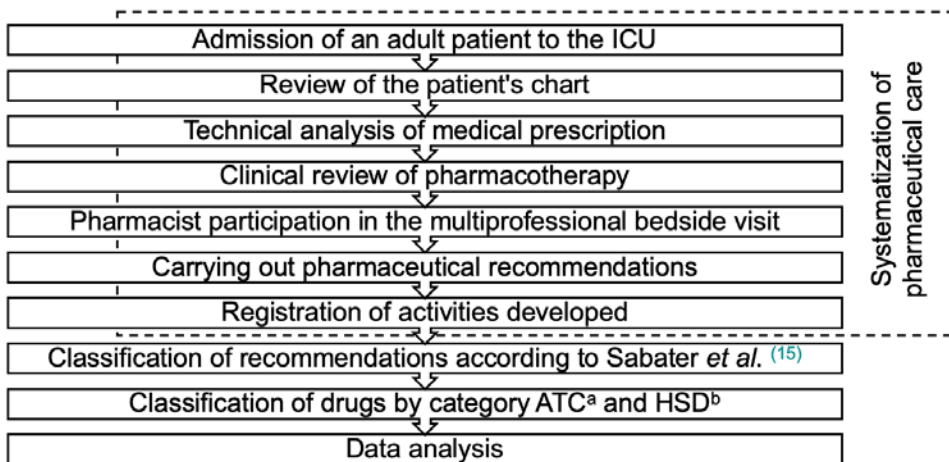
Patients aging 18 years or older, admitted on any day of the week and regardless of the length of stay in the ICUs, were included. The variables collected included gender and age of patients, ICU unit type, PIs made (accepted and not accepted) and drugs involved, acceptance of interventions and reasons for non-acceptance. PIs with incomplete registration of the analyzed variables or whose acceptance was unknown were excluded. Data were collected using a standardized form at the institution. Unaccepted

recommendations were also evaluated regarding the reason for non-acceptance in the following categories: 1) lack of justification, 2) hospital discharge or transfer within 24 hours after the recommendation, 3) verbally accepted, but did not change the prescription, and 4) prescriber judged the previous option as better.

PIs were analyzed for the categories of drug quantity and pharmacological strategy, using the classification proposed by Sabater *et al.*⁽¹⁵⁾ In the quantity of drug category, interventions were classified as 1) to change the dose (adjustment of the quantity of drug being administered right away) and 2) to change the dosing (change of frequency and/or duration of treatment). In the pharmacological strategy category, they were classified as 1) to add one or more drugs (addition of a new drug that was not in use by the patient), 2) to withdraw one or more drugs (abandon of the administration of a specific drug(s) among those used by the patient) and 3) to replace one or more drugs (replacement of any drugs among those used by the patient by others with different composition or of different pharmaceutical form or administration route).

Drugs involved in the recommendations were classified by the second level of the Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) and by the categorization of High Surveillance Medicines (MAV), established by the Institute for the Practice of Safe Medication (ISMP) - a non-governmental, independent, non-profit organization that works to promote safe practices in the use of medicines and health products in Brazil.^(16,17) The age variable was categorized into the elderly and non-elderly groups, considering that, in Brazil, elderly are individuals aging 60 years or older.⁽¹⁸⁾

The data were collected and analyzed by pharmacists using Microsoft Excel®, version 2016. Numerical variables were presented as mean and standard deviation and categorical variables were exposed as frequency to investigate risk factors associated with acceptance of PIs. A significance level of 5 % was adopted. When investigating association between variables, Fisher's exact test was performed, due to the small sample size, in the Graph Pad Prism® statistical program, version 7.0d (USA). A scheme of the study's methodological flow is shown in Figure 1.



^a anatomical therapeutic chemical. ^b high-surveillance drugs.

Figure 1. Methodological flow diagram of the study carried out with pharmaceutical interventions carried out in the Intensive Care Units (ICU) of a university hospital in Fortaleza, Brazil.

Results

In this study, 305 patients were included, most of them male (55.1 %; n= 168), elderly (52.8 %, n= 161) and treated in the surgical ICU (51.4 %, n= 157). The mean age of the patients was 57.9 (SD: 15.9).

A total of 1,333 PIs were made in both ICUs, of which 16 (1.2 %) were excluded due to lack of information needed for analysis. Thus, 1,317 interventions were analyzed, generating an average of 4.31 recommendations per patient. Most interventions were related to male patients (54 %; n=711) and clinical ICU patients (69.5 %, n=915). The most prevalent PIs were to replace one or more drugs (28.0 %, n=396), to add one or more drugs (27.7 %, n=365) and to change the dose (24.8 %, n=327) (Table 1).

Table 1. Demographic data and pharmaceutical interventions associated with the acceptance of the study carried out with the pharmaceutical interventions performed in the Intensive Care Units (ICU) of a university hospital in Fortaleza, Brazil.

Variables (n=1317)	Accepted IP (n=1159)	No accepted IP (n=158)	<i>p</i>	RR	IC
Gender					
Female (n=606)	534	72	0.932	1.002	0.963-1.043
Male (n=711)	625	86			
Age					
Elderly (n=738)	654	84	0.443	1.016	0.976-1.058
No elderly (579)	505	74			
Intensive Care Unit (UCI)					
Clinical ICU (n=915)	847	68	<0.0001	1.193	1.128-1.261
Post-surgical ICU (n=402)	312	90			
High-Surveillance Drugs					
Yes (n=286)	267	19	0.001	1.079	1.038-1.122
No (n=1031)	892	139			
Pharmaceutical interventions (PI)					
To replace one or more drugs (n=369)	339	30	0.006	1.062	1.021-1.105
To add one or more drugs (n=365)	311	54	0.058	0.956	0.912-1.004
To change the dose (n=327)	284	43	0.492	0.982	0.937-1.031
To withdraw one or more drugs (n=224)	194	30	0.498	0.980	0.928-1.037
To change the dosing (n=32)	31	1	0.166	1.104	1.034-1.178
Therapeutic classes (with more than 5 % frequency)					
Antiinfectives for systemic use (n=317)	279	38	0.492	0.983	0.934-1.034
Blood substitutes and perfusion solutions (n=144)	136	8	0.019	1.076	1.025-1.130
Drugs for acid related disorders (n=102)	86	16	0.127	0.941	0.862-1.027
Vitamins (n=84)	72	12	0.355	0.960	0.876-1.051
Ophthalmologicals (n=80)	73	7	0.577	1.029	0.957-1.106
Stomatological preparations (n=79)	71	8	1.000	1.011	0.935-1.094

Regarding acceptance, 88.0 % (n=1159) of the recommendations were accepted. The recommendations that showed the highest prevalence of acceptance were to replace one or more drugs (29.2 %) and to add one or more drugs (26.8 %, n=311), followed by to change the dose (24.5 %, n= 284). Additionally, it was observed that 73.1 % (n= 843) of the accepted PIs were performed in the clinical ICU and that 57 % (n= 90) of the unaccepted ones were performed in the surgical ICU (Table 1). Overall, the most prevalent reason associated with non-acceptance (68.4 %, n= 108) was 'they thought the previous option was better'; this reason is also the most prevalent in each ICU individually. Other reasons included lack of justification (20.9 %, n=33) and verbal acceptance of the PI, but lack of prescription change (10.8 %, n=17).

A total of 150 different drugs were involved in the PIs, the most prevalent being anti-infectives for systemic use (24.1 %, n=317), blood substitutes and perfusion solutions (10.9 %, n=144) and drugs for acid related disorders, according to the ATC classification. A higher proportion of acceptance of the interventions was observed for the therapeutic classes: systemic corticosteroids (96.9 %; n=31/32), blood substitutes and perfusion solutions (94.4 %; n=136/144) and ophthalmologicals (91.3 %; n=73/80) (Table 1).

HSDs involvement was identified in 286 (21.7 %) of the PIs, which occurred mainly in the clinical ICU (74.5 %; n=213). Overall acceptance was 93.4 % (n=267). The main PIs involving HSD were to add one or more drugs (n=102), to replace one or more drugs (n=92) and to change the dose (n=55). The most prevalent therapeutic classes were blood substitutes and perfusion solutions (48.6 %, n=139), followed by antithrombotic agents (16.8 %, n=48), being the most frequent drugs potassium chloride, (n=47), magnesium sulfate (n=33) and unfractionated heparin (n=31) (Table 2).

Table 2. Main therapeutic classes and drugs involved by type of pharmaceutical interventions (PI) in the study performed in the Intensive Care Units (ICU) of a university hospital in Fortaleza, Brazil.

PI n (%)	Therapeutic class	n (%)	Most frequent drugs
To replace one or more drugs 369 (28.0 %)	Blood substitutes and perfusion solutions	52 (14.1 %)	Potassium chloride (n=17), Magnesium sulfate (n=14)
	Antiinfectives for systemic use	48 (13.0 %)	Vancomycin (n=10), Piperacillin/Tazobactam (n=7)
	Vitamins	40 (10.8 %)	Thiamine (n=16), Vitamin K (n=12)
	Others	229	-
To add one or more drugs 365 (27.7 %)	Blood substitutes and perfusion solutions	63 (17.3 %)	Potassium chloride (n=22), Magnesium sulfate (n=13)
	Antiinfectives for systemic use	50 (13.7 %)	Vancomycin (n=13), Piperacillin/Tazobactam (n=12)
	Stomatological preparations	42 (11.5 %)	Chlorhexidine 0.12 % (n=42)
	Others	210	-
To change the dose 327 (27.8 %)	Antiinfectives for systemic use	164 (50.1 %)	Meropenem (n=41), Piperacillin/Tazobactam (n=24), Vancomycin (n=24)
	Blood substitutes and perfusion solutions	19 (5.81 %)	Potassium chloride (n=6), Magnesium sulfate (n=5)
	Drugs for acid related disorders	18 (5.5 %)	Omeprazole (n=15), Ranitidine (n=3)
	Others	126	-
To withdraw one or more drugs 224 (17.0 %)	Drugs for acid related disorders	62 (27.7 %)	Omeprazole (n=56), Ranitidine (n=6)
	Antiinfectives for systemic use	43 (19.2 %)	Vancomycin (n=8), Meropenem (n=8)
	Analgesics	13 (5.8 %)	Tramadol (n=3), Metamizole (n=3), Morphine (n=3), Acetaminophen (n=3)
	Others	106	-
To change the dosing 32 (2.4 %)	Antiinfectives for systemic use	12 (37.5 %)	Amikacin (n=4)
	Vitamins	5 (15.6 %)	Vitamin K (n=2), Vitamin C (n=2)
	Calcium channel blockers	3 (9.4 %)	Amlodipine (n=3)
	Others	12	-

The associations of accepted and non-accepted PIs with the variables gender, elderly and non-elderly categories, inpatient units, PPM prescription, type of PI and therapeutic classes are described in Table 1. The Fischer test showed an association between the acceptance of the interventions when performed in the clinical ICUs ($p < 0.0001$, as opposed to surgical ICUs) and in the presence of HSD ($p = 0.0013$). In addition, significant associations were observed between acceptance of PIs and to replace one or more

drugs PI ($p=0.0062$) and the class blood substitutes and perfusion solutions ($p=0.0187$). Regarding other variables, there was no other statistically significant association (Table 1).

Discussion

This is the first study that evaluates PIs in ICU environments in Fortaleza using the classification proposed by Sabater *et al.* and evaluating possible factors associated with PIs acceptance.⁽¹⁵⁾ PI were performed by intensive care pharmacists as a strategy for optimizing pharmacotherapy and preventing adverse events, highlighting their important role in reviewing medical prescriptions. In addition, PI acceptance was associated with clinical ICU admissions, HSD prescriptions, to replace one or more drugs interventions and the therapeutic class blood substitutes and perfusion solutions.

The benefit of the pharmacist's involvement in the care of critically ill patients in this study can be observed by the large number of PIs ($n=1317$) and their high acceptance rate (88.0 %). Further, in comparison with the study performance by Fidelis *et al.* which explored PIs between 2010 and 2013 in the same ICU evaluated in the present study, it is noted an increase in the number of PIs and acceptance rates.⁽¹¹⁾ This finding is an indicator of improved quality of clinical pharmacy service and corroborates the role of the clinical pharmacist is well established in the ICUs of the hospital. Other studies report acceptance rates ranging from 64 % to 99.6 %.^(14,19-22) Factors such as prioritization of high-risk PIs, effective communication between different healthcare professionals and availability and openness to discussions from physicians may explain these acceptance rates.

Most of the PIs were performed for patients hospitalized in the clinical ICU (69.5 %), and a statistically significant association was found between clinical ICUs and accepted interventions, in as opposed to post-operative ICUs. Similar findings were reported in the study from Maciel *et al.*⁽¹⁹⁾ In fact, patients admitted to clinical ICUs use higher number of drugs, especially antimicrobials, have longer hospital stays and more clinical complications, when compared to patients admitted to the post-operative ICUs, thus being more susceptible to prescription errors and consequently to PIs. Furthermore, the clinical ICU has intensive care medical residents and a fixed daily bedside clinical visit time, which increase the possibility for discussions within the healthcare group and creation of bonds of trust between the pharmacist and the multidisciplinary care team.

The most prevalent PIs in this study were to replace one or more drugs (28 %) and to add one or more drugs (27.7 %), both considered as pharmacological strategies. Despite the difficulty in comparing studies due to the different classifications of PI, Reis *et al.* and Maciel *et al.* also reported prevalence rates of 18.9 % and 16.5 %, respectively, of these PIs.^(19,21) On the other hand, Bourne *et al.* reported higher prevalence rates of interventions related to add one or more drugs (28.2 %) and dose revision (25.8 %), while Fideles *et al.*, point out a predominance of the PI of dilution management (14.4 %) and dose adjustment (12.0 %).^(11,23) These variations in the prevalence rates of types of PI can be influenced by the patient population, clinical pathologies, professionals involved, maturity of the clinical pharmacy service and level of integration of the multidisciplinary ICU team.⁽¹¹⁾

A statistically significant association between the pharmacological strategy to replace one or more drugs and acceptance was observed ($p=0.0062$), being 29.2 % of the overall accepted PIs. On the other hand, there was a slight tendency of non-acceptance of PIs such as adding drug. These results indicate the need to assess the reasons associated with medical non-acceptance of certain types of PIs and to build and disseminate protocols at an institutional level that can lead to standardization of care and alignment of approaches.

Anti-infectives for systemic use formed the main class of drugs targeted by PIs (24.1 %), with the intervention 'Dose modification' (51.7 %) being the most frequent PIs for this class, and meropenem (18.9 %) and vancomycin (17.7 %) the main representatives. Similar results were described in the studies from Sereno *et al.* (33 %) and Fidelis *et al.* (52.7 %).^(11,24) In clinical practice, it is observed that antimicrobial doses are extremely important in the management of infections in critically ill patients, especially in cases of sepsis and septic shock. Moreover, other factors, such as obesity, positive fluid balance,

renal and/or hepatic failure are quite common and require frequent dosage adjustment, with daily monitoring, to avoid clinical worsening, emergence of toxicity or increased microbial resistance.⁽²⁵⁾

Errors in the use of systemic antimicrobial drugs have potential implications for both the individual and the population. The proper use of antimicrobial agents and their deprescription, when needed, with continuous application of pharmacokinetic principles and evaluation of bacterial resistance are key.⁽²⁶⁾ After initiation of antimicrobial therapy, daily assessment of the need, effectiveness and safety of the antimicrobials prescribed by a clinical pharmacist can reduce the risk of toxicity and guide actions to prevent and control bacterial resistance. In this context, the importance of implementing Antimicrobial Stewardship programs with the active participation of a clinical pharmacist is emphasized.⁽²⁷⁾

In this study, the involvement of HSDs was identified in 21.7 % of the PIs, showing a high acceptance rate of 93.4 %. The two HSDs most involved in PIs were potassium chloride and magnesium sulfate, both representing the therapeutic class blood substitutes and perfusion solutions, which were also associated with greater acceptance. Similar results were found in a prospective study carried out in Spain by Miarons *et al.*⁽²⁸⁾ In critically ill patients, electrolyte depletion is common, and a usual goal is to correct them to achieve normal serum values (mainly potassium and magnesium) and reduce the risk of ventricular tachycardia and other arrhythmias.⁽²⁹⁾ HSDs have a greater risk of causing more serious damage to patients if used incorrectly, when compared to other medicines. Prescribing HSDs requires double-checking prescriptions prior to administration, as well as identifying patients at high risk. Therefore, these drugs are potentially subject to greater institutional surveillance, becoming targets of PIs.⁽³⁰⁾

This study provides valuable information about PIs performed in two ICUs in Fortaleza, which may be useful for the methodological adequacy of similar studies. However, it has some limitations. The study was carried out in only one hospital, with few active beds, and the presence of scarce clinical data made it impossible to perform a broader assessment of the associated factors. Thus, these data cannot be extrapolated to other centers, rural hospitals, and institutions without the presence of a clinical pharmacist in the daily care of the patient in the ICU. In addition, the different classifications, and standardizations of PIs in different studies make it difficult to compare findings.

Conclusion

This study enabled the evaluation of several PIs performed in two ICUs using the PIs classification proposed by Sabater *et al.*⁽²⁰⁾ Further, we observed high PIs acceptance rates by the medical team, suggesting that the role of the intensive care pharmacist is consolidated in the hospital of the study. The acceptance of the interventions was statistically associated with admission to a clinical ICU (vs surgical), presence of high surveillance medicines, intervention to replace one or more drugs and therapeutic class blood substitutes and perfusion solutions. Finally, this study reinforces the role of the intensive care pharmacist in the review of medical prescriptions as a strategy for optimizing pharmacotherapy and preventing adverse events. In addition, we highlight the need for the use of PIs classifications that are standardized in the literature in order to simplify comparisons between studies.

References

1. Donovan AL, Aldrich JM, Gross AK, Barchas DM, Thornton KC, Schell-Chaple HM, *et al.* University of California, San Francisco Critical Care Innovations Group. Interprofessional Care and Teamwork in the ICU. *Crit Care Med.* 2018;46(6):980-90. doi: 10.1097/CCM.0000000000003067.
2. Cardinal LS, Matos VT, Resende GM, Toffoli-Kadri MC. Characterization of drug prescriptions in an adult intensive care unit. *Rev Bras Ter. intensiva.* 2012; 24(2):151-6.
3. MacLaren R, Devlin JW. The Bedside Critical Care Pharmacist: A Mandatory ICU Team Member Essential for Patient Care. *Crit Care Med.* 2019;47(9):1276-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000003888.

4. Rudis MI, Brandl KM. Position paper on critical care pharmacy services. Society of Critical Care Medicine and American College of Clinical Pharmacy. *Pharmacotherapy*. 2000;20:1400–6.
5. Brasil. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução RDC N° 7, de 24 de fevereiro de 2010. Dispõe sobre os requisitos mínimos para funcionamento de Unidades de Terapia Intensiva e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 2010; Seção 01, nº37.
6. Lee H, Ryu K, Sohn Y, Kim J, Suh GY, Kim E. Impact on Patient Outcomes of Pharmacist Participation in Multidisciplinary Critical Care Teams: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med*. 2019; 47:1243–50. doi: 10.1097/CCM.0000000000003830.
7. MacLaren R, Bond CA, Martin SJ, Fike D. Clinical and economic outcomes of involving pharmacists in the direct care of critically ill patients with infections. *Crit Care Med*. 2008; 36:3184–9. doi: 10.1097/CCM.0b013e31818f2269.
8. Marshall J, Finn CA, Theodore AC. Impact of a clinical pharmacist-enforced intensive care unit sedation protocol on duration of mechanical ventilation and hospital stay. *Crit Care Med*. 2008;36:427–33. doi: 10.1097/01.CCM.0000300275.63811.B3.
9. Wang T, Benedict N, Olsen KM, Luan R, Zhu X, Zhou N, et al. Effect of critical care pharmacist’s intervention on medication errors: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *J Crit Care*. 2015;30:1101-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.06.018.
10. Fideles GMA, Neto JMA, Peixoto Júnior AA, Neto PJS, Tonete TL, Silva JEG, et al. Recomendações farmacêuticas em unidade de terapia intensiva: três anos de atividades clínicas. *Rev. bras. ter. intensiva*. 2015;27(2):149-54. doi: 10.5935/0103-507X.20150026.
11. Lat I, Paciullo C, Daley MJ, MacLaren R, Bolesta S, McCann J, et al. Position Paper on Critical Care Pharmacy Services: 2020 Update. *Crit Care Med*. 2020 ;48(9):e813-e834. doi: 10.1097/CCM.0000000000004437.
12. Conselho Federal de Farmácia (CFF). Resolução CFF N° 585 de 29 de agosto de 2013. Regulamenta as atribuições clínicas do farmacêutico e dá outras providências [Internet]. Brasília: CFF; 2013.
13. Shulman R, McKenzie CA, Landa J, Bourne RS, Jones A, Borthwick M, et al. PROTECTED-UK Group: Pharmacist’s review and outcomes: Treatment-enhancing contributions tallied, evaluated, and documented (PROTECTED-UK). *J Crit Care* 2015; 30:808–13. doi: 10.1016/j.jcrc.2015.04.008.
14. Leape LL, Cullen DJ, Clapp MD, Burdick E, Demonaco HJ, Erickson JI, et al. Pharmacist participation on physician rounds and adverse drug events in the intensive care unit. *JAMA*. 1999; 282:267–270. doi: 10.1001/jama.282.3.267. 39.
15. Sabater D, Fernandez-Llimos F, Parras M, Faus MJ. Tipos de intervenciones farmacêuticas en seguimiento farmacoterapéutico. *Seguimiento Farmacoterapéutico*. 2005;3(2):90-7.
16. World Health Organization. The anatomical therapeutic chemical classification system with defined daily doses (ATC/DDD). Norway: WHO. 2006. Available in <https://www.whocc.no/atc_ddd_index/>. Accessed 01 Jan 2018.
17. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar e Ambulatorial - Listas Atualizadas 2015. *Boletim ISMP Brasil*. 2015; 4(3). Available in <<http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf>>. Accessed 12 jun 2022.
18. Brasil. Lei nº 10.741, de 1º de outubro de 2003. Dispõe sobre o Estatuto do Idoso e dá outras providências. *Diário Oficial da União*, 3 out. 2003. Available in <http://www.planalto.gov.br/ccivil_03/leis/2003/l10.741.htm> Accessed 25 May 2022.
19. Maciel EC, Borges RP, Portela AS. Pharmaceutical actuation in intensive care units: contributions to rational use of drugs. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2019;10(4):0429. doi: 10.30968/rbf-hss.2019.104.0429.

20. Klopotoswska JE, Kuiper R, van Kan HJ, de Pont AC, Dijkgraaf MG, Lie-A-Huen L, *et al.* On-ward participation of a hospital pharmacist in a Dutch intensive care unit reduces prescribing errors and related patient harm: an intervention study. *Critical Care*. 2010;14(5):174. doi: 10.1186/cc9278.
21. Reis WC, Scopel CT, Correr CJ, Andrzejewski VM. Analysis of clinical pharmacist interventions in a tertiary teaching hospital in Brazil. *Einstein*. 2013;11(2):190-6. doi: 10.1590/S1679-45082013000200010.
22. Dias D, Wiese LPL, Pereira EM, Fernandes FM. Evaluation of pharmaceutical clinical interventions in the ICU of a public hospital of Santa Catarina. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2019;9(3)1-5. doi: 10.30968/rbfhss.2018.093.005.
23. Bourne RS, Choo CL. Pharmacist proactive medication recommendations using electronic documentation in a UK general critical care unit. *Int J Clin Pharm*. 2012;34:351-7. doi: 10.1007/s11096-012-9613-7.
24. Sereno MTF, Serrano RP, Díaz-Miguel RO, González MCE, Álvarez HAH, Checa AA, *et al.* Pharmacist adscription to intensive care: Generating synergies. *Med Intensiva*. 2018;42(9):534-40. doi: 10.1016/j.medin.2018.02.006.
25. Al-Dorzi HM, Eissa AT, Khan RM, Harbi SAA, Aldabbagh T, Arabi YM. Dosing errors of empirical antibiotics in critically ill patients with severe sepsis or septic shock: A prospective observational study. *Int j healthc sci*. 2019;13(4):48-55.
26. Silva CDR, Silva Júnior M. Strategies for appropriate antibiotic use in intensive care unit. *Einstein*. 2015;13(3):448-53. doi: 10.1590/S1679-45082015RW3145.
27. Parente DM, Morton J. Role of the Pharmacist in Antimicrobial Stewardship. *Med Clin North Am*. 2018;102(5):929-36. doi: 10.1016/j.mcna.2018.05.009.
28. Miarons M, Marín S, Amenós I, Campins L, Rovira M, Daza M. Pharmaceutical interventions in the emergency department: cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2021;28(3):133-8. doi: 10.1136/ejhpharm-2019-002067.
29. Pearson DJ, Sharma A, Lospinoso JA, Morris MJ, McCann ET. Effects of Electrolyte Replacement Protocol Implementation in a Medical Intensive Care Unit. *J Intensive Care Med*. 2018;33(10):574-81. doi: 10.1177/0885066616679593.
30. Cajanding JMR. Administering and monitoring high-alert medications in acute care. *Nurs Stand*. 2017;31(47)42-52. doi: 10.7748/ns.2017.e10849.

doi: 10.30827/ars.v64i3.27677

Artículos originales

Resultados negativos asociados a la medicación y reacciones adversas a medicamentos en servicio de urgencias. Estudio exploratorio de vida real

Negative outcomes associated with medication and adverse drug reactions in the emergency department. Real-life exploratory study

Carlos Esteban Quirós-Salas¹  0000-0002-4693-6440

Alfonso Pereira-Céspedes^{2,3}  0000-0003-1539-3305

¹ Caja Costarricense de Seguro Social, Clínica Dr Ricardo Jiménez Nuñez, Servicio de Farmacia, San José, Costa Rica

² Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas, Centro Nacional de Información de Medicamentos. San José, Costa Rica

³ Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia. Departamento de Atención Farmacéutica y Farmacia Clínica. San José, Costa Rica.

Correspondencia

Alfonso Pereira-Céspedes
alfonso.pereiracespedes@ucr.ac.cr

Recibido: 22.03.2023

Aceptado: 02.04.2023

Publicado: 20.06.2023

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimiento

Los resultados de este estudio forman parte del Trabajo Fin de Máster (Maestría Profesional en Atención Farmacéutica, Universidad de Costa Rica) titulado “Análisis de la prevalencia de los resultados negativos asociados con la medicación que se presentan en los pacientes usuarios del servicio de urgencias de la clínica Dr. Ricardo Jiménez Nuñez durante un período comprendido entre noviembre, diciembre 2020 y enero del 2021”.

Se agradece a Dra. Silvia Infante-Meléndez, Dr. Nils Ramírez-Arguedas y Dra. Victoria Hall-Ramírez por sus aportaciones académicas para el planteamiento y ejecución de esta investigación, así como al personal sanitario del servicio de urgencias del centro de salud.

Otras declaraciones

Todos los autores han aprobado el manuscrito final y que el manuscrito no se ha enviado ni totalmente ni en partes a otras revistas a la vez que a Ars Pharmaceutica.

Todos los autores han participado en el proceso de diseño, desarrollo y publicación de esta investigación.

Resumen

Introducción. El objetivo del estudio es determinar la prevalencia de los resultados negativos asociados a la medicación (RNM) y reacciones adversas a medicamentos (RAM) que tienen los pacientes que acuden al servicio de urgencias (SU) de un centro de salud.

Método. Estudio observacional exploratorio, de corte transversal, en pacientes con RNM que consultan en un servicio de urgencias. La información, acorde con las variables de interés, se recolectó con un instrumento diseñado y evaluado para ello.

Se aplicó un modelo de regresión logística multivariante sobre los RNM encontrados, para determinar las variables más importantes que predisponen a la aparición de RNM.

Además, se determinó la evitabilidad de RNM (criterio de Baena et al.), la gravedad de RNM (clasificación de Schneider) y la causalidad de RAM (algoritmo de Naranjo).

Resultados. Un total de 158 pacientes fueron incluidos en el estudio. La prevalencia de visitas al SU motivados por RNM fue 35,0 % (55 pacientes) y de RAM fue de 5,1 % (8 pacientes).

El 88,0 % de los RNM se consideraron evitables y el 74,0 % fueron de gravedad leve.

Por otra parte, el 37,5 % (n=3) de RAM fueron clasificadas como evitables y el 50,0 % como probables.

El modelo logístico multivariado indica una posible asociación entre los RNM con

bajos niveles de escolaridad, la utilización de plantas medicinales y el número de enfermedades concomitantes.

Conclusiones. La visita de 1 de cada 3 pacientes al servicio de urgencias está asociado a un RNM; mientras que 1 de cada 20 lo está a una RAM. Otros estudios son necesarios.

Palabras claves: Atención farmacéutica; revisión de medicación; reacciones adversas relacionadas con medicamentos; urgencias médicas

Abstract

Introduction. The aim of the study is to determine the prevalence of negative outcomes associated with medication (NOMs) and adverse drug reactions (ADRs) occurring in the emergency department (ED) of a health centre.

Method. An exploratory observational, cross-sectional study of patients with NOMs consulting in an ED. According to the variables of interest, the information was collected with an instrument designed and evaluated for this purpose.

A multivariate logistic regression model was applied to the NOMs and found the most important variables predisposing to the appearance of NOM. In addition, the avoid ability of NOM (Baena et al. criteria), the severity of NOM (Schneider classification) and the causality of ADR (Naranjo algorithm) were shown.

Results. A total of 158 patients were included in the study. The prevalence of visits to the ED due to NOM was 35.0 % (55 patients) and ADR was 5.1 % (8 patients). Overall, 88.0 % of the ADRs were considered avoidable and 74.0 % were of mild severity. On the other hand, 37.5 % (n=3) of suspected ADR were classified as avoidable and 50.0 % as probable. The multivariate logistic model indicates a possible association between NOMs with lower levels of schooling, the use of medicinal plants and the number of diseases.

Conclusions. The visit of 1 in 3 patients to the emergency department is associated with a NOM, while 1 in 20 is associated with an ADR. Further studies are needed.

Keywords: pharmaceutical services; medication review; adverse drug reactions; emergencies

Puntos clave

- Los Resultados Negativos Asociados a la Medicación y las reacciones adversas a medicamentos son causa de visita a los servicios de urgencias.
- Se encontró que la presencia de un 35,0 % de Resultados Negativos Asociados a la Medicación se asocia positivamente bajo nivel de escolaridad, la utilización de plantas medicinales y el número de problemas de salud. Además, se identificó un 5,1 % de reacciones adversas
- Se motiva a plantear estrategias, a partir de los resultados obtenidos, para mejorar la efectividad y seguridad del uso de los medicamentos en la práctica clínica. Otros estudios son necesarios.

Introducción

Los Resultados Negativos Asociados a la Medicación (RNM) pueden ser la causa de consultas por urgencias o de ingresos hospitalarios⁽¹⁻⁶⁾. Estos pacientes pueden tener un número elevado de enfermedades crónicas concomitantes y presentar polimedicación, propiciando la morbi-mortalidad asociada a medicamentos y afectación de su calidad de vida relacionada con salud^(3,5-8).

La prevalencia de problemas relacionados con medicamentos (PRM) que causan ingresos hospitalarios varía entre 1,3 % hasta 41,3 % (media 15,4 %). Entre los pacientes hospitalizados el 2,7 % murieron por PRM⁽⁹⁾.

Entre un 0,86–38,2 % de las urgencias hospitalarias están motivadas por RNM, requiriendo ingreso hospitalario hasta el 24,0 % y entre un 66–72,7 % se consideran evitables⁽¹⁰⁾. Por tanto, se busca que los servicios de urgencias (SU) permitan la identificación de PRM y RNM.

Los RNM se definen como *resultados negativos en la salud del paciente, no adecuados al objetivo de la farmacoterapia, asociados o que pueden estar asociados a la utilización de medicamentos*⁽¹¹⁾. Por otra parte, PRM son *aquellas situaciones que causan o pueden causar la aparición de un RNM*⁽¹¹⁾

Existen factores asociados con los RNM: relacionados con el paciente (edad, sexo, embarazo/ lactancia, enfermedades concomitantes, factores socioeconómicos, hábitos de vida, grado de conocimiento del medicamento), relacionados con medicamentos (margen terapéutico, polimedicación, interacciones) y relacionados con la prescripción (indicación, dosis, pauta y duración del tratamiento)^(3-7,10).

Para efectos de este estudio se siguió la definición de reacción adversa a medicamento (RAM) propuesta por la Organización Mundial de la Salud⁽¹¹⁾. Los pacientes pueden presentar un problema de salud asociado a la RAM (RNM de inseguridad no cuantitativa)^(4-7,11).

Esta investigación, acorde con la información disponible y el contexto de Costa Rica, es la primera de su tipo busca generar datos sobre la temática. En este contexto, en Costa Rica, como antecedentes se han realizado investigaciones sobre RAM en pacientes que acuden a centros asistenciales^(12,13), pero no se identifican estudios publicados para evaluar los RNM que motivan la visita a un SU. Como antecedentes internacionales destacan los estudios de Baena et al⁽¹⁾. Por ello, la generación de esta información podría favorecer la detección de los casos más comunes y de mayor gravedad que ocurren en centros asistenciales, ya que el 15,1 % de los medicamentos dispensados por la seguridad social son prescritos en el SU (datos propios de la Caja Costarricense de Seguro Social). Además, facilitará proponer recomendaciones para identificar pacientes en riesgo de sufrir RNM. De esta manera, se podrán derivar, de forma preventiva, a servicios profesionales farmacéuticos asistenciales, incluyendo el servicio de seguimiento farmacoterapéutico⁽¹¹⁾. Además, constituye un esfuerzo por desarrollar investigación sobre la temática en los servicios de farmacia de los centros de salud costarricenses.

Dentro de este panorama, el objetivo de este estudio fue determinar la prevalencia de los RNM y RAM que tienen los pacientes, que acuden al servicio de urgencias (SU) de un centro de salud, para el fortalecimiento de las actividades de Atención Farmacéutica del servicio de farmacia.

Métodos

Tipo de estudio

Estudio observacional exploratorio, de corte transversal, prospectivo en pacientes con RNM que consultan en el SU de la Clínica Dr. Ricardo Jiménez Núñez (perteneciente a la Caja Costarricense del Seguro Social) durante un periodo de 8 semanas (del 10 noviembre 2020 y el 12 de enero del 2021).

Población

La población involucró a pacientes atendidos en el SU del centro de salud. Se incluyó todo paciente mayor de 18 años que consulte al SU en el horario de recolección de los datos (lunes a viernes de 17:00 a 21:00 horas). Además, se excluyeron pacientes: en condición crítica de salud (signos vitales inestables), que no puedan comunicarse durante la entrevista (oral y escrito en idioma español), que presenten intoxicaciones, en estado de embarazo o que no esperen a ser atendidos en la consulta médica del SU.

Para el cálculo de la población se tomó como referencia la prevalencia de RNM en los pacientes que acuden a SU (23 %) en estudios publicados^(1,14,15). A partir de ese dato, la media mensual de consultas del SU llevada a cabo de lunes a viernes en el horario de 17:00 – 21:00 horas (de abril a agosto 2020) y excluyendo la población menor de 18 años (según cifras del Instituto Nacional de Estadística y Censos de Costa Rica corresponde a 21 %), ya que no forma parte del estudio, se obtuvo una población de 268 pacientes aproximadamente.

A partir de la población de 268 pacientes (N=268) y utilizando la fórmula de tamaño de muestra para poblaciones (margen de error de 5 % y nivel de confianza de 95 %) da como resultado un tamaño de la muestra de 158 pacientes para efectos de este estudio (n=158), que fueron incluidos como parte del estudio.

Procedimientos y variables del estudio

Se toma como base el instrumento de recolección de datos, publicado por Baena et al para el ámbito hospitalario⁽¹⁶⁾, el cual fue revisado y ajustado por expertos en Atención Farmacéutica y pilotado en 8 pacientes (5 % de la muestra total).

Es importante anotar que estos los pacientes de la prueba piloto se excluyeron en los resultados finales de este estudio.

La versión final del instrumento utilizado se presenta en material complementario (anexo 1).

La recolección de datos fue mediante entrevista, haciendo uso de un cuaderno de recogida de datos, y consulta a historia clínica electrónica (disponible en la plataforma informática del centro de salud). Se incluyeron:

a) *variables demográficas y socioeconómicas*: edad, sexo, tipo de ocupación y clase social.

b) *Variables clínicas*: el problema de salud (enfermedad base) que se ha asociado con el RNM, RAM y motivo de consulta al SU se categorizó según la Clasificación Internacional de Enfermedades, en su décima edición (CIE-10). Además, se calculó el índice de prácticas de salud (IPS)⁽¹⁷⁾.

c) *Variables farmacoterapéuticas*:

Sobre los medicamentos: principio activo, dosis, pauta, duración del tratamiento, vía de administración, medicamentos concomitantes en el momento de consulta al SU, especialidad del médico prescriptor, centro donde se prescribieron los medicamentos, alergias medicamentosas. Los medicamentos, escritos en Denominación Común Internacional (DCI), se categorizaron según la Clasificación Anatómica, Terapéutica y Química (ATC) de la Organización Mundial de la Salud.

Se determinó el grado de conocimiento sobre la indicación del medicamento y la adherencia terapéutica (Test Morisky-Green Levine)⁽¹¹⁾. Además, se preguntó sobre el uso de plantas medicinales (productos naturales o de herbolario) u otros complementos alimenticios dentro del contexto del país.

RNM y PRM

La evaluación de los RNM se llevó a cabo mediante una adaptación del método Dáder de Seguimiento Farmacoterapéutico desarrollado por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada, España (GIAF-UGR) (fases de estudio y de evaluación) y se siguió la clasificación propuesta por Foro de Atención Farmacéutica en Farmacia Comunitaria, tanto para los RNM como para los PRM⁽¹¹⁾.

Para conocer cuáles factores fueron asociados con la aparición de RNM se analizaron variables demográficas, clínicas y farmacoterapéuticas del estudio.

Es importante aclarar que aquellos pacientes, a los que se les identificó un PRM/ RNM fueron derivados a la consulta de Atención Farmacéutica, del servicio de farmacia del centro de salud, como parte de la práctica asistencial.

Evitabilidad y Gravedad del RNM

Para evaluar la evitabilidad del RNM se utilizó el cuestionario de Baena *et al.*⁽¹⁸⁾, elaborado a partir del de Schumock *et al.*⁽²⁾, incluyendo su clasificación (ver material complementario, anexo 2). Para efectos del estudio, un RNM es evitable *cuando se determina que el mismo no se presentaría, si el paciente se encontrará en seguimiento farmacoterapéutico.*

Para medir el nivel de gravedad del daño producido por los RNM se utilizó la clasificación propuesta por Schneider *et al.*⁽¹⁹⁾.

Análisis de causalidad RAM

La relación causal de las RAM fue evaluada mediante el algoritmo de Naranjo⁽²⁰⁾.

Análisis estadístico

Las variables categóricas y nominales se analizaron mediante las frecuencias relativas de sus categorías. Las variables numéricas de razón proporcional se presentan como mediana si su distribución no se acerca, de manera suficiente, a una normal y como media \pm desviación típica en caso contrario.

Además, se utilizaron como pruebas estadísticas: ANOVA (varianzas entre medias) y Chi Cuadrado de independencia (variables categóricas) para el análisis de las variables de interés

Sobre los RNM como variable dependiente, se ajustaron modelos de regresión logística binaria multivariable, empleando la estrategia de pasos hacia atrás y criterio de Wald con la regla de $p \leq 0,10$ para salir y $p \leq 0,05$ para entrar. Los factores de riesgo potencial que se introdujeron en estos modelos se seleccionaron entre aquellos que ofrecieron significación estadística en el análisis bivariante, se escogió entre los factores de una misma dimensión aquellos con correlaciones significativas que produjeron el mayor *odds ratio* en ajustes univariantes de regresión logística o se seleccionaron por estar dotados de una mayor carga informativa.

Todos los análisis se hicieron con pruebas de contraste de hipótesis bilaterales a un nivel de significación alfa de 0,05 y mediante el programa informático IBM® SPSS® Statistic 25, versión para Windows®.

Consideraciones bioéticas

Se contó con las autorizaciones del Comité Ético Científico de la Universidad de Costa Rica (CEC-487-2020) y del Comité Ético Científico del Hospital Calderón Guardia de la Caja Costarricense de Seguro Social (CEC-HCG-CCSS-083-11-2020). Además, se cumplió con el marco regulatorio nacional en materia de investigación biomédica, incluyendo protección de datos personales y el consentimiento informado correspondiente para cada paciente.

Resultados

Características de los pacientes

Un total de 158 pacientes fueron incluidos en este estudio. La tabla 1 muestra las principales características del grupo de pacientes (demográficas, socioeconómicas y prácticas de salud).

Tabla 1. Características demográficas, socioeconómicas y prácticas de salud en la muestra de pacientes (n:158)

	N (%)
A. Características demográficas y socioeconómicas	
A.1. Edad	
media± desviación típica	51,0±17 años
rango	18-91
A.2. Sexo	
Hombre	54(34,2)
Mujer	104(65,8)
A.3. Escolaridad	
Secundaria completa	58(36,7)
Universitaria completa	38(24,1)
Primaria completa	14(22,2)
Secundaria incompleta	27(17,1)
A.4. Clase social	
Clase media	97(61,4)
Otras clases sociales	59(37,3)
Obreros de servicio	2(1,3)
B. Prácticas de salud	
B.1. Índice de prácticas de salud (IPS) (media± desviación típica)	4,6 ± 1,4 puntos.
1	2(1,0)
2	7 (4,0)
3	28(18,0)
4	26 (16,0)
5	48 (30,0)
6	36 (23,0)
7	11 (7,0)
B.2. Práctica de actividad física	72(45,6)
B.3. Consumo regular de alcohol	48(30,4)
B.4 Utilización de plantas medicinales o productos de herbolario disponible en Costa Rica ¹	44(28,0)
B.4. Presencia de hábito de fumado	14(9,0)
B.5. Clasificación del peso en función del Índice de masa corporal (IMC)	
Sobrepeso	65(41,1)
Peso normal (índice de masa corporal normal)	41(25,9)
Obesidad tipo 1,	24(15,2)
Obesidad tipo 2	18(11,4)
Obesidad tipo 3	9 (5,7)
Bajo peso	1(0,6)

¹Por ejemplo: la “manzanilla”, el “jengibre”, la “hierbabuena”, el “coyote” y “tila”.

IPS: Índice de prácticas de salud

Problemas de salud

La tabla 2 muestra los principales tipos de enfermedades concomitantes y problemas de salud, como motivos de consulta al SU, en la muestra de pacientes.

Se identificó un total de 175 problemas de salud o motivos de consulta al SU en la muestra de pacientes. De la totalidad de estos problemas de salud, los motivos más frecuentes de consultas en el SU fueron: estados asmáticos 11 (6,3 %), rinoфаринgitis aguda 9 (5,1 %), 6 crisis de hipertensión (3,4 %) y 6 COVID19 (3,4 %).

Tabla 2. Principales tipos de enfermedades concomitantes y motivos de consulta al servicio de urgencias en la muestra de pacientes (n:158)

	n(%)
Enfermedades concomitantes	
Media± desviación típica y rango	2,4 ± 1,8 y entre 0 hasta 8 enfermedades
Número de enfermedades concomitantes	
0	32(20,2)
1	27(17,1)
2	19(12,0)
3	31(19,6)
4	29(18,4)
5	15(9,5)
6	3(1,9)
7	1(0,6)
8	1(0,6)
Principales tipos de enfermedades concomitantes prevalentes (código CIE-10)	
Hipertensión esencial (primaria) (I10X)	74(46,8)
Obesidad (E669)	43 (27,2)
Dislipidemias (E780-E785)	38(24,0)
Hipotiroidismo (E039)	27(17,1)
Asma (J450-J46X)	26(16,5)
Diabetes Mellitus (E119)	24(15,2)
Principales problemas de salud en pacientes como motivo de consulta al SU (código CIE-10)	
Enfermedades del sistema respiratorio (J00-J99)	30 (17,1)
Enfermedades del sistema osteomuscular y del tejido conectivo (M00-M99)	27 (15,4)
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte (R00-R99)	27 (15,4)
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa (S00-T98)	22 (12,6)
Enfermedades del aparato digestivo (K00-K93)	14 (8,0)
Ciertas enfermedades infecciosas y parasitarias (A00-B99)	9 (5,1)
Enfermedades del sistema circulatorio (I00-I99)	7 (4,0)
Códigos para situaciones especiales (U00-U99). COVID-19	6 (3,4)
Trastornos mentales y del comportamiento (F00-F99)	5 (2,9)
Enfermedades del sistema nervioso (G00-G99)	5 (2,9)

	n(%)
Enfermedades del oído y de la apófisis mastoides (H60-H95)	5 (2,9)
Enfermedades del aparato genitourinario (N00-N99)	5 (2,9)
Enfermedades endocrinas, nutricionales y metabólicas (E00-E90)	4 (2,2)
Enfermedades de la piel y el tejido subcutáneo (L00-L99)	3 (1,7)
Causas externas de morbilidad y de mortalidad (V01-Y98)	3 (1,7)
Factores que influyen en el estado de salud y contacto con los servicios de salud (Z00-Z99)	2 (1,1)
Enfermedades del ojo y sus anexos (H00-H59)	1 (0,6)
Total de problemas de salud como motivo de consulta al SU	175 (100,0)

SU: servicio de urgencias

Medicamentos concomitantes y adherencia

Un 74,0 % (n=117) de los pacientes se encontraban utilizando entre uno y hasta doce de medicamentos (media de 4 medicamentos diarios y desviación típica de 3,5). Asimismo, los resultados del test Morisky-Green Levine subrayan que un 35,0 % de los pacientes presentan falta de adherencia terapéutica como PRM.

La tabla 3 muestra los principales medicamentos concomitantes. Los grupos terapéuticos, mayoritariamente utilizados, corresponden a: antihipertensivos (14,9 %), antidiabéticos (11,7 %), antiasmáticos y broncodilatadores (11,0 %), antihistamínicos (8,4 %), antianémicos e hipolipemiantes (8,1 %), anti-convulsivos (5,7 %), antidepresivos y psicoestimulantes (5,6 %) y agentes gastrointestinales (4,4 %).

Tabla 3. Principales medicamentos concomitantes, según Denominación Común Internacional (DCI), en la muestra de pacientes (n:158)

Medicamento (código ATC)	N (%)
Insulina NPH (A10A C01) y regular (A10AB01)	12(14,0)
Beclometasona oral (R03BA01)	11(13,0)
Enalapril (C09AA02)	8(9,0)
Lovastatina (C10AA02)	6(7,0)
Amlodipina (C08CA01)	6(7,0)
Salbutamol (R03AC02)	6(7,0)
Loratadina (R06AX13)	5(6,0)
Bromuro de Ipatropio (R03BB01)	5(6,0)
Irbesartan (C09CA04).	5(6,0)
Metformina (A10BA02)	4(5,0)
Otros medicamentos	18(21,0)
Total	86(100,0)

RNM y PRM.

a) Prevalencia y clasificación

De los 158 pacientes que consultaron al SU, 55 (35,0 %) presentaron un RNM como motivo de consulta al SU, es decir uno de cada tres pacientes atendidos en urgencias (prevalencia del 35,0 %).

Asimismo, 35 (22,0 %) pacientes presentaban RNM que no fue motivo de consulta al SU, pero que fueron identificados durante la entrevista; resultando una prevalencia de RNM en la totalidad del grupo de pacientes estudiado del 57,0 %.

La tabla 4 muestra la distribución de RNM y PRM identificados durante el periodo de estudio.

Tabla 4. Principales tipos de RNM y PRM identificados en la muestra de pacientes (n:158)

	n (%)
Tipos de RNM	
Problema de salud no tratado	48 (31,0)
Inefectividad no cuantitativa	2 (1,3)
Inefectividad cuantitativa	90 (58,1)
Inseguridad no cuantitativa	14 (9,0)
Inseguridad cuantitativa	1 (0,6)
Total RNM	155 (100,0)
Tipos de PRM	
Problema de salud insuficientemente tratado.	88 (56,8)
No toma la medicación/ Falta de adherencia	36 (23,2)
Características personales	7 (4,5)
Administración errónea del medicamento	7 (4,5)
Dosis, pauta o duración no adecuada	6 (3,9)
Interacciones con otros medicamentos, plantas medicinales, complementos alimenticios o alimentos.	4 (2,6)
Probabilidad de efecto adverso	1 (0,6)
Otros	6 (3,9)
Total PRM	155 (100,0)

RNM: resultado negativo asociado a la medicación; PRM: problema relacionado con medicamentos

b) Evitabilidad y Gravedad

De los 158 pacientes que consultaron al SU, 137 (86,7 %) de ellos presentaron un RNM evitable (criterio de evitabilidad de Baena).

La mayoría de los RNM asociados (59,0 %) no provocaron daño al paciente o no existe necesidad de cambio de tratamiento (nivel 1-leve).

Asimismo, los RNM asociados a un aumento de monitorización o requieren cambio del tratamiento (nivel 2-leve) fueron un 15,0 %, mientras que los que involucraron un cambio en signos vitales o requieren analíticas adicionales (nivel 3-moderado) fueron un 9,0 % y, por último, los que requirieron tratamiento adicional, aumento de la estancia o ingreso hospitalario representaron un 17,0 % (nivel 4-grave). No se presentaron ingresos a Unidad de Cuidados Intensivos o muertes como causa del RNM.

Reacciones adversas a medicamentos

Las principales características de las RAM encontradas en la muestra de pacientes se resumen en la tabla 5.

Tabla 5. Principales características demográficas y de RAM identificadas en la muestra de pacientes que consultan al SU (n:158)

	N (%)
Características demográficas de pacientes con RAM que consultan al SU	
Edad (media± desviación típica)	40,5±19,4 años
Sexo	
Mujer	7 (4,4)
Hombre	1 (0,6)
Características RAM	
Prevalencia RAM en el grupo de pacientes que consultan al SU	8 (5,1)
Pacientes con RAM que requirieron estancia en observación del SU	5 (3,2)
Evitabilidad RAM en el grupo de pacientes que consultan al SU (<i>criterio de Baena</i>)	3 (1,9)
Diagnóstico médico (problema de salud), como motivo de consulta al SU, en el grupo de pacientes con presencia de RAM (código CIE-10) (n:8)	
Enfermedades del sistema circulatorio (I00-I99).	1 (13,0)
Enfermedades del sistema respiratorio (J00-J99).	1 (13,0)
Síntomas, signos y hallazgos anormales clínicos y de laboratorio, no clasificados en otra parte (R00-R99).	2 (25,0)
Traumatismos, envenenamientos y algunas otras consecuencias de causa externa (S00-T98).	3 (38,0)
Causas externas de morbilidad y de mortalidad (V01-Y98).	1 (13,0)
Nivel de gravedad RAM (según clasificación de Schneider)	
Nivel 1	3 (38,0)
Nivel 2	1 (13,0)
Nivel 3	3 (38,0)
Nivel 4	1 (13,0)
Nivel 5	0 (0,0)
Nivel 6	0 (0,0)
Clasificación RAM (según el algoritmo de Naranja)	
Posible	1 (13,0)
Probable	4 (50,0)
Definida	3 (38,0)

RAM: reacción adversa a medicamentos; SU: servicio de urgencias

Factores asociados con la prevalencia de RNM

La tabla 6 muestra la relación de variables (factores) de interés con la presencia de RNM.

Tabla 6. Factores asociados con la presencia de RNM en la muestra de pacientes (n:158)

Factor/Variable	Presencia de RNM						
	No (n)	%	Sí (n)	%	Total (n)	%	P valor
Edad (media)*	43,8		57,1				<0,01
Medicamentos concomitantes (media)*	1,9		5,5				<0,01
Problemas de salud concomitantes (media)*	1,2		3,4				<0,01

Factor/Variable	Presencia de RNM						
	No (n)	%	Sí (n)	%	Total (n)	%	P valor
IPS (media)*	4,7		4,6				0,66
Sexo							
Hombre	30	56	24	44	54	100	<0,05
Mujer	38	37	66	63	104	100	
Hábito de fumado							
No	62	43	82	57	144	100	1,00
Sí	6	43	8	57	14	100	
Consumo de licor							
No	42	38	68	62	110	100	0,09
Sí	26	54	22	46	48	100	
Empleo de plantas medicinales							
No	55	48	59	52	114	100	0,05
Sí	13	30	31	70	44	100	
Nivel de Escolaridad							
Primaria	8	23	27	77	35	100	<0,05
Secundaria	39	46	46	54	85	100	
Universidad	21	55	17	45	38	100	

RNM: resultado negativo asociado a la medicación; IPS: índice de prácticas en salud (*) valores expresados en media.

La presencia de RNM, en el modelo de regresión logística multivariado, para el grupo de pacientes estudiados, se asoció positivamente con los grados de escolaridad más bajos (OR= 2,68; IC95 % = (-0,13 – 2,10); p= 0,08), utilización de plantas medicinales (productos de herbolario) (OR=2,71; IC95 % = (0,02-1,98); p= 0,05) y al aumento en el número de enfermedades base (problemas de salud concomitantes) (OR= 2,69; IC95 % = (0,68-1,29); p <0,01). En el caso de la escolaridad, su efecto sería significativo únicamente utilizando un nivel de significancia del 10 %.

Sin embargo, empleando este mismo modelo, para las variables sexo, la edad, el IPS, hábitos de fumado y consumo de alcohol no se encontró asociación con presentar un RNM en el grupo de pacientes que consultan al SU.

Discusión

El presente estudio, acorde con la información disponible, es el primero en su tipo en Costa Rica que determina la prevalencia de los RNM y RAM en pacientes que consultan al SU de un centro de salud.

A nivel internacional, los estudios recientes sobre RNM en SU son limitados y dentro del ámbito hospitalario⁽⁴⁻⁶⁾, por lo que este estudio pretende generar información actualizada sobre esta temática. La mayoría de estos estudios abordan principalmente el tema de RAM⁽⁷⁾ o eventos adversos en SU^(3,8), pero no el concepto de RNM en el ámbito de SU de centros de salud.

El presente estudio encontró una prevalencia de RNM, como motivo de visita al SU, del 35 %. Otros estudios encontraron cifras entre el 14 % al 38 %^(4-6, 21-23). En cuanto a la clasificación de RNM en las tres categorías principales (necesidad, efectividad y seguridad) se encontró un 31 % de necesidad, 59 % de efectividad y un 10 % de seguridad, lo cual coincide mayoritariamente con otros estudios publicados⁽²¹⁻²³⁾.

Existen factores relacionados con los medicamentos que pueden afectar su uso necesario, efectivo y seguro, en especial fisiológicos, psicológicos, socioeconómicos y farmacoterapéuticos^(4-6, 21, 23).

Los resultados del modelo logístico multivariado mostraron que la presencia de RNM se asocia positivamente con los grados de escolaridad más bajos (2,68 veces más grandes), la utilización de plantas medicinales (2,71 veces más grandes) y el número de enfermedades concomitantes (2,69 veces más grandes conforme se aumenta el número de problemas de salud). Por su parte, para el sexo, la edad, el IPS, el hábito tabáquico y el consumo de alcohol no se encontró asociación con un mayor riesgo de presentar un RNM.

Algunos estudios han identificado relación entre el nivel educativo y el ingreso hospitalario⁽²⁴⁾. De la misma manera, PRM con la utilización de productos naturales⁽²⁵⁾ y la presencia de comorbilidades^(4,6).

La mayoría de los RNM (59 %) no provocaron daño al paciente o no existe necesidad de cambio de tratamiento. El resultado encontrado en este estudio relacionado con los porcentajes de gravedad leve (74 %), moderada (9 %) y grave (17 %) son similares a los reportados por García et al⁽²¹⁾ y Baena et al⁽²³⁾

En el 88 % de los casos, en los que un paciente acudió al SU por un RNM, podría haberse evitado. En este sentido, algunos autores^(4,6,21-23) encontraron porcentajes de evitabilidad similares, que oscilan entre el 72 % y el 85 %.

Los tipos de problemas de salud, como motivo de visita al SU (problemas respiratorios e hipertensión arterial) y el empleo de medicamentos concomitantes (antihipertensivos y antidiabéticos) coincide con los estudios de Al-Arifi⁽⁴⁾ y Park S⁽⁶⁾.

En el presente estudio se obtuvo una prevalencia de consultas en el SU por RAM de 5,1 % (n=8). Al comparar este resultado con los observados en otros estudios publicados se encuentra que el 8,7 % de las admisiones hospitalarias se deben a RAM⁽²⁶⁾. Por otra parte, el estudio de Al-Arifi et al encontró un 30,4 % de RAM como PRM⁽⁴⁾. Es importante aclarar que estas otras investigaciones se realizaron dentro del ámbito hospitalario.

El grado de causalidad de la RAM encontrado fue: probables el 50 % (n=4), definidas el 38 % (n=3) y posibles con el 13 % (n=1). Los resultados son consistentes con otros estudios que utilizan el algoritmo de Naranjo, que informaron que alrededor del 50 % se clasificaron como probables y menos del 10 % como definidos⁽²⁷⁾.

En cuanto a la evitabilidad de RAM obtenida del 37,5 % fue similar otros estudios publicados por Baena et al⁽¹⁸⁾ y Perrone et al⁽²⁸⁾ en un rango del 37 % al 42 %. Esto datos indican que poco menos de la mitad de las RAM podrían haberse evitado.

Dentro de las limitaciones del estudio se destaca el sesgo de selección de los pacientes, debido el horario de recolección de datos motivado por el recurso humano disponible y el número de pacientes incluidos, lo cual justifica en el carácter de estudio exploratorio. Además, el cálculo del tamaño de la muestra se fundamentó en la prevalencia esperada de RNM (no de RAM), lo que podría limitar los hallazgos relacionados con esta variable.

Conclusiones

En este grupo de pacientes atendidos en el SU del centro de salud costarricense, la visita de 1 de cada 3 pacientes está asociado a un RNM; mientras que 1 de cada 20 lo está a una RAM. La presentación de dichos RNM está asociado a niveles bajos de escolaridad, utilización de plantas medicinales y el número de enfermedades concomitantes, se destaca la prevalencia y factores asociados de RNM, incluyendo RAM. Se requiere de estudios orientados a evaluar los resultados de salud de las intervenciones farmacéuticas en este campo.

Bibliografía

1. Baena MI, Faus MJ, Fajardo PC, et al. Medicine-related problems resulting in emergency department visits. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(5):387-393. doi:10.1007/s00228-006-0116-0

2. Schumock GT, Thornton JP. Focusing on the preventability of adverse drug reactions. *Hosp Pharm.* 1992;27(6):538.
3. Ruiz-Ramos J, Santolaya-Perrín R, García-Martín M^ªÁ, Sempere-Serrano P, Alonso-Díaz M, Calderón-Hernanz B. Prevalence of adverse drug events in emergency departments. FARM-URG multi-center project. *Farm Hosp.* 2021;45(4):176-179. doi:10.7399/fh.11596
4. Al-Arifi M, Abu-Hashem H, Al-Meziny M, Said R, Aljadhey H. Emergency department visits and admissions due to drug related problems at Riyadh military hospital (RMH), Saudi Arabia. *Saudi Pharm J.* 2014;22(1):17-25. doi:10.1016/j.jsps.2013.01.0015.
5. Haag JD, Bellamkonda VR, Perinpam L, et al. Prevalence and Categorization of Drug-Related Problems in the Emergency Department. *J Emerg Med.* 2022;63(2):192-199. doi:10.1016/j.jemermed.2022.04.016
6. Park S, Kim AJ, Ah YM, et al. Prevalence and predictors of medication-related emergency department visit in older adults: A multicenter study linking national claim database and hospital medical records. *Front Pharmacol.* 2022;13:1009485. doi:10.3389/fphar.2022.1009485
7. Ing Lorenzini K, Wainstein L, Spechbach H, et al. Opioid-related adverse drug reactions in patients visiting the emergency division of a tertiary hospital. *Pharmacol Res Perspect.* 2022;10(6):e01033. doi:10.1002/prp2.1033
8. Wallace E, McDowell R, Bennett K, Fahey T, Smith SM. Impact of Potentially Inappropriate Prescribing on Adverse Drug Events, Health Related Quality of Life and Emergency Hospital Attendance in Older People Attending General Practice: A Prospective Cohort Study. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci.* 2017;72(2):271-277. doi:10.1093/gerona/glw140
9. Ayalew MB, Tegegn HG, Abdela OA. Drug Related Hospital Admissions; A Systematic Review of the Recent Literatures. *Bull Emerg Trauma.* 2019;7(4):339-346. doi:10.29252/beat-070401
10. Ramos-Linares S, Díaz-Ruiz P, Mesa-Fumero J et al. Incidencia de resultados negativos de medicación en un servicio de urgencias hospitalario y factores asociados. *Farm Hosp.* 2010;34(6):271-278. doi: 10.1016/j.farma.2010.01.009
11. Faus-Dáder, MJ, Amariles-Muñoz, P, Martínez-Martínez, F. Atención Farmacéutica. Servicios farmacéuticos orientados al paciente. 2nd ed. Granada: Técnica Avicam; 2022.
12. Unfried Segura E. Reacciones adversas a medicamentos como causa de consulta en el servicio de emergencias del Hospital San Juan de Dios. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica.* 2008;2(2):39-50.
13. González Argüello R. Farmacovigilancia en Costa Rica; la percepción del personal médico. *Revista Médica de la Universidad de Costa Rica.* 2007;1(1):52-62.
14. Castro I, Guardiola JM, Tuneu L, Sala ML, Faus MJ, Mangués MA. Drug-related visits to the emergency department in a Spanish university hospital. *Int J Clin Pharm.* 2013; 35(5):727-35. doi: 10.1007/s11096-013-9795-7
15. Queneau P, Bannwarth B, Carpentier F et al. Emergency department visits caused by adverse drug events: Results of a French survey. *Drug Saf.* 2007;30(1):81-88. doi: 10.2165/00002018-200730010-00008
16. Baena MI, Calleja MA, Romero JM, et al. Validación de un cuestionario para la identificación de problemas relacionados con los medicamentos en usuarios de un servicio de urgencias hospitalario. *Ars Pharm.* 2001;42(3-4):147-169.
17. Wingard DL, Berkman LF, Brand RJ. A multivariate analysis of health-related practices: A nine-year mortality follow-up of the Alameda county study. *Am J Epidemiol.* 1982;116(5):765-75. doi: 10.1093/oxfordjournals.aje.a113466
18. Baena MI, Marín R, Martínez-Olmos J, Fajardo P, Vargas J, Faus MJ. Nuevos criterios para determinar la evitabilidad de los problemas relacionados con los medicamentos. una revisión actualizada a partir de la experiencia con 2558 personas. *Pharm care Esp.* 2002;4:393-396.

19. Schneider PJ, Gift MG, Lee YP, Rothermich EA, Sill BE. Cost of medication-related problems at a university hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 1995; 52(21):2415-2418. doi: 10.1093/ajhp/52.21.2415
20. Naranjo CA, Busto U, Sellers EM, et al. A method for estimating the probability of adverse drug reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 1981;30(2):239-245. doi: 10.1038/clpt.1981.154
21. García V, Marquina I, Olabarri A, Miranda G, Rubiera G, Baena MI. Resultados negativos asociados con la medicación en un servicio de urgencias hospitalario. *Farm Hosp.* 2008;32(3):157-162. doi: 10.1016/S1130-6343(08)72834-4
22. Barros da Silva W, Medeiros Netto AdS, Barcelos de Melo F. Frecuencia de problemas relacionados con los medicamentos en pacientes que visitaron el servicio de urgencia de un hospital regional. *Seguimiento Farmacoterapéutico.* 2005;3(4):213-224.
23. Baena MI. Problemas relacionados con los medicamentos como causa de consulta en el servicio de urgencias del Hospital Universitario Virgen de las Nieves de Granada [Tesis Doctoral]. Universidad de Granada; 2003.
24. Shahid R, Shoker M, Chu LM, Frehlick R, Ward H, Pahwa P. Impact of low health literacy on patients' health outcomes: a multicenter cohort study. *BMC Health Serv Res.* 2022;22(1):1148. doi:10.1186/s12913-022-08527-9
25. Zorzela L, Khamba B, Sparks E, et al. Study of Natural Products Adverse Reactions (SONAR) in Adults with Mental Health Conditions: A Cross-Sectional Study. *Drug Saf.* 2021;44(9):999-1006. doi:10.1007/s40264-021-01092-w
26. Oscanoa TJ, Lizaraso F, Carvajal A. Hospital admissions due to adverse drug reactions in the elderly. A meta-analysis. *Eur J Clin Pharmacol.* 2017;73(6):759-770. doi:10.1007/s00228-017-2225-3
27. Dormann H, Muth-Selbach U, Krebs S, et al. Incidence and costs of adverse drug reactions during hospitalisation: computerised monitoring versus stimulated spontaneous reporting. *Drug Saf.* 2000;22(2):161-168. doi:10.2165/00002018-200022020-00007
28. Perrone V, Conti V, Venegoni M, et al. Seriousness, preventability, and burden impact of reported adverse drug reactions in Lombardy emergency departments: a retrospective 2-year characterization. *Clinicoecon Outcomes Res.* 2014;6:505-514. doi:10.2147/CEOR.S71301

Material complementario

Anexo 1

Cuaderno de recolección de datos

Instrucciones: El cuaderno de recolección de datos será de uso exclusivo del investigador será completado con la información suministrada por el paciente. La información será contrastada con el expediente clínico y, de ser necesario, se volverá a establecer contacto con el paciente por medio telefónico para corroborar o completar información. Se dispone, de ser necesario, de hojas adicionales para completar la evaluación farmacoterapéutica (preguntas de la 16 a 29).

Cuestionario

1 Cuestionario n°: Entrevistador : _____

2 Fecha: _____ **3** Hora de inicio: _____

4 Número código paciente _____

5 Estancia en observación: No Si

HISTORIA CLÍNICA

6	Motivo de consulta (síntomas que refiere el paciente)	
1		
2		
3		

7	Enfermedad de base enfermedades que dice padecer el paciente	
1		
2		
3		
4		
5		
6		

8 Diagnóstico médico

9 ¿Es usted alérgico a algún medicamento ?
No Sí Medicamento(s): _____
No sabe _____

10 ¿ Desde cuándo presenta los síntomas que le ha comentado al médico?
Hace una semana o más Menos de una semana

11 ¿ Ha acudido al médico por estos síntomas?
No Si EBAIS Hospital Urgencia
Consulta Privada Visita a la farmacia
↓
15 ¿Cuándo? _____

12 En su última consulta médica ¿ Le recomendó su medico alguna modificación en sus hábitos?
No Si { Dieta
Reposo Otros: _____
Ejercicio físico

13 ¿ Ha seguido estas recomendaciones?
No Sí

14 ¿Podría decirme cómo ha modificado sus hábitos de vida?
(escribir lo que diga el paciente)

15 ¿ Actualmente está tomando medicamentos ?
Sí No → **34**

EVALUACION FARMACOTERAPÉUTICA													
16	¿ Que medicamentos toma?												
17	DCI												
18	¿Sabría decirme de cuanto (fuerza en mg)?	mg				mg				mg			
		No se				No se				No se			
19	¿Cuándo lo toma? Posología	MA	MD	TA	NO	MA	MD	TA	NO	MA	MD	TA	NO
20	¿ Cómo lo toma? Vía	VO	INY	Otro	VO	INY	Otro	VO	INY	Otro			
21	En relación con las comidas, el medicamento lo toma?	Ant		¿Tiempo?	Ant		¿Tiempo?	Ant		¿Tiempo?			
		Dur			Dur			Dur					
		Des		¿Tiempo?	Des		¿Tiempo?	Des		¿Tiempo?			
22	¿Desde cuando está tomando este medicamento aproximadamente?	Dia		Sem	Dia		Sem	Dia		Sem			
		Mes		Años	Mes		Años	Mes		Años			
		No se			No se			No se					
23	Lo toma todos los días o tiene periodos de descanso	Continuamente				Continuamente				Continuamente			
		Intermitente				Intermitente				Intermitente			
		Otros:				Otros:				Otros:			
24	¿Quien le mandó el medicamento?	Urg	M.G	M. E	Otro	Urg	M.G	M. E	Otro	Urg	M.G	M. E	Otro
		Farmacéutico				Farmacéutico				Farmacéutico			
25	¿Podría decirme para qué se lo mandaron?												
26	¿Sabe hasta cuando se tiene que tomar este medicamento?	Días		Años	Días		Años	Días		Años			
		Sem		Siempre	Sem		Siempre	Sem		Siempre			
		Meses		No se	Meses		No se	Meses		No se			
27	¿Cómo le va con este medicamento?												
28	** Para el investigador**												
	¿Medicamento incluido en listado de estrecho margen terapéutico?	Si		No	Si		No	Si		No			
29	¿Le sacan sangre periódicamente para controlarle este medicamento?	Si		No	Si		No	Si		No			
		No se			No se			No se					

Test de Morisky-Green							
30	¿Olvida alguna vez tomar los medicamentos para tratar su enfermedad?	Si	No	Si	No	Si	No
31	¿Toma los medicamentos a las horas indicadas?	Si	No	Si	No	Si	No
32	Cuando se encuentra bien, ¿deja de tomar la medicación?	Si	No	Si	No	Si	No
33	Si alguna vez le sienta mal, ¿deja usted de tomarla?	Si	No	Si	No	Si	No

34 Número de medicamentos que toma actualmente:

35 ¿Toma usted alguna planta medicinal?
 Sí No → 38

36 ¿Cual planta medicinal utiliza?

37 ¿Con qué frecuencia la toma?
 Diario → N° de veces _____ Otras

38 ¿Fuma?
 Sí No
 ↓
 ¿Exfumador?

39 ¿ Toma cerveza, vino u otra bebida alcohólica?

No 1-3 veces en el último mes
más de 4 veces en el último mes

¿ Qué suele beber, qué cantidad y con que frecuencia?

40 Y durante el período en que presentó los síntomas que lo llevaron a la consulta médica en el Servicio de Urgencias, ¿ha tomado alguna bebida?

Sí No

41 ¿ Con qué frecuencia realiza usted ejercicio físico durante su tiempo libre?

más de tres veces por semana Nunca
menos de tres veces por semana

42 ¿Podría indicarme cuántas horas aproximadamente duerme por día?

43 ¿ Desayuna Usted regularmente?

Sí No

44 ¿Suele hacer meriendas no establecida (come entre horas)?

Sí No

45 Peso (kg): _____

46 Edad: _____

47 Altura (m): _____

48 Sexo: Femenino
Masculino

49	¿Está usted embarazada?	
	¿Está usted amamantando?	

50 ¿Cuál es su ocupación?

51 Nivel académico

52 Centro de salud al que pertenece: _____

Teléfono: _____

Dirección: _____

53 Contesta:

Paciente

Familiar o cuidador



¿Porqué? _____

54 Hora final de la entrevista: _____

Anexo 2. Material Complementario

Criterios de evitabilidad de Baena et al.

La respuesta afirmativa a una pregunta indica que el RNM es evitable.


1. ¿El tiempo de evolución del problema de salud que presenta el paciente es el suficiente para recibir tratamiento e incluso así no tiene prescrito o indicado el o los medicamentos que necesita?
2. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento no necesario?
3. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una ineffectividad prolongada, a pesar de estar tratado con dosis terapéuticas recomendadas para su situación clínica?
4. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una interacción medicamentosa?
5. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar dosis de medicamento inadecuadas (altas o bajas) por incumplimiento del paciente?
6. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tener prescrita una dosis no adecuada de medicamento (alta o baja) para su edad, índice de masa corporal o estado clínico?
7. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una duración del tratamiento distinta a la recomendada para la situación clínica del paciente (mayor o menor)?
8. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una automedicación incorrecta?
9. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de un error en la administración del medicamento por parte del paciente?
10. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar un medicamento (bien de estrecho margen terapéutico, bien de efectos adversos previsibles), que requiere monitorización o control de laboratorio, el cual no se lleva a cabo?
11. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de tomar medicamentos contraindicados para sus características o su patología subyacente?
12. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de una reacción adversa al medicamento, manifestada previamente en el paciente?
13. ¿El problema de salud que presenta el paciente es consecuencia de no tomar tratamiento profiláctico para evitar una reacción adversa, cumpliendo criterios para recibirlo?
14. Prescripción inadecuada.
15. Tiempo suficiente para modificar o suspender el tratamiento.

doi: 10.30827/ars.v64i3.27769

Notas clínicas

Impact of the homozygous mutation in Nudix hydrolase 15 on myelosuppression with 6-mercaptopurine in a European girl with acute lymphoblastic leukemia: A case report

Impacto de la mutación homocigota en Nudix hidrolasa 15 sobre la mielosupresión con 6-mercaptopurina en una niña europea con leucemia linfoblástica aguda: A propósito de un caso

Laura Elena Pineda-Lancheros^{1,2}  0000-0002-5111-3895

María del Mar Sánchez-Suárez³  0009-0003-9517-0351

Luciana María Marangoni-Iglesiás^{1,2}  000-0001-8573-2435

Ricardo García-Fumero⁴  0000-0003-2459-4440

Susana Rojo-Tolosa^{1,2}  0000-0001-6930-8933

Noelia Moreno-Toro⁵  0000-0002-2508-3338

¹Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Farmacia, Unidad de Farmacogenética, Granada, España.

²Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Bioquímica y Biología Molecular II, Granada, España.

³Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Farmacia, Granada, España.

⁴Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín, Servicio de Farmacia, Las Palmas de Gran Canaria, España.

⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Servicio de Oncología y Hematología pediátrica, Granada, España.

Correspondencia

Ricardo García Fumero
ricardogfumero@hotmail.com

Received: 01.04.2023

Accepted: 25.04.2023

Published: 20.06.2023

Financiación

Funding: The Virgen de las Nieves University Hospital Biobank was supported by grants co-funded by ERDF funds (EU) from the Instituto de Salud Carlos III (PT13/0010/0039).

Conflicto de intereses

Conflict of interest: The authors declare that they have no conflict of interest.

Resumen

Una paciente pediátrica de 6 años, diagnosticada de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de riesgo intermedio, presenta mielotoxicidad grave y múltiples infecciones durante la fase de inducción IB del tratamiento con 6-mercaptopurina (6-MP). En las siguientes fases del protocolo de tratamiento, que incluía también 6-MP, la paciente continúa mostrando aplasia de médula ósea y neutropenia, requiriendo numerosos ajustes de dosis e interrupciones. La dosis recomendada de 6-MP se reduce entonces al 5 %. El análisis farmacogenético, realizado en la fase de inducción IB, detectó tres polimorfismos de nucleótido único (SNPs) en el gen que codifica para la enzima tiopurina S-metiltransferasa (TPMT), observándose un fenotipo de metabolizador normal para esta enzima. Como consecuencia, se requirió de un segundo análisis farmacogenético más completo, que reveló polimorfismos patológicos en el gen de la hidrolasa Nudix 15 (NUDT15), explicaría la mielotoxicidad observada en esta paciente. Por ello, un análisis farmacogenético completo debería llevarse a cabo con anterioridad al inicio de 6-MP y de manera rutinaria en la práctica clínica, para conseguir prevenir los efectos adversos graves y/o el fracaso terapéutico.

Palabras clave: farmacogenética; 6-mercaptopurina; leucemia linfoblástica aguda.

Abstract

A 6-year-old girl diagnosed with intermediate-risk acute lymphoblastic leukemia (ALL) presented with severe myelotoxicity and multiple infections during phase IB induction treatment with 6-mercaptopurine (6-MP). In the subsequent treatment phases, which included 6-MP, the patient continued to show bone marrow aplasia and neutropenia, necessitating numerous dose adjustments and interruptions. The recommended dose was eventually reduced to 5 %. A pharmacogenetic analysis, conducted in induction phase IB, detected three single-nucleotide polymorphisms (SNPs) of the thiopurine S-methyltransferase (TPMT) gene, and the phenotype of a normal metabolizer was observed. As a result of a second pharmacogenetic analysis, pathological polymorphisms were revealed in Nudix hydrolase 15 (NUDT15), which may explain the patient's myelotoxicity. Hence, a pharmacogenetic analysis performed in advance would have been able to prevent her from suffering severe toxicity and/or treatment failure.

Keywords: pharmacogenetics; 6-mercaptopurine; acute lymphoblastic leukemia.

Highlight

Hasta la fecha son pocos los casos descritos de la presencia del alelo *3 del gen NUDT15 en europeos. Se relaciona con un fenotipo metabolizador lento, lo que supone acumulación de, por ejemplo, la 6-mercaptopurina, con los efectos tóxicos que esto conllevaría.

Este caso clínico complementa y completa la evidencia disponible hasta la fecha sobre la presencia del alelo *3 del gen NUDT15 en pacientes de origen no asiático.

La principal implicación práctica de nuestro caso clínico es la necesidad de avanzar en la implementación de la farmacogenética en los hospitales españoles, de forma que se consiga predecir la predisposición a eventos adversos graves e impedir su aparición. Del mismo modo que permita individualizar la posología a las condiciones de cada paciente.

Introduction

Acute lymphoblastic leukemia (ALL) accounts for 30 % of all childhood cancers and is the most common malignancy in children of developed countries⁽¹⁾. Higher survival rates and better quality of life

have been observed as treatment protocols with cure rates that exceed 80 % have been established. Yet the development of toxicity in some patients remains a cause for concern⁽¹⁾.

6-mercaptopurine (6-MP) functions as an antimetabolite and is normally administered for prolonged periods in the consolidation and maintenance treatment phases (2 to 3 years). It acts through the incorporation into DNA of its metabolite, thioguanosine triphosphate (TGTP), preventing proper repair of the molecule and triggering apoptosis⁽²⁾.

Despite its effectiveness, 6-MP has a very narrow therapeutic range and thus, the risk of adverse reactions is high^(2,3). Myelotoxicity is one of the most severe toxic effects that may lead to the interruption or even discontinuation of treatment. This toxicity is commonly associated with polymorphisms in the thiopurine S-methyltransferase (TPMT) and Nudix hydrolase 15 (NUDT15) genes⁽³⁾. The main elimination pathway of thiopurines is S-methylation mediated by TPMT. NUDT15, in turn, is responsible for the dephosphorylation of active thiopurine metabolites⁽⁴⁾. Genetic variants involving reduced function of these enzymes result in an accumulation of nucleotides within cells and consequently high toxicity, even with conventional doses⁽⁵⁾.

In this clinical case, we examine the impact of genetic polymorphisms in 6-MP and the importance of knowing the patient's genetic profile in advance, which will allow us to adjust doses from the start and avoid severe toxicity.

Results

Case Description

A 6-year-old girl was diagnosed with B-cell ALL in April 2017, with intermediate risk due to hyperdiploidy⁽¹⁾, and was treated according to the SEHOP PETHEMA 2013 protocol⁽⁶⁾. After induction phase IB the patient was admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) with sepsis as a result of prolonged aplasia. A first pharmacogenetic analysis was ordered, including only the *2, *3B and *3C polymorphisms of the TPMT gene; the results indicated that the patient was a normal metabolizer. During the consolidation phase, which began in August 2017, the patient again developed aplasia and febrile neutropenia, so a reduction to 10 % of the 6-MP total standard dose was performed. However, in the reinduction phase her myelotoxicity reappeared.

In March 2018, the patient started the maintenance phase in month 10, with dose of 6-MP reduced to 10 % (2.5 mg QD) and dose of oral methotrexate (MTX) reduced to 85 % (7.5 mg QW). A month later, she presented with low leukocyte and platelet counts, as well as with hemoglobin level reduction, as shown in Figure 1. Therefore, treatment was temporarily interrupted. During this period, the patient was hospitalized due to febrile neutropenia and the need of platelet transfusion. When her blood parameters had returned to normality, 6-MP at 10 % of dose and MTX at 50 % were resumed.

In month 18, the patient showed grade 4 hematologic toxicity and was admitted to the PICU. Subsequently, the fourth intrathecal dose of MTX was administered and maintenance oral chemotherapy restarted.

Up to the date of the end of treatment, in August 2019, numerous dose adjustments of both drugs were necessary. In addition, many transfusions of packed red blood cells and platelets were needed to avoid further bone marrow aplasia and hospitalization for the resulting complications. Finally, the patient received 6-MP at 5 % of the dose and MTX at 35 % until treatment completion.

An extensive pharmacogenetic study including the TPMT genetic variants (*2, *3B, *3C and *4) and also the variant in NUDT15 (*3), was conducted by real-time polymerase chain reaction (RT-PCR) using TaqMan® probes (ABI Applied Biosystems, 7300 Real-Time PCR System) in accordance with the manufacturer's instructions. Sanger sequencing (Figure 2) confirmed the NUDT15 results.

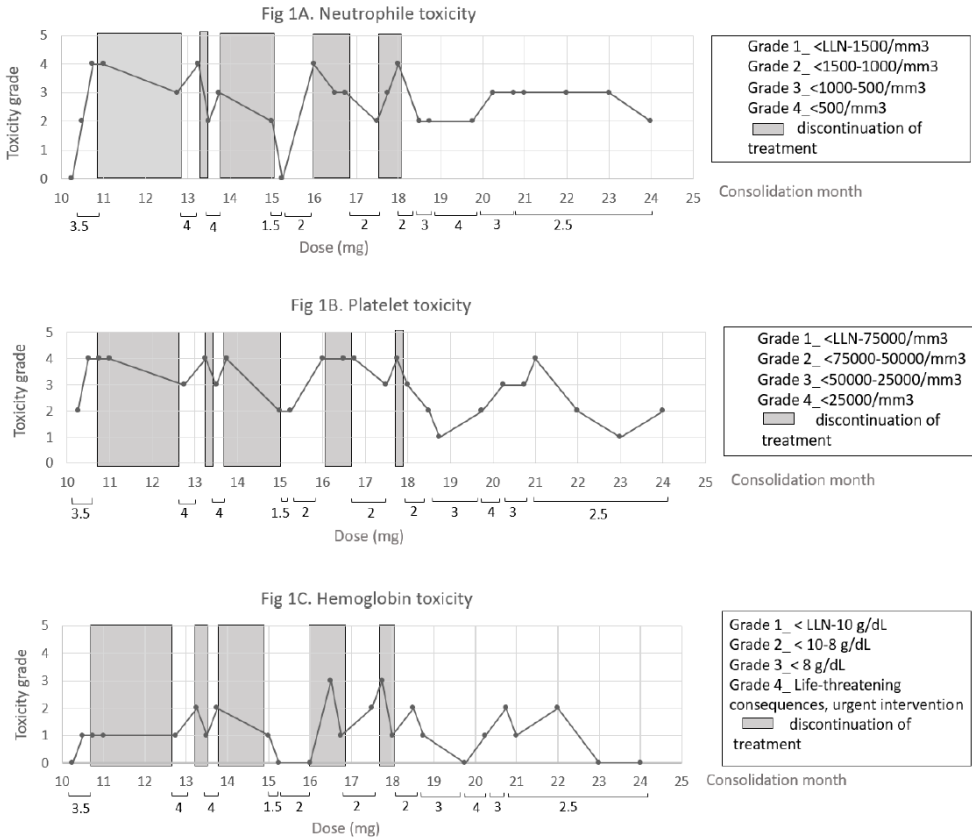


Figure 1. Evolution of hematologic parameters involved in toxicity: neutrophils (1A), platelets (1B), hemoglobin (1C), and 6-MP doses during the consolidation phase of PETHEMA 2013.

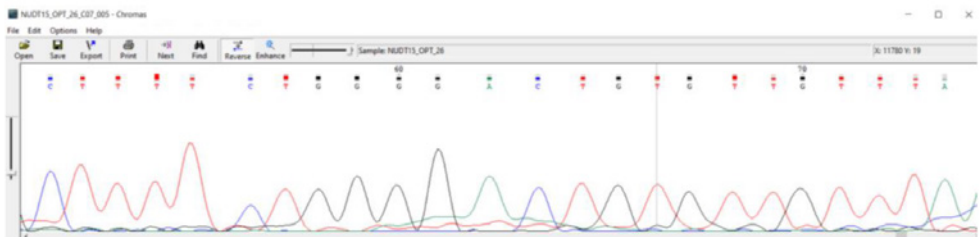


Figure 2. Results of the analysis of the NUDT15*3 homozygous rs116855232-TT polymorphism.

Discussion

The pharmacogenetics of 6-MP has been extensively described. In 2015, Yang et al. first reported the relationship between the development of myelosuppression during treatment with 6-MP and variants of NUDT15⁽⁷⁾. Their observations were based on two prospective clinical trials in an East Asian population. A correlation was observed between the patients with TT genotype at rs116855232 were exquisitely sensitive to 6-MP, with an average dose intensity of 8.3 %, compared with those with TC and CC genotypes, who tolerated 63 % and 83.5 % of the planned dose, respectively. They also observed that this genetic variant was rare in Europeans and absent in Africans⁽⁷⁾. A multiethnic meta-analysis demonstrated that the T allele of rs116855232 contributed to a 7.86-fold ($P < 0.0001$, 95 %CI = 6.13–10.08) higher risk of developing leukopenia⁽⁸⁾.

In accordance with the foregoing, the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC[®]) developed pharmacogenetic guidelines for TPMT polymorphisms⁽⁹⁾, including determination of allele *3 of the NUDT15 gene, with the main SNPs being at level of evidence of 1A. Consequently, the Spanish Agency for Medicines and Medical Devices (AEMPS) considers performing the genetic test before starting treatment with this drug⁽¹⁰⁾. However, it proves difficult to transfer this into clinical practice, as observed in our clinical case, where the pharmacogenetic analyses were conducted only after the occurrence of severe toxicities.

Our patient manifested prolonged myelosuppression, entailing repeated dose reductions and treatment interruptions, as well as numerous admissions to the PICU. At this point, the first TPMT genotyping was carried out, revealing normal metabolizing activity. Following the CPIC[®] recommendations⁽⁹⁾, a second analysis, including determination of NUDT15 allele *3, was conducted. The results showed the rs116855232-TT genotype, related to a slow metabolizer phenotype for NUDT15. Thus, explaining the severe toxicity observed when 6-MP was administered at standard and reduced doses. The frequency of these polymorphisms varies between different populations. For the NUDT15 gene, allele *3 is most common in Asians (6.7 %). In those of European and Latin origin, however, its frequency is markedly lower: 0.2 % and 0.8 %, respectively⁽⁹⁾.

Conclusion

Pharmacogenetics could be an important factor in responding to this patient's high-grade myelotoxicity. If testing results had been known prior to 6-mercaptopurine administration, a dose tailored to the patient's genetic profile would have been started, which might have prevented the multiple dose adjustments and toxic reactions. Future actions should be focused on facilitating the introduction of pharmacogenetics into everyday clinical practice to validate our results on a larger sample of patients.

References

1. Lopez-Lopez E, Gutierrez-Camino A, Bilbao-Aldaiturriaga N, Pombar-Gomez M, Martin-Guerrero I, Garcia-Orad A. Pharmacogenetics of childhood acute lymphoblastic leukemia. *Pharmacogenomics*. 2014 Jul;15(10):1383-98. DOI: 10.2217/pgs.14.106
2. Lennard L, Cartwright CS, Wade R, Vora A. Thiopurine dose intensity and treatment outcome in childhood lymphoblastic leukaemia: the influence of thiopurine methyltransferase pharmacogenetics. *Br J Haematol*. 2015;169(2):228-40. DOI: 10.1111/bjh.13240.
3. Maamari D, El-Khoury H, Saifi O, Muwakkat SA, Zgheib NK. Implementation of Pharmacogenetics to Individualize Treatment Regimens for Children with Acute Lymphoblastic Leukemia. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020;13:295-317. DOI: 10.2147/PGPM.S239602
4. Bernsen EC, Hagleitner MM, Kouwenberg TW, Hanff LM. Pharmacogenomics as a Tool to Limit Acute and Long-Term Adverse Effects of Chemotherapeutics: An Update in Pediatric Oncology. *Front Pharmacol*. 2020;11:1184. DOI: 10.3389/fphar.2020.01184.

- 5.** Dorababu P, Nagesh N, Linga VG, Gundeti S, Kutala VK, Reddanna P, Digumarti R. Epistatic interactions between thiopurine methyltransferase (TPMT) and inosine triphosphate pyrophosphatase (ITPA) variations determine 6-mercaptopurine toxicity in Indian children with acute lymphoblastic leukemia. *Eur J Clin Pharmacol.* 2012;68(4):379-87. DOI: 10.1007/s00228-011-1133-1.
- 6.** Schmiegelow K, Nielsen SN, Frandsen TL, Nersting J. Mercaptopurine/Methotrexate maintenance therapy of childhood acute lymphoblastic leukemia: clinical facts and fiction. *J Pediatr Hematol Oncol.* 2014;36(7):503-17. DOI: 10.1097/MPH.0000000000000206.
- 7.** Yang JJ, Landier W, Yang W, Liu C, Hageman L, Cheng C, Pei D, Chen Y, Crews KR, Kornegay N, Wong FL, Evans WE, Pui CH, Bhatia S, Relling MV. Inherited NUDT15 variant is a genetic determinant of mercaptopurine intolerance in children with acute lymphoblastic leukemia. *J Clin Oncol.* 2015;33(11):1235-42. DOI: 10.1200/JCO.2014.59.4671.
- 8.** Yin D, Xia X, Zhang J, Zhang S, Liao F, Zhang G, Zhang Y, Hou Q, Yang X, Wang H, Ma Z, Wang H, Zhu Y, Zhang W, Wang Y, Liu B, Wang L, Xu H, Shu Y. Impact of NUDT15 polymorphisms on thiopurines-induced myelotoxicity and thiopurines tolerance dose. *Oncotarget.* 2017;8(8):13575-13585. DOI: 10.18632/oncotarget.14594.
- 9.** Relling MV, Schwab M, Whirl-Carrillo M, Suarez-Kurtz G, Pui CH, Stein CM, Moyer AM, Evans WE, Klein TE, Antillon-Klussmann FG, Caudle KE, Kato M, Yeoh AEJ, Schmiegelow K, Yang JJ. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Thiopurine Dosing Based on TPMT and NUDT15 Genotypes: 2018 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(5):1095-1105. DOI: 10.1002/cpt.1304.
- 10.** Centro de Información de Medicamentos (CIMA) de la AEMPS [Internet]. Ficha Técnica Mercaptopurina - [cited 2023 Mar 30]. Available from: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v64i3.27625

Artículos de revisión

Alergias alimentarias: revisión de la legislación correspondiente a la gestión y al etiquetado de alérgenos

Food allergies: review of legislation on allergen management and labelling

María Milagros Urrea Tobarra¹  0009-0008-0430-2547

Gemma Blázquez Abellán¹  0000-0003-0153-2079

¹Universidad de Castilla-La Mancha, Facultad de Farmacia, Departamento de Ciencias Médicas, Albacete, España.

Correspondencia

María Milagros Urrea Tobarra
mmilagros_ut@hotmail.com

Recibido: 14.03.2023

Aceptado: 24.04.2023

Publicado: 20.06.2023

Financiación

Sin financiación

Conflicto de intereses

Ninguno

Resumen

Introducción: La normativa existente que obliga a los establecimientos alimentarios a reflejar en el etiquetado la información sobre la presencia de alérgenos de declaración obligatoria no consigue evitar que puedan producirse reacciones adversas accidentales en los consumidores susceptibles. Por ello, en este trabajo se revisa la normativa europea existente en materia de alérgenos y se analizan las causas por las que sigue habiendo alertas sanitarias de alérgenos no declarados, proponiéndose posibles soluciones para solventar este problema.

Método: Se ha llevado a cabo una investigación documental desarrollada en cinco etapas. Para ello, se recopiló literatura publicada hasta noviembre de 2022.

Resultados: El Reglamento 1169/2011 sobre la información alimentaria facilitada al consumidor establece las normas de etiquetado aplicables a los alérgenos contenidos en los productos. En su artículo 36, una de las informaciones alimentarias voluntarias a incluir es la posible presencia no intencionada en el alimento de sustancias o productos que causen alergias o intolerancias, también conocido como etiquetado precautorio de alérgenos (EPA). Tanto la confusión que existe alrededor del uso del EPA, como la compleja estructura de la cadena alimentaria y, en algunos casos, la formación deficiente del personal, pueden aumentar el riesgo de poner en el mercado productos inseguros al alcance de personas susceptibles.

Conclusiones: Se considera conveniente intensificar la formación de los trabajadores de cualquier establecimiento alimentario y realizar actos de ejecución que regulen el EPA.

Palabras clave: alérgeno alimentario; etiquetado; industria alimentaria; gestión; normativa.

Abstract

Introduction: Existing regulations requiring food establishments to label on the presence of mandatory declaration allergen fail to prevent accidental adverse reactions from occurring in susceptible consumers. Therefore, this paper reviews the existing European legislation on allergens and analyses the reasons why health alerts for undeclared allergens continue to occur, proposing possible solutions to solve this problem.

Method: Documentary research was carried out in five stages. For this purpose, literature published up to November 2022 was collected.

Results: Regulation 1169/2011 on the provision of food information to consumers sets out the labelling rules applicable to allergens contained in products. In its article 36, one of the voluntary food information to be included is the possible unintended presence in the food of substances or products causing allergies or intolerances, also known as precautionary allergen labelling (PAL). Confusion surrounding the use of PAL, the complex structure of the food chain and, in some cases, poorly trained staff all can increase the risk of placing unsafe products on the market within the reach of susceptible people.

Conclusions: It is considered appropriate to intensify the training of workers in all food establishments the PAL.

Keywords: food allergen; food industry; labelling; management; regulation.

Puntos clave

Existe suficiente evidencia científica que manifiesta la importancia de un etiquetado correcto de los alérgenos con el fin de proteger al consumidor susceptible. Sin embargo, dicha evidencia es más limitada en cuanto a las causas de por qué se siguen produciendo alertas sanitarias relativas a la presencia de alérgenos y otras sustancias no declaradas.

Se ponen en común dos circunstancias que actúan de manera sinérgica en la incidencia de alertas sanitarias de alérgenos no declarados: la gestión de los alérgenos por parte de la industria alimentaria y las lagunas que se encuentran en las normativas.

La puesta en práctica de las medidas correctoras propuestas en esta revisión supondría una mejora en la calidad de vida de las personas alérgicas, pues la seguridad de los productos que están a su alcance en el mercado aumentaría.

Introducción

La Organización Mundial de la Salud (OMS) incluye a las enfermedades alérgicas entre las seis patologías más frecuentes del mundo. En Europa, la dermatitis atópica es la alergia más frecuente, seguida de la alergia alimentaria y, posteriormente, de la alergia respiratoria⁽¹⁾. La alergia alimentaria es un tipo de reacción adversa a los alimentos producida por la ingestión de un alérgeno que suele tener un componente inmunológico, generalmente asociado a inmunoglobulina E⁽²⁾. Los síntomas ocasionados por la alergia alimentaria son variados, los cuales pueden llegar a ser graves o, incluso, pueden poner en riesgo la vida si se produce anafilaxia⁽³⁾.

Situación epidemiológica de la alergia alimentaria

La alergia alimentaria es una reacción adversa muy común en todo el mundo y aunque se carece de datos epidemiológicos precisos está claro que la prevalencia ha aumentado significativamente en las últimas dos décadas en los países occidentales, por lo que se ha convertido en un importante problema de Salud Pública. La incidencia es mayor en niños que en adultos y se estima que más de 220 millones de personas en todo el mundo la sufren. Sin embargo, hacer estimaciones precisas no es fácil

debido a la multiplicidad y gravedad variable de las presentaciones clínicas y a la dificultad para hacer diagnósticos objetivos⁽⁴⁾.

Aunque la genética juega un papel en el desarrollo de la alergia alimentaria, el aumento que se ha producido se debe, entre otras causas, al momento y vía de exposición de los niños a los alimentos, al aumento de la higiene, la contaminación atmosférica, la influencia del microbioma y al estilo de vida de los países occidentalizados, que incluye la insuficiencia de vitamina D, el exceso de grasas en la dieta, el consumo reducido de antioxidantes o la obesidad, entre otros⁽⁵⁻⁷⁾.

La prevalencia de la alergia alimentaria varía ampliamente en diferentes ubicaciones geográficas y se observan incidencias distintas en función de los hábitos dietéticos de cada región. Así por ejemplo, el cacahuete es el principal alérgeno alimentario en países como Estados Unidos y Reino Unido y se considera la primera causa de anafilaxia, sin embargo, en España es raro que se dé esta reacción adversa. Esto es debido a que el consumo de esta legumbre en nuestro país es menor. Otro ejemplo es el relacionado con las alergias a los mariscos y al bacalao, más frecuentes en Escandinavia y en el norte de Europa y, por el contrario, no son tan habituales en los países anglosajones⁽⁸⁻¹⁰⁾.

En Europa, la alergia a los alimentos afecta a más de 17 millones de personas. Tres millones y medio de los europeos que la padecen son menores de 25 años y el aumento más abrupto de las alergias alimentarias ocurre en los niños y la gente joven. En la Europa continental, las alergias alimentarias más frecuentes en los niños son al huevo, la leche y el cacahuete, mientras que en los adultos están causadas por la fruta fresca, el cacahuete, los frutos secos y las verduras⁽¹⁰⁾.

En España, aunque todavía no existen buenos estudios epidemiológicos debido a la dificultad de diagnóstico y variabilidad de manifestaciones, la prevalencia de la alergia alimentaria se estima que es del 7,4 %⁽¹¹⁾. Las alergias alimentarias más frecuentes son similares a las que encontramos en el resto de Europa. En el caso de los adultos, el 50 % de las reacciones alérgicas las causan frutas, frutos secos como la almendra, los cacahuetes o las nueces, y verduras, como el apio⁽¹²⁾. En niños mayores de 5 años se observa una incidencia similar a la de los adultos. Por el contrario, en niños menores de 5 años los alimentos más alérgicos son huevo, leche y pescado⁽³⁾.

En los últimos años se ha evidenciado que el grupo de los vegetales (frutas y verduras) es uno de los más implicados con las alergias. Así lo refleja el estudio de Alergológica 2015⁽¹³⁾ que explica como al ser el consumo de este grupo cada vez mayor, esto conlleva mayor capacidad de sensibilización⁽¹⁾ y, en consecuencia, mayor número de individuos afectados por reacciones alérgicas.

Prevención de la alergia alimentaria en personas susceptibles

La principal medida de prevención que debe tomar un paciente alérgico es evitar el alimento que contiene el alérgeno que le desencadena la reacción. La dieta de evitación supone vigilar constantemente los alimentos que se consumen, pero aun así no se evita que puedan producirse reacciones adversas accidentales, lo que provoca que los pacientes con estas patologías y su entorno (familiares, cuidadores, etc.) sientan una falta de control que influye negativamente en su calidad de vida. Por una parte, estas personas tardan más en hacer la compra y tiene menos opciones donde elegir. Por otra parte, la vida social implica a menudo el consumo de alimentos, por lo que los alérgicos reducen o dejan de participar en muchos acontecimientos sociales. Aunque se siga una dieta de evitación correcta, del 30 al 50 % de las personas alérgicas presentan reacciones accidentales. Esto evidencia la magnitud de este problema en términos de seguridad alimentaria⁽¹⁾.

Para las personas susceptibles resulta imprescindible disponer de una información clara, veraz y real de los alérgenos alimentarios que estén presentes en los productos que consumen, tanto en forma de ingrediente o potencialmente de forma no intencionada, las conocidas como contaminación cruzada o trazas. Por ello, en el ámbito internacional, los países han legislado una serie de normativas en función de las distintas incidencias de los alérgenos en las que se obliga a las empresas alimentarias a reflejar en el etiquetado de sus productos la información alérgica de ellos. Pese a toda la normativa existente que regula la gestión de los alérgenos y su etiquetado, se siguen produciendo alertas sanitarias relativas a la presencia de alérgenos y otras sustancias no declaradas. Así pues, resulta necesario realizar estudios que ayuden a esclarecer las causas de la situación actual y analizar cuáles podrían ser las

soluciones que subsanen estos problemas, ya que un etiquetado correcto de los alérgenos es la mejor herramienta para los consumidores para evitar posibles reacciones adversas. Por ello se plantea esta revisión cuyos objetivos son:

1. Realizar una búsqueda bibliográfica de la normativa europea en materia de alérgenos y compararla con la de otros países.
2. Analizar las causas por las que, a pesar de la normativa vigente, sigue habiendo alertas sanitarias de alérgenos no declarados y proponer posibles soluciones que traten de solventar estos problemas.

Métodos

En esta revisión se ha llevado a cabo una investigación documental desarrollada en cinco etapas:

1. Búsqueda bibliográfica y recopilación de documentos procedentes de diversas fuentes: Se llevó a cabo una revisión sistemática exploratoria utilizando las siguientes fuentes:
 - Fuentes con información sobre legislación alimentaria: Diario Oficial de la Unión Europea (DOUE) y Boletín Oficial del Estado (BOE).
 - Buscadores de documentos científicos: Google Scholar.
 - Bases de datos digitales: Pubmed, Elsevier y National Institutes of Health (NIH).
 - Páginas web de referencia en seguridad alimentaria: la AESAN (Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición) o la EFSA (Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria).
 - Informes de organismos internacionales como la OMS.
 - Páginas webs de asociaciones de pacientes alérgicos: la Asociación Española de Personas con Alergia a Alimentos y Látex (AEPNAA).

El periodo de búsqueda fue desde que existen registros hasta noviembre de 2022 y se emplearon como estrategia de búsqueda las palabras clave de la presente revisión. Se buscaron documentos en inglés y en español principalmente, examinándose también otros documentos en otras lenguas, como en alemán. Los resultados obtenidos fueron filtrados previamente por título, resumen y palabras clave.

2. Clasificación y organización de la información.

Con los documentos obtenidos, primero se realizó una exploración para tener una visión global tanto de la normativa que regula la gestión y el etiquetado de alérgenos como de la situación que viven los pacientes alérgicos y posteriormente se fueron analizando las causas por las cuales hay casos en los que sigue sin cumplirse la normativa.

3. Selección de los documentos.

Criterios de inclusión: información que procediera de fuentes fiables y disponibilidad de acceso al texto completo.

Se incluyeron estudios primarios y secundarios que analizaban la situación de la gestión y el etiquetado de los alérgenos en España y en el resto del mundo. Por las características de la revisión, no se considera aplicable la perspectiva de género. También se incluyeron resúmenes de congresos, tesis doctorales y otras revisiones de la literatura, de las que se consultaron las referencias que incluían y se aceptaron si cumplían los criterios de inclusión.

Criterios de exclusión: artículos duplicados, artículos sin relación con el objetivo, páginas web/portales pertenecientes a asociaciones de restauradores, de empresarios de industria alimentaria y de pacientes (diferentes a AEPNAA), foros de preguntas y blogs divulgativos. Estas fuentes no han sido incluidas ya que no cuentan con la rigurosidad y fiabilidad con la que cuentan las fuentes validadas que han sido empleadas.

4. Análisis de los documentos seleccionados

La extracción de información se realizó mediante lectura completa de los artículos seleccionados. El análisis y la interpretación de los resultados se realizó mediante la técnica de análisis del contenido.

5. Síntesis final y conclusiones.

Los principales hallazgos se sintetizaron en forma de revisión de la literatura, extrayendo las conclusiones pertinentes.

Resultados y discusión

El *Codex Alimentarius* es un conjunto de normas, directrices y códigos de prácticas aprobados por la Comisión del *Codex Alimentarius*, que fue establecida por la FAO y la OMS, con la finalidad de proteger la salud de los consumidores y promover prácticas leales en el comercio alimentario internacional. Según dicha Comisión, se define como “peligro” a un agente de naturaleza biológica, física o química, o a una condición del alimento con potencial para causar daño a la salud del consumidor⁽¹⁴⁾. Por lo tanto, los alérgenos son considerados como un peligro y necesitan eliminarse o reducirse a niveles aceptables para la producción de alimentos inocuos. La FDA ha identificado más de 160 alimentos que causan alergias alimentarias a los individuos sensibles⁽¹⁵⁾. Además, el Subcomité de Nomenclatura de Alérgenos de la OMS/IUIS recoge la existencia de 402 alérgenos alimentarios en su actualización de septiembre de 2022⁽¹⁶⁾. Ante tal cantidad de alérgenos, los órganos legislativos se basan en los avances científicos y conocimientos técnicos con el fin de determinar los alimentos o grupos de alimentos principales.

1. Legislación sanitaria en materia de alérgenos

Para poder analizar la legislación relativa al etiquetado de alérgenos es conveniente estudiar previamente la legislación en materia de seguridad alimentaria, pues regula el marco de referencia del desarrollo de la primera, cuyo cumplimiento se garantizará a través del control oficial⁽¹⁷⁾. En la Tabla 1 se reflejan los tres principales reglamentos europeos en materia de seguridad alimentaria⁽¹⁸⁻²⁰⁾ y se han resaltado los artículos que tienen mayor relación con esta cuestión.

Tabla 1. Reglamentos europeos en materia de seguridad alimentaria.

Norma jurídica	Texto normativo
Reglamento (CE) n.º 178/2002 del Parlamento Europeo y del Consejo de 28 de enero de 2002, por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria.	El artículo 14 establece que los alimentos que no sean seguros no se pueden comercializar, siendo este un principio de seguridad alimentaria que no se puede eludir. Por lo que es obligación de todos los operadores de la cadena alimentaria ofrecer alimentos seguros y que la información que proporcionen sobre ellos no ponga en riesgo la salud de los consumidores. Además, en este artículo, en el apartado 4, relativo a los requisitos para determinar si un alimento es nocivo para la salud, se tendrá en cuenta: “c) la sensibilidad particular de orden orgánico de una categoría específica de consumidores, cuando el alimento esté destinado a ella”.
Reglamento (CE) n.º 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo del 29 de abril de 2004, relativo a la higiene de los productos alimenticios.	En el artículo 5 se define el sistema de análisis de peligros y puntos de control crítico (APPCC) (a). En él se establece que los operadores de empresas alimentarias deberán crear, aplicar y mantener un procedimiento o procedimientos permanentes basados en los principios del APPCC para detectar cualquier peligro y evitarlo, eliminarlo o reducirlo a niveles aceptables.

Norma jurídica	Texto normativo
Reglamento (UE) 2021/382 de la Comisión de 3 de marzo de 2021 <i>por el que se modifican los anexos del Reglamento (CE) n.º 853/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la higiene de los productos alimenticios, en lo que respecta a la gestión de los alérgenos alimentarios, la redistribución de alimentos y la cultura de seguridad alimentaria.</i>	En esta norma se fijan los principios de la cultura de la seguridad alimentaria; se establece que todos los empleados de la cadena alimentaria tienen el compromiso de producir alimentos seguros, de conocer todos los peligros y de verificar que se llevan a cabo los controles adecuados. Además, dado que la contaminación de los productos alimenticios puede producirse tanto en la producción primaria como en las fases posteriores a dicha producción, este Reglamento obliga a que los equipos, medios de transporte o recipientes, utilizados en cualquier fase que atraviese el producto y que hayan estado en contacto con alguna de las sustancias o productos que causan alergias o intolerancias, mencionados en el anexo II del Reglamento (UE) n.º 1169/2011 (desarrollado a continuación), no se utilizarán en la producción de alimentos que no contengan dicha sustancia o producto, a menos que se hayan limpiado y se haya comprobado al menos la ausencia en ellos de cualquier resto visible de dicha sustancia o producto.

a. APPCC: Se trata de un sistema que identifica los riesgos (o peligros) específicos en materia de higiene que pueden afectar a los productos alimenticios y piensos en cada fase de su producción, distribución, venta etc, y define las medidas específicas para su control. Los Puntos de Control Crítico (PCC) son los procedimientos, pasos o puntos que se pueden controlar y en el que el peligro para la seguridad y salubridad de los productos puede ser prevenido, eliminado o reducido a niveles aceptables.

Normativa europea en materia de etiquetado de alérgenos

Inicialmente, en la Directiva 2000/13/CE⁽²¹⁾ del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de marzo de 2000, actualmente derogada, se establecían normas sobre etiquetado alimentario aplicables a todos los alimentos, sin embargo, no se mencionaba las sustancias o productos que causan alergias o intolerancias. Este aspecto fue introducido posteriormente en el Reglamento (UE) n.º 1169/2011⁽²²⁾ del Parlamento Europeo y del Consejo de 25 de octubre de 2011 *sobre la información alimentaria facilitada al consumidor*, que establece las normas de etiquetado aplicables a los alérgenos contenidos en los productos. Además nos asegura que toda la información relativa a los alimentos que consumimos se pueda comprender de forma sencilla y clara, a través de unas menciones obligatorias. La finalidad de esta norma es proteger la salud de los consumidores y garantizar su derecho a la información para así poder tomar decisiones consecuentes y responsables, permitiéndoles llevar una dieta de evitación correcta. En la Tabla 2 se recogen los 14 alérgenos de declaración obligatoria que figuran en el anexo II de dicho Reglamento.

Tabla 2. Listado de sustancias o productos que causan alergias o intolerancias perteneciente al Anexo II del Reglamento (UE) n° 1169/2011⁽²²⁾.



1. **Cereales** que contengan **gluten**, a saber: trigo, centeno, cebada, avena, espelta, kamut o sus variedades híbridas y productos derivados, salvo: a) jarabes de glucosa a base de trigo, incluida la dextrosa; b) maltodextrinas a base de trigo; c) jarabes de glucosa a base de cebada; d) cereales utilizados para hacer destilados alcohólicos, incluido el alcohol etílico de origen agrícola.
2. **Crustáceos** y productos a base de crustáceos
3. **Huevos** y productos a base de huevo.
4. **Pescado** y productos a base de pescado, salvo: a) gelatina de pescado utilizada como soporte de vitaminas o preparados de carotenoides; b) gelatina de pescado o ictiocola utilizada como clarificante en la cerveza y el vino.
5. **Cacahuetes** y productos a base de cacahuetes.
6. **Soja** y productos a base de soja, salvo: a) aceite y grasa de semilla de soja totalmente refinados; b) tocoferoles naturales mezclados (E306), d-alfa tocoferol natural, acetato de d-alfa tocoferol natural y succinato de d-alfa tocoferol natural derivados de la soja; c) fitosteroles y ésteres de fitosterol derivados de aceites vegetales de soja; d) ésteres de fitostanol derivados de fitosteroles de aceite de semilla de soja.
7. **Leche** y sus derivados (incluida la lactosa), salvo: a) lactosuero utilizado para hacer destilados alcohólicos, incluido el alcohol etílico de origen agrícola; b) lactitol.
8. **Frutos de cáscara**, es decir: almendras (*Amygdalus communis L.*), avellanas (*Corylus avellana*), nueces (*Juglans regia*), anacardos (*Anacardium occidentale*), pacanas [*Carya illinoensis (Wangenh.) K. Koch*], nueces de Brasil (*Bertholletia excelsa*), alfóncigos (*Pistacia vera*), nueces macadamia o nueces de Australia (*Macadamia ternifolia*) y productos derivados, salvo los frutos de cáscara utilizados para hacer destilados alcohólicos, incluido el alcohol etílico de origen agrícola.
9. Apio y productos derivados.
10. **Mostaza** y productos derivados.
11. Granos de sésamo y productos a base de granos de sésamo.
12. Dióxido de azufre y **sulfitos** en concentraciones superiores a 10 mg/kg o 10 mg/litro en términos de SO₂ total, para los productos listos para el consumo o reconstituidos conforme a las instrucciones del fabricante.
13. **Altramuces** y productos a base de altramuces.
14. **Moluscos** y productos a base de moluscos.

En la Tabla 3 aparecen los artículos relativos a la información facilitada al consumidor en materia de alérgenos y la referente a alimentos no envasados.

Tabla 3. Artículos del Reglamento (UE) n° 1169/2011⁽²²⁾ relativos a la información en materia de alérgenos y a los alimentos no envasados.

Artículo	Desarrollo
Artículo 9 apartado 1 letra c)	Establece la obligatoriedad de mencionar todo ingrediente o coadyuvante tecnológico que figure en el anexo II o derive de una sustancia o producto que figure en dicho anexo que cause alergias o intolerancias y se utilice en la fabricación o la elaboración de un alimento y siga estando presente en el producto acabado.
Artículo 13	Se fija que la información alimentaria obligatoria se indicará en un lugar destacado, de manera que sea fácilmente visible, claramente legible y, en su caso, indeleble.

Artículo	Desarrollo
Artículo 21	Dispone que la denominación de la sustancia o producto según figura en el anexo II se destacará mediante una composición tipográfica que la diferencie claramente del resto de la lista de ingredientes, por ejemplo, mediante el tipo de letra, el estilo o el color de fondo. Si no hay lista de ingredientes, la indicación de las menciones incluirá la palabra «contiene» seguida del nombre de la sustancia o el producto según figura en el anexo II. Además, establece que aquellos productos que se identifiquen a simple vista y en los que no haya cabida a la equívoca no es necesario identificar los alérgenos.
Artículo 36	Relativo a los requisitos aplicables a la información alimentaria voluntaria: <i>“no se inducirá a error al consumidor, no será ambigua ni confusa y se basará, según proceda, en los datos científicos pertinentes”.</i>
Artículo 44	Se establece que en el caso de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, o en el caso de los alimentos envasados en los lugares de venta a petición del comprador o envasados para su venta inmediata: será obligatoria la indicación de las menciones especificadas en el artículo 9, apartado 1, letra c). Además, dispone que los Estados miembros podrán establecer medidas nacionales que regulen los medios que pueden utilizarse para presentar las menciones o partes de las menciones referidas anteriormente y, en su caso, su forma de expresión y presentación.

Según el artículo 36⁽²²⁾, relativo a los requisitos aplicables a la información alimentaria voluntaria, una de las informaciones que se puede incluir es la posible presencia no intencionada en el alimento de sustancias o productos que causen alergias o intolerancias, también conocido como etiquetado precautorio de alérgenos, en adelante EPA. Este etiquetado tiene como objeto advertir al consumidor de una posible presencia no intencionada e inevitable de un alérgeno, por ejemplo, por una posible contaminación cruzada⁽²³⁾. Se utiliza de forma voluntaria por la industria alimentaria, sin estar regulados los requisitos necesarios para ello. En su apartado tercero establece que es la Comisión la que adoptará actos de ejecución sobre la aplicación de los mismos ante la posible presencia no intencionada en el alimento de sustancias o productos que causen alergias o intolerancias. En la actualidad aún no se han adoptado actos de ejecución en esta materia, lo que va a dar lugar a una falta de concreción que se explicará detalladamente más adelante (apartado 2).

El Estado Mayor de la Unión Europea está a favor del término EPA, si bien sugiere la necesidad de garantizar que no se realice ningún etiquetado de alérgenos por precaución sin una evaluación del riesgo en relación con la contaminación cruzada. Además, considera que sólo debe usarse cuando se hayan agotado todas las posibles medidas disponibles para eliminar la probabilidad de presencia de contaminación cruzada⁽²⁴⁾.

Toda normativa es dinámica y va incorporando modificaciones. De hecho, el Reglamento (UE) nº 1169/2011⁽²²⁾ prevé que la lista de alérgenos de declaración obligatoria se revise y pueda ampliarse según se vayan produciendo avances científicos. El Reglamento incorpora y previene la posibilidad de incluir modificaciones a lo ya especificado en sus artículos 21 y 51. En el apartado 2 del artículo 21 afirma que *“con el fin de garantizar una mejor información de los consumidores y tener en cuenta los últimos avances científicos y conocimientos técnicos, la Comisión reexaminará sistemáticamente y, si procede, actualizará la lista del anexo II”* mediante actos delegados. Por su parte, en el artículo 51, establece que se otorga a la Comisión poderes para adoptar actos delegados.

En los años que este Reglamento lleva publicado, se han integrado algunas novedades, como es el caso del Reglamento (UE) Nº 828/2014⁽²⁵⁾ *relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos*, en el que se fijan las condiciones para las declaraciones autorizadas mediante el establecimiento de valores límite para el gluten, que son 20 y 100 mg/kg y sus correspondientes declaraciones “sin gluten” y “muy bajo contenido en gluten” respectivamente.

Normativa española en materia de alérgenos

Dado que el Reglamento (UE) nº 1169/2011⁽²²⁾ no precisa los medios a través de los cuales se puede poner a disposición del consumidor la información de los alimentos sin envasar y dado que dispone en

su artículo 44 que “*los Estados miembros podrán establecer medidas nacionales que regulen los medios que pueden utilizarse*”, en España se aprobó el Real Decreto 126/2015⁽²⁶⁾. Esta norma tiene por objeto desarrollar cómo debe transmitirse la información alimentaria, dentro de la cual se encuentra la relativa a alérgenos.

Por otra parte, la Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición (AESAN), en una nota interpretativa, no vinculante⁽²³⁾, de fecha 29 de septiembre de 2021 concluye, con objeto de dar debido cumplimiento al principio fundamental de poner alimentos seguros en el mercado, tal como establece el Reglamento (CE) N° 178/2002⁽¹⁸⁾, en el marco del Reglamento (CE) N° 852/2004⁽¹⁹⁾, que la empresa debe llevar a cabo procedimientos permanentes basados en los principios del APPCC. En caso de que una empresa alimentaria en el marco de su autocontrol detecte la presencia de algún alérgeno, el EPA perdería su carácter voluntario y debería figurar en el etiquetado del producto que comercializa. Además, se considera que la manera en que se debe facilitar dicha información en ambos casos debe ser similar, puesto que tanto la presencia de un alérgeno, como ingrediente, como su posible presencia, inevitable, en un alimento suponen un riesgo para el consumidor afectado por alergias o intolerancias alimentarias. Es decir, los alérgenos se deben indicar de forma destacada tanto en la lista de ingredientes (o después de la palabra “contiene”) como en el EPA (“Puede contener alérgeno”). Además, deberá figurar en las proximidades de la lista de ingredientes (o de la palabra “contiene”) y con el mismo tamaño de letra, con objeto de que la información sobre alérgenos se presente agrupada y de forma clara al consumidor. Sin embargo, en tanto no dispongamos de una norma europea que regule la forma de indicar el EPA, se admite una flexibilidad en su indicación. Por último, se considera que en el caso de productos destinados al consumidor final pero comercializados en una fase anterior (entre operadores), les es de aplicación la forma de facilitar la información relativa a alérgenos (ingredientes y EPA) indicada anteriormente⁽²²⁾. De esta manera, trata de armonizarse este etiquetado precautorio de alérgeno, al menos, en el territorio nacional, en tanto que no se produzca un desarrollo normativo a nivel de la Unión Europea.

Comparativa con normativa extracomunitaria

Las normativas revisadas de los distintos países presentan muchas similitudes puesto que la evidencia científica en la que se basan es la misma. Así pues, la mayoría de los países plantean su lista de alérgenos a declarar según la normativa del *Codex Alimentarius*, CODEX STAN 1-1985⁽²⁷⁾. Esta lista de alérgenos incluye a los “8 grandes” que son: leche, huevo, pescado, crustáceos, trigo, soja, cacahuetes y frutos secos. Sin embargo, se observan excepciones en algunas normativas, las cuales atienden a las particularidades de cada país. La Figura 1 ofrece una visión global de los alérgenos regulados en distintos países. Como se observa, existen algunos países que incorporan otros alérgenos a los principales de declaración obligatoria comunes entre la mayoría de los países, como es el caso de Brasil⁽²⁸⁾ que incorpora el látex natural; Corea del Sur⁽²⁹⁾, que incluye el trigo sarraceno, la carne de vacuno, de pollo, de cerdo, el melocotón y el tomate, o Australia⁽³⁰⁾, que incorpora el trigo sarraceno, el propóleo y la jalea real.

También es común la presencia de similares inconsistencias, lagunas, confusiones e inconcreciones sobre algunas especificaciones, como es el caso de la presencia no intencionada de alérgenos, pues en la mayoría no se encuentra regulada. La Tabla 4. muestra los únicos países del mundo en los que el EPA se encuentra legislado⁽³²⁻³⁴⁾.

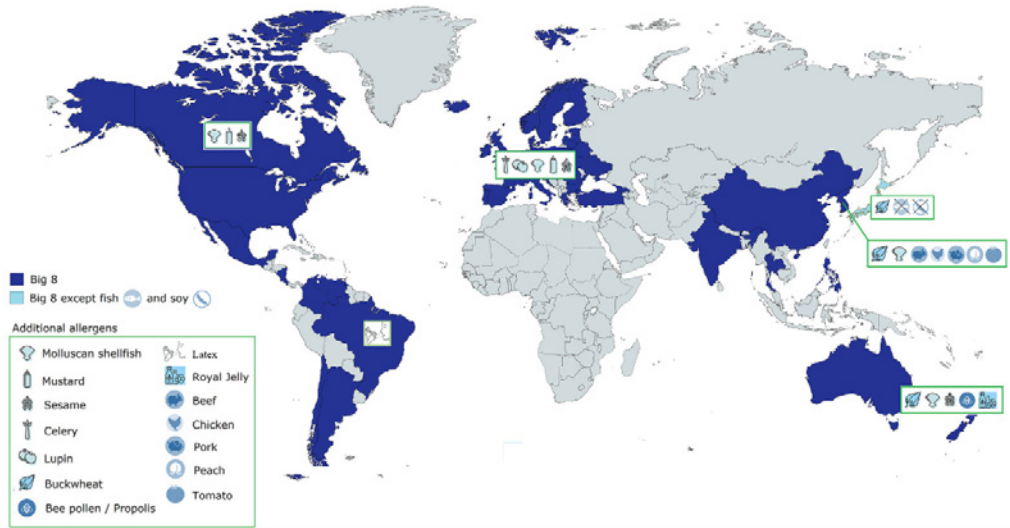


Figura 1. Alérgenos de declaración obligatoria en diversos países^[31].

Tabla 4. Países en los que sí se encuentra regulado el uso del EPA.

País	Desarrollo normativo
Argentina	En el Código Alimentario Argentino aparece la siguiente apreciación: “Cuando una sustancia alérgica no forme parte de los ingredientes del alimento, pero exista la posibilidad de contaminación accidental durante el proceso de elaboración, aun habiendo aplicado las BPM (Buenas Prácticas Manipulación), deberá constar en el rótulo la frase de advertencia”.
Suiza	En el año 2000, fue el primer país en utilizar un umbral para guiar el uso del EPA. El umbral para el gluten se estableció en 10 mg/100 g (100 ppm) y en 1 g/kg (1000 ppm) para otros alérgenos. Por lo demás, la legislación de Suiza es similar a la de la UE, con la siguiente consideración: si bien se permite el EPA, sólo se puede usar con respecto a la presencia de alérgenos resultantes de la contaminación cruzada cuando se ha demostrado que éste está presente por encima del nivel de umbral. Observación: El umbral anterior (1000 ppm) es demasiado alto además de insuficiente, dado que no se puede aplicar el mismo umbral para todos los alérgenos.
Sudáfrica	Su normativa establece que cuando exista riesgo de contaminación cruzada se etiquete como “no apto para personas con alergia a (alérgeno)”. Además, incluye que donde exista una política de control de alérgenos y se realicen pruebas de alérgenos regularmente, pero el riesgo de contaminación cruzada aún sea posible, entonces se etiquete con “puede contener (alérgeno)” y también puede estar etiquetado con “programa de control de alérgenos implementado”.
Japón	En 2002, fue el primer país en proporcionar una definición de una cantidad de alérgeno “traza” que requiere etiquetado y regular esto por ley, mediante el uso de ensayos de detección de alérgenos. No sólo se establecieron valores límites para los alérgenos alimenticios, sino que también se limitó el uso del EPA con el objetivo de proteger al consumidor alérgico. La normativa japonesa estipula que cualquier alimento que contenga una cantidad superior de alérgenos de 10 mg/kg debe aparecer en el etiquetado. Observación: Al igual que pasa con la normativa suiza, resulta insuficiente aplicar la misma dosis de referencia a todos los alérgenos.

Alertas sanitarias de alérgenos no declarados: causas y propuestas de actuación

Los alérgenos se llevan regulando en la Unión Europea desde el año 2000, pero la realidad es que en la producción de alimentos no se consigue evitar toda presencia no intencionada de éstos. Si bien es cierto que cada vez más empresas alimentarias detectan alérgenos no declarados en sus autocontroles, el objetivo que debe perseguirse es que no haya más alertas, pues esto supondría que las empresas han sido capaces de gestionar adecuadamente el peligro y de adoptar unas medidas de control de éste antes de comercializar el alimento. De no ser así, se seguirán poniendo a disposición del consumidor productos inseguros para las personas susceptibles. En España, esta situación, pese a la normativa existente, aún sigue produciéndose tanto en la industria alimentaria como en el sector de la restauración colectiva, por incumplimiento del etiquetado, dando lugar a las alertas alimentarias. Es más, existen evidencias de que la mayoría de los incidentes de alergia alimentaria tienen su origen en alimentos no envasados⁽²⁶⁾.

La Red de Alerta Alimentaria de la AESAN dispone de una subsección específica donde se encuentran las alertas por presencia de determinados ingredientes u otras sustancias o productos no indicados en el etiquetado. Se incluyen tres tipos de sustancias: alérgenos, sustancias que producen intolerancias y gluten⁽³⁵⁾. Para conocer el número de alertas cuenta con el SCIRI, que es un sistema de alerta rápida en forma de red a nivel nacional para la notificación de un riesgo directo o indirecto para la salud humana derivado de productos alimenticios y los materiales en contacto con los mismos⁽³⁶⁾.

La memoria de actuaciones del SCIRI muestra que a lo largo del año 2021 se realizaron 58 notificaciones por defecto de etiquetado, observándose que los ingredientes lácteos son los más notificados, seguidos de los sulfitos. Analizando las notificaciones de los últimos 5 años, la tendencia general manifiesta un aumento sostenido año a año⁽³⁶⁾. Esto significa que cada vez se detectan más alérgenos no declarados, ya sea por parte de las empresas en sus autocontroles, como por parte de los controles oficiales, los cuales reportan la mayoría de los casos. Sin embargo, es evidente que sigue habiendo en el presente alertas por alérgenos no etiquetados.

Responsabilidad de la industria alimentaria

Para permitir a los consumidores tomar decisiones informadas sobre los alimentos que pueden consumir, es responsabilidad tanto de los fabricantes de alimentos envasados, como de los establecimientos y proveedores de servicios de alimentos, establecer una gestión de los alérgenos mediante unas medidas que aseguren que se evita la contaminación cruzada desde la recepción de la materia prima hasta la obtención del producto final. Los operadores alimentarios están obligados, en base a la implantación de procedimientos basados en el APPCC, a establecer en cada uno de los puntos críticos de control que ellos consideren, medidas de vigilancia tales como analíticas para detectar cualquier fallo en su sistema antes de que el peligro llegue al producto final. Cabe señalar que los sistemas de gestión de alérgenos deben adaptarse individualmente a los requerimientos de cada empresa^(30,37). La Figura 2 representa un esquema básico del manejo de los alérgenos en una empresa de fabricación de productos alimentarios envasados.

La principal causa por la que se siguen produciendo estos incidentes radica en la propia estructura de la cadena alimentaria. Hasta que se obtiene un producto final, éste atraviesa una serie de etapas que van desde la propia recolección de la materia prima hasta la elaboración y procesado del alimento, pasando por el transporte y almacenamiento. En las empresas se suelen elaborar una gran variedad de productos, en los que intervienen muchos ingredientes y procesos de elaboración. Si no se ponen los medios adecuados, esto podría dar lugar a un posible riesgo de contaminación cruzada y una mayor dificultad para identificar los alérgenos. Por lo tanto, un sistema eficaz de gestión de alérgenos debe tener en cuenta todas las operaciones, desde el abastecimiento de materias primas hasta la fabricación y el envasado del producto terminado. Asimismo, existe un gran número de empresas cuyo producto final se elabora con otros productos intermedios que adquieren de otra empresa, por lo que resulta fundamental una buena transmisión de la información relativa a alérgenos entre las distintas empresas.

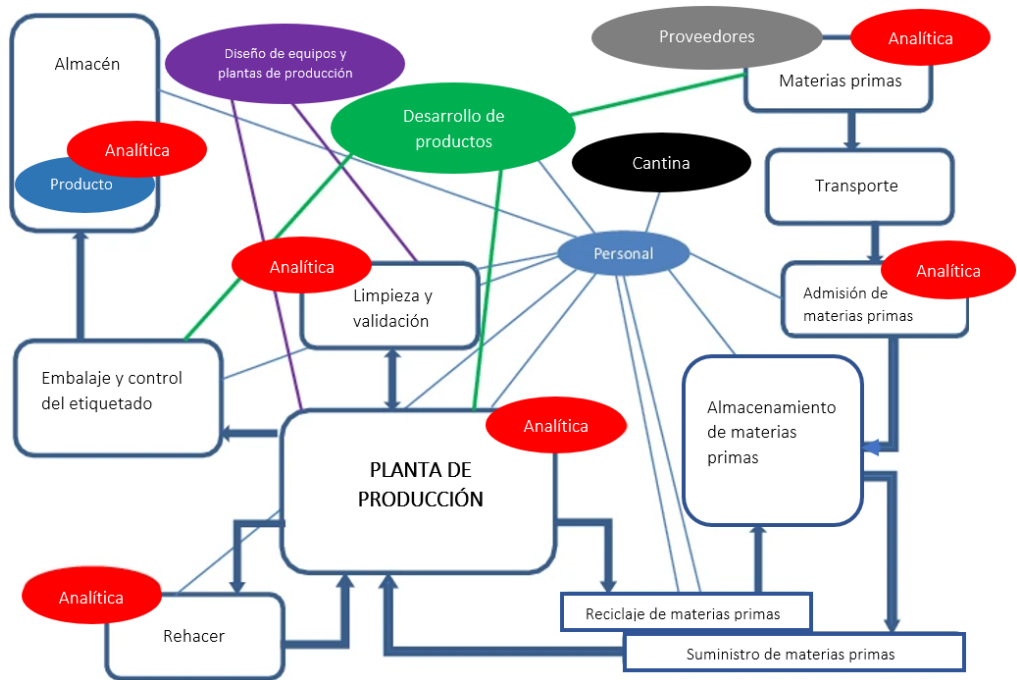


Figura 2. Representación esquemática básica del manejo de alérgenos. El diagrama de flujo utiliza los cuadros para representar el proceso de producción desde la materia prima hasta el producto final. Las burbujas elípticas contienen otros elementos que deben tenerse en cuenta para el manejo funcional de los alérgenos.

En septiembre de 2020, la Comisión del *Codex Alimentarius* elaboró un código de prácticas sobre la gestión de los alérgenos alimentarios para los operadores de empresa alimentaria, el CXC 80-2020⁽³⁸⁾, que incluía recomendaciones sobre la reducción de los alérgenos alimentarios mediante un enfoque armonizado en la cadena alimentaria, además de introducir en su norma CXC 1-1969⁽¹⁴⁾ el principio de la cultura de seguridad alimentaria, la cual fomenta la seguridad alimentaria mediante el aumento de la sensibilización y la mejora del comportamiento de los trabajadores de los establecimientos alimentarios. Fruto de estas consideraciones se elaboraría un año después el Reglamento (UE) 2021/382⁽²⁰⁾ anteriormente comentado. Si bien es cierto que las empresas más grandes son más propensas a utilizar prácticas y procedimientos diseñados para reducir el potencial de contacto cruzado, el riesgo de contaminación cruzada aparece prácticamente en cualquier empresa de la cadena alimentaria⁽³⁹⁾.

Para poder hacer una buena gestión del riesgo es necesario que todo el personal tenga un conocimiento general sobre los alérgenos, sepa identificarlos y conozca las posibles consecuencias para la salud cuando están presentes tanto en forma de ingredientes como su presencia no intencionada o no declarada en los productos. En la Figura 3 aparecen los principales puntos que no deberían faltar en los programas de formación cuyo objetivo final es evitar o reducir a mínimos el contacto cruzado con alérgenos⁽³⁸⁾.

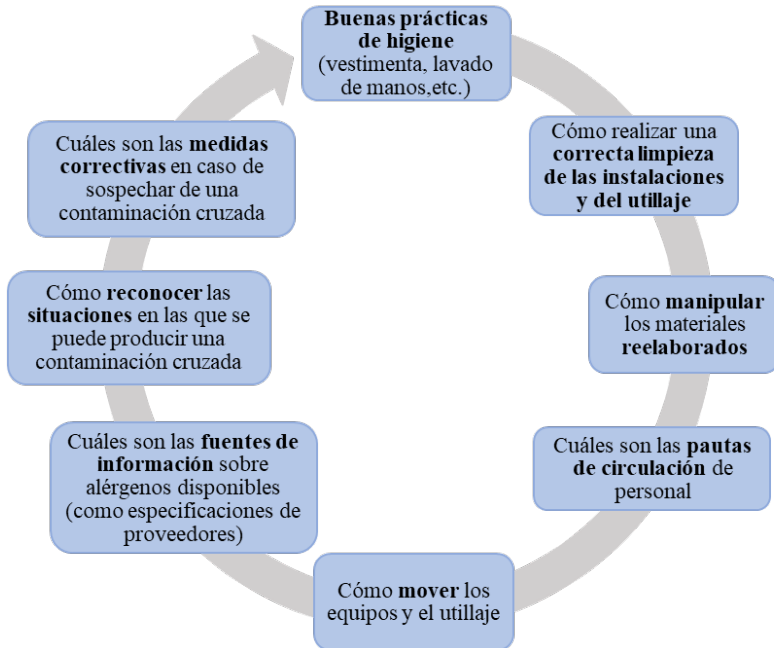


Figura 3. Principales puntos que debe tener la formación del personal en materia de alérgenos. Elaboración propia.

2. Lagunas en la normativa sanitaria en materia de alérgenos: falta de concreción y confusión en el ámbito del EPA

El concepto del EPA pudo originarse en la década de 1980 en un intento de la industria alimentaria tanto para comunicar como para gestionar el riesgo⁽⁴⁰⁾. Entre las frases de advertencia más empleadas se encuentran “puede contener alérgeno”, “puede contener trazas de alérgeno” o “elaborado en una fábrica que utiliza...”. Estas frases son asociadas por los consumidores alérgicos a diferentes grados de riesgo, sin haber en realidad ninguna diferencia en el riesgo de contaminación entre las diferentes expresiones^(41,42). Aunque se haga uso del mismo, existe evidencia de que muchos consumidores alérgicos tienen reacciones alérgicas tras consumir productos con dicho etiquetado⁽⁴³⁾, por lo que cuando se hace un uso inadecuado de esta terminología, no se logra alcanzar el objetivo de proteger a los consumidores vulnerables.

Ante la ausencia de aprobación de los actos de ejecución de la Comisión (36.3 del Reglamento 1169/2011⁽²²⁾), es muy evidente la falta de concreción que existe respecto a la información voluntaria alimentaria proporcionada al consumidor, en referencia al EPA, dando lugar a dos escenarios opuestos^(23,33,43,44) (ver Tabla 5).

Tabla 5. Escenarios opuestos en relación con el uso del EPA por parte de la industria alimentaria.

Situación	Descripción de la situación	Consecuencias
No empleo del EPA cuando realmente existen trazas.	La interpretación del concepto de “información voluntaria” establecida en el artículo 36, se ha entendido en algunos casos como la voluntariedad de poder informar o no, derivando en la instauración de la idea- no sólo en la población en general sino en la pequeña y mediana industria-, de que “las trazas no son de obligada declaración”, en contraposición del criterio de la AESAN anteriormente mencionado, del carácter obligatorio de las mismas cuando éstas siguen presentes en el alimento.	Muchas personas piensan que, si un EPA no aparece en un producto, implica que su consumo es seguro, cuando en realidad esto no es verdad, pues puede no aparecer porque ni siquiera se ha planteado que puedan existir contaminaciones cruzadas. Es decir, los consumidores alérgicos tienen reacciones alérgicas tras consumir productos sin dicho etiquetado, por lo que no logra alcanzar su objetivo de proteger a los consumidores vulnerables.
Uso del EPA de manera masiva y generalizada, aun no habiendo trazas en el alimento.	Según el Reglamento 852/2004, existe la obligatoriedad de intentar prevenir la contaminación cruzada mediante procedimientos técnicos adecuados. Si no existe garantía de que tales procedimientos son eficaces, en esa situación, el EPA debería utilizarse. Si se hace un uso injustificado, intentando eludir la responsabilidad de establecer un APPCC, encontramos el EPA en una amplia gama de productos envasados, en un intento de los fabricantes por minimizar el riesgo para los clientes y el impacto negativo en las empresas que podría resultar de la exposición a trazas de alimentos alérgicos.	Muchos productos alimenticios con declaraciones EPA no contienen residuos de alérgenos detectables y probablemente sean seguros para los consumidores alérgicos, por lo que, el uso generalizado de éste, causa una considerable confusión y ansiedad en las personas con alergias, y no es de extrañar que los consumidores pasen por alto las advertencias sobre alergias.

Cabe destacar que existe evidencia de que no solo existe confusión en el consumidor, sino también en el profesional sanitario, el cual, una vez abordados los vacíos y confusiones que hay acerca de la uniformidad del EPA en la legislación, podría brindar y transmitir un asesoramiento adecuado al consumidor alérgico⁽⁴⁵⁾.

Para que el EPA tenga credibilidad, en tanto que no se desarrolle una metodología que permita realizar una evaluación cuantitativa del riesgo, es decir, conocer con certeza la cantidad real que existe de contaminación en el alimento para así poder etiquetar de acuerdo con esta cantidad, sería necesario hacer uso de una única frase de advertencia⁽⁴²⁾. El mensaje central para la industria es que debe haber una indicación clara en un producto alimenticio de que se ha llevado a cabo una evaluación de riesgos cuantitativa para informar la inclusión de un EPA en un producto⁽⁴⁴⁾.

De los 14 alérgenos de declaración obligatoria solo se han establecido valores límite para dos: el gluten⁽²⁵⁾ y los sulfitos⁽²²⁾ no existiendo datos para el resto. Un aspecto importante a considerar es que obtener datos en humanos presenta limitaciones éticas y prácticas, lo que disminuye la cantidad de datos que se pueden obtener. La dosis real de alérgeno a la que reaccionan las personas varía con una gran cantidad de factores poco conocidos, incluida la naturaleza del producto en el que está contenido el alérgeno y una variedad de factores específicos del individuo. Además, las personas más sensibles a menudo quedan excluidas de los estudios debido a problemas de seguridad⁽³³⁾. A pesar de todo, cada vez se cuenta con más datos cuantitativos, así como con nuevas tecnologías que se pueden aplicar para evaluar el riesgo de la presencia de alérgenos no deseados.

Un ejemplo de cómo podrían establecerse los valores límite para los alérgenos es el sistema propuesto por el Panel de Expertos Científicos del Estudio VITAL, el cual propone dosis de referencia para la mayoría de los alérgenos regulados a nivel europeo y cuenta con la aprobación de la FAO y la OMS, pues confirman la validez del enfoque dado por este sistema⁽⁴⁶⁾.

Según este modelo, en función de la calidad de los datos, se podría proteger del 95 al 99 % de las personas con alergias alimentarias. Su objetivo es establecer la dosis mínima provocadora de una reacción alérgica (ED), es decir, la dosis de proteína alergénica que presumiblemente provoque una respuesta clínica en un porcentaje dado de la población alérgica. Pero hay que tener claro que no identifica la dosis por debajo de la cual ningún individuo alérgico reaccionaría⁽⁴¹⁾. El panel de expertos publicó en 2019 su última actualización, VITAL 3.0⁽⁴⁷⁾, cuyos resultados son los que aparecen en la Tabla 6, si bien hay que atender al hecho de que esta propuesta no está contemplada en la normativa actual, pues la misma exige la obligación de que en el proceso de producción se asegure la ausencia total de alérgenos.

Tabla 6. Dosis de referencia propuestas para los alérgenos estudiados. Elaboración propia a partir de la información extraída de la última actualización del sistema VITAL^(41,47).

Alérgeno	Nº individuos	Dosis (mg proteína) ED ₀₁	Dosis (mg proteína) ED ₀₅	Tamaño de la porción (250 g): Nivel de acción (ppm) a partir de ED ₀₁
Huevo	431	0,2	2,3	0,8
Avellana	411	0,1	3,5	0,4
Altramuz	25	2,6	15,3	10,4
Leche	450	0,2	2,4	0,8
Mostaza	33	0,05	0,4	0,2
Cacahuete	1306	0,2	2,1	0,8
Sésamo	40	0,1	2,7	0,4
Camarón	75	25	280	100
Soja	87	0,5	10	2
Trigo	99	0,7	6,1	2,8
Anacardo	245	0,05	0,8	0,2
Apio	82	0,05	1,3	0,2
Pescado	82	1,3	12,1	5,2
Nuez	74	0,03	0,8	0,12

NOTA: Los valores de la ED se han establecido a 2 niveles: ED₀₁ y ED₀₅, que corresponden con las dosis a las que solo el 1 y el 5 %, respectivamente, de la población sensible reaccionarían con síntomas objetivos, ofreciendo entre ambos la ED₀₁ un mejor nivel de protección para la población en riesgo.

Conclusión

En el análisis de la normativa considerada en este trabajo se constata, por un lado, la posible necesidad de poder mejorar los programas de formación del personal manipulador que podrían permitir una buena gestión de los alérgenos. Para ello, es necesario poder potenciar la cultura de la seguridad alimentaria con los trabajadores mediante el establecimiento de unas buenas prácticas de higiene que garanticen la ausencia de sustancias que causan alergias o intolerancias de manera no intencionada.

Por otro lado, se evidencia la posibilidad de realizar actos de ejecución que regulen el EPA y puedan establecer los requisitos necesarios para su uso que, con ayuda del control oficial, podría evitar que algunas empresas declaren trazas de forma generalizada al objeto de no tener implantado los procedimientos basados en el APPCC conforme al Reglamento (CE) nº 852/2004 relacionados con la ausencia de alérgenos. De esta manera, se podría mejorar la implantación de estos procedimientos dentro de las empresas alimentarias con la finalidad de garantizar alimentos con ausencia total de alérgenos. Además, se podrían evitar prácticas no leales y etiquetados inadecuados al amparo de un uso incorrecto del “etiquetado voluntario” establecido en el Reglamento (UE) nº 1169/2011.

Bibliografía

1. Agache I, Lebrero E, Álvarez-Perea A et al. El libro de las enfermedades alérgicas. 2ª ed. Bilbao: Fundación BBVA; 2021.
2. Rosas Morales MR. Alergia e intolerancia alimentaria. Clasificación, sintomatología, prevención y tratamiento. *Offarm*. 2006;25(7):52-59.
3. Ruiz Sánchez J, Palma Milla S, Pelegrina Cortés B et al. A global vision of adverse reactions to foods: food allergy and food intolerance. *Nutr Hosp*. 2018; 35(spe4):102-108. DOI: 10.20960/nh.2134
4. de Martinis M, Sirufo MM, Suppa M et al. New Perspectives in Food Allergy. *Int. J. Mol. Sci*. 2020; 21(4):1474-1495. DOI: 10.3390/ijms21041474
5. Sicherer SH, Sampson HA. Food allergy: A review and update on epidemiology, pathogenesis, diagnosis, prevention, and management. *J Allergy Clin Immunol*. 2018;141(1):41-58. DOI: 10.1016/j.jaci.2017.11.003
6. Peters RL, Mavoa S, Koplin JJ. An Overview of Environmental Risk Factors for Food Allergy. *Int. J. Environ. Res. Public Health*. 2022;19(2):722-734. DOI: 10.3390/ijerph19020722
7. Zhang X, Lu C, Li Y et al. Early-life exposure to air pollution associated with food allergy in children: Implications for 'one allergy' concept. *Environ Res*. 2023;216(Pt 3):114713. DOI: 10.1016/j.envres.2022.114713
8. Gargano D, Appanna R, Santonicola A et al. Food Allergy and Intolerance: A Narrative Review on Nutritional Concerns. *Nutrients*. 2021;13(5):1638-1673. DOI: 10.3390/nu13051638
9. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Informe del Comité Científico de la AESAN sobre Alergias Alimentarias. *Revista del comité científico*. 2007;5:19-76.
10. Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica. Declaración Pública sobre la Alergia a los Alimentos y la Anafilaxia. Campaña 2012/2013 sobre Alergia a los Alimentos y Anafilaxia; 2013.
11. Echevarría Zudaire LÁ. Novedades en diagnóstico y prevención de la alergia alimentaria. En: AEPap (ed.). Congreso de Actualización Pediatría 2019. Madrid; Lúa Ediciones 3.0; 2019. p. 233-247.
12. Comisión Institucional de la AESAN. Programa 5. Alérgenos y sustancias que causan intolerancias. Plan Nacional de Control Oficial de La Cadena Alimentaria 2021-2025: 2022.
13. De la Hoz B. Alergia a los Alimentos. En Ojeda P, Ibáñez M, Olaguibel J et al. *Alergológica 2015: Factores epidemiológicos, clínicos y socioeconómicos de las enfermedades alérgicas en España en 2015*. Healthcare DGdC; 2015. p. 206-229.
14. Comisión del Codex Alimentarius/FAO/OMS. Principios generales de higiene de los alimentos. CXC 1-1969; 1969.
15. U.S. Food and Drug Administration. Alergias a alimentos: lo que necesitas saber. Food Facts; 2021. Disponible en: <https://www.fda.gov/media/147329/download>
16. WHO/IUIS Allergen Nomenclature Sub-Committee. Allergen Search Results. Retrieved 9 October 2022. Disponible en: <http://allergen.org/>
17. REGLAMENTO (UE) 2017/625 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 15 de marzo de 2017 relativo a los controles y otras actividades oficiales realizados para garantizar la aplicación de la legislación sobre alimentos y piensos, y de las normas sobre salud y bienestar de los animales, sanidad vegetal y productos fitosanitarios, y por el que se modifican los Reglamentos (CE) n.º 999/2001, (CE) n.º 396/2005, (CE) n.º 1069/2009, (CE) n.º 1107/2009, (UE) n.º 1151/2012, (UE) n.º 652/2014, (UE) 2016/429 y (UE) 2016/2031 del Parlamento Europeo y del Consejo, los Reglamentos (CE) n.º 1/2005 y (CE) n.º 1099/2009 del Consejo, y las Directivas 98/58/CE, 1999/74/CE, 2007/43/CE, 2008/119/CE y 2008/120/CE del Consejo, y por el que se derogan los Reglamentos (CE) n.º 854/2004 y (CE) n.º 882/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 89/608/CEE, 89/662/CEE, 90/425/CEE, 91/496/CEE, 96/23/

CE, 96/93/CE y 97/78/CE del Consejo y la Decisión 92/438/CEE del Consejo (Reglamento sobre controles oficiales). DOCE, n° 95, (7 de abril de 2017). pp: 1-142.

18. REGLAMENTO (CE) No178/2002 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 28 de enero de 2002 *por el que se establecen los principios y los requisitos generales de la legislación alimentaria, se crea la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria y se fijan procedimientos relativos a la seguridad alimentaria*. DOCE, n° 31, (1 de febrero de 2002). pp: 1-24.

19. REGLAMENTO (CE) No852/2004 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 29 de abril de 2004 *relativo a la higiene de los productos alimenticios*. DOUE, n° 139, (30 de abril de 2004). pp: 1-54.

20. REGLAMENTO (UE) 2021/382 DE LA COMISIÓN de 3 de marzo de 2021 *por el que se modifican los anexos del Reglamento (CE) No 852/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, relativo a la higiene de los productos alimenticios, en lo que respecta a la gestión de los alérgenos alimentarios, la redistribución de alimentos y la cultura de seguridad alimentaria*. DOUE n° 74, (4 de marzo de 2021). pp: 3-6.

21. Directiva 2000/13 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de marzo de 2000, relativa a la aproximación de las legislaciones de los Estados miembros en materia de etiquetado, presentación y publicidad de los productos alimenticios. DOCE, n° 109, (6 de mayo de 2000). pp: 29-42.

22. REGLAMENTO (UE) No 1169/2011 DEL PARLAMENTO EUROPEO Y DEL CONSEJO de 25 de octubre de 2011 *sobre la información alimentaria facilitada al consumidor y por el que se modifican los Reglamentos (CE) no1924/2006 y (CE) no1925/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, y por el que se derogan la Directiva 87/250/CEE de la Comisión, la Directiva 90/496/CEE del Consejo, la Directiva 1999/10/CE de la Comisión, la Directiva 2000/13/CE del Parlamento Europeo y del Consejo, las Directivas 2002/67/CE, y 2008/5/CE de la Comisión, y el Reglamento (CE) no608/2004 de la Comisión*. DOUE núm. 304, de 22 de noviembre de 2011. pp 18-63.

23. Comisión Institucional de la AESAN. (2021, 29 de septiembre). Etiquetado Precautorio de Alérgenos [Nota interpretativa]. https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/seguridad_alimentaria/gestion_riesgos/ Etiquetado_Precatorio_alergenos.pdf

24. Comisión del Codex Alimentarius/FAO/OMS. Anteproyecto de orientaciones sobre el etiquetado precautorio de alérgenos. Comentarios en respuesta a la carta circular CL2021/21/OCS-FL. Comité del codex sobre etiquetado de los alimentos. 46.ª reunión Virtual; 27 septiembre – 1 de octubre y 7 de octubre de 2021.

25. REGLAMENTO DE EJECUCIÓN (UE) No 828/2014 DE LA COMISIÓN de 30 de julio de 2014 *relativo a los requisitos para la transmisión de información a los consumidores sobre la ausencia o la presencia reducida de gluten en los alimentos*. OJL 228, de 31 de julio de 2014. pp 5–8.

26. Ministerio de la Presidencia. Real Decreto 126/2015, de 27 de febrero, *por el que se aprueba la norma general relativa a la información alimentaria de los alimentos que se presenten sin envasar para la venta al consumidor final y a las colectividades, de los envasados en los lugares de venta a petición del comprador, y de los envasados por los titulares del comercio al por menor*. BOE, n° 54, (04-03-2015).

27. Comisión del Codex Alimentarius/FAO/OMS. Norma general para el etiquetado de los alimentos preenvasados. CXS 1-1985; 1985.

28. Ministerio de Salud Presidencia de la Nación Argentina. Directrices para el rotulado de alérgenos y sustancias capaces de producir reacciones adversas en individuos susceptibles de productos alimenticios envasados programa federal de control de alimentos. Programa Federal de Control de Alimentos; 2017. Acta n° 118.

29. University of Nebraska–Lincoln. Food Allergens - International Regulatory Chart | FARRP | Nebraska. Retrieved 12 October 2022. Disponible en: <https://farrp.unl.edu/IRChart>

30. Roche I, Vale SL, Hornung CJ et al. An International First: Stakeholder Consensus Statement for Food Allergen Management in Packaged Foods and Food Service for Australia and New Zealand. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2022;10(8):2056-2065. DOI: 10.1016/j.jaip.2022.03.018

31. Fiocchi A, Rizzo D, DunnGalvin A et al. Food labeling issues for severe food allergic patients. *World Allergy Organ J.* 2021;14(10):100598. DOI: 10.1016/j.waojou.2021.100598
32. Normas para la rotulación y publicidad de los alimentos. Resolución Conjunta SPRyRS 149/2005 y SAGPyA 683/2005, Capítulo V del Código alimentario argentino. Disponible en: https://alimentosargentinos.magyp.gov.ar/HomeAlimentos/Marco_Regulatorio/ultimas%20modificaciones/Capitulo_V.pdf
33. Allen KJ, Turner PJ, Pawankar R et al. Precautionary labelling of foods for allergen content: are we ready for a global framework? *The World Allergy Organ J.* 2014; 7(1):10. DOI: 10.1186/1939-4551-7-10
34. Department of Health of Republic of South Africa. Guidelines relating to labelling and advertising of foodstuffs (R.146 OF 1 MARCH 2010); 2011.
35. Aesan - Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Ministerio de Consumo. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/web/home/aecosan_inicio.htm
36. Agencia Española de Seguridad Alimentaria y Nutrición. Memoria del Sistema Coordinado de Intercambio Rápido de Información (SCIRI). 2021. Disponible en: https://www.aesan.gob.es/AECOSAN/docs/documentos/alertas/sciri/MEMORIA_SCIRI_2021.pdf
37. Röder M, Weber W. Allergenmanagement in der Lebensmittelindustrie. *Bundesgesundheitsblatt - Gesundheitsforschung – Gesundheitsschutz.* 2016; 59:900–907. DOI: 10.1007/s00103-016-2367-y
38. Comisión del Codex Alimentarius/FAO/OMS. Código de prácticas sobre la gestión de los alérgenos alimentarios por parte de los operadores de empresas de alimentos. CXC 80-2020; 2020.
39. Jackson LS, Al-Taher FM, Moorman M et al. Cleaning and Other Control and Validation Strategies To Prevent Allergen Cross-Contact in Food-Processing Operations. *J Food Prot.* 2008;71(2):445–458. DOI: 10.4315/0362-028x-71.2.445
40. Food and Agriculture Organization of the United Nations World Health Organization. Risk assessment of food allergens part 2: review and establish threshold levels in foods for the priority allergens. Roma; 2022.
41. Allen KJ, Remington BC, Baumert JL et al. Allergen reference doses for precautionary labeling (VITAL 2.0): Clinical implications. *J Allergy Clin Immunol.* 2014;133(1):156–164. DOI: 10.1016/j.jaci.2013.06.042
42. Holleman BC, van Os-Medendorp H, van den Bergh H et al. Poor understanding of allergen labelling by allergic and non-allergic consumers. *Clin Exp Allergy.* 2021;51(10):1374–1382. DOI: 10.1111/cea.13975
43. Allen KJ, Taylor SL. The Consequences of Precautionary Allergen Labeling: Safe Haven or Unjustifiable Burden? *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018; 6(2):400–407. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.12.025
44. DunnGalvin A, Roberts G, Schnadt S et al. Evidence-based approaches to the application of precautionary allergen labelling: Report from two iFAAM workshops. *Clin Exp Allergy.* 2019; 49(9):1191–1200. DOI: 10.1111/cea.13464
45. Zurzolo GA, de Courten M, Koplin J, Mathai ML & Allen KJ. Is advising food allergic patients to avoid food with precautionary allergen labelling out of date? *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2016;16(3):272–277. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000262
46. Ad hoc Joint FAO/WHO Expert Consultation on Risk Assessment of Food Allergens Part 2: Review and establish threshold levels in foods of the priority allergens. Disponible en: <http://www.fao.org/3/ca7121en/ca7121en.pdf>
47. Allergen Bureau. Summary of the 2019 VITAL Scientific Expert Panel Recommendations Informing the food industry. Disponible en: https://vital.allergenbureau.net/wp-content/uploads/2021/03/VSEP-2019-Summary-Recommendations_FINAL_Sept2019.pdf