

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

Ars Pharmaceutica

Vol. 65(1) · Enero-marzo 2024



E-ISSN 2340-9894

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

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

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

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

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

Contacto de la Redacción

Editorial Office Contact Info

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

Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Publica

Publisher

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

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

Equipo Editorial

Directores Honoríficos:

Dr. Jesús Cabo Torres. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Dra. María José Faus Dáder, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Dr. Fernando Martínez-Martínez, Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada, España

Director

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

Editora

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

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

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

Estudios clínicos

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

Farmacia Clínica

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

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

- 6-12 ALBA MARÍA FERNÁNDEZ-VARELA, MÓNICA GRANERO-LÓPEZ, ALEJANDRO RODRÍGUEZ-RODRÍGUEZ, ISAURA RODRÍGUEZ-PENÍN
Vacunas frente a la COVID-19: perfil de seguridad tras un año de seguimiento
COVID-19 vaccines: safety profile after one year of follow-up
- 13-19 CARLOS FUENTES-SENISE, FRANCISCO JAVIER FERREIRA ALFAYA, MARIA ELENA SENISE-GÓMEZ, YASMIN CURA
Patient participation in research projects in Community Pharmacies: An exploratory study
Estudio exploratorio de la participación en proyectos de investigación en Farmacias Comunitarias
- 20-35 RUBÉN PALOMO-LLINARES, JULIA SÁNCHEZ-TORMO, CARMINA WANDEN-BERGHE, JAVIER SANZ-VALERO
Trends and seasonality of information searches, carried out through Google, on metabolic syndrome and occupational health: infodemiological study
Tendencias y estacionalidad de las búsquedas de información, realizadas a través de Google, sobre síndrome metabólico y salud laboral: estudio infodemiológico
- 36-44 DIANA DANIELA DÍAZ-BASURTO, NORMA ANGELICA NOGUEZ-MÉNDEZ, SUSANA AURORA MACÍN-CABRERA, ALEJANDRO RUBIO-MARTÍNEZ, LUIS ALFONSO MORENO-ROCHA
Evaluación preclínica de la actividad antiinflamatoria de un gel con aceite de árbol de té
Preclinical evaluation of the anti-inflammatory activity of a gel with tea tree oil
- 45-55 ALI NASER NAYEF, ALAA FRAK HUSSAIN, DAKHIL NASSIR TAHA
Neocuproine-Based Sensitive Flow Injection Method for Mefenamic Acid Determination in Aqueous Solutions and Pharmaceutical Formulations
Método de inyección de flujo sensible a base de neocuproina para la determinación de ácido mefenámico en soluciones acuosas y formulaciones farmacéuticas

- 56-72 ELISABET ESQUIVEL-PRADOS, HERMES H. RODRIGUEZ-BATTIKH, JOSÉ P. GARCÍA-CORPAS
Identificación de factores determinantes de falta de adherencia a los antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión sistemática
Identification of factors determining non-adherence to oral antidiabetics in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review
- 73-83 MARTA PORRAS-NAVARRO, GERMAN MADRIGAL-REDONDO, TANIA ARIAS-ALTAMIRANO, AUDRY ESCUDERO-CORREA
Potential ethnobotanical relevance of *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D`Arcy (Solanaceae): A review
Potencial relevancia etnobotánica de Lycianthes sanctaeclarae (Greenm.) D`Arcy (Solanaceae): Una revisión
- 84-92 JÚLIA SCHERER SANTOS, MATEUS PEREIRA GONZATTO
Citrus Flavonones into nanotechnology-based formulations to skin treatment
Flavononas cítricas en formulaciones basadas en nanotecnología para el tratamiento de la piel

doi: 10.30827/ars.v65i1.29180

Artículos originales

Vacunas frente a la COVID-19: perfil de seguridad tras un año de seguimiento

COVID-19 vaccines: safety profile after one year of follow-up

Alba María Fernández-Varela¹  0009-0008-1521-8121

Mónica Granero-López¹

Alejandro Rodríguez-Rodríguez¹

Isaura Rodríguez-Penín¹

¹Complejo Hospitalario Universitario de Ferrol, A Coruña, España.

Correspondencia

Alba María Fernández-Varela
albafernandezvarela02@gmail.com

Recibido: 08.10.2023

Aceptado: 10.11.2023

Publicado: 20.12.2023

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Tras declararse la pandemia mundial por el coronavirus COVID-19, se instauraron medidas para combatirlo, destacando la existencia de vacunas frente a la COVID-19: dos de ARN mensajero [ARNm] y dos de vector viral no replicante [VVNR].

Nuestro objetivo fue contribuir a la ampliación del perfil de seguridad de dichas vacunas mediante la detección y notificación de reacciones adversas (RAs) en un área sanitaria con 174.398 tarjetas sanitarias durante el año 2021.

Método: Estudio observacional descriptivo retrospectivo realizado en un hospital de segundo nivel. Las fuentes de detección de las RAs fueron: Sistema de Codificación del Centro al Alta del Paciente Ingresado [SIAC] y notificación espontánea. Los datos empleados fueron extraídos de la historia clínica electrónica y recogidos en un documento de Microsoft Excell.

Resultados: De las 654 RAs detectadas, 36 pertenecieron a vacunas frente a la COVID-19, detectándose el 72 % mediante notificación espontánea y siendo el 91,67 % graves. Se produjeron en 29 pacientes (mediana de edad: 61 años; 51,72 % mujeres), dos de ellos con infección previa por COVID-19. El 50 % de las RAs sucedieron tras la segunda dosis. Destacaron: trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y miopericarditis con vacunas de ARNm; y vasculitis y miocarditis en VVNR.

Conclusiones: Aunque la bibliografía disponible señala que la frecuencia de RAs graves con dichas vacunas suele ser rara, resulta importante su seguimiento. El alto porcentaje de RAs detectadas por notificación espontánea refleja la implicación de los profesionales sanitarios en la ampliación del perfil de seguridad.

Palabras clave: vacunas; COVID-19; seguridad; farmacovigilancia.

Abstract

Introduction: After declaring the global pandemic due to the coronavirus COVID-19, measures were established to combat it, highlighting the existence of COVID-19 vaccines: two messenger RNA [mRNA] and two non-replicating viral vector [VVNR].

Our objective was to contribute to expanding the safety profile of these vaccines through the detection and notification of adverse reactions (ARs) in a health area with 174,398 health cards during the year 2021.

Method: Retrospective descriptive observational study carried out in a second level hospital. The sources of detection of the ADRs were: Coding System of the Center at the Discharge of the Admitted Patient [SIAC] and spontaneous notification. The data used were extracted from the electronic medical record and collected in a Microsoft Excell document.

Results: Of the 654 ARs detected, 36 belonged to COVID-19 vaccines, 72 % being detected by spontaneous notification and 91.67 % being serious. They occurred in 29 patients (median age: 61 years; 51.72 % women), two of them with previous COVID-19 infection. 50 % of the ARs occurred after the second dose. They highlighted: deep vein thrombosis (DVT), pulmonary thromboembolism (PTE) and myopericarditis with mRNA vaccines; and vasculitis and myocarditis in VVNR.

Conclusions: Although the available bibliography indicates that the frequency of serious ARs with these vaccines is usually rare, their follow-up is important. The high percentage of ADRs detected by spontaneous notification reflects the involvement of healthcare professionals to expanding the safety profile.

Keywords: vaccines; COVID-19; safety; pharmacovigilance.

Puntos clave

Las vacunas frente a la COVID-19 constituyeron una medida imprescindible para hacer frente a la pandemia mundial por coronavirus. Dada su reciente comercialización, la evidencia científica disponible acerca de su perfil de seguridad no es muy amplia.

Con este estudio se pretende ampliar el perfil de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19, así como incidir en la importancia de la notificación de RAs por parte de los profesionales sanitarios contribuyendo así a la primera de las premisas.

Los resultados obtenidos en el estudio contribuyen a la ampliación de la evidencia científica disponible sobre el tema. Con su publicación, otros profesionales sanitarios podrían consultarlos y profundizar en el perfil de seguridad de las vacunas frente a la COVID-19.

Introducción

En diciembre de 2019, un brote de coronavirus tipo 2 causante del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV-2) precipitó una crisis mundial. Ya en 2002, la región de Guangdong en China fue considerada zona de alto riesgo de brote por coronavirus tras la epidemia de SARS-CoV-1 ese mismo año. En este caso, fue el mercado mayorista de mariscos de la ciudad de Wuhan el epicentro de la actual pandemia por COVID-19⁽¹⁾.

Dicho virus produce infecciones respiratorias en humanos tras su transmisión a través de gotas respiratorias. Entre las medidas instauradas para impedir su propagación se aplicaron acciones inmediatas destinadas a la prevención de infecciones respiratorias (distanciamiento social y cuarentena, desinfección de manos y uso de mascarillas protectoras) y la adquisición de la inmunidad de grupo a través de la administración de vacunas específicas⁽²⁾.

El desarrollo de vacunas frente al coronavirus COVID-19 (2 de ARN mensajero [ARNm] y 2 de vector viral no replicante [VVNR]) resultó imprescindible para hacerle frente. Las administradas en nuestro hospital durante el año 2021 fueron comercializadas entre diciembre de 2020 y marzo de 2021⁽³⁻⁷⁾.

El 27 de diciembre de 2020 se inició en España la estrategia nacional de vacunación contra la COVID-19. La administración de dichas vacunas no estuvo exenta de reacciones adversas (RAs) que fue necesario notificar al Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano (SEFV-H) al tratarse de fármacos sujetos a seguimiento adicional^(3,4,5,6). Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), a 9 de noviembre de 2022 se habían administrado a nivel mundial un total de 12.885.748.541 dosis de vacunas frente a la COVID-19⁽⁸⁾.

El objetivo de nuestro trabajo fue describir el perfil de RAs de vacunas frente a la COVID-19 notificadas durante el año 2021 en un hospital de segundo nivel, ampliando así su perfil de seguridad. Los datos de Farmacovigilancia de vacunas frente a la COVID-19 son necesarios para la posterior actualización y publicación de los Informes de Farmacovigilancia de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)⁽⁹⁾.

Métodos

Se llevó a cabo un estudio observacional descriptivo retrospectivo, desde enero a diciembre de 2021, de las RAs por vacunas frente a la COVID-19 detectadas en nuestra área sanitaria, que atendió a 174.398 tarjetas sanitarias. Dicha detección se efectuó a través del SIAC o mediante notificación espontánea. En el primer caso, es el facultativo médico del Servicio de Documentación Clínica del hospital quien envía al Servicio de Farmacia (SF) un listado de pacientes dados de alta, en cuyo informe de alta figura algún código diagnóstico relacionado con RAs al ingreso o durante la estancia hospitalaria. En el segundo supuesto es el profesional sanitario quien detecta la RA y la comunica al responsable de Farmacovigilancia del SF para que proceda a su valoración y posterior notificación.

El estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G). Los datos se han obtenido de la historia clínica electrónica y fueron recogidos en una hoja de Microsoft Excell para su posterior explotación, siendo previamente seudonimizados. Se recogieron los siguientes: datos demográficos (edad, sexo); existencia o no de infección por COVID-19 confirmada mediante estudio microbiológico de muestra de exudado nasofaríngeo; gravedad de las RAs (leve, moderada, grave, mortal); tipo de vacuna administrada (ARNm, VVNR); número de dosis responsable de la RA y tiempo transcurrido desde la administración de la vacuna hasta la aparición de los síntomas.

Resultados

En el año 2021, en nuestra población de pacientes se detectaron 654 RAs a medicamentos: 600 a través de SIAC y 54 mediante notificación espontánea. De ellas, fueron 36 las RAs frente a vacunas contra la COVID-19 notificadas. El 72% de estas RAs se detectaron mediante notificación espontánea. En cuanto a su gravedad, 2 fueron moderadas, 33 graves y 1 mortal. Sucedieron en 29 pacientes. La mediana de edad de la población a estudio fue de 61 años [Rango: 21-93] y el 51,72 % eran mujeres.

Dos pacientes tuvieron infección previa por coronavirus confirmada mediante estudio microbiológico, experimentando ambos RAs graves: uno de ellos tras la primera dosis [RA: anemia hemolítica severa] y el otro paciente tras la tercera dosis [RA: Accidente cerebrovascular (ACV) isquémico].

Veintidós pacientes recibieron vacunas de ARNm y 7 pacientes de VVNR. En total, con la primera dosis administrada se produjeron 8 RAs (4 ARNm, 4 VVNR), 18 con la segunda (15 ARNm, 3 VVNR) y 10 con la tercera (7 ARNm, 3 VVNR). La mediana de días desde la administración de la vacuna hasta la aparición de las RAs fue de 4,50 (RIQ: 3-20) días con la primera dosis, 4 (RIQ: 2-11) días con la segunda y 5,50 (RIQ: 3-11) días con la tercera dosis.

En nuestro estudio, ninguna de las RAs detectadas fue de carácter leve, siendo en su mayoría de carácter grave, como aparece reflejado en las Tablas 1 y 2. Entre las RAs más informadas por vacunas ARNm estarían trombosis venosa profunda (TVP), tromboembolismo pulmonar (TEP) y miopericarditis. Ésta última se dio en nuestro estudio en dos pacientes de sexo masculino: uno de ellos con edad de 21 años tras la administración de la primera dosis, y otro con 47 años tras la administración de la segunda dosis. Referente a las vacunas de VVNR serían vasculitis y miocarditis las RAs que presentaron mayor incidencia.

Tabla 1. Descripción del perfil de RAs notificadas tras la administración de vacunas frente a la COVID-19: detección mediante SIAC.

SIAC (10 RAs)	ARNm (9 RAs)	Moderadas	Dolor epigástrico (1)
		Graves	Cefalea (1), debilidad generalizada (1), fiebre (1), síncope (1), miopericarditis (1), parestesias (1), herpes zóster (1), hemiparesia derecha (1)
	VVNR (1 RA)	Graves	Oligoartritis (1)

Tabla 2. Descripción del perfil de RAs notificadas tras la administración de vacunas frente a la COVID-19: detección mediante notificación espontánea.

Notificación espontánea (26 RAs)	ARNm (17 RAs)	Graves	Anemia hemolítica (1), hiperpotasemia tóxica (1), PCR no mortal (1), TVP (2), ACV isquémico (1), herpes zóster (1), miocarditis (1), IC (1), IAMCEST (1), adenopatía (1), cefalea (1), TEP (4)
		Mortales	TEP (1)
	VVNR (9 RAs)	Moderadas	Exantema cutáneo cervical (1)
		Graves	Síndrome de Guillain Barré (1), nefritis (1), miocarditis (2), IAMCEST (1), vasculitis (2), TEP (1)

Significado de las abreviaturas contenidas en la Tabla 2. ACV: Accidente cerebrovascular; IAMCEST: Infarto agudo de miocardio con elevación de ST; IC: Insuficiencia Cardíaca; PCR: Parada cardiorrespiratoria; TEP: Tromboembolismo Pulmonar; TVP: Trombosis Venosa Profunda

Discusión

Como consecuencia de la pandemia mundial por COVID-19, fue necesario el desarrollo, fabricación y comercialización de vacunas para combatirla, además de medidas físicas que contribuyesen a frenar la propagación del virus. Poco a poco, se han ido publicando datos acerca del perfil de eficacia y seguridad de estas vacunas frente a la COVID-19⁽¹⁰⁾.

Con la realización de este estudio descriptivo se busca contribuir a la ampliación del perfil de seguridad de dichas vacunas.

Según el 19º Informe de Farmacovigilancia de la AEMPS, hasta el 31 de diciembre de 2022, se han administrado en España un total de 111.293.866 dosis de vacunas frente a la COVID-19, registrándose 84.650 notificaciones de acontecimientos adversos. En el mismo, se señala que los eventos adversos más frecuentemente notificados continúan siendo trastornos generales (fiebre y malestar), trastornos del sistema nervioso (cefalea y mareos) y del sistema musculoesquelético (mialgia y artralgia)⁽⁹⁾. Como aparece reflejado en los resultados, algunos de estos eventos adversos han sido notificados también en nuestra población de pacientes.

Según la información facilitada por los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), las RAs producidas por la vacunación contra la COVID-19 son poco frecuentes, leves, temporales y semejantes a las de cualquier vacuna rutinaria: dolor, enrojecimiento e hinchazón en el lugar de la inyección, así como fatiga, dolor de cabeza, dolor muscular, escalofríos, fiebre y náuseas⁽¹¹⁾.

En cuanto a la gravedad de las RAs en nuestra población de pacientes no se ha notificado ninguna RA leve. Todas han sido RAs de carácter moderado, grave o incluso mortal en un caso, siendo las graves las que se produjeron mayoritariamente (Tablas 1 y 2). Según el RD 573/2013, las RAs graves son las que pueden poner en peligro la vida, exigen hospitalización del paciente o prolongación de la hospitalización u ocasionan una discapacidad o invalidez significativa o persistente⁽¹²⁾. Existe más bibliografía que respalda que las vacunas frente al SARS-CoV-2 son seguras, a pesar de que puedan aparecer RAs poco frecuentes y potencialmente graves, como puede ser la aparición de miocarditis o adenopatías, como ha sucedido en nuestro estudio^(13,14).

En cuanto al riesgo de RAs cardiovasculares, como son miocarditis y pericarditis, presentes en nuestra población de pacientes, la AEMPS ha emitido una Nota de seguridad, aclarando que tras una evaluación de la incidencia global de dichas afecciones tras la administración de vacunas de ARNm, los datos disponibles confirman que se trata de RAs de frecuencia muy rara y que la evolución de estos cuadros se da sobre todo en varones jóvenes, como se muestra en nuestro estudio, después de recibir la segunda dosis⁽¹⁵⁾. Por otra parte, se ha detectado un mayor número de RAs tras la administración de la segunda dosis de la vacuna frente a la COVID-19 en comparación con la administración de la primera dosis, lo que concuerda con lo reflejado en el estudio *ZOE COVID Symptom*⁽¹⁶⁾. Dicho estudio señala también que las personas con infección previa por COVID-19 notificaron una mayor reactividad tras la administración de vacunas frente al SARS-CoV-2 en comparación con el resto. En nuestra población, los dos pacientes que tuvieron infección previa por coronavirus experimentaron ambos RAs graves, uno de ellos tras la primera dosis y el otro paciente tras la tercera dosis.

Según el metaanálisis de Sharif et al.⁽¹⁷⁾, las vacunas de ARNm son las que provocan más RAs. Sin embargo, en nuestro estudio resulta mayoritaria la proporción de RAs experimentadas con vacunas VVNR. Por otra parte, el estudio *ZOE COVID Symptom* señala que el 13 % de los hombres vacunados y el 19 % de las mujeres vacunadas informaron al menos un efecto sistémico posterior dentro de los siete días⁽¹⁵⁾. En nuestra población, la mediana de días desde la administración de la vacuna hasta la aparición de RAs fue de aproximadamente 5 días, similar a lo indicado en dicho estudio.

Por otra parte, la mayor detección de RAs mediante notificación espontánea en comparación con la obtención de las mismas a través de SIAC refleja el compromiso de los profesionales sanitarios para contribuir en la ampliación del perfil de seguridad de dichas vacunas, que parece que han llegado para quedarse, aunque con sus posibles modificaciones posteriores debido a las diferentes cepas del virus que pueden aparecer como consecuencia de las mutaciones que se puedan ir desarrollando⁽¹⁸⁾.

Conclusión

En conclusión, se puede decir que a pesar de que la bibliografía disponible apoya que la frecuencia de reacciones adversas graves con las vacunas frente a la COVID-19 suele ser rara, estas RAs suceden y resulta importante la realización de su seguimiento. Nuestro estudio indica una mayor detección de RAs graves a vacunas frente a la COVID tras la administración de la 2ª dosis de vacunas de ARNm. Aproximadamente, la mitad de las RAs detectadas por notificación espontánea pertenecen a vacunas frente al SARS-CoV-2, lo que refleja la alta implicación del profesional sanitario en la ampliación de su perfil de seguridad, además de mostrar la importancia de continuar con la contribución a la investigación en este novedoso campo que ha surgido como consecuencia de la pandemia mundial por coronavirus.

Bibliografía

1. Docea AO, Tsatsakis A, Albulescu D et al. A new threat from an old enemy: Re-emergence of coronavirus (Review). *Int J Mol Med*. 2020; 45: 1631-1643. Doi:10.3892/ijmm.2020.4555
2. Fathizadeh H, Maroufi P, Momen-Heravi M et al. Protection and disinfection policies against SARS-CoV-2 (COVID-19). *Infez Med*. 2020; 28: 185-191.
3. Comirnaty, INN-Tozinameran, tozinameran/ritozinameran. [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201528001/FT_1201528001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
4. Vaxzevria® COVID-19 Vaccine (ChAdOx1-S [recombinant]). [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1211529001/FT_1211529001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
5. JCOVDEN®, INN-Ad.26.CO2-S recombinant. [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201525001/FT_1201525001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
6. Spikevax, INN-elasomeran/imelasomeran/davesomeran. [Ficha Técnica; Online]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/1201507001/FT_1201507001.pdf [Consultada a 13 Noviembre 2022].
7. Solsona EM. La farmacia hospitalaria: una gran aliada en la contribución al éxito de la campaña de vacunación frente a la COVID-19. *OFIL ILAPHAR*. 2021; 31(2):125-126.
8. WHO Coronavirus (COVID-19) Dashboard [Online]. Disponible en: <https://covid19.who.int/> [Consultada a 13 Noviembre 2022].
9. Informes periódicos de farmacovigilancia de vacunas COVID-19 [Online] 2022. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/ultima-informacion-de-la-aemps-acerca-del-covid%e2%80%9119/vacunas-contrala-covid%e2%80%9119/farmacovigilancia-de-vacunas/informes-periodicos-de-farmacovigilancia-de-vacunas-covid-19/> [Consultada a 15 Diciembre 2022].
10. Graña C, Ghosh L, Evrenoglou T et al. Efficacy and safety of COVID-19 vaccines (Review). *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2022; 12. Doi: 10.1002/14651858.CD015477.
11. Seguridad de las vacunas contra el COVID-19. CDC. [Online]. Disponible en: <https://espanol.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/safety/safety-of-vaccines.html> [Consultada a 17 Diciembre 2022].
12. Información para las notificaciones de sospechas de reacciones adversas a medicamentos por parte de profesionales sanitarios [Online]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/farmacovigilancia-de-medicamentos-de-uso-humano/notificacion-de-sospechas-de-reacciones-adversas-a-medicamentos-ram-de-uso-humano/notificasospechas-ram-prof-sanitarios/> [Consultada a 8 Abril 2023].
13. Gómez Marco JJ, Álvarez Pasquín MJ, Martín Martín S. Efectividad y seguridad de las vacunas para el SARS-CoV-2 actualmente disponibles. *FMC*. 2021; 28(8):442-51.
14. Esparza Olcina MJ, Fraile Astorga G, Juanes de Toledo B et al. Eficacia y seguridad de las vacunas contra el SARS-CoV-2. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2022; 24:e171-e182.

15. Actualización sobre el riesgo de miocarditis y pericarditis con las vacunas de ARNm frente a la COVID-19 [Online]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/actualizacion-sobre-el-riesgo-de-miocarditis-y-pericarditis-con-las-vacunas-de-arnm-frente-a-la-covid-19/> [Consultada a 14 Diciembre 2022].

16. ZOE COVID Symptom Study. Vaccine after effects more common in those who already had COVID-19 [Online]. 2021. Disponible en: <https://covid.joinzoe.com/post/vaccine-after-effects-more-common-in-those-who-already-had-covid>. [Consultada a 1 Enero 2023]

17. Sharif N, Alzahrani KJ, Ahmed SN and Dey SK. Efficacy, Immunogenicity and Safety of COVID-19 Vaccines: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Front Immunol.* 2021; 12: 714170. Doi: 10.3389/fimmu.2021.714170.

18. Kantor IN, Lüthy IA, Ritacco V. Las variantes de SARS-CoV-2 y la llamada Resistencia a las vacunas. *Medicina (Buenos Aires).* 2021; 81:421- 426.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i1.29670

Artículos originales

Patient participation in research projects in Community Pharmacies: An exploratory study

Estudio exploratorio de la participación en proyectos de investigación en Farmacias Comunitarias

Carlos Fuentes-Senise^{1,2}  0000-0002-6425-7556

Francisco Javier Ferreira Alfaya^{1,3}  0000-0002-6805-0608

Maria Elena Senise-Gómez⁴  0000-0002-7732-3399

Yasmin Cura^{1,5}  0000-0001-5038-0708

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

²Farmacéutico comunitario. Farmacia Puente Ladrillo. Salamanca, España.

³Farmacéutico en Servicios Médicos del Centro Penitenciario de Melilla. Melilla España.

⁴Médico de Atención Primaria. Centro de salud Aldeadávila de la Ribera. Aldeadávila de la Ribera, Salamanca, España.

⁵Hospital Universitario Virgen de las Nieves, Unidad de Farmacogenética Granada, España.

Correspondence

Carlos Fuentes-Senise
carlos@fuentes-senise.com

Received: 09.12.2023

Accepted: 10.12.2023

Published: 20.12.2023

Funding

This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Conflict of interests

The authors declare that there is no conflict of interest regarding the publication of this paper.

Special Note

Este artículo ha sido publicado originalmente en español como:

Fuentes-Senise C, Ferreira Alfaya F J, Senise-Gomez, M E y Cura, Y. Estudio exploratorio de la participación en proyectos de investigación en Farmacias Comunitarias. *Ars Pharm.* 2022; 63 (2):144-151. Doi: 10.30827/ars.v63i2.23641

Resumen

Introducción: En los últimos años ha habido un incremento de la participación de farmacias comunitarias en proyectos de investigación. El reclutamiento de pacientes juega un papel clave en el éxito de las investigaciones. Se han identificado barreras y facilitadores que promueven dicho reclutamiento por parte de los farmacéuticos, pero poco es sabido sobre la influencia de factores relacionados con los proyectos de investigación. El objetivo de este trabajo es observar la participación en diferentes investigaciones llevadas a cabo en farmacias comunitarias e identificar las variables propias de los estudios que puedan estar asociadas con la participación.

Método: Se realizó un estudio multicéntrico experimental en 12 farmacias comunitarias que formaron parte de 4 proyectos de investigación. Se registró el número de pacientes que aceptaron/rechazaron participar. Se recogieron variables relacionadas con el estudio ofrecido y las farmacias. Se realizó un análisis bivalente mediante la prueba Chi-Cuadrado de Pearson y un análisis de los riesgos.

Resultados: La participación total fue del 90,44 % (n=558). El tipo de estudio (OR=2,64; 95 %IC=1,47-4,75; transversal vs pragmático), el tipo de medida aplicada (OR=2,47; 95 %IC=1,43-4,36), la aplicación de zona de atención personalizada (ZAP) (OR=2,49; 95 %IC=1,44-4,39), y la solicitud de datos personales (OR=2,53; 95 %CI=1,47-4,42) mostraron asociación con la participación en los PI (p<0,05).

Conclusiones: La participación por parte de los pacientes en proyectos de investigación es elevado y parece depender de factores propios del estudio aplicado.

Palabras clave: Participación del paciente; Farmacia Comunitaria; Sujetos de investigación.

Abstract

Introduction: Over the last years there has been an increase in community pharmacy participation in research projects. Patient recruitment plays a key role in the research project success. Pharmacists' barriers and enablers of recruitment have been identified, but little is known about the influence of research project-related factors. The aim of this paper is to explore patient participation in different studies conducted in community pharmacies and to identify study-specific factors that may be associated with it.

Method: An experimental multicenter study was performed in 12 community pharmacies participating in 4 research projects. The number of patients who accepted/refused to participate was recorded. Variables related to each offered study and the project were collected. A bivariate analysis using Pearson's Chi-Square test and a risk analysis were performed.

Results: Participation rate was 90.44 % (n=558). Study type (OR=2.64; 95 % CI=1.47-4.75; cross-sectional vs pragmatic), the type of measurement applied (OR=2.47; 95 % CI=1.43-4.36), the use of a personalized care area (PCA) (OR=2.49; 95 % CI=1.44-4.39), and personal data request (OR=2.53; 95 %CI=1.47-4.42) showed association with participation in the RP (p<0.05).

Conclusions: Patient participation in research projects is high and appears to rely on study-specific factors.

Keywords: Patient participation; Community pharmacy; Research subjects.

Highlights

Due to the high number of clinical trials and research projects in the hospital and clinical settings, the variables affecting subjects' willingness to participate in these research projects have been studied. Until now, the focus has been on investigating the factors influencing patient and professional recruitment more than participation based on study factors. Unfortunately, the number of research studies in community pharmacies is not as high. There is very limited information regarding research and the conduct of research projects in community pharmacies in Spain.

This study identifies the characteristics of research projects that seem to be associated with patient participation in community pharmacies. Based on the results obtained, variables inherent to the studies are identified that should be considered when designing research in community pharmacies, as well as aspects to be taken into account for the design of future research.

Introduction

Research in community pharmacies has experienced a surge in recent years, evidenced by a marked increase in participation in research projects (RPs)^(1,2).

Community pharmacy emerges as an ideal setting for the implementation of pharmaceutical care services and for conducting research studies^(3,4). Community pharmacists are healthcare professionals who are accessible to the public, regularly interact with patients to whom they dispense medications, and are often the first or, in many cases, the only health professional consulted by the patient⁽⁵⁾. However, various barriers impede the development of pharmaceutical care services and RPs in community pharmacies as a routine practice⁽⁶⁻⁸⁾. Key barriers identified in previous studies include lack of time, remuneration, or training in research⁽⁷⁾. Sometimes, fear of patient rejection plays a crucial role in RPs conducted in community pharmacies. Previous studies assessing pharmacists' perspectives towards their regular practice have identified a negative perception of the patients' willingness to spend more time than usual in the pharmacy. Pharmacists believe that patients do not want to waste time in the establishment^(6,8).

A low participation rate in RPs increases the risk of biases and raises the likelihood that the sample is not representative of the general population, thereby increasing the incidence of Type II errors^(9,10).

Within this conceptual framework, it seems pertinent to explore patients' willingness to participate in RPs in pharmacies and to identify potential factors involved in patient participation in projects carried out in community pharmacies. This will help to elucidate possible reasons that may lead to patient refusal to participate. With this information, studies can be designed with more favorable characteristics to enhance participation rates.

The aim of this study is to observe participation in various RPs conducted in community pharmacies and to identify study-specific variables that may be related to participation.

Methods

Desing and participants

A multicenter observational study was conducted, which included data collected from 4 RPs carried out in 12 community pharmacies that agreed to participate, between January 2018 and April 2021 in Salamanca (Spain).

Measurements

The total number of patients who were offered participation in the studies was counted and categorized as "Participates" and "Does Not Participate".

We collected the type of location (setting) of the pharmacy offering participation (rural or urban), the study being offered, the design of the research, the estimated average time required from the patient to complete the study, and the location within the pharmacy where it was conducted (PCA or non-PCA) were collected. The method of measurements (instrumental or questionnaire) was also recorded. 'Instrumental' was defined as all measurements that required the use of a device in addition to a questionnaire (blood pressure monitor, scale, height measure, caliper, etc.). Additionally, it was recorded whether the study required the signing of personal data protection forms.

Analysis

A descriptive analysis of frequencies and percentages was carried out for qualitative variables.

Subsequently, the groups of Participating and Non-Participating patients were compared using a bivariate analysis with Pearson's Chi-square test and a risk analysis, with a 95% confidence interval.

Results

The characteristics of the included studies are shown in Table 1. Of the total participating pharmacies, 6 (50%) were located in an urban setting.

Table 1. Description of the Included Research Projects.

Project	#1	#2	#3	#4
Estimated time required	>10 min	10 min	>10 min	£10 min
Measurements	Instrumental	Questionnaire	Questionnaire	Instrumental
Design	Cross-Sectional	Cross-Sectional	Pragmatic	Longitudinal
Location	PCA	No PCA	No PCA	PCA
Personal data collection	No	No	Yes	Yes
No. of Pharmacies	12	3	2	3
Sample size	293	85	178	61
Participates/ Does Not Participate (%)	279 (95,2) / 14 (4,8)	75 (88,2) / 10 (11,8)	151(84,8) / 27 (15,2)	53 (86,9) / 8 (13,1)
Duration	6 months	3 months	6 months	3 months

PCA: Personalized Care Area

A total of 617 patients were included, of whom 558 (90.44 %) agreed to participate, and 59 (9.56%) declined participation. The results of the bivariate analysis are presented in Table 2.

A significant association was found between the application of instrumental measures (OR=2.47; 95 % CI=1.43-4.36; p=0.001), PCA (OR=2.49; 95 % CI=1.44-4.39; p=0.001), cross-sectional study design (OR=2.64; 95 % CI=1.47-4.75; vs. pragmatic) and not requesting personal data (OR=2.53; 95 % CI=1.47-4.42; p=0.001) in relation to patient participation.

The time required to conduct the study (p=0.193) and the location of the pharmacy (p=0.675) were not statistically significant factors.

Table 2. Bivariate Analysis.

	Sample	Participating N (%)	Does Not Participate N (%)	p-value*	OR	(CI=95%)
Total	617	558(90,44)	59(9,56)	-	-	-
Study Design						
Pragmatic	178	151(84,8)	27(15,2)	0,003	1	(1,47-4,75)
Cross-Sectional	378	354(93,7)	24(6,3)		2,64	
Longitudinal	61	53(85,9)	8(13,1)		1,18	
Measurement Questionnaire						
Instrumental	263	226(85,9)	37(14,1)	0,001	1	(1,43-4,36)
	354	332(93,8)	22(6,2)		2,47	
Time Required						
≤10 minutes	146	128(87,7)	18(12,3)	0,193	-	-
>10 minutes	471	430(91,3)	41(8,7)			
Setting						
Urban	379	341(90,0)	38(10,0)	0,675	-	-
Rural	238	217(91,2)	21(8,8)			
Location						
No PCA	262	225(85,9)	37(14,1)	0,001	1	(1,44-4,39)
PCA	355	333(93,8)	22(6,2)		2,49	
Personal Data						
Yes	239	204(85,4)	35(14,6)	0,001	1	(1,47-4,42)
No	378	354(93,7)	24(6,3)		2,53	

SD: Standard Deviation; PCA: Personalized Care Zone; OR: Odd Ratio; CI: Confidence Interval. *Chi-Squared test. $\alpha=0,05$

Discussion

To the best of our knowledge, this is the first compilation of data from different RPs to analyze participation in community pharmacies from Spain. The participation rate in the RPs was 90.44 %, reflecting a high willingness to participate among patients.

Cross-sectional studies have shown higher participation rates (p-value=0.003). This might be due to their requirement of only a single visit, unlike other designs. Additionally, this visit often occurs when the patient goes to their regular dispensing service at the community pharmacy. Contrary to what was suggested by Arfken et al.⁽¹¹⁾, patient follow-ups has led to decreased participation. This could be because the measurements in the included cross-sectional studies were taken advantage of the patient's visit to the community pharmacy, whereas follow-up involves more active participation from the patient, requiring them to return to the community pharmacy (Study #2) or respond to telephone calls (Study #3). This aligns with other authors' propositions that when a study demands more from the patient, participation decreases⁽¹²⁾. It's important to note that half of the RPs included in our study (n=4), were cross-sectional studies, accounting for 61.3 % (n=378) of the total patient sample, which could have influenced the results obtained.

We found that RPs employing instrumental measurements have higher participation rates than those using only questionnaires (OR=2.47; 95 % CI=1.43-4.36; p=0.001). Other authors have also noted that

the use of the terms 'survey' or 'questionnaire' reduces both participation and the proportion of participants⁽¹³⁾. Utilizing instruments beyond questionnaires may be perceived as a reward by the patient. This approach has been shown to increase participation in previous studies^(13,14).

Conducting RPs in the PCA appears to increase participation (OR=2.49; 95 % CI=1.44-4.39; p=0.001). In Spain, many tasks in the community pharmacy are carried out at the counter. Among these tasks can be the administration of questionnaires for RPs. However, conducting these RPs in the PCA may provide a more private environment and, therefore, be more suitable for data collection.

RPs that did not require the signing of a document for personal data collection showed higher participation than those that did (OR=2.53; 95 % CI=1.47-4.42; p=0.001). This could be due to patient reluctance, firstly, to provide personal data, and secondly, to sign a document. This situation has been previously documented⁽¹²⁾. This potential barrier could be better addressed by improving the explanation of the RPs and the importance of the Personal Data Protection Form to patients. The pharmacist's behavior during interactions with patients is one of the factors that predisposes to active participation, both in RPs and in daily community pharmacies activities (medication dispensing and monitoring)⁽¹⁵⁾.

The time required from the patient to conduct the RP was not associated with the observed participation rate (p-value=0.193), even though this variable was one of the main barriers perceived by pharmacists when recruiting patients⁽⁶⁻⁸⁾. According to the data obtained, it seems that this claim is more of a perception from the pharmacist's perspective rather than an accurate reflection of the patients' actual willingness to participate. As previously seen, patient recruitment for RPs in community pharmacies depends more on the pharmacist's disposition than on the patients themselves⁽¹⁶⁾.

The primary limitation of our study is that we have focused only on the study design as an influencing factor in patient participation in RPs. There are other variables related to the pharmacist and the patient that should be considered⁽¹⁷⁾. Another point to note is that this study did not record the presence or absence of a minimum recruitment requirement, a characteristic of studies that can generate a higher patient recruitment rate⁽¹⁷⁾.

Conclusion

Patient participation in RPs conducted in community pharmacies is high. We can affirm that community pharmacies are a good place for the collection of RPs data.

Participation seems to depend on specific factors of the study such as the design, the use of measurement instruments, the area in which it is carried out, and the documentation requested from the patient. Apparently, the time required from the patient to participate in the study is not a factor that influences participation.

It would be interesting for future work to conduct a comprehensive analysis that also considers factors specific to the pharmacist and the patients.

References

1. Andrés Iglesias JC, Andrés Rodríguez NF, Fornos Pérez JA. Community pharmacy-based research in Spain (1995-2005): A bibliometric study. *Pharm Pract Internet* 2007;5:21-30. Doi: 10.4321/s1886-36552007000100004.
2. Saavedra-Mitjans M, Ferrand É, Garin N, Bussi eres J-F. Role and impact of pharmacists in Spain: a scoping review. *Int J Clin Pharm* 2018;40:1430-42. Doi: 10.1007/s11096-018-0740-7.
3. García-Cárdenas V, Gastelurrutia MA, Malet-Larrea A, Peir o T, Pérez-Escamilla B, Saez-Escamilla B, et al. AdherenciaMED Project: Design, impact assessment and implementation of a professional service for therapeutic adherence at the community pharmacy setting. Madrid: Consejo General de Colegios Oficiales de Farmac uticos ; 2019 ISBN: 978-84-87089-12-1

4. Castillo D, Burgos F, Gascón MP. El papel de las farmacias comunitarias en el control de las enfermedades respiratorias. *Archivos De Bronconeumología* 2015;51:429–30. Doi: 10.1016/j.arbres.2015.06.003.
5. Melton BL, Lai Z. Review of community pharmacy services: what is being performed, and where are the opportunities for improvement? *Integr Pharm Res Pract* 2017;6:79–89. Doi: 10.2147/irpr.s107612.
6. Bertilsson E, Serhal S, Emmerton L, Bosnic-Anticevich S, Krass I, Bereznicki B, et al. Pharmacists experience of and perspectives about recruiting patients into a community pharmacy asthma service trial. *Res Soc Administrative Pharm* 2021;17:595–605. Doi: 10.1016/j.sapharm.2020.05.012.
7. Crilly P, Patel N, Ogunrinde A, Berko D, Kayyali R. Community Pharmacists' Involvement in Research in the United Kingdom. *Pharm* 2017;5:48. Doi: 10.3390/pharmacy5030048.
8. Gastelurrutia MA, Benrimoj SIC, Castrillon CC, Amezua MJC de, Fernandez-Llimos F, Faus MJ. Facilitators for practice change in Spanish community pharmacy. *Pharm World Sci* 2009;31:32–9. Doi: 10.1007/s11096-008-9261-0.
9. Kypri K, Samaranyaka A, Connor J, Langley JD, Maclennan B. Non-response bias in a web-based health behaviour survey of New Zealand tertiary students. *Prev Med* 2011;53:274–7. Doi: 10.1016/j.ypmed.2011.07.017.
10. Madigan MP, Troisi R, Potischman N, Brogan D, Gammon MD, Malone KE, et al. Characteristics of respondents and non-respondents from a case-control study of breast cancer in younger women. *Int J Epidemiol* 2000;29:793–8. Doi: 10.1093/ije/29.5.793.
11. Arfken CL, Balon R. Declining Participation in Research Studies. *Psychother Psychosom* 2011;80:325–8. Doi: 10.1159/000324795.
12. Ross S, Grant A, Counsell C, Gillespie W, Russell I, Prescott R. Barriers to Participation in Randomised Controlled Trials A Systematic Review. *J Clin Epidemiol* 1999;52:1143–56. Doi: 10.1016/s0895-4356(99)00141-9.
13. Bower P, Brueton V, Gamble C, Treweek S, Smith CT, Young B, et al. Interventions to improve recruitment and retention in clinical trials: a survey and workshop to assess current practice and future priorities. *Trials* 2014;15:399. Doi: 10.1186/1745-6215-15-399.
14. Groth SW. Honorarium or coercion: use of incentives for participants in clinical research. *J New York State Nurses' Assoc* n.d.;41:11–3; quiz 22.
15. Qudah B, Thakur T, Chewing B. Factors Influencing Patient Participation in Medication Counseling at the Community Pharmacy: A Systematic Review. *Res Soc Administrative Pharm* 2021;17:1863–76. Doi: 10.1016/j.sapharm.2021.03.005.
16. Macfarlane H, Maidment I. Recruiting people with severe mental illness through community pharmacies: real-world experiences from a UK study. *Bmc Fam Pract* 2020;21:172. Doi: 10.1186/s12875-020-01243-5.
17. Stewart D, Madden M, Dongen AV, Watson M, Morris S, Whittlesea C, et al. Process study within a pilot cluster randomised trial in community pharmacy: An exploration of pharmacist readiness for research. *Res Soc Administrative Pharm* 2021;17:1750–7. Doi: 10.1016/j.sapharm.2021.01.005.

doi: 10.30827/ars.v65i1.29363

Artículos originales

Trends and seasonality of information searches, carried out through Google, on metabolic syndrome and occupational health: infodemiological study

Tendencias y estacionalidad de las búsquedas de información, realizadas a través de Google, sobre síndrome metabólico y salud laboral: estudio infodemiológico

Rubén Palomo-Llinares¹  0000-0002-1890-4337

Julia Sánchez-Tormo²  0000-0001-9341-8737

Carmina Wanden-Berghe²  0000-0002-6871-5737

Javier Sanz-Valero^{1,3}  0000-0002-8735-0075

¹Universidad Miguel Hernández, Departamento de Salud Pública e Historia de la Ciencia, Sant Joan d Alacant, Alicante, España.

²Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL), Alicante, España.

³Instituto de Salud Carlos III. Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Madrid, España.

Correspondencia

Rubén Palomo-Llinares
palomo.rub@gmail.com

Received: 07.11.2023

Accepted: 19.11.2023

Published: 20.12.2023

Acknowledgements

In to Habiba Chbab, master's degree in English and Spanish for Specific Purposes and doctoral student in Professional and Audiovisual Translation (Research branch: medical translation), for her inestimable collaboration in the translation of this document.

Funding

The authors received no financial support for the research, authorship and/or publication of this article.

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Resumen

Objetivo: Este estudio tuvo como objetivo analizar y relacionar el interés de la población, a través de tendencias de búsqueda de información, sobre el Síndrome Metabólico (MS) con la Salud Laboral (OH).

Método: Estudio ecológico y correlacional del Volumen Relativo de Búsqueda (RSV) obtenido de la consulta de Google Trends, segmentado en 3 períodos buscados relacionados con la antigüedad; fecha de consulta: 30 de septiembre de 2023.

Resultados: La media más baja del RSV fue para el tema MS ($2,23 \pm 0,87$), aunque hubo una correlación positiva en el RSV entre MS y OH ($R = 0,56$; $p < 0,05$). Se observó asociación ($p < 0,05$) entre los 3 períodos estudiados, excepto para los temas Hipertensión y Obesidad Central, pero significativamente menor en el período actual para los Temas MS y OH. Se encontró una estacionalidad moderada en el tema MS ($KPSS = 0,14$; $p > 0,05$), y se demostraron diferencias significativas en la búsqueda de información entre países desarrollados y no desarrollados ($p > 0,05$).

Conclusiones: A través de sus búsquedas de información, toda la población demostró tener un menor conocimiento sobre la MS que sobre las enfermedades que la componen. Se encontró relación entre las búsquedas de información realizadas sobre MS y OH. El estudio de las tendencias de búsqueda de información puede proporcionar información útil sobre el interés de la población por los datos de enfermedades, así como permitiría gradualmente analizar diferencias en popularidad, o interés incluso entre distintos países.

Palabras clave: Salud Laboral; Síndrome metabólico; Infodemiología; Tendencias de Google.

Abstract

Objective: This study aimed to analyse and relate the population interest through information search trends, on Metabolic Syndrome (MS) with the Occupational Health (OH).

Method: Ecological and correlational study of the Relative Search Volume (RSV) obtained from Google Trends query, segmented into 3 searched periods concerning antiquity; date of query: September 30, 2023.

Results: The lowest mean of the RSV was for the MS Topic (2.23 ± 0.87), albeit there was a positive correlation in the RSV amid MS and OH ($R = 0.56$; $p < 0.05$). Association ($p < 0.05$) was observed between the 3 periods under study, except for the Hypertension and Central Obesity topics, but significantly lower in the current period for the MS and OH Topics. Moderate seasonality was found in the MS topic ($KPSS = 0.14$; $p > 0.05$), and significant differences were demonstrated in the information search between developed and undeveloped countries ($p > 0.05$).

Conclusions: Through their information searches, the whole population showed to have a dearth of knowledge of MS than of its component diseases. A relationship was found between the information searches carried out on MS and OH. The study of information search trends may provide useful information on the population's interest in the disease data, as well as would gradually allow the analysis of differences in popularity, or interest even between different countries.

Keywords: Occupational Health; Metabolic Syndrome; Infodemiology; Google Trends.

Highlight

Numerous studies have demonstrated the validity of Infodemiology (a methodology that combines information theory with the study of epidemiology) applied to topics such as flu outbreaks or venereal diseases, which allows us to infer that it can be used successfully in the field of public health for other topics of interest.

In this case, a technique for extracting information from the general interests of the population is applied to a disease, Metabolic Syndrome, never used before.

Thanks to the results obtained, public health researchers will have an added monitoring tool for active surveillance within the Metabolic Syndrome disease. This tool is of special interest for prevention campaigns developed by Public Health centres.

Introduction

Since 1988, when Reaven⁽¹⁾ first systematically described it, an abundance of research has advanced an understanding of the pathophysiology, epidemiology, prognostic implications, and therapeutic strategies related to the Metabolic Syndrome (MS).

The MS is a clinical entity with metabolic and hormonal alterations, characterized by a set of risk factors: abdominal obesity, insulin resistance, hypertension, and dyslipidemia. It is a complex disorder related to the endocrine system that, along with a sedentary lifestyle and unhealthy eating habits, affects many people around the world and greatly interferes with the quality of life and in the employment of this population^(2,3).

Thus, Niazi et al.⁽⁴⁾ assessed the MS frequency and its associated risk factors in health workers, finding that, in addition, age, shiftwork and inactivity were associated to MS which was an important risk factor to be considered for employees' public health. Furthermore, Yamaguchi et al.⁽⁵⁾ pointed out the work stress impact on workers' health, giving that the increase requirements in work throughout time was associated with a higher risk of MS.

A current publication shows that the number of people suffering from MS is gradually and constantly increasing. In this paper, it is claimed that this growth is occurring because of the campaigns that promote eating healthy and do the required exercise are not enough or not accomplish their purpose. Therefore, the authors request to carry out campaigns aimed at the public considering their language and concerns⁽⁶⁾.

Facing this situation, the idea that the population provides data on their tastes, searching services including the search on their disease athwart the search information behaviour on Web has already been explored in recent years⁽⁷⁾.

Google is an engine search that provides information to whatever person, which by means of the procured outcomes may readily access to the existed documents on the Network. Google, which does not need presentation, was founded in 1997, and it is considered the most search engine in the world with a market share that thoroughly overflows other search engines as Baidu o Yandex (the most used engines in China and Russia respectively)⁽⁸⁾. Although, Google Trends (GT) is not Google's best-known implement, is a freely accessible tool that reports the volume of searches conducted by the users worldwide to expound on how frequently a term is searched and in what places. The search data on the Internet may provide helpful information on the demeanour population patterns^(9,10).

In the health field, Eysenbach^(11,12) coined the term "infodemiology" (information + epidemiology) as an emerging set of public health information methods in order to analyse search behaviour, communication, and publication on the Internet. That is, observing and analysing the behaviour based on the Web to know the human demeanour with the purpose of foretelling, assessing, and even preventing the health-related problems that constantly arise in the quotidian life⁽¹³⁾.

Nowadays, in a marked scenario by the growing usage of social networks and interactivity resources, its inclusion in digital spaces for health communication becomes a relevant issue. Over the past de-

cade, using Web-based data on health public issues in which infodemiology has shown to be useful for assessing various human demeanour features.

As Orduña-Malea⁽¹⁴⁾ pointed out, it may be used in newscasting tasks (forecasting the present, that is, foretelling values that are occurring at the same time data is generating and it may be used as well in forecasting tasks (predicting future trends). Thus, this tool may facilitate to know many issues i.e., the most searched services, which are the new trends, and what needs are users demanding. GT is the indicated tool for gathering information and it has already been used in a wide range of topics hitherto, with studies in the field of diabetes⁽¹⁵⁾, obesity⁽¹⁶⁾, hypertension⁽¹⁷⁾, diet⁽¹⁸⁾ and occupational health⁽¹⁹⁾ among others.

Consequently, the aim of this paper was to study and relate the population interest athwart information search trends on Metabolic Syndrome (including Abdominal Obesity, Hypertension, Diabetes, Cholesterol and Triglycerides) with the Occupational Health (OH).

Methods

Design

An ecological and correlational study of information search trends using Google.

Data collection search

The information search data was procured by means of direct search, online access, and Google Trends (GT): <https://trends.google.es/>.

The scope was worldwide and in all categories. The study period was from 1 January 2004 to 30 September 2020. Searching and compiled data date were 10 October 2023.

To examine the evolution of the Relative Search Volume (RSV), the period to study was segmented into three periods: The first was from January 2004 (when GT provided the first data) to December 2009, the second from January 2010 to December 2016, and the third period was from January 2017 to September 2023.

Tool

Google Trends (GT) is free and open access that provides standardized statistics of Google Trends for different searches since January 1, 2004. It analyses the inquiries to delimit how many searches were carried out on a specific term in comparison with the total quantity of the conducted searches by users on Google for the same term and in the same period.

GT rules out terms with low volume search or duplicated searches performed by the same user in a short while.

Search topic

Searches were conducted on the following topics: “Metabolic Syndrome”, “Hypertension”, “Diabetes”, “Central Obesity”, “Cholesterol”, “Triglycerides” and “Occupational Health”. The outcomes were taken from over the World and in all categories.

The results of the terms sharing the same concept in any language were obtained considering the use of the word as a “Topic” in this tool. (For example: if it is searched “Occupational Health”, the search includes results of the following topics “Job Security”, “Safety Committee” o “Health at Work”, among others).

Data collection and storage

The procured outcomes were downloaded in a standardized “CSV” (comma-separated values) format, which allowed them to be stored in a spreadsheet file. The quality control of this information was per-

formed through double tables, amending the possible inconsistencies by consulting the original downloaded table.

Variables

Relative Search Volume (RSV): Result provided by Google Trends whose values are normalized on a scale from 0 (relative search volume less than 1% of the maximum volume) to 100 (relative search volume reaches its maximum). For instance, an RSV = 25 represents 25% of the highest observed search proportion during the period under study.

- Trend: temporal behaviour and evolution of the searches carried out in a specific topic, long term.
- Seasonality: periodic and foreseeable variation in a time series with a period less than or equal to one year.
- Unfolding level by country: an indicator created by the “United Nations Development Programme” that measure the breakthrough degree of each country dealing with variables such as life expectancy, education, and per capita income. For its classification, the United Nations Statistics Division Website (<http://data.un.org/>) was consulted, which determines the three levels of development: developed, developing and least developed.

Data analysis

For quantitative data, its mean, and standard deviation (SD), median, maximum, and minimum were calculated. The Kolmogorov-Smirnov test (with Lilliefors correction) was used to verify the normality of the variables. The Kruskal Wallis test was employed to compare the medians amid groups, and the Wilcoxon test with Benjamini & Hochberg adjustment was used to study the association between groups.

The temporal evolution of search trends was analysed by means of regression analysis calculating the coefficient of determination (R²). Pearson correlation coefficient was employed to procure the relation amid quantitative variables.

The Kwiatkowski–Phillips–Schmidt–Shin (KPSS) test (tests the void hypothesis that an observable time series is seasonality against the alternative of a unit root) was used to verify seasonality.

The level of significance used in all the hypothesis tests was $\alpha \leq 0.05$, using asterisks to represent the strength of the association: * p-value < 0.05; ** p-value < 0.01; *** p-value < 0.001 for Kolmogorov-Smirnov test, Kruskal Wallis test and Wilcoxon test. * p-value > 0.05 for Kwiatkowski–Phillips–Schmidt–Shin (KPSS) test.

The R software version 4.2.2 with the Rstudio work suite version 2023.09.0 build 463 was used for data analysis.

Results

Relative Search Volume (RSV)

From the study of the procured data from GT it was verified that the Kolmogorov-Smirnov test discarded normality for all the subjects under study (“Metabolic Syndrome”, “Hypertension”, “Diabetes”, “Central Obesity”, “Cholesterol”, “Triglycerides” and “Occupational Health”: $p < 0.05$) (Table 2), thus, we worked with nonparametric population comparison tests. The RSV values for each topic can be found in Table 1 and the trends can be seen in Figure 1.

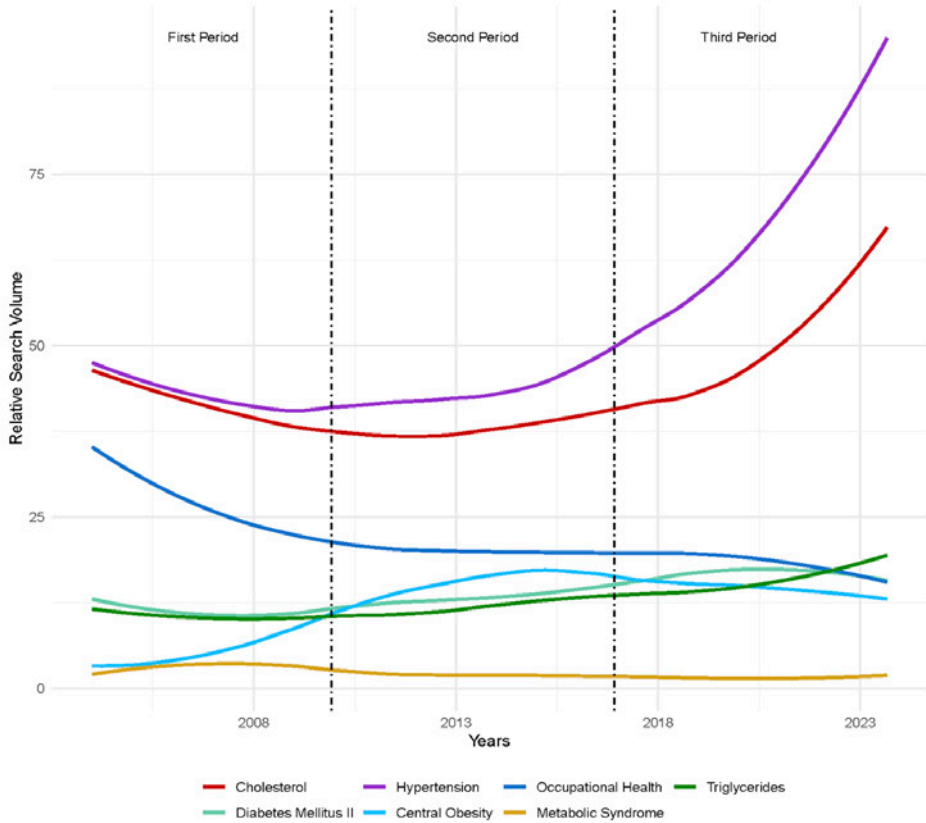


Figure 1. Search trends procured from Google Trends according to the 3 periods.

Table 1. Median and Pearson Determination Coefficient for RSV.

Topics	M Global	PDC Global	M1	PDC1	M2	PDC2	M3	PDC3
Occupational Health	21	-0.76 ***	26	-0.79 ***	20	-0.26 *	19	-0.67 ***
Metabolic Syndrome	2	-0.71 ***	3	0.3 *	2	-0.44 ***	2	0
Hypertension	46	0.77 ***	43	-0.57 ***	44	0.41 ***	64	0.91 ***
Central Obesity	14	0.72 ***	5	0.87 ***	15	0.58 ***	15	-0.39 ***
Diabetes	14	0.82 ***	11	-0.38 **	13	0.48 ***	17	0.04
Cholesterol	41	0.52 ***	41	-0.69 ***	38	0.35 **	49	0.82 ***
Triglycerides	12	0.84 ***	11	-0.2	12	0.72 ***	15	0.77 ***

M = Median; PDC = Pearson Determination Coefficient

Statistical results correspond to Pearson Correlation Coefficient with his corresponding p-values:

* p-value < 0.05; ** p-value < 0.01; *** p-value < 0.001

Table 2. Statistical results and normality test.

Topics	Min	Mean	SD	Max	KS
Occupational Health	14	21.58	4.75	38	0.19 ***
Metabolic Syndrome	1	2.23	0.87	5	0.33 ***
Hypertension	35	51.59	14.61	100	0.22 ***
Central Obesity	3	12.25	5.03	21	0.17 ***
Diabetes Mellitus II	8	13.84	2.68	20	0.13 ***
Cholesterol	29	42.93	7.76	71	0.16 ***
Triglycerides	8	12.71	2.65	20	0.17 ***

Min = Minimum; SD = Standard Deviation; Max = Maximum; KS = Kolmogorov–Smirnov normality test

Statistical results correspond to Kolmogorov–Smirnov test with his corresponding p-values:

** p-value < 0.05; ** p-value < 0.01; *** p-value < 0.001*

The relationship between MS and OH demonstrated a positive correlation ($R = 0.56$; $p < 0.001$). The correlation observed between MS and its related topics featured the following outcomes: regarding Hypertension ($R = -0.37$; $p < 0.001$), Diabetes ($R = -0.36$; $p < 0.001$), Central Obesity ($R = -0.70$; $p < 0.001$), Cholesterol ($R = -0.08$; $p > 0.05$), Triglycerides ($R = -0.40$; $p < 0.001$).

Trends

From the RSV data searches, the search trend was obtained for the studied Topics (Figure 1), showing the median and the evolution (established by the coefficient of determination) for the time series, as well as for each of the three analysed periods. Specifically, for MS and OH, a linear decreasing pattern was observed in both cases.

Having segregated the data according to the studied period, it was possible to calculate using the Kruskal-Wallis test, whether the RSV demonstrated the same distribution (Figure 2). It has been noted that in all the analysed Topics and for all periods, significant differences were found, of lesser or greater intensity, except for two comparisons: the Hypertension, where there was no relationship between the first and second period, and the Central Obesity, where there was no relationship between the second and third period.

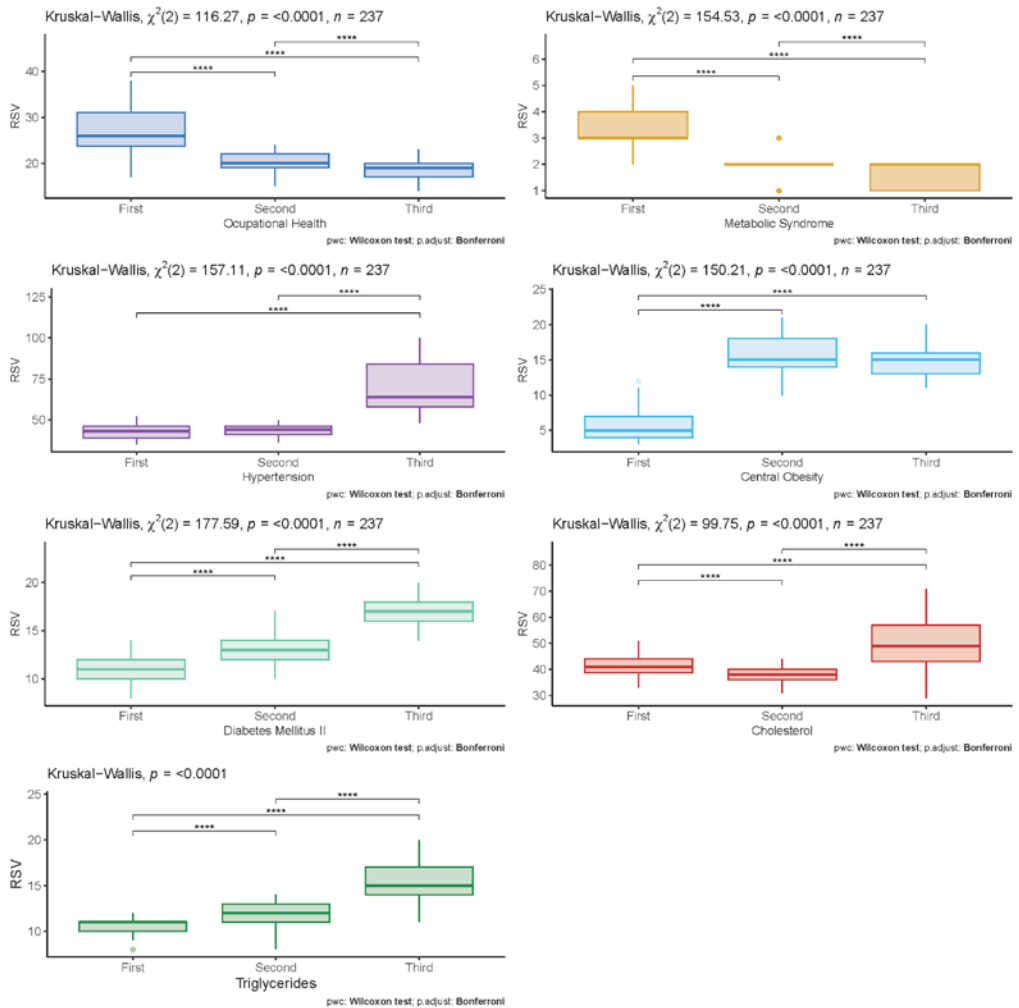


Figure 2. Box plots of the Relative Search Volume results of the analysed Topics according to the different time periods.

Seasonality

Throughout the years, the study seasonality in the searches was annually performed for the study period. Using the specific and non-parametric test for seasonality search (KPSS), it was observed that only the Topic Metabolic Syndrome featured seasonality. The situation was not observed in the searches with the other Topics (Figure 3).

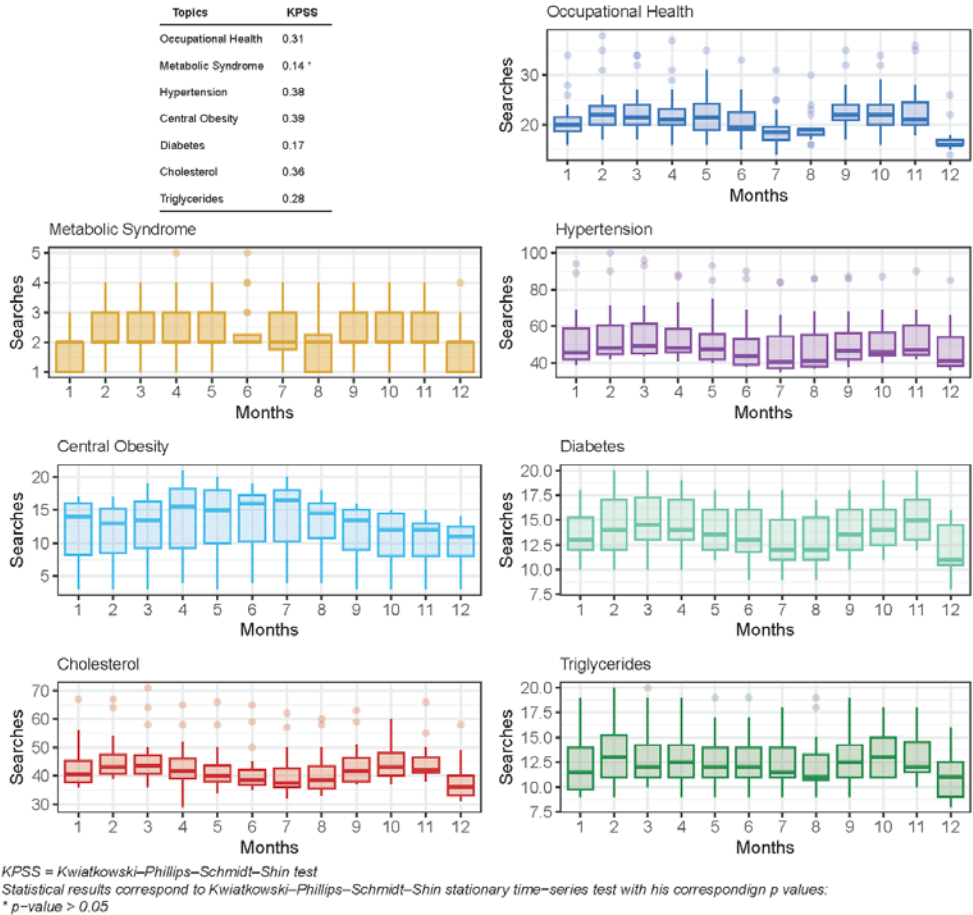


Figure 3. Box plots of the seasonality of each Topic grouped by month.

Interest according to country

The interest in searches for the topics studied by country can be seen in Figure 4, which highlights the topic that featured the most searched topic. Neither of them the MS was the most searched topic.

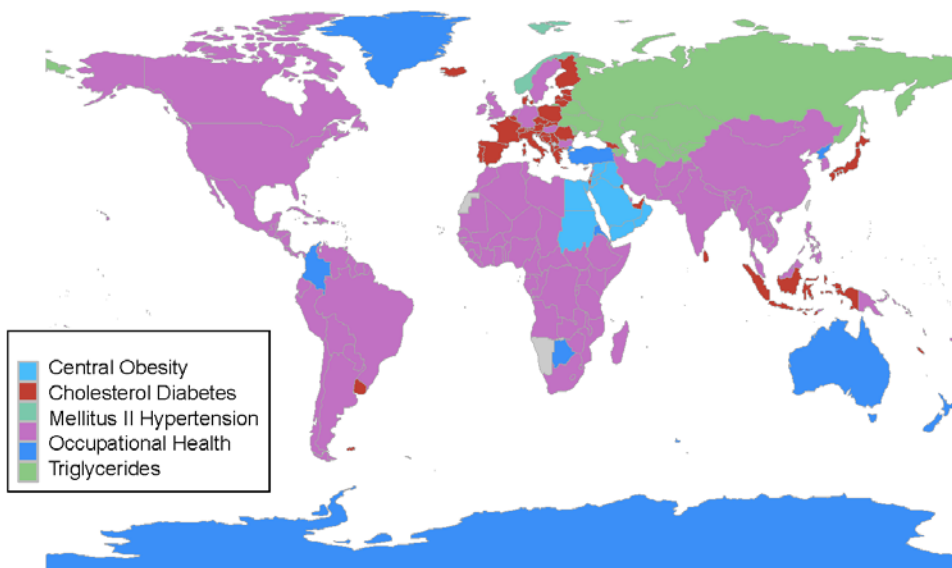


Figure 4. Most searched topic by country.

To determine the possible differences in population interest, procured from RSV, according to the level of development of the country, following the classification of the United Nations Development Program, a group comparison analysis was carried out for each topic. For the OH topic no significant differences were found in the RSV, albeit there were meaningful differences on the SM Topic between developed and developing countries versus underdeveloped countries, see Figure 5.

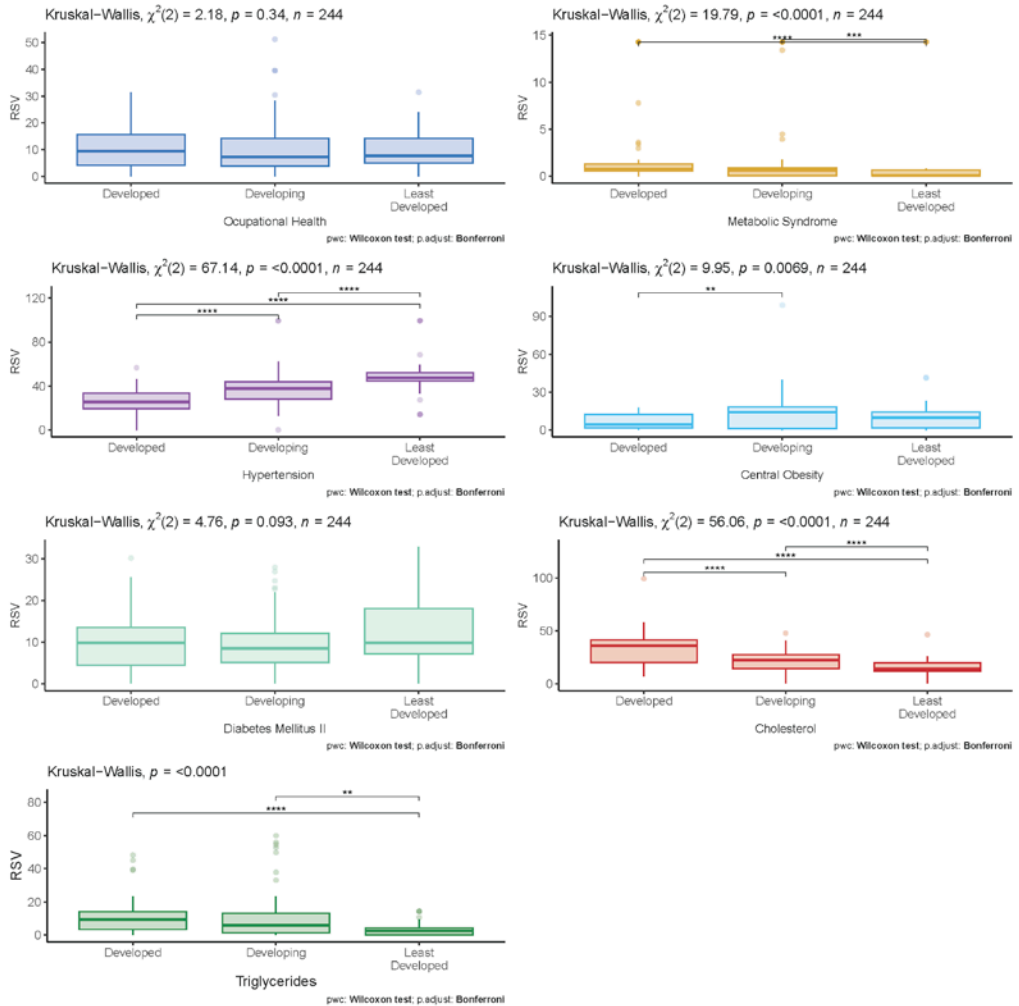


Figure 5. Box plots of the Relative Search Volume outcomes of the classified Topics according to the development level of the different countries.

Discussion

In this work, it has been verified that GT provides information on the population's interest in disease data and permits the analysis of differences in the popularity of certain Topics and even between different countries over time. In this infodemiological ecological study, the global popularity of searches on MS and OH related topics was ranked among Google users. The analysis disclosed some results that deserve a detailed discussion.

Nevertheless, it should take into consideration that this is an ecological data analysis, and the findings might not be representative at the individual level^(20,21). For instance, RSV trends are at the population level and may not deduce that only the individuals who suffer from metabolic syndrome are those who indeed create all the search volume concerning this pathology.

Relative Search Volume (RSV) and Trends

The good correlation observed between the MS and OH Topics demonstrates a similar trend in both searches for this information, albeit there is a disparity in the correspondences amid MS and its component pathologies (Hypertension, Abdominal Obesity, Diabetes, Cholesterol and Triglycerides). This situation can also be seen in the RSV medians, which in all cases are higher than that calculated for MS. To these data, it should be added that while the ailments that make up the MS feature increasing trends in the search of information, both MS and OH demonstrated diminishing results (significantly lower in the current period).

Although the relationship between MS and OH is not coincidental⁽²²⁾, these observations might be because the general population are acquainted with the diseases that make up MS, while the ailments that compound MS and OH are not, or at least not to the degree of the other search Topics. This would justify the relation amid these two Topics with each other, but the different demeanour with the others. Thus, the low correlation observed between some terms might have been due to their different social awareness.

This assessment is according to Santacruz-Salazar et al work⁽²³⁾, on MS knowledge in overweight or obese patients, in which they concluded that these people had a dearth of knowledge of MS aspects in comparison with those who were overweight, and the participants recognized SM as symptomatic pathology, but not as a set of risk factors. Lo et al.⁽²⁴⁾, carried out similar research on the knowledge of MS in Chinese adults, in which study participants showed a poor understanding of this pathology. By the same token, another study demonstrated that education level has an impact on MS knowledge in elderly people, and, thus, the development of health education programs would enhance the prevention and self-control of SM⁽²⁵⁾.

Ayala-Aguirre et al.⁽²⁶⁾, in a recent study, pointed out that searching by using technical words as in the case of MS is not common in GT. The vast majority of the population does not search using technical terms; they tend to perform this type of search using general topics or frequently common words. That is to say, the diseases that make up MS are better known in isolation, and therefore, it is not startling that these diseases are more searched by the general population as well as they associate them with MS.

Seasonality

In most of the tests for searching seasonality, the null hypothesis is the existence of a unit root that would discard seasonality, notwithstanding, in the KPSS test we use the analysis of moving median over the time period of study to straightway test for seasonality, allowing the detection of time trends, even if we do not have constant mean signals over the entire time period of the study. In this way, this test is more robust when finding seasonality in a signal in which the trend is not gradually constant (recall the trends in figure 1). Moreover, it is the non-parametric version of the moving median study, so it is appropriate for our variables under study.

Occasionally, MS has been featured as an epidemic disease⁽²⁷⁾ as well as related to healthy lifestyles⁽²⁸⁾. Seasonal change in the incidence of the epidemiological disease is a common phenomenon. Although sometimes the mechanisms responsible for this incidence and the epidemiological aftermath of seasonality are not well understood⁽²⁹⁾.

On this matter, the possible variations in the search information were studied and was verified whether it demonstrated a temporal evolution (according to seasonality) in the form of sawtooth, as pointed out in a previous study⁽¹⁰⁾. On the other hand, it was not possible to observe any milestone, as the special interest that responded to specific events (i.e., significant increase in the incidence of the disease, specific prevention campaigns and so on) since they generally result in a heightened interest of the population in the subject and thus, a considerable number of information searches⁽³⁰⁾. The detection of milestones (peaks of searches) is relevant information to demonstrate epidemiological behaviour as well as to verify the relationship with certain moments of increasing disease data^(31,32).

In this study, it was not observed that any Topic features an evolution in its RSV in the form of sawtooth nor it was possible to corroborate the existence of any notable milestone, even so moderate seasonality was found for the MS and Diabetes topics, however, it was not conclusive for the rest of the analysed topics.

Interest according to country

The RSV data obtained with GT facilitate to have an insight into the interest of the public, from different countries, in the topic under study. As it has been proved and according to previous work⁽²¹⁾, search engine trends are a tool that may integrate into real-time the monitoring of the population's health information needs.

From the procured outcomes, which were shown visually on the world map, it was found that in none of them was the MS the most searched topic. However, it should be noted that there were significant differences regarding information search on MS between developed and developing countries in contrast with the less developed countries. These results would be consistent with what we have seen previously when studying RSV and search trends in which it was observed that the education level influences knowledge about MS⁽³³⁾ and consequently, in the information searching interest.

Although the onset of MS was in the Western world, however, it has become a truly global problem⁽²⁷⁾. The main causes were increased urbanization, nutritional transition and reduced physical activity, these conditions gave rise to the prevalence of MS to increase swiftly in developing countries, leading to rising morbidity and derived mortality⁽³⁴⁾ which would justify the increased interest in information search on MS.

However, when analysing RSV's, it should be taken into consideration that it is difficult to know the responsible relationship of outcomes by region regarding Google access (or any search engine) and these may be due to different reasons (appearance of news in the main media of a certain country, regional health campaigns focused on a certain disease and so on), and, remember that GT only provides results of searches that have high traffic⁽³⁵⁾.

On the other hand, no country was found where the RSV of the Topics under study was not reported. This circumstance, if it was found, is mainly due to two motives: the digital divide or the filtering of social content.

Regarding the digital divide, it is not only a technological problem, but also the differences that appear in having or not an Internet connection, or in the type of connection. Digital health services depend on sociodemographic and socioeconomic factors. The filtering of social content (censorship) befalls in countries for which Internet blocking is observed, censoring topics that contradict the accepted social rules of a country (pornography, gambling, alcohol, and drugs, LGTBI content and so on). These countries that are characterized by censoring online news and information are known as "enemies of the Internet"^(36,37,38).

Limitations of this study

According to Johnson & Mehta⁽²⁰⁾, given that Google Trends does not provide real usage data and more accurate time intervals, decreases the forecasting capability. Besides, greater transparency is lacking, since there is no information on the specific methods and models that Google uses to calculate the RSV, and as it has been suggested in several publications^(10,21,39), the outcomes procured using this tool might be swayed by media interest, mainly advertising campaigns, which may not exactly correspond to the interest of the general population.

Conclusion

Through their information searches, the whole population showed to have a dearth of knowledge of MS than of its component diseases. A relationship was found between the information searches carried out on MS and OH.

The study of information search trends may provide useful information on the population's interest in the disease data, as well as would gradually allow the analysis of differences in popularity, or interest even between different countries.

References

1. Reaven GM. Banting lecture 1988. Role of insulin resistance in human disease. *Diabetes* (Internet). 1988;37(12):1595–607. Doi:10.2337/diab.37.12.1595
2. Schulte PA, Wagner GR, Ostry A, Blanciforti LA, Cutlip RG, Krajnak KM, et al. Work, obesity, and occupational safety and health. *Am J Public Health* (Internet). 2007;97(3):428–36. Doi:10.2105/AJPH.2006.086900
3. Kodama S, Saito K, Tanaka S, Maki M, Yachi Y, Asumi M, et al. Cardiorespiratory fitness as a quantitative predictor of all-cause mortality and cardiovascular events in healthy men and women: a meta-analysis: A meta-analysis. *JAMA* (Internet). 2009;301(19):2024–35. Doi:10.1001/jama.2009.681
4. Niazi E, Saraei M, Aminian O, Izadi N. Frequency of metabolic syndrome and its associated factors in health care workers. *Diabetes Metab Syndr* (Internet). 2019;13(1):338–42. Doi:10.1016/j.dsx.2018.10.013
5. Yamaguchi M, Eguchi M, Akter S, Kochi T, Hu H, Kashino I, et al. The association of work-related stressors and their changes over time with the development of metabolic syndrome: The Furukawa Nutrition and Health Study. *J Occup Health* (Internet). 2018;60(6):485–93. Doi:10.1539/joh.2017-0298-OA
6. Hirode G, Wong RJ. Trends in the prevalence of metabolic syndrome in the United States, 2011–2016. *JAMA* (Internet). 2020;323(24):2526–8. Doi:10.1001/jama.2020.4501
7. Pelat C, Turbelin C, Bar-Hen A, Flahault A, Valleron A-J. More diseases tracked by using Google Trends. *Emerg Infect Dis* (Internet). 2009;15(8):1327–8. Doi:10.3201/eid1508.090299
8. Search engine market share (Internet). Netmarketshare.com. (cited 2020 Dec 3). <http://bit.ly/3QCK-1Hs>
9. Nuti SV, Wayda B, Ranasinghe I, Wang S, Dreyer RP, Chen SI, et al. The use of google trends in health care research: a systematic review. *PLoS One* (Internet). 2014;9(10):e109583. Doi:10.1371/journal.pone.0109583
10. Sanz-Lorente M, Wanden-Berghe C. Tendencias temporales de los patrones de búsqueda de información sobre cuidado domiciliario “Home Care” u hospitalario “Hospital Care” a través de Google. *Hosp domic* (Internet). 2018;2(3):93. Doi:10.22585/hospdomic.v2i3.47
11. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. *J Med Internet Res* (Internet). 2009;11(1):e11. Doi:10.2196/jmir.1157
12. Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance tracking online health information and cyber-behavior for public health. *Am J Prev Med* (Internet). 2011;40(5 Suppl 2):S154-8. Doi:10.1016/j.amepre.2011.02.006
13. Mavragani A, Ochoa G, Tsagarakis KP. Assessing the methods, tools, and statistical approaches in Google Trends research: Systematic review. *J Med Internet Res* (Internet). 2018;20(11):e270. Doi:10.2196/jmir.9366
14. Orduña-Malea E. Google Trends: analítica de búsquedas al servicio del investigador, del profesional y del curioso. *Anu ThinkEPI* (Internet). 2019;13. Doi:10.3145/thinkepi.2019.e13inf01
15. Tkachenko N, Chotvijit S, Gupta N, Bradley E, Gilks C, Guo W, et al. Google Trends can improve surveillance of Type 2 diabetes. *Sci Rep* (Internet). 2017;7(1):4993. Doi:10.1038/s41598-017-05091-9
16. Basteris A, Mansourvar M, Kock Wiil U. Google Trends and seasonal effects in infodemiology: A use case about obesity. *Stud Health Technol Inform* (Internet). 2020;272:245–8. Doi:10.3233/SHTI200540

17. Płatek AE, Sierdziński J, Krzowski B, Szymański FM. *Kardiol Pol (Internet)*. 2018;76(3):637–41. Doi:10.5603/KP.a2017.0264
18. Kamiński M, Kręgielska-Narożna M, Bogdański P. Determination of the popularity of dietary supplements using Google search rankings. *Nutrients (Internet)*. 2020;12(4):908. Doi:10.3390/nu12040908
19. Bragazzi NL, Dini G, Toletone A, Brigo F, Durando P. Leveraging big data for exploring occupational diseases-related interest at the level of scientific community, media coverage and novel data streams: The example of silicosis as a pilot study. *PLoS One (Internet)*. 2016;11(11):e0166051. Doi:10.1371/journal.pone.0166051
20. Johnson AK, Mehta SD. A comparison of Internet search trends and sexually transmitted infection rates using Google trends. *Sex Transm Dis (Internet)*. 2014;41(1):61–3. Doi:10.1097/OLQ.0000000000000065
21. Sanz-Lorente M, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Tendencias temporales de los patrones de búsqueda de información sobre VIH/sida en España = Temporal trends in the search of information about HIV/AIDS in Spain. *Rev esp comun salud (Internet)*. 2019;52. Doi:10.20318/recs.2019.4554
22. Schultz AB, Edington DW. Metabolic syndrome in a workplace: prevalence, co-morbidities, and economic impact. *Metab Syndr Relat Disord (Internet)*. 2009;7(5):459–68. Doi:10.1089/met.2009.0008
23. Santacruz-Salazar NA, Velazco-Oviedo LM, Torres-Samamé L, Malca-Tello N. Conocimientos sobre síndrome metabólico en pacientes con sobrepeso u obesidad de un hospital de alta complejidad de Lambayeque, 2016. *Revista Experiencia en Medicina - Hospital Regional Lambayeque*. 2018;4(2):56.
24. Lo SWS, Chair SY, Lee IFK. Knowledge of metabolic syndrome in Chinese adults: Implications for health education. *Health Educ J (Internet)*. 2016;75(5):589–99. Doi:10.1177/0017896915608205
25. Tsou M-T. Association of education, health behaviors, concerns, and knowledge with metabolic syndrome among urban elderly in one medical center in Taiwan. *Int J Gerontol (Internet)*. 2017;11(3):138–43. Doi:10.1016/j.ijge.2016.09.006
26. Aguirre PEA, Strieder AP, Lotto M, Oliveira TM, Rios D, Cruvinel AFP, et al. Are the Internet users concerned about molar incisor hypomineralization? An in-foveillance study. *Int J Paediatr Dent (Internet)*. 2020;30(1):27–34. Doi:10.1111/ipd.12579
27. Saklayen MG. The global epidemic of the metabolic syndrome. *Curr Hypertens Rep (Internet)*. 2018;20(2). Doi:10.1007/s11906-018-0812-z
28. Garralda-Del-Villar M, Carlos-Chillerón S, Diaz-Gutierrez J, Ruiz-Canela M, Gea A, Martínez-González MA, et al. Healthy lifestyle and incidence of metabolic syndrome in the SUN cohort. *Nutrients (Internet)*. 2018;11(1):65. Doi:10.3390/nu11010065
29. Grassly NC, Fraser C. Seasonal infectious disease epidemiology. *Proc Biol Sci (Internet)*. 2006;273(1600):2541–50. Doi: 10.1098/rspb.2006.3604
30. Ortiz-Martinez Y, Ali-Salloum W, González-Ferreira F, Molinas-Argüello J. HIV videos on YouTube: helpful or harmful? *Sex Transm Infect (Internet)*. 2017;93(7):481–481. Doi:10.1136/sextrans-2017-053197
31. Chan EH, Sahai V, Conrad C, Brownstein JS. Using web search query data to monitor dengue epidemics: a new model for neglected tropical disease surveillance. *PLoS Negl Trop Dis (Internet)*. 2011;5(5):e1206. Doi:10.1371/journal.pntd.0001206
32. Culquichicón-Sánchez C, Ramos-Cedano E, Chumbes-Aguirre D, Araujo-Chumacero M, Díaz Vélez C, Rodríguez-Morales AJ. Information and Communication Technologies (ICTs): alternative or complement for surveillance, prevention and control of dengue in the Americas? *Rev Chilena Infectol (Internet)*. 2015;32(3):363–4. <https://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182015000400019>
33. Bener A, Zirie M, Musallam M, Khader YS, Al-Hamaq AOAA. Prevalence of metabolic syndrome according to Adult Treatment Panel III and International Diabetes Federation criteria: a population-based study. *Metab Syndr Relat Disord (Internet)*. 2009;7(3):221–9. Doi:10.1089/met.2008.0077

- 34.** Misra A, Khurana L. Obesity and the metabolic syndrome in developing countries. *J Clin Endocrinol Metab (Internet)*. 2008;93(11 Suppl 1):S9-30. Doi:10.1210/jc.2008-1595
- 35.** Sanz-Lorente M. Tendencias temporales de los patrones de búsqueda de información sobre servicio de asistencia sanitaria domiciliaria en España. *Hosp domic (Internet)*. 2020;4(1):15. Doi:10.22585/hospdomic.v4i1.95
- 36.** Makri A. Bridging the digital divide in health care. *The Lancet Digital Health (Internet)*. 2019;1(5):e204-5. Doi:10.1016/s2589-7500(19)30111-6
- 37.** Lin L, Savoia E, Agboola F, Viswanath K. What have we learned about communication inequalities during the H1N1 pandemic: a systematic review of the literature. *BMC Public Health (Internet)*. 2014;14(1):484. Doi:10.1186/1471-2458-14-484
- 38.** Severá-Soria B S-LM&. S-VJ. Tendencias de búsqueda de información sobre Emtricitabina/Tenofovir y las prácticas sexuales de riesgo (chemsex): estudio ecológico. *Ars Pharm*. 2020;61(4):215.
- 39.** Cervellin G, Comelli I, Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. *J Epidemiol Glob Health (Internet)*. 2017;7(3):185. Doi:10.1016/j.jegh.2017.06.001

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i1.29152

Artículos originales


Evaluación preclínica de la actividad antiinflamatoria de un gel con aceite de árbol de té

Preclinical evaluation of the anti-inflammatory activity of a gel with tea tree oil

Diana Daniela Díaz-Basurto¹  0000-0002-5953-6980

Norma Angelica Noguez-Méndez²  0000-0003-0809-696X

Susana Aurora Macín-Cabrera¹  0000-0003-3376-224X

Alejandro Rubio-Martínez³  0000-0002-3453-6685

Luis Alfonso Moreno-Rocha⁴  0000-0002-1021-4884

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Atención a la Salud, Ciudad de México, México.

²Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos, Ciudad de México, México.

³Tecnológico Nacional de México, Campus Querétaro, Departamento de Ciencia Básica, Queretaro, México.

⁴Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, Departamento de Sistemas Biológicos, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Susana Aurora Macín-Cabrera
smacin@correo.xoc.uam.mx

Recibido: 06.10.2023

Aceptado: 01.12.2023

Publicado: 20.12.2023

Agradecimientos

A los médicos de familia por su colaboración.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno

Otras declaraciones

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

Resumen

Objetivo: Evaluar la actividad antiinflamatoria de una formulación semisólida que contiene Aceite de Árbol de Té (AAT), a dos concentraciones (2 % y 2,5 %), para futuro tratamiento de enfermedad periodontal.

Método: Prueba preclínica de edema auricular por aceite de croton, con una muestra de 30 ratones, para ser comparados con Indometacina y Diclofenaco.

Resultados: La concentración al 2 % mostró un 51,21 % de inhibición de la actividad inflamatoria, mientras que para la concentración del 2,5 %, fue de 54,74 %. Las pruebas estadísticas para conocer la eficacia de los tratamientos demostraron que no existen diferencias significativas entre las combinaciones de tratamientos, indicando que todos tratamientos son similares ($p>0,05$).

Conclusiones: Los resultados de este estudio demuestran que la forma semi solida de AAT, en los estudios preclínicos en la fase de ensayos *in vivo* con animales no humanos demostró poseer una actividad antiinflamatoria.

Palabras clave: Agente antiinflamatorio; enfermedad periodontal; fitoterapia; aceite de árbol de té; evaluación preclínica de fármacos.

Abstract

Objective: To evaluate the anti-inflammatory activity of a semi-solid Tea Tree Oil (TTO) form at 2 % and 2,5% concentrations for treating periodontal disease.

Method: A preclinical test in a sample of 30 mice with ear edema induced by croton oil was divided into two groups to compare treatment with Indomethacin and Diclofenac.

Results: TTO at 2,5 % concentration showed a higher inhibition activity of inflammation (54,74 %) than TTO at 2 % (51,21 %). Statistical analysis showed no significant differences between treatment combinations ($p>0,05$).

Conclusions: The tea tree oil in semi-solid form, applied in 2 - 2,5 % concentration in this preclinical study, showed consistent anti-inflammatory activity.

Keywords: Anti-inflammatory agents; periodontal disease; phytotherapy; tea tree oil; preclinical drug evaluation.

Puntos clave

El aceite del árbol de té tiene distintas propiedades entre las que destacan la actividad antiinflamatoria, lo que lo convierte en un agente con amplio potencial para su uso como alternativa a los fármacos sintéticos en el tratamiento de las enfermedades periodontales.

Se evaluó la actividad antiinflamatoria del aceite del árbol de té contenido en una pre-formulación en gel y se comparó con indometacina y diclofenaco obteniendo resultados similares en la actividad.

Se demostró en el modelo de edema auricular inducido por aceite de croton la actividad antiinflamatoria por vía tópica del aceite del árbol de té contenido en un gel, esto permite el empleo de este aceite en el desarrollo de formas farmacéuticas semisólidas que puedan ser destinadas para esta vía de administración.

Introducción

Las Enfermedades Periodontales (EP) se pueden iniciar por la disbiosis que ocasionan las bacterias en la biopelícula de la placa dental, provocando una respuesta inmune por lo cual el proceso inflamatorio es un mecanismo de defensa del organismo que se produce por diferentes estímulos, la cronicidad de la inflamación puede conducir a la destrucción de los tejidos periodontales, debido al incremento de mediadores inflamatorios y alteraciones en la resolución de la inflamación^(1,2,3). Actualmente existen dos tipos de antibioterapia con fármacos sintéticos ya sea de forma sistémica o de forma local, los cuales presentan desventajas como son: uso limitado de 7 a 14 días, reacciones adversas (vómito, dolor de cabeza, náuseas), tinción de dientes, disgeusia, formación de cálculos supragingivales, entre otros⁽⁴⁾. Por lo cual se está en la búsqueda constante de principios activos que sean eficaces y seguros para su uso por periodos prolongados, siendo una alternativa el uso de fitoterapia⁽⁵⁾.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), recomienda el uso de la fitoterapia⁽⁶⁾ la cual se define como: “la ciencia que estudia el uso de los productos de origen vegetal con finalidad terapéutica^(7,8)”, como una alternativa al uso de fármacos sintéticos. Se estima que alrededor del 80 % de la población mundial recurre a este tipo de terapia, mientras que en México se considera que el 60 % de la población la utiliza^(6,9). En México existe la Farmacopea Herbolaria de los Estados Unidos Mexicanos, publicada en el año 2001, que incluye monografías de plantas que se usan en los medicamentos herbolarios, pero únicamente incluyen a las de mayor uso en el país, por lo cual hacen falta estudios para corroborar la eficacia del AAT en México. Los estudios preclínicos en aceites se realizan para demostrar eficacia y seguridad, así como para conocer sus posibles efectos adversos antes de ser utilizados en humanos, estos estudios se realizan en animales o modelos fisiológicos, en los cuales se analizan las propiedades fisicoquímicas y fisiológicas del principio activo *in vitro* o *in vivo*, basados en los resultados obtenidos en esta primera etapa, se puede proponer o desechar estudios más extensos⁽⁹⁾.

Actualmente se conocen unos 3,000 aceites esenciales⁽¹⁰⁾, los cuales se clasifican por su uso seguro y poseen aprobación por diferentes organismos a nivel mundial, dentro de éstos se encuentra el Aceite de Árbol de Té (AAT), del cual en las últimas tres décadas se han descrito sus diferentes propiedades terapéuticas como son: antimicrobiana, antiviral, antiinflamatoria, analgésica y antimicótica. Su aplicación en estomatología está siendo validado por la investigación científica, con datos *in vitro* e *in vivo*, los cuales están respaldando las propiedades terapéuticas.

El Árbol del Té (*Melaleuca alternifolia*), es una planta de origen australiano, con crecimiento rápido (6 meses), cuyo aceite se obtiene de las hojas, se ha demostrado que posee más de 100 componentes, entre los que destacan dos: el *terpinen-4* y el *1,8-cineol*, los cuales son los implicados en poseer las actividades terapéuticas. Data su utilización en las tribus aborígenes australianas de la Costa Norte de Nueva Gales del Sur, definido como “el sanador más versátil de la naturaleza”, utilizaban las hojas de la planta para aliviar cortaduras, quemaduras, picaduras de insectos e infecciones de la piel, su reconocimiento oficial es a partir del año 1949, por el departamento de Sanidad Australiano^(6,7,11,12).

Se han realizado algunos estudios para verificar la acción antiinflamatoria del AAT como: Hart et al., en el año 2000, evalúa las propiedades antiinflamatorias *in vitro* del AAT, mediante la reducción de in-

terleucinas (IL) TNF- α IL-1B, IL-8 y IL-10 y prostaglandina E2 (PGE2), por monocitos humanos activados por lipopolisacáridos (LPS), reportando que existió una supresión de LPS de TNF- α , IL-1B e IL-10 en un 50 % y de PGE2 en un 30 % después de 40 horas, indicando que el componente terpinen-4-ol fue el responsable de esta acción⁽¹³⁾.

Nogueira et al., en 2014, utilizó macrófagos estimulados por lipopolisacáridos bacterianos, reportando una reducción en la producción de IL-1 β , IL-6 e IL-10, mientras que en el TNF- α no hubo cambios significativos, por lo cual concluye que el terpinen-4-ol y alfa-terpinol, componentes principales del AAT, pueden suprimir la producción de mediadores inflamatorios en macrófagos humanos estimulados con lipopolisacáridos, además informa que esta inhibición estuvo mediada por la interferencia con las rutas NF-kB, p38 o ERK MAPK⁽¹⁴⁾.

No obstante, el AAT puede no solo actuar como un mediador inflamatorio a través de su actividad antioxidante, también puede proteger eficientemente el organismo al reducir la proliferación de células inflamatorias sin afectar su capacidad de secretar citosinas antiinflamatorias⁽¹⁵⁾. Estas respuestas inmunoinflamatorias se reducen por una cascada de diferentes reacciones producidas por el organismo. Aunque poco explicado, estas propiedades podrían considerablemente cambiar la reacción del huésped contra bacterias periodontopatógenas⁽¹⁶⁾.

Este estudio preclínico tiene como finalidad la aplicación de una forma semi sólida con principio activo de AAT, para ser utilizada en la enfermedad periodontal, debido a que es una patología que ocasiona una respuesta inflamatoria, por lo cual se necesitan pruebas preclínicas para determinar si la preformulación semisólida conteniendo AAT, presenta actividad antiinflamatoria, por esta razón se eligió el modelo in vivo de "edema auricular inducido por aceite de crotón" que ocasiona un edema de forma localizada por vía tópica, este método es el más utilizado para evaluar la actividad antiinflamatoria en extractos, aceites esenciales, de fármacos esteroideos y no esteroideos^(17,18). Esta prueba desencadena todos los eventos propios del proceso inflamatorio: vasodilatación, eritema, extravasación y edema, a nivel histológico se produce agregación plaquetaria y adherencia a compuestos polimorfonucleares (neutrófilos y eosinófilos)⁽¹⁷⁾. Esta respuesta inflamatoria se cuantifica midiendo la diferencia de peso de ambas orejas (discos de 6 mm), en un intervalo de tiempo (4 a 8 h), en este lapso de tiempo se demuestra que existe infiltración de granulocitos y se puede aplicar el tratamiento para reducir la inflamación^(18,19).

Métodos

Los estudios de preformulación para el diseño del gel con AAT y el estudio preclínico antiinflamatorio se llevó a cabo en los laboratorios de: Farmacia Molecular y Liberación Controlada y el Laboratorio de Síntesis de Polímeros, de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco. Se diseñó un estudio experimental, transversal, comparativo y prospectivo, el cual se llevó a cabo de noviembre del 2019 a abril del 2020.

Preparación de Soluciones

Se realizaron ocho formulaciones preliminares de AAT (Farmacia París. Lote 1901730, certificado de calidad no. GPC058) en gel a partir de la información farmacotecnia y farmacopeica de las cuales se eligió una para realizar la formulación con las dos concentraciones de AAT (tabla 1). Las pruebas de control que permitieron seleccionar el gel óptimo fueron: pruebas organolépticas, pH (6,9), viscosidad (25,754 cP) y la cuantificación del AAT (terpinen-4-ol) por método espectrofotométrico a una longitud de onda de 240 nm con un intervalo de recobro de 97 – 103 %. Una vez seleccionada la formulación a las concentraciones adecuadas se elaboraron las formulaciones con ambas concentraciones de AAT (2 y 2,5 %) y se sometieron a prueba de estabilidad en refrigeración por tres meses y al término de esta se observó que conserva sus características organolépticas, pH, viscosidad y el contenido de AAT (98,045 %).

Tabla 1. Componentes de la formulación semisólida que contiene AAT

Componente	Concentración %
AAT	2 y 2,5
Mentol	0,40
Carboximetilcelulosa	3 - 6
Sacarina	0,12 - 3
Propilenglicol 10	25
Sorbitol	20 - 60
Grenetina	0,2 - 1
Agua destilada	c.b.p. 100
c.b.p.= cantidad bastante para	

Se realizó una dilución de aceite de crotón (Sigma-Aldrich) al 5 % en acetona RA (JT Baker), así como soluciones de principios activos indometacina y diclofenaco a concentraciones de 0,5 g/mL en acetona RA.

Evaluación del efecto antiinflamatorio

Para la evaluación de la actividad antiinflamatoria se utilizó una solución de aceite de crotón al 5 % (v/v) en acetona debido a su ausencia de efecto antiinflamatorio en el modelo. Así mismo, de acuerdo con lo reportado⁽²⁰⁾ las concentraciones de AAT en la preformulación no deben presentar riesgo de toxicidad por contacto con la piel.

Se emplearon 30 ratones macho de la cepa CD-1 con un peso promedio de 25 g proporcionados por la Unidad de Producción y Experimentación de Animales de Laboratorio (UPEAL-Bioterio) de la Universidad Autónoma Metropolitana, Unidad Xochimilco, los cuales se mantuvieron en el laboratorio durante 24 horas para adaptarse a las condiciones con cama de viruta limpia y alimento y agua *ad-libitum*.

Se formaron 5 grupos de 6 ratones cada uno a los cuales se les administró 20 µL de la solución de aceite de crotón únicamente en la oreja derecha (10 µL en la parte interior y 10 µL en la parte exterior) para ocasionar el edema. Después de 30 minutos se aplicaron 20 µL de cada uno de los tratamientos (tabla 2) en la oreja derecha y se dejó actuar durante 4 horas, al cabo de las cuales se sacrificaron los ratones mediante dislocación cervical y se extrajeron discos de 6 mm de diámetro de cada oreja empleando una pinza sacabocado y se pesaron en una balanza analítica.

Tabla 2. Grupos de tratamiento

Grupo	Tratamiento
Grupo 1	AAT 2 %
Grupo 2	AAT 2,5 %
Grupo 3	Indometacina en acetona 0,5 mg/mL (control positivo)
Grupo 4	Diclofenaco en acetona 0,5 mg/mL (control positivo)
Grupo 5	Acetona (control negativo)

La actividad antiinflamatoria se calculó como porcentaje de reducción del edema en los ratones tratados respecto al grupo control negativo. La magnitud del edema se cuantificó por la diferencia de peso. El porcentaje de inhibición se calculó según la siguiente fórmula:

$$\% \text{ de Inhibición del edema} = [(\Delta P_c - \Delta P_t) / \Delta P_c] \times 100$$

Donde:

ΔP_c = Media aritmética de la variación de peso en el grupo control negativo

ΔP_t = Media aritmética de la variación de peso en el grupo tratado

Análisis de datos

Los datos obtenidos de la prueba de edema auricular inducido por aceite de crotón se analizaron empleando el software GraphPad Prism 6 (GraphPad Software Inc.) realizando un análisis de varianza (ANDEVA) para comparar los grupos de AAT con cada control positivo.

Consideraciones éticas

Este protocolo se realizó bajo los principios de la Norma Oficial Mexicana NOM-062-ZOO-1999 de especificaciones técnicas para la producción cuidado y uso de los animales de laboratorio, para evitar el sufrimiento de los animales, así como la NOM-087-SEMARNAT-SSA1-2002, de protección ambiental, salud ambiental, residuos peligrosos biológico-infecciosos, clasificación y especificaciones de manejo.

Resultados

El AAT en ambas concentraciones (2 % y 2,5 %) fue capaz de reducir la inflamación inducida mediante la prueba de edema auricular inducido por aceite de crotón, obteniendo valores de % de inhibición (promedio \pm DE) de $51,21 \pm 12,6$ % y $54,74 \pm 12,8$ %, respectivamente; mientras que los controles positivos de indometacina y diclofenaco obtuvieron valores de $41,3 \pm 3,65$ % y $45,51 \pm 2,43$ %, respectivamente, ver Figura 1.

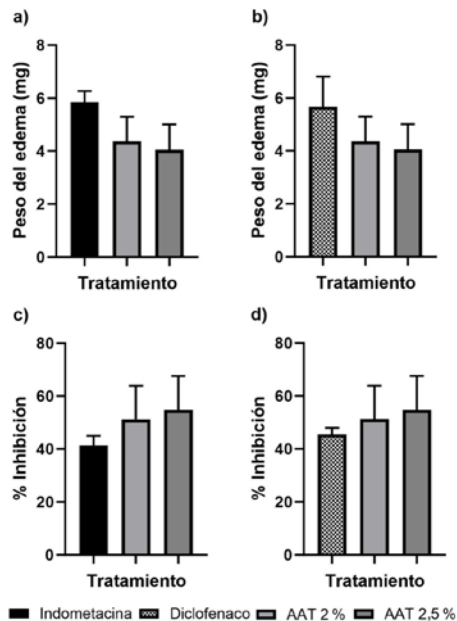


Figura 1. Resultados de la evaluación de efecto antiinflamatorio (promedio \pm DE). a) Comparación del peso del edema de los dos grupos de AAT con el control positivo de indometacina. b) Comparación del peso del edema de los dos grupos de AAT con el control positivo de diclofenaco. c) Comparación del porcentaje de inhibición de los dos grupos de AAT con el control positivo de indometacina. d) Comparación del porcentaje de inhibición de los dos grupos de AAT con el control positivo de diclofenaco.

Se realizaron pruebas estadísticas para conocer la eficacia de los tratamientos. Se realizaron los análisis de varianza (ANDEVA) comparando los resultados del peso del edema auricular y el porcentaje de inhibición de la inflamación de los dos grupos de AAT con cada control positivo y en todos los casos se obtuvo un valor de $p > 0,05$, lo cual indica que estadísticamente no hay diferencia entre los tratamientos.

con AAT y los controles de indometacina y diclofenaco en la actividad antiinflamatoria determinada mediante el modelo de enema auricular inducido con aceite de crotón.

Discusión

En los últimos años se han incrementado las investigaciones en fitoterapia, no obstante, aún no se cuentan con suficientes estudios que avalen la eficacia terapéutica de las plantas empleadas para el tratamiento de padecimientos de origen oral pero actualmente se están haciendo esfuerzos para ofrecer otras alternativas que muestren alguna ventaja sobre tratamientos con fármacos sintéticos, que en algunos casos no se recomienda su uso prolongado^(5,8,16). Con base en lo anterior se seleccionó al AAT que ha mostrado eficacia antiinflamatoria para proponer el desarrollo de un dentífrico en gel que permita su aplicación^(11,13,21,22,23,24).

Se han realizado diferentes estudios para evaluar la respuesta inflamatoria, sin embargo, no existe similitud de los estudios ya que cada uno es diferente en cuanto a metodología y técnicas utilizadas, no obstante, concluyen que el AAT, presenta una acción antiinflamatoria. Nogueira et al., en 2014 indican que la acción antiinflamatoria es a través de la supresión de las citocinas: IL-1 β , IL-6 y la IL-10⁽¹⁴⁾. Por otra parte, Ninomiya et al., en 2013 indicaron que la acción del AAT, disminuye la producción de citoquinas, que conduce a una supresión de las reacciones inflamatorias⁽²⁵⁾.

Maruyama et al., en el 2005, realizaron un estudio induciendo inflamación en la cavidad peritoneal de ratones, por inyección de *curdlán* por vía cutánea, el AAT se utilizó para suprimir la inflamación celular (neutrófilos) ocasionada por el *curdlán* obteniendo una disminución de la actividad de MPO (mieloperoxidasa) en un 68 ± 32 %⁽²⁴⁾, este estudio comparte ciertas similitudes con el realizado en esta investigación, aunque se presenta una diferencia en cuanto al porcentaje de inhibición inflamatoria obtenido que fue de 51 % para la concentración del 2 % y del 54 % para la concentración del 2,5 %, en ambos estudios se podrían considerar con una actividad antiinflamatoria significativa.

Saxer et al., en 2003, demostraron mediante un estudio clínico que el AAT, reduce la inflamación mediante el empleo de un enjuague, atribuyéndolo a la presencia de 1,8-cineol y terpinen-4-ol⁽²²⁾. En tanto que Brand et al., en 2002, indicaron mediante citometría de flujo, la supresión de E-selectina inducida por TNF- α en células humanas, reportando que el AAT, puede regular el edema⁽²⁶⁾ y en otro estudio realizado por el mismo autor reporta que mediante un modelo animal con edema auricular en ratones inducido por histamina el AAT es eficaz para controlar el edema⁽²⁷⁾.

Conclusión

El uso de la fitoterapia puede ser una ventaja en la práctica estomatológica, sin embargo, se deben realizar mayores estudios para comprobar su eficacia y ser validada. Los resultados de este estudio demuestran que el AAT, en los estudios preclínicos en la fase de ensayos *in vivo* con animales no humanos demostró poseer una actividad antiinflamatoria. Con base en los resultados obtenidos en esta investigación pudiera considerarse como una alternativa terapéutica en el tratamiento de la enfermedad periodontal y podría emplearse por periodos largos de tiempo, aunque se requiere completar con estudios clínicos para evaluar su eficacia y posibles eventos adversos.

Bibliografía

1. Macín Cabrera SA. Tratamiento periodontal no quirúrgico en pacientes con gingivitis y periodontitis moderada: respuesta microbiológica y bioquímica [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 2010.
2. Casarin M, Pazinato J, Santos RCV, Zanatta FB. *Melaleuca alternifolia* and its application against dental plaque and periodontal diseases: A systematic review. *Phytother Res*. 2018; 32(2):230-242. DOI: 10.1002/ptr.5974

3. Kaur G, Grover V, Bhaskar N, Kaur RK, Jain A. Periodontal Infectogenomics. *Inflamm Regen*. 2018; 38(1):8. DOI: 10.1186/s41232-018-0065-x
4. Falcao Costa C, Moura E Sá A, Faria Almeida R, Bascones A. Antibioterapia en Periodoncia: Situación actual I- Antibióticos Sistémicos. *Avances en Periodoncia e Implantología Oral*. 2001; 13:39-47.
5. Regalado AI, Sánchez LM, Mancebo B. Actividad anti-inflamatoria de los extractos metanólicos de hojas y de tallos de *Tabebuia hypoleuca* (C. Wright) Urb. *J Pharm Pharmacogn Res*. 2015; 3(5):109-117.
6. Vivot EP, Sánchez C, Cacik F, Sequin C. Actividad antibacteriana en plantas medicinales de la flora de Entre Ríos (Argentina). *Ciencia, Docencia y Tecnología*. 2012; XXIII(45):165-185.
7. Hernández Rodríguez A. Fitoterapia. Bases científicas y legales para su aplicación. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromat*. 2005; 4(4):71-74.
8. Salazar Aranda R, Torre Rodríguez YC, Alanís Garza BA, Pérez López LA, Waksman de Torres N. Evaluación de la actividad biológica de productos herbolarios comerciales. *Medicina Universitaria*. 2009; 11(44):156-164.
9. Marovac J. Investigación y desarrollo de nuevos medicamentos: de la molécula al fármaco. *Rev Med Chil*. 2001; 129:99-106.
10. Dávila B. L, Yibrin C, Lugo G, Rojas T, Romero I, Giménez X, Infante J, Gutiérrez R, Arteaga S, Palacios M, Sosa L. Salud periodontal y salud gingival. *Revista Odontológica de Los Andes*. 2010; 014(2):26-48.
11. Hammer KA, Dry L, Johnson M, Michalak EM, Carson CF, Riley TV. Susceptibility of oral bacteria to *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil in vitro. *Oral Microbiol Immunol*. 2003; 18(6):389-392. DOI: 10.1046/j.0902-0055.2003.00105.x
12. Carson CF, Hammer KA, Riley TV. *Melaleuca alternifolia* (Tea Tree) Oil: a Review of Antimicrobial and Other Medicinal Properties. *Clin Microbiol Rev*. 2006; 19(1):50-62. DOI: 10.1128/cmr.19.1.50-62.2006
13. Hart PH, Brand C, Carson CF, Riley TV, Prager RH, Finlay-Jones JJ. Terpinen-4-ol, the main component of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil), suppresses inflammatory mediator production by activated human monocytes. *Inflamm Res*. 2000; 49(11):619-626. DOI: 10.1007/s000110050639
14. Nogueira MNM, Aquino SG, Rossa Junior C, Spolidorio DMP. Terpinen-4-ol and alpha-terpineol (tea tree oil components) inhibit the production of IL-1 β , IL-6 and IL-10 on human macrophages. *Inflamm Res*. 2014; 63(9):769-778. DOI: 10.1007/s00011-014-0749-x
15. Cruz Martínez C, Diaz Gómez M, Oh MS. Use of traditional herbal medicine as an alternative in dental treatment in Mexican dentistry: a review. *Pharm Biol*. 2017; 55(1):1992-1998. DOI: 10.1080/13880209.2017.1347188
16. Kothiwale SV, Patwardhan V, Gandhi M, Sohoni R, Kumar A. A comparative study of antiplaque and antigingivitis effects of herbal mouthrinse containing tea tree oil, clove, and basil with commercially available essential oil mouthrinse. *J Indian Soc Periodontol*. 2014; 18(3):316-320. DOI: 10.4103/0972-124x.134568
17. Gómez Estrada HA, González Ruiz KN, Domingo Medina J. Actividad Antiinflamatoria de Productos Naturales. *Bol Latinoam Caribe Plantas Med Aromat*. 2011; 10(3):182-217.
18. Tubaro A, Dri P, Melato M, Mulas G, Bianchi P, Del Negro P, Della Loggia R. In the croton oil ear test the effects of non steroidal antiinflammatory drugs (NSAIDs) are dependent on the dose of the irritant. *Agents Actions*. 1986; 19(5):371-373. DOI: 10.1007/BF01971259
19. Nuñez Figueredo Y, Montero Alarcón C, Agüero Fernández S, Muñoz Cernuda A. Efecto antiinflamatorio preclínico del polvo seco de *Caléndula officinalis*. *Lat Am J Pharm*. 2007; 26(4):548-552.
20. Hammer KA, Carson CF, Riley TV, Nielsen JB. A review of the toxicity of *Melaleuca alternifolia* (tea tree) oil. *Food Chem Toxicol*. 2006; 44: 616-625. DOI: 10.1016/j.fct.2005.09.001

- 21.** Graziano TS, Calil CM, Sartoratto A, Franco GC, Groppo FC, Cogo-Müller K. In vitro effects of *Melaleuca alternifolia* essential oil on growth and production of volatile sulphur compounds by oral bacteria. *J Appl Oral Sci.* 2016; 24(6):582-589. DOI: 10.1590/1678-775720160044
- 22.** Saxer UP, Stäuble A, Szabo SH, Menghini G. Effect of mouthwashing with tea tree oil on plaque and inflammation. *Schweiz Monatsschr Zahnmed.* 2003; 113(9):985-996.
- 23.** Takarada K. The effects of essential oils on periodontopathic bacteria and oral halitosis. *Oral Dis.* 2005; 11(s1):115-115. DOI: 10.1111/j.1601-0825.2005.01105_52.x
- 24.** Maruyama N, Sekimoto Y, Ishibashi H, Inouye S, Oshima H, Yamaguchi H, Abe S. Suppression of neutrophil accumulation in mice by cutaneous application of geranium essential oil. *J Inflamm.* 2005; 2(1):1. DOI: 10.1186/1476-9255-2-1
- 25.** Ninomiya K, Hayama K, Ishijima SA, Maruyama N, Irie H, Kurihara J, Abe S. Suppression of Inflammatory Reactions by Terpinen-4-ol, a Main Constituent of Tea Tree Oil, in a Murine Model of Oral Candidiasis and Its Suppressive Activity to Cytokine Production of Macrophages *in Vitro*. *Biol Pharm Bull.* 2013; 36(5):838-844. DOI: 10.1248/bpb.b13-00033
- 26.** Brand C, Grimaldeston MA, Gamble JR, Drew J, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Tea tree oil reduces the swelling associated with the efferent phase of a contact hypersensitivity response. *Inflamm Res.* 2002; 51(5):236-244. DOI: 10.1007/PL00000299
- 27.** Brand C, Townley SL, Finlay-Jones JJ, Hart PH. Tea tree oil reduces histamine-induced oedema in murine ears. *Inflamm Res.* 2002; 51(6):283-289. DOI: 10.1007/PL00000305

doi: 10.30827/ars.v65i1.28908

Artículos originales

Neocuproine-Based Sensitive Flow Injection Method for Mefenamic Acid Determination in Aqueous Solutions and Pharmaceutical Formulations

Método de inyección de flujo sensible a base de neocuproina para la determinación de ácido mefenámico en soluciones acuosas y formulaciones farmacéuticas

Ali Naser Nayef¹  0000-0003-4849-644X

Alaa Frak Hussain¹  0000-0002-4902-2644

Dakhil Nassir Taha²  0000-0003-3587-6822

¹Department of Chemistry, College of Science-University of Kerbala, Iraq

²Specialized Medical Sciences, University College of Al-Amal, Iraq

Correspondence

Ali Naser Nayef

E-Mail: Alielli100@gmail.com

Received: 28.08.2023

Accepted: 28.10.2023

Published: 20.12.2023

Funding

This study is a part of the PhD thesis of Ali Naser Nayef.

Conflict of interests

The authors declare no conflict of interest.

Acknowledgment

This study is a part of the PhD thesis of Ali Naser Nayef.

Resumen

Introducción: Se presenta un enfoque novedoso y preciso para la estimación del ácido mefenámico (MEF) en formulaciones farmacéuticas y soluciones acuosas, utilizando espectrofotometría de inyección de flujo. Del mismo modo, este método demuestra un alto nivel de sensibilidad y precisión

Método: Se basa en la reducción del complejo Cu (II)-2,9DMP a complejo Cu (I)-2,9DMP coloreado, mediante dos pasos de reacción. Sin embargo, en el primer paso se produce la reacción entre la neocuproína y el Cu (II) para formar un complejo incoloro de Cu (II) -2,9DMP, y en el segundo paso el ácido mefenámico redujo el complejo incoloro formado a Cu (I) - 2,9DMP con color amarillo anaranjado, se desarrolló y validó el método de inyección de flujo.

Resultados: La medición de la densidad óptica de las sustancias amarillo-naranja se realizó a una longitud de onda de 454 nm. Los gráficos de calibración muestran linealidad dentro de los rangos de concentración especificados de 1,00-80,00 µg / ml. El límite de detección (LOD) se determina en 0,360 µg/ml, mientras que el límite de cuantificación (LOQ) se encuentra en 1.093 µg/ml.

Conclusiones: la metodología propuesta exhibió atributos notables como rapidez, sensibilidad y confiabilidad, lo que la hace adecuada para la cuantificación precisa de (MEF) en formulaciones farmacéuticas y soluciones acuosas en diversas formulaciones disponibles comercialmente.

Palabras clave: Análisis de inyección de flujo continuo; ácido mefenámico; neocuproína;

Abstract

Introduction: A novel and precise approach is presented for the mefenamic acid (MEF) estimation in pharmaceutical formulations and aqueous solutions, utilizing flow injection spectrophotometry. Similarly, this method demonstrates a high level of sensitivity and accuracy.

Method: The suggested method is based on the reducing of Cu(II)-2,9DMP complex to coloured Cu(I)- 2,9DMP complex, by two step of reaction. However, in the first step the reaction is occur between neocuproine and Cu(II) to form colorless complex of Cu(II)-2,9DMP, then in second step mefenamic acid reduced the formed colorless complex to Cu(I)- 2,9DMP with yellow orange colour, Flow Injection Method were developed and validated.

Results: The measurement of the optical density of the yellow-orange substances was conducted at a wavelength of 454 nm. The calibration graphs exhibit linearity within the specified concentration ranges of 1.00-80.00 µg/mL. The detection limit (LOD) is determined to be 0.360 µg/ mL, while the limit of quantification (LOQ) is found to be 1.093 µg/ mL.

Conclusions: the proposed methodology exhibited notable attributes such as rapidity, sensitivity, and reliability, rendering it suitable for the accurate quantification of (MEF) in pharmaceutical formulations and aqueous solutions in various commercially available formulations.

Keywords: Continues Flow Injection Analysis; Mefenamic Acid; Neocuproine

Highlight

Mefenamic acid has the capacity to convert Cu^{2+} ions into Cu^{1+} ions, so the development of an analytical approach based on Neocuproine reagent by flow injection method for mefenamic acid measurement in aqueous solution and tablets is extremely promising [8]. Furthermore, the suggested technique was applied to the quantitative evaluation of mefenamic acid in the actual samples (aqueous and pharmaceutical). The suggested method's quick reaction time, straightforward chemical and equipment requirements. The drugs industry has a significant challenge today in the form of the development of quicker, cheaper, and more precise methods. novel analytical techniques to ensure drug content and detect substances in medications that pose health hazards. and eliminate (or swap out) any materials dangerous to the environment and public health. Flow systems are great instruments for handling solutions in wet chemical analysis for these reasons. since one of the main requirements for analytical chemistry is automation.

In this proposed flow injection method, we used uncommon reagents and were not tuned to achieve the lowest possible waste production, Limit of Detection (LOD), Limit of Quantification (LOQ), standard deviation (SD), maximum sensitivity and wide ranges of concentration 1.00-80.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$.

Fundamental benefits of the suggested flow injection method for measuring mefenamic acid in pharmaceutical and aqueous solutions include speed, ease of use, precision in findings, and low cost of equipment determination samples in very low concentrations 1.00-80.00 $\mu\text{g}/\text{mL}$. Accordingly, they are easier to use as well as quicker than the majority of the documented ways. Since common excipients included in commercial preparations do not interfere with the measurement of mefenamic acid, the proposed procedures can be effectively used for routine pharmaceutical quality control and research purposes.

Introduction

Mefenamic acid consider as a class of a nonsteroidal anti-inflammatory medicine (NSAID), and owing to the powerful analgesic and anti-inflammatory qualities it has, it has garnered a large amount of interest in recent years. As a consequence of this, it is used extensively in the therapy of a wide variety of unpleasant diseases, including menstrual cramps, rheumatoid arthritis, and osteoarthritis, amongst others⁽¹⁾. It contains numbing, anti-pyretic, and anti-inflammatory characteristics, at higher concentrations, this molecule reduces inflammation⁽²⁾. The chemical formula of mefenamic acid (MEF) is 2-,[(2,3-Dimethylphenyl)amino] benzoic acid ($\text{C}_{15}\text{H}_{15}\text{NO}_2$). It is a weak organic acid that also includes the related (3-hydroxyanthranilic acids), a tryptophan (a standard amino acid) natural metabolite⁽³⁾.

Neocuproine is a chelating substance and heterocyclic chemical molecule $\text{C}_{14}\text{H}_{12}\text{N}_2$. The derivatives substituted at the location 2 and 9 positions are among the most researched of the substituted phenanthrolines, having been initially published in the late 19th century⁽²²⁾. Similarly, In chemistry of copper(I), Neocuproine as a (NN ligands) with somewhat large substituents crucial. Because of its selectivity for copper(I) and potent visual absorbance of the $\text{Cu}(\text{DMP})^{2+}$ adduct, 2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline (NC) is typically the reagent chosen for the colorimetric measurement of copper(I)⁽¹⁴⁾

Water-insoluble mefenamic acid is somewhat soluble in (chloroform) and (ethers), faintly soluble in ethanol (4.6 mg/mL) and water (1:9), and more soluble in dimethylformamide (38.5 mg/mL)⁽⁴⁾ Mefenamic acid reduces inflammation and pain by inhibiting COX and prostaglandin synthesis since it provides cerebral and peripheral analgesia. Its nonselective COX inhibitors inhibit both COX-1 and COX-2 enzymes⁽⁵⁾

Mefenamic Acid (MFA) operates in the same way as other nonsteroidal anti-inflammatory medicines by which blocking the enzymatic prostaglandin synthase⁽⁶⁾ There are several known and reported analytical methods for measuring MEF acid in biological and pharmacological products⁽⁷⁾ Spectrophotometry⁽⁸⁾ Gas Chromatography⁽⁹⁾ Extraction method of Micro-electrodriven Membranes in 2 Phases⁽¹⁰⁾ capillary electrophoresis with two channels⁽¹¹⁾ RP-HPLC⁽¹²⁾ Fluorometric method⁽¹³⁾ Hyphenated Tech-

niques⁽¹⁴⁾ Electrospray Ionization Mass Spectrometry⁽¹⁵⁾ Turbidity Measurement⁽¹⁶⁾ flow injection method⁽¹⁷⁾

MEF is determined by different flow injection technique, it has been estimated in pharmaceuticals by flow-injection⁽¹⁸⁾ and estimation of Mefenamic Acid in Aqueous Solutions Using Reverse - Continuous Flow Injection Analysis⁽⁶⁾ determination of MEF in pharmaceuticals formulation by flow-injection Fluorometry⁽²¹⁾. However, in recent years there has been a growing interest in the use of Neocuproine (2,9-dimethyl-1,10-phenanthroline) as a complexing agent in analytical chemistry. Neocuproine exhibits strong and selective chelation with various metal ions, including copper (II)⁽¹⁸⁾. This property has been effectively utilized in the development of novel analytical methods, particularly in flow injection analysis (FIA)⁽¹⁹⁾. Similarly, in terms of mefenamic acid analysis, the creation of a sensitive flow injection technique that uses neocuproine as a complexing agent is a breakthrough⁽²⁰⁾

Materials and methods

All materials were of the analytical reagent grade; and the solutions were prepared with deionized water.

Preparation of standard solutions

Preparation of 2,9-dimethyl 1-10 phenanthroline solution 500 µg/mL

A stock solution that prepared freshly by solvation accurate amount of 0.0500g Neocuproine from (Sigma-Aldrich) in 100 mL of used solvent (ethyl alcohol+ deionized water) in ratio 1:9 and then diluting to the other concentrations.

Preparation of Sodium hydroxide 0.03 M

0.1200 g of standardized sodium hydroxide from (Merck, Germany) were newly prepared by dissolveing them in 25 mL of (deionized water), then adding the same solvent (0.03 M NaOH) to fill a volumetric flask to a capacity of 100 mL.

Preparation of Cupper Nitrate 0.005M Solution

0.1900 g of salt from (BDH) dissolve in 30 mL of deionized water and diluting to 100mL in volumetric flask with same solvent to prepare A standard solution and then diluting to the other concentrations.

Preparation of Standard MFA (100 µg/mL)

A standard drug obtained from the state drug industry company samara-Iraq (S.D.I), and for preparation of MFA solutions, dissolve 0.0100g MFA in 25 mL of 0.03 M standardized NaOH and complete volume up to 100 mL with standardized NaOH, working solutions were freshly prepared by various subsequent dilutions.

Preparation of mefenamic acid working solutions

The powdered and combined ten capsules, an exact weighted amount of powder dissolved in 25 mL 0.03 M standardized NaOH, stirred, allowed to stand for 7 min, and then diluted to 100 mL in a volumetric flask with the same solvent 0.03 M standardized NaOH. This yielded the equivalent of 250 mg capsules. Before use, the obtained solution was filtered with Whatman filler paper no. 41 to remove any undissolved or suspended materials. Working solutions were daily made through consecutive dilutions with deionized distilled water, and they were then tested according to the proposed method.

Instrumental Condition

Flow Injection System

We used in this flow injection system double beam Shimadzu UVA-1700 Japan for absorption measurements result, x-y Recorder type Siemens C 1032, Germany, and we used Ismatic, Germany peristaltic pump. To provide the solution fluid, the flow injection analysis system (FIA) employed in this project

consists of peristaltic pump and injection valve with 6-way port that are connected to one another by a single low-load connection, as illustrated in Figure 1.

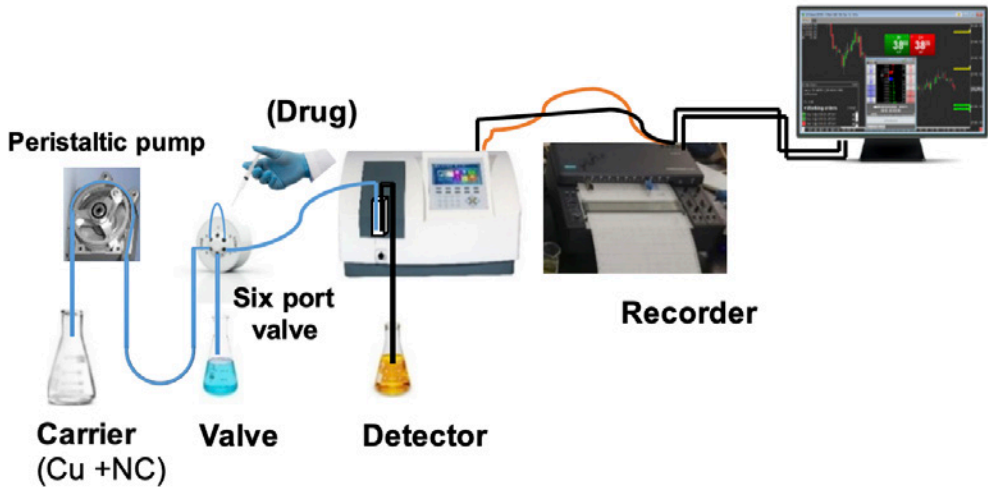


Figure 1. The model of flow injection system that we designed in our laboratory.

Results and discussion

The current work employs as a novel method for determination of MEF. However, when the Cu(II) reacted with Neocuproine reagent, the colorless complex will form Cu(II)-Neocuproine, this formed complex will react with mefenamic acid (reduced form) to produce yellow-orange products Cu (I)-Neocuproine⁽²²⁾ As showed in Figure 2.

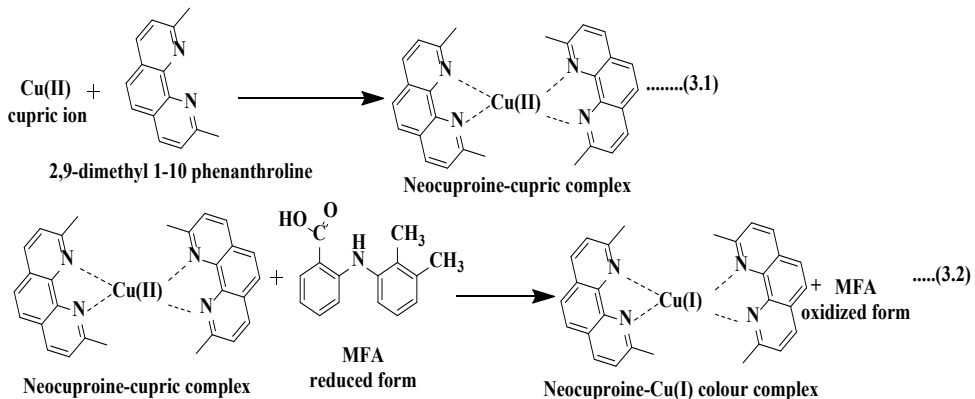


Figure 2. Schematic diagram for proposed method

Determination of maximum wavelength (λ_{max})

Absorbance of coloured products was measured in the 190-1100 nm range against a reagent blank. However, we conclude that Mefenamic acid absorption has a maximum wavelength of 454 nm. Under the testing circumstances, each reagent blank had a negligible absorbance at the relevant λ_{max} .

Experimental Conditions for Optimization

To estimate the better potential experimental conditions, we monitored many parameters and its influences on absorbance of coloured species.

The rate flow effect

flow rate's impact on the creation of coloured products was investigated by changing flow rate (10 - 70) mL/min and calculating the absorption of the coloured product generated, this study revealed that first broad peak from the base have the highest peak, but we discard here because incomplete mixing. However, the optimal flow rate, which results in the nicest beak shape and the maximum absorption, was 2.3 mL/min with a peak height of 4.3 cm. Due to the greater amount of time that speed required, two were selected above the other options.

The Influence of Neocuproine Reagent Concentration

The impact of adjusting the reagent concentrations on the reaction was investigated in this study. Similarly, these data have been collected using a variety of Neocuproine reagent concentration (50-500) $\mu\text{g/mL}$, and high concentrations cause a decrease in absorbance. However, this was possibly caused by an increase in particle density, which could have resulted in the buildup of precipitate particles in front of the detector.

The findings indicated that the optimal absorption occurs when the reagent concentration is 50 $\mu\text{g/mL}$.

The influence of pH changes

To investigate the effect of pH (1.0-9.0) on peak Height (cm) and coloured complexes, various amounts 0-2 mL of 0.004 M standardized hydrochloric acid solution were added to an aliquot of solution containing 50 $\mu\text{g/mL}$ of MFA as shown in Figure 3.

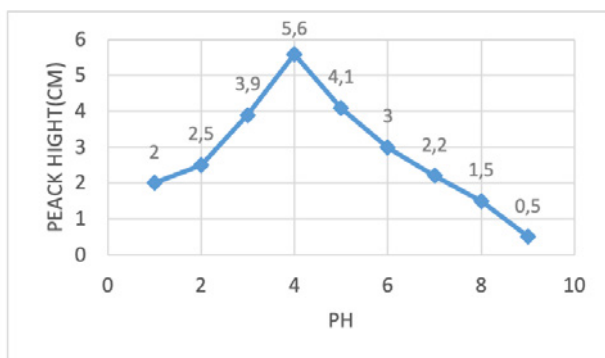


Figure 3. The Effect of pH changes, $\lambda_{max}= 454\text{nm}$, NC.Conc. = 50 $\mu\text{g/mL}$, Cu(II)Conc.=350 $\mu\text{g/mL}$, Flow rate =2.3 mL/min , MEF Conc.=50 $\mu\text{g/mL}$

As shown above the optimum pH with higher absorption intensity at peak Height 5.6 cm at pH 4.0 due to good intensity.

Cu(II) Concentration effect on absorbance

Effects of copper (II) concentration (50-500) µg/mL on complex's absorbance was studied. It was observed that 350 µg/mL of Cu(II) gave the highest absorption with peak Height 6 cm, which is strongly suggested for experimental procedures as we showed in Figure 4.

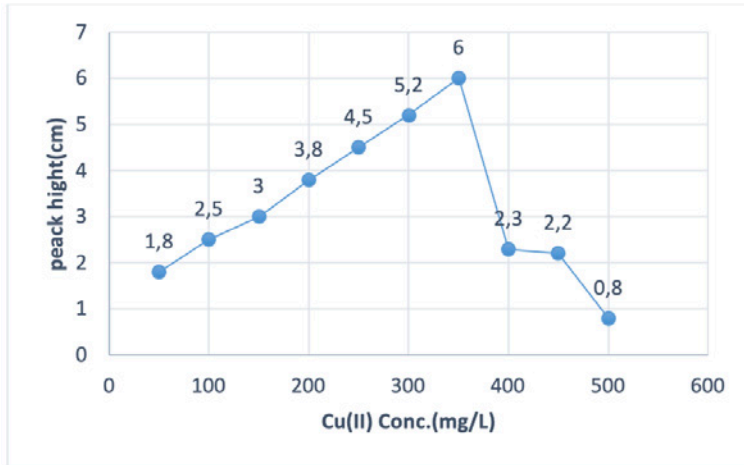


Figure 4. The Effect of Cu(II) concentration , λ_{max} = 454nm, NC.Conc. = 50 µg/mL , pH=4.0, Flow rate =2.3 mL/min, MEF Conc.=50 µg/mL

As shown above the optimum Cu(II) Conc µg/mL with higher absorption intensity at peak Height 6.0 cm due to good intensity.

Standard Calibration Curve for Mefenamic Acid in Aqueous Solution

This is done by preparation a series of solutions containing the concentrations in the range from (1.0 to 80.0) µg/mL and by using the optimum conditions which is used in this project. The results we are getting shown in Figure 5.

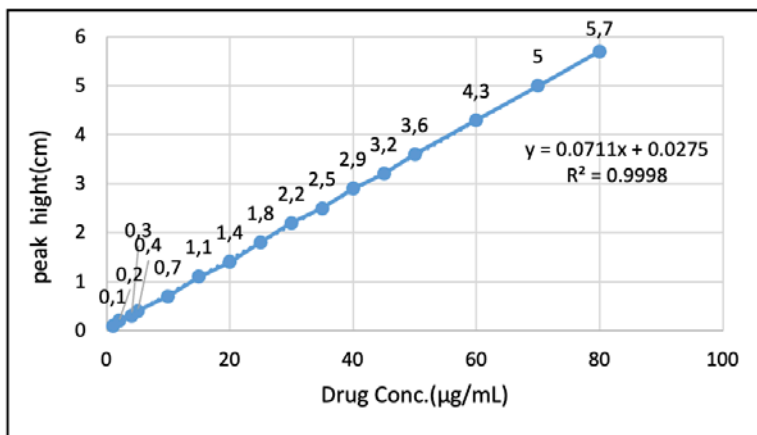


Figure 5. standard Calibration curve of Mefenamic acid, λ_{max} = 454nm, NC.Conc. = 50 µg/ ml pH=4.0 , Cu(II)Conc. 350 µg/ ml, Flow rate =2.3 ml/ min, MEF Conc.=50 µg/ ml

The statistical properties for our proposed method and Optimum conditions illustrated in Table 1.

Table 1. The Optimum conditions and statistical features for the proposed method

parameter	value
λ_{\max}	454 nm
flow rate	2.3 mL/min
pH of carrier solution	4.00
Neocuproine Conc.	50 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Cu(II) Conc.	350 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Linearity range	1.00-80.00 $\mu\text{g}/\text{ml}$
Regression equation	$y = 0.0711x + 0.0275$
Regression coefficient (R^2)	$R^2 = 0.9998$
Standard Deviation (SD)	0.0078
Standard Error	0.0074
Standard Error for Intercept	0.0103
LOD	0.360 $\mu\text{g}/\text{ml}$
LOQ	1.08 $\mu\text{g}/\text{ml}$

Repeatability

We discovered the reproducibility of the suggested method by taking 6 samples solution having 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ of mefenamic acid, the result which gotten was highly degree of repeatability and extremely excellent as shown in Table 2.

Table 2. Repeatability of Mefenamic acid

Drug Conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Peak Height (Cm)						Mean \bar{Y}	SD	RSD%
50	3.7	3.8	3.7	3.7	3.8	3.7	3.73	0.0471	1.2638

Dispersion of Mefenamic Acid

By conducting two studies to determine the dispersion value of MEF contained in (50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ and 70 $\mu\text{g}/\text{mL}$), we evaluated the dispersion of mefenamic acid. Mefenamic acid at a concentration of 50 $\mu\text{g}/\text{mL}$ comes first. The current experiment depicts the intensity response of the sample that enters the analysis (H_{\max}). Mefenamic acid and Neocuproine were combined before being introduced into a manifold unit; the outcome demonstrates no convection or diffusion-related dispersion impact. This illustration depicts (H^0). It is possible to compute dispersion (D) by applying dispersions equation as shown: ($D = H^0/H_{\max}$), $D= 1.057$ and by doing the same procedure for the second mefenamic acid concentration (70 $\mu\text{g}/\text{mL}$) we get dispersion value equal to $D= 1.081$ as shown below in Table 3.

Table 3. Dispersions of mefenamic acid

Drug Conc. ($\mu\text{g}/\text{ml}$)	Peak Height (cm)		Dispersion(D)
	H^0	H_{\max}	
70 $\mu\text{g}/\text{ml}$	5.3	4.9	1.081
50 $\mu\text{g}/\text{ml}$	3.7	3.5	1.057

LOD and LOQ

The sensitivity of the technique utilized in this method to identify mefenamic acid by the presentation limit of detection (L.O.D) and limit of quantification (L.O.Q) was highlighted. The fact that this FIA method could estimate the lowest concentration of mefenamic acid to be (1 µg/mL).

The limits of detection (LOD) and limit of quantitation (LOQ) were assessed as equation 3.3 and 3.4⁽²²⁾

$$LOD=3.3 S_{\sigma}/b \dots\dots\dots 3.3$$

$$LOQ=3 LOD \dots\dots\dots 3.4$$

Where:

b: Slope

So: Standard deviation of the regression line.

Application of Mefenamic Acid in Aqueous Solutions

We can determine unknown concentrations of aqueous solutions of mefenamic acid, three unknown aqueous solutions where prepared to determine concentrations. Then, we measured the absorbance according to the optimum conditions that we used in our project, as shown in Table 4.

Table 4. Application of Mefenamic Acid in aqueous Solutions

Conc. µg/ml		Error %	Rec %	RSD %
present	found			
10	10.1	0.0333	101.00	0.5716
20	19.94	0.0208	99.700	0.1808
30	29.95	0.0173	99.833	0.0578

Pharmaceutical Application of Mefenamic Acid Use in Pharmacological Dosage Forms

The applicability of the proposed flow injection procedure was tested by commercial dosage form from different brands.in addition, the result shows that finding where to be constant as showed in label of pharmaceutical dosage form, as shown in Table 5.

Table 5. Analysis of mefenamic acid in capsule formulations

pharmaceutical application					
Mefenamic acid	Conc. µg/mL		Error %	Rec %	RSD %
	present	found			
Ponstidin Capsule (250 mg)	50	49.98	0.005	99.96	0.0200
	40	39.97	0.008	99.93	0.0382
	30	29.95	0.005	99.83	0.0333
	20	20.03	0.035	100.15	0.3036
Mefril (250 mg)	50	49.97	0.011	99.94	0.0400
	40	39.98	0.005	99.95	0.0250
	30	29.94	0.003	99.82	0.0192
	20	19.91	0.017	99.55	0.1506

Discussion

This novel injection technique, characterized by its simplicity, accuracy, inexpensive and speed and time reducing was developed to determine mefenamic acid in aqueous solutions and pharmaceutical dosage form by using flow injection technique, the proposed method involved a direct redox reaction between Cu(II) and NC reagent, followed by an instantaneous reaction of Cu(II)-NC with mefenamic acid. However, this method has the potential to detect drugs at extremely low concentrations (1 µg/ml) in aqueous solutions and pharmaceutical dosage form. On the other hand, based on the findings, statistical analysis revealed a standard deviation was equal to (SD) 0.0078 and This FI unit's data repeatability was accurate at low RSD levels. Additionally, the (LOD) was 0.360 µg/ mL, while the limit of quantification (LOQ) was 1.08 µg/ mL. The standard error was calculated to be 0.0074 µg/ml. Furthermore, the relationship between drug concentration in aqueous solutions and peak height (cm) was represented by the straight-line equation $y = 0.0711x + 0.0275$. The correlation equation for the standard specification yielded a value of 0.9998, indicating a strong linear relationship. Lastly, the linearity of this method was confirmed within the 1.00–80.00 µg/mL. The results of the calibration curve demonstrated a strong correlation coefficient, indicating a high degree of linearity. This suggests a robust relationship between the peak height (measured in centimeters) and the concentration (measured in micrograms per milliliter).

Conclusions

Based on the redox reaction, an effective, selective and precise flow injection technique for the measurement of mefenamic acid in aqueous solutions and pharmaceutical formulations was developed. The suggested approach, which has an excellent analytical performance, sensitive enough to enable estimation of lower amounts of (mefenamic acid), highly degree of repeatability, so can be used as a substitute method for the regular analysis of mefenamic acid in aqueous solutions and pharmaceutical raw and forms of medication. In conclusion, these flow injection techniques offer the benefits of increased selectivity, quick, straightforward performance, and low cost.

References

1. Duc K, Case Le. Report: Persistent Pulmonary Hypertension of the Newborn and Narrowing of the Ductus Arteriosus After Topical Use of Non-Steroidal Anti-Inflammatory During Pregnancy. *Front Pharmacol.* 2021;12(3): 1–5. Doi:10.3389/fphar.2021.756056
2. Wasito H, Purnamasari D, and Fareza MS. Mefenamic acid determination in tablet formulations using a selective and accurate spectrophotometric method based on Prussian blue formation. *Malaysian J Anal Sci.* 2021;25(1):71–80.
3. Omer ME, Qandil AM, Ali AS, and Habib HJ. Preparation and solubility profile study of sodium and potassium salts of mefenamic acid: The effect of pH and polarity. *Dig J Nanomater Biostructures,* 2021;16(2): 443–454. Doi: 10.15251/DJNB.2021.162.443
4. Hayes S and Org SH. Book reviews *J Med Lib Assoc,* 2014;102(3), 220–221. Doi: 10.3163/1536-5050.101.4.008
5. Otsuka M, Nishizawa J, Shibata J and Ito M. Quantitative Evaluation of Mefenamic Acid Polymorphs by Terahertz-Chemometrics. *J Pharm. Sci.* 2010;99(9):4048-4053. Doi: 10.1002/jps.22194
6. Al-Ameer LR, Al Sultani K. K and Taha D. N. Determination of Mefenamic Acid in aqueous Solutions Using Reverse - Continuous Flow Injection Analysis. *J Pharm Negat Results,* 2022;13(3):165–171. Doi: 10.47750/pnr.2022.13.03.026
7. Santini AO, Pezza HR and Pezza L. Development of a potentiometric mefenamate ion sensor for the determination of mefenamic acid in pharmaceuticals and human blood serum. *Sensors Actuators, B Chem,* 2007;128(1):117–123. Doi:10.1016/j.snb.2007.05.039

8. Rashad IQ and Bakir MH. Spectrophotometric Determination of Mefenamic acid using Metol reagent by Oxidative Coupling Reaction," IOP Conf Ser Mater Sci Eng. 2021;1058(1):120-125. Doi:10.1088/1757-899X/1058/1/012081
9. Jalbani NS, Solangi AR, Khuhawar MY, Memon S, Junejo R, and Memon AA. Gas chromatographic and spectrophotometric determination of diclofenac sodium, ibuprofen, and mefenamic acid in urine and blood samples, Turkish J Pharm Sci. 2020;17(5):465–473. Doi: 10.4274/tjps.galenos.2019.42243
10. Hanapi NS. Rapid Determination of Non-steroidal Anti-inflammatory Drugs in Aquatic Matrices by Two-phase Micro-electrodriven Membrane Extraction Combined with Liquid Chromatography, J Chromatogr Sci. 2018;56 (2):166–176. Doi: 10.1093/chromsci/bmx092.
11. Le MD, Duong HA, Nguyen MH, Sáiz J, Pham HV and Mai TD. Screening determination of pharmaceutical pollutants in different water matrices using dual-channel capillary electrophoresis coupled with contactless conductivity detection, Talanta, 2016;160: 512–520. Doi: 10.1016/j.talanta.2016.07.032
12. Alfeen MA. Determination of Mefenamic Acid in Pharmaceutical Drugs and Wastewater by RP-HPLC, J Anal Bioanal Sep Tech. 2017;2(2):85–88. Doi:10.15436/2476
13. Ashira TV, Rafeeqe TM, Maanvizhi S, Kathirvel S, Indukala PC, Safeetha S. Review for Analytical Methods for the Determination of Mefenamic Acid. J Pharm Res Int. 2021;426–437.
14. Siddiqui MR, AL Othman ZA, and Rahman N. Analytical techniques in pharmaceutical analysis: A review," Arab J Chem. 2017;10(3): S1409–S1421. Doi: 10.1016/j.arabjc.2013.04.016
15. Abdelhamid HN and Wu HF. Soft ionization of metallo-mefenamic using electrospray ionization mass spectrometry, Mass Spectrom Lett. 2015;6(3):43–47. Doi: 10.5478/MSL.2015.6.2.43
16. Turkie NS and Kadhim MK. Determination of Mefenamic Acid Using a New Mode of Irradiation (Array of Six Identical LEDs) and Detection (Twin Solar Cells) Through Turbidity Measurement by CFIA, J Sci. 2016; 57(2B):1052–1070.
17. Farhood AS. and Taha DNA new merging-zone flow injection system for the quantification of ferrous and ferric ions in aqueous solution and sludge of wastewater," Anal Scine Techno. 2022;35(5):1-10. Doi: 10.5806/AST.2022.35.5.1
18. GarcõÃa S, PedrenÃo CS, Albero I, and GarcõÃa C. Flow-Injection Spectrophotometric Determination of Diclofenac or Mefenamic Acid in Pharmaceuticals, Mikrochim Acta. 2021;136: 67-71
19. Saleem BA and Alnuaimy LA. Spectrophotometric Determination of Mefenamic acid in pure and Pharmaceutical Preparations, J Phys Conf Ser. 2021;1853(1):1-12. Doi: 10.1088/1742-6596/1853/1/012048
20. da Silva JC, Suarez WT, and Franco OK. Flow-Injection Spectrophotometric Determination of Methimazole in Pharmaceuticals Using a Charge Transfer Complex Cu(I)–Neocuproine, J Anal Chem. 2018;73(3):243–248. Doi: 10.1134/S1061934818030061
21. Hamed M, Hammood MK. Simultaneous. Determination of Trace Mefenamic Acid in Pharmaceutical Samples via Flow Injection Fluorometry, IJDDT,2020;10 (3):395–401. Doi: 10.25258/ijddt.10.3.16
22. Basavaiah K, Somashekar BC. Quantitation of rantidine in pharmaceuticals by titrimetry and spectrophotometry using dichromate as the oxidimetric reagent. J Iranian Chem Soc. 2007;12(4):78-88. Doi. org/10.1007/BF03245806

doi: 10.30827/ars.v65i1.29147

Artículos de revisión

Identificación de factores determinantes de falta de adherencia a los antidiabéticos orales en pacientes con diabetes mellitus tipo 2: Revisión sistemática

Identification of factors determining non-adherence to oral antidiabetics in patients with type 2 diabetes mellitus: Systematic review

Elisabet Esquivel-Prados¹  0000-0002-0756-7195

Hermes H. Rodríguez-Battikh¹  0000-0003-0729-9861

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

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

Correspondencia

Elisabet Esquivel-Prados
esqui@correo.ugr.es

Recibido: 05.10.2023

Aceptado: 17.10.2023

Publicado: 20.12.2023

Financiación

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Otras declaraciones

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

Resumen

Introducción: La adherencia al tratamiento antidiabético oral (ADO) en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2 (DM2) se encuentra lejos de alcanzar las cifras deseables. Hay publicados multitud de trabajos que señalan factores que disminuyen la adherencia pero emplean distintas poblaciones y metodologías. Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y recopilar los factores que afectan a la falta de adherencia al tratamiento ADO en pacientes con DM2.

Método: Las bases de datos utilizadas en la búsqueda bibliográfica fueron Medline (PubMed), Scopus, CINAHL y PsycINFO. Se consideraron estudios de casos-control, cohortes y ensayos clínicos aleatorizados realizados en personas con DM2 y tratamiento ADO, donde se evaluaran factores determinantes de adherencia. El proceso de revisión fue realizado por dos investigadores de manera independiente en base a las recomendaciones Prisma.

Resultados: De 11 publicaciones seleccionadas, dos fueron estudios de casos-control y nueve estudios de cohortes (siete retrospectivos). Las cifras de falta de adherencia oscilaron entre el 20,3-48 %. Resultaron factores asociados a la falta de adherencia a los ADOs: copago del paciente, dosis diaria de ADO, tipo de ADO prescrito, número de medicamentos prescritos, menor frecuencia de citas con el personal sanitario, niveles altos de HbA1C, depresión, sexo femenino, raza/etnia (distinta de la blanca), estado civil (distinto del matrimonio) y edad.

Conclusiones: Desde un punto de vista clínico, es importante identificar qué factores de riesgo son modificables y así, los profesionales sanitarios podrán diseñar acciones para que los pacientes mejoren su adherencia al tratamiento ADO y el control de la DM2.

Palabras clave: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemic Agents; Medication Adherence; Risk Factors; Systematic review.

Abstract

Introduction: Adherence to oral antidiabetic treatment (OAHA) in patients with type 2 Diabetes mellitus (T2DM) is far from reaching the desirable figures. A multitude of studies have been published on factors that influence non-adherence, although with different populations and methodologies. Therefore, the aim of this systematic review was to identify and collect those factors that may influence non-adherence to OAHA treatment in patients with T2DM.

Method: The databases used in the literature search were Medline (PubMed), Scopus, CINAHL and PsycINFO. We considered case-control studies, cohorts and randomised clinical trials conducted in people with T2DM and OAHA treatment, where determinants of adherence were evaluated. The review process was conducted independently by two investigators based on Prisma recommendations.

Results: Of 11 publications selected, two were case-control studies and nine were cohort studies (seven retrospective). Non-adherence figures ranged from 20.3 to 48 %. Factors associated with non-adherence to OAHA were found to be: patient co-payment, daily OAHA dose, type of OAHA prescribed, number of medications prescribed, less frequent appointments with healthcare staff, high HbA1C levels, depression, female sex, race/ethnicity (other than white), marital status (other than married) and age.

Conclusions: From a clinical point of view, it is important to identify which risk factors are modifiable and thus, healthcare professionals will be able to design actions for patients to improve their adherence to OAHA treatment as well as improve T2DM control.

Key words: Diabetes Mellitus, Type 2; Hypoglycemic Agents; Medication Adherence; Risk Factors; Systematic review.

Puntos clave

La falta de adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2 es elevada, situándose entre el 20 y el 48 %. Existen estudios publicados que evalúan los factores que afectan a la falta de adherencia. Sin embargo, debido a las distintas metodologías y poblaciones que emplean, los resultados son muy variados, incluso en algunos casos contradictorios.

Se ha obtenido una recopilación de factores que afectan a la falta de adherencia y en los que se ha observado una asociación significativa con la adherencia. El tipo de antidiabético oral prescrito, la dosis diaria o el bajo número de citas con los profesionales sanitarios, son algunos de los factores que aumentan la falta de adherencia.

En la práctica clínica diaria los profesionales de la salud que hacen seguimiento a los pacientes con DM2, trabajan para que los pacientes tengan una adecuada adherencia a su tratamiento oral y un buen control de su DM2. Conocer qué factores pueden afectar negativamente a la adherencia de los pacientes, facilita que estos profesionales sanitarios puedan diseñar intervenciones específicas cuyo fin sea modificar o eliminar aquellas barreras que afectan a los pacientes.

Introducción

La Diabetes Mellitus (DM) es una de las enfermedades crónicas que más rápidamente está creciendo en los últimos tiempos. La DM tipo 2 (DM2) es la más común y representa el 90 % de los casos de DM en todo el mundo. Según el informe de la International Diabetes Federation (IDF), se estimó que de los 463 millones de personas entre 20 y 79 años que tienen DM a nivel mundial en 2019 se pasará a 700 millones en el 2045 (un incremento del 51 %). En Europa, de los 59 millones de personas con DM en 2019, se prevé que aumentará un 15 % para 2045, llegando a ser 68 millones de personas con la enfermedad⁽¹⁾.

En España hay 6 millones de personas con DM y podría llegar a ser 7,5 millones en el 2035⁽¹⁾. El mayor estudio de prevalencia realizado en España, Di@betes.es⁽²⁾, mostró que el 13,8 % de la población española (aproximadamente 5,3 millones de personas) presentaba DM2. En la última fase del estudio publicada en 2020 se presentó que la incidencia de diabetes fue 11,6 casos/1.000 personas-año (IC95 % = 11,1– 12,1) ajustada por edad, sexo y forma de detección de la diabetes. Por lo que cada año aparecen alrededor de 386.000 nuevos casos de diabetes en la población adulta⁽³⁾.

A nivel económico, el sistema de salud español tiene un gasto en medicamentos a través de las prescripciones médicas de 10.620 millones de euros, de los cuales 1588 millones de euros van destinados a los medicamentos para la DM (12,8 %)⁽⁴⁾. Esta es una de las razones por las que el sistema de salud realiza grandes esfuerzos para que los pacientes estén dentro de los valores deseados de glucosa en sangre. Además, con ello se evitarían costes generados por hospitalizaciones o por el uso de centros de atención primaria. Según el informe publicado por el Ministerio de Sanidad Español⁽⁴⁾, las personas con DM generaron 70,2 millones de visitas a estos centros en 2018, lo que supone un 17,5 % del total de consultas realizadas y una tasa de 22,9 visitas por persona/año. Las hospitalizaciones por DM ascendieron a 8,5/ 10.000 habitantes en ese año, siendo la tasa de hospitalización ajustada por edad cercana a 4/ 10.000 habitantes.

En Europa, según el estudio CODE-2 llevado a cabo en el año 1999, sólo alrededor del 30 % de los pacientes tratados en la T2DM logró tener un buen control de la glucemia sin presentar complicaciones asociadas a la T2DM⁽⁵⁾. Unos años más tarde en el estudio Panorama⁽⁶⁾, se estimó que el 37,5 % no tenía la hemoglobina glicosilada (HbA1C) en los valores deseados y, por tanto, no se consideraba que esos pacientes tuviesen un buen control de la enfermedad. Para el paciente, estar dentro de las cifras deseadas de glucemia puede suponer el retraso o la disminución del riesgo de aparición de complicaciones asociadas a la enfermedad (retinopatía, neuropatía, nefropatía diabética, eventos cardiovasculares...) ⁽⁷⁾. Si el paciente lo consigue podría tener una calidad de vida relacionada con la DM2 adecuada. Para mantener dichas cifras de glucemia es recomendable llevar una dieta saludable, realizar ejercicio físico frecuentemente con una intensidad adecuada y ser adherente al tratamiento farmacológico prescrito por el médico^(8,9).

La adherencia en la DM2, según la revisión sistemática publicada por Krass, et al.⁽¹⁰⁾, oscila entre el 38,5 % y 93,1 %. En el meta-análisis llevado a cabo por Iglay, et al.⁽¹¹⁾ la adherencia a los ADO resultó ser del 67,9 %. En ambas revisiones más de la mitad de los estudios incluidos se llevaron a cabo en población estadounidense aunque también incluyeron algunos estudios realizados en Europa (Holanda, Austria, Alemania, Francia, Inglaterra y Suecia) y, en menor medida, en Asia y África. Además, en otros estudios realizados en población europea se obtuvieron unos resultados que iban en consonancia a esos datos^(12,13,14,15,16). En España, la falta de adherencia a los ADO en pacientes con DM2 se sitúa en torno al 50- 56 %^(12,17).

A la luz de estos datos, se hace necesario estudiar cuales son las causas de la falta de adherencia a ADO. Existen estudios publicados enumerando dichas causas^(15,18,19) pero debido al empleo de diferentes métodos de medida, poblaciones, tiempos de estudio y distintas metodologías, es difícil compararlos y determinar de qué manera afectan o no a la adherencia dichas causas⁽²⁰⁾. En la última década se han publicado algunas revisiones sistemáticas que engloban factores que afectan a la adherencia a los ADO^(10,13,21,22). Sin embargo, aún no queda totalmente claro de qué manera afectan o no a la falta de adherencia. Por tanto, el objetivo de esta revisión sistemática fue identificar y recopilar los factores que pueden influir en la falta de adherencia a ADO en los pacientes con DM2.

Métodos

Fuentes de información

Se realizó una búsqueda en las bases de datos Medline (Pubmed), Scopus, CINAHL y PsylINFO. En la Tabla 1 se muestran las estrategias de búsqueda que se utilizaron en cada base de datos. La última actualización de la búsqueda se realizó el 29 de enero de 2022. Para el proceso de revisión se adoptaron las recomendaciones dadas por Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA)⁽²³⁾. La revisión fue registrada en la base de datos PROSPERO.

Selección de estudios y extracción de datos

Los criterios de inclusión fueron: 1) ser publicados en inglés, español, portugués, francés, italiano o alemán; 2) incluir pacientes con diagnóstico de DM2 y tratamiento ADO; 3) estudiar la falta de adherencia al tratamiento con ADO; 4) estudiar factores determinantes de falta de adherencia al tratamiento ADO; y 5) utilizar un diseño de casos-control, cohorte o ensayo clínico aleatorizado.

El proceso de revisión y extracción de datos fue llevado a cabo por dos revisores de forma independiente (EP,E y RB,H). En caso de desacuerdo, un tercer revisor (GC,JP) medió para llegar a un consenso. El grado de acuerdo entre los autores se midió mediante el estadístico Kappa.

Se eliminaron los artículos duplicados y se realizó la selección por título y abstract. En caso de duda, se procedió a la lectura del texto completo para la inclusión o eliminación. Además, se revisó la bibliografía de los artículos incluidos con el fin de localizar otros que pudieran formar parte de ésta revisión.

Para la extracción de datos se creó un formulario que contenía: título, año de publicación, país del estudio, diseño, objetivo, criterios de inclusión, duración del estudio, tamaño de muestra, edad media, sexo, análisis estadístico, método de medida de adherencia, porcentaje de adherencia, resultados del análisis, factores que afectan a la falta de adherencia, sesgos y limitaciones del estudio según los autores.

Tabla 1. Estrategias de búsqueda en las bases de datos

BASE DE DATOS	N	ESTRATEGIA
Medline	147	Search (((("Diabetes Mellitus, Type 2"[Mesh]) AND "Medication Adherence"[Mesh]) AND (((("Risk Factors"[Mesh]) OR "Epidemiologic Factors"[Mesh]) OR "Protective Factors"[Mesh]))) AND ((Journal Article[ptyp] NOT Review[ptyp]) AND (English[lang] OR French[lang] OR German[lang] OR Italian[lang] OR Portuguese[lang] OR Spanish[lang]))) Filters: Journal Article; English; French; German; Italian; Portuguese; Spanish
Scopus	175	((TITLE-ABS-KEY ("Adherence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Nonadherence") OR TITLE-ABS-KEY ("Nonadherence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Noncompliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Noncompliance,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non-Adherence") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non Adherence") OR TITLE-ABS-KEY ("Non-Adherence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Persistence") OR TITLE-ABS-KEY ("Persistence,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Compliance,Medication") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non-Compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Medication Non Compliance") OR TITLE-ABS-KEY ("Non-Compliance,Medication"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus, Type 2")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus, Type II")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes Mellitus Type 2")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Type 2 Diabetes Mellitus")) OR (TITLE-ABS-KEY ("Diabetes, Type 2"))) AND ((TITLE-ABS-KEY ("protective factor")) OR (TITLE-ABS-KEY ("RISK factor")) OR (TITLE-ABS-KEY ("epidemiologic factor")))) AND (LIMIT-TO (DOCTYPE , "ar")) AND (LIMIT-TO (LANGUAGE , "English") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Spanish") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "French") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Italian") OR LIMIT-TO (LANGUAGE , "Portuguese")))
CINAHL	166	http://search.ebscohost.com/login.aspx?direct=true&db=ccm&bquery=((risk+factors)+OR+(Epidemiologic+Factors)+OR+(Protective+Factors))+AND+(diabetes+mellitus+type+2+OR+diabetes+2+OR+diabetes+type+2)+AND+(medication+compliance+OR+medication+adherence)&lang=es&type=1&searchMode=Standard&site=ehost-live&scope=site
PsyINFO	8	MAINSUBJECT.EXACT("Type 2 Diabetes") AND MAINSUBJECT.EXACT("Treatment Compliance") AND (MAINSUBJECT.EXACT("Risk Factors") OR "EPIDEMIOLOGIC FACTORS" OR MAINSUBJECT.EXACT("Protective Factors"))

Resultados

De los 460 artículos potenciales localizados 11 fueron incluidos en la revisión: dos fueron estudios caso-control y nueve estudios de cohortes, siendo siete de ellos retrospectivos. El coeficiente de acuerdo en la selección de los artículos por parte de los autores fue de Kappa= 94,5 % (p<0,005) (Figura 1).

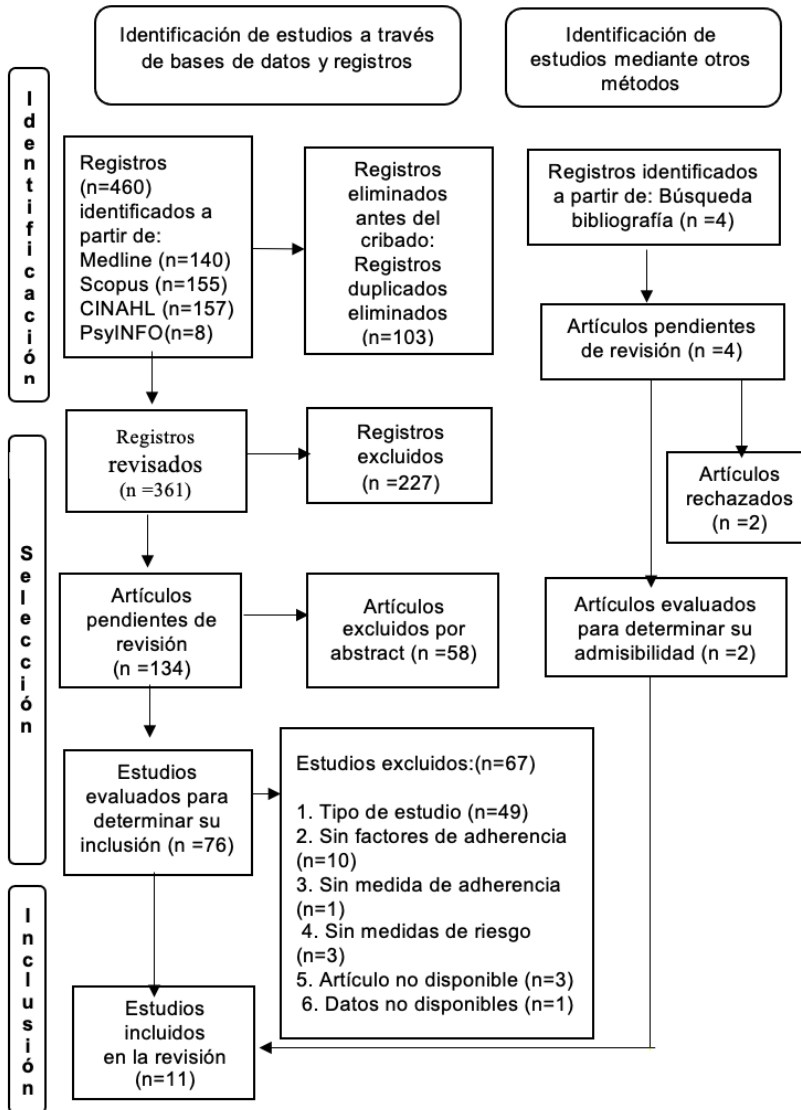


Figura 1. Flujo de información a través de las distintas fases de una revisión sistemática.

De los 11 artículos, cuatro se llevaron a cabo en Europa^(16,24,25,26), cuatro en EEUU^(27,28,29) y tres en Canadá^(30,31,32). El porcentaje de falta de adherencia a los ADO osciló entre 20,3 % Flory, et al.⁽²⁸⁾ y el 48 % encontrado en los estudios de Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ y Lunghi, et al.^(30,31). Los métodos de medida de la falta de adherencia empleados fueron variados: “Proportion of Days Covered” o proporción de días cu-

biertos (PDC)^(16,25,30,31,33), “Medication Posesion Ratio” o tasa de posesión de la medicación (MPR)^(27,29,32) y Prescription Records o registros de prescripción electrónica^(24,26,28) (Tabla 2).

Tabla 2. Características de la población de los estudios incluidos.

Autor,Año	País	Diseño estudio	N	Edad; (DE)	Sexo (%)	Años estudio	Medida ADH	NO-ADH (%)
Kostev, et al. ²⁴ ,2018	Alemania	CC	12898	63,7(11,8)	42,8 ¹	3	PE	32,5 ²
Kreyenbuh, et al. ²⁷ ,2010	EEUU	CC	22540	55,7(10,7) ¹	95 ¹	1	MPR	48
McGovern, et al. ²⁶ ,2018	Reino Unido	CR	60327	66,1(13,8)	58,7	6 ³	PE	68,5 ²
Flory, et al. ²⁸ ,2018	EEUU	CR	1259	60,87(13,0) ¹	30	6	PE	20,3 ²
Lunghi, et al. ³¹ ,2017	Canada	CR	3106	64(14,3)	42,5	6	PDC	48
Lunghi, et al. ³⁰ ,2017	Canada	CR	73739	66,01(12,5)	50,9	7	PDC	48
Tunceli, et al. ³³ ,2015	EEUU	CR	133449	60,7(12,6)	51	5	PDC	41
Tunceli, et al. ¹⁶ ,2015	Reino Unido	CR	6276	65(51,5)	57	1	PDC	40
Kivimäki, et al. ²⁵ ,2013	Finlandia	CR	412	62	43.4	7	PDC	7,5 ⁴
Axon, et al. ²⁹ ,2016	EEUU	CP	740197	61,66(11,3) ¹	96 ¹	4	MPR	33,3
Simard, et al. ³² ,2016	Canada	CP	160231	67(10)	49	10	MPR	33

CC: estudio casos-control; CR: estudio de cohortes retrospectivo; CP: estudio de cohortes prospectivo; MPR= Medication Possesion Ratio; PDC= Proporción de Días Cubiertos; PE=prescripciones electrónicas; 1:datos referentes a la población expuesta o seleccionados como casos; 2: midieron persistencia; 3: media de los años de permanencia en el estudio; 4: tasa de prevalencia.

Factores asociados a una mayor falta de adherencia

Entre los factores relacionados con los ADO, la dosis o el grupo de medicamento mostraron asociación con la falta de adherencia. Pacientes que tenían pauta mayor dosis de ADO tuvieron mayor riesgo de falta de adherencia. Así una dosis de metformina >1500mg/día presentó el doble de riesgo de falta de adherencia que una dosis < 500 mg/día (OR= 2,24; IC95 %: 1,02-4,73)⁽²⁸⁾. En cuanto al grupo farmacológico de ADO, tener prescrito inhibidores de la alfa-glucosidasa en lugar de biguanidas supuso casi el triple de riesgo de tener falta de adherencia (OR=2,90; IC95 %: 2,42-3,47)⁽³²⁾ (OR=2,45; IC95 %:1,98-3,02)⁽²⁶⁾. En los grupos de meglitidinas, sulfonilureas y de inhibidores de la dipeptidil peptidasa 4 (DPP-4), también aumentó el riesgo. Sin embargo, en el grupo de las tiazolidindionas se mostraron resultados contradictorios^(26,32). El perfil de adherencia del paciente también mostro una fuerte asociación. Aquellos pacientes con un perfil de falta de adherencia al inicio del estudio tuvieron mayor riesgo de no ser adherentes al final del mismo (OR=7,86; IC95 %: 6,63-9,33)⁽³¹⁾.

Respecto a las enfermedades concomitantes de los pacientes, aquellos que tenían una o más comorbilidades presentaron mayor riesgo de falta de adherencia^(27,29). La depresión fue una de las comorbilidades más estudiadas y se asoció a mayor falta de adherencia^(26,27,29-31).

Dentro de los factores sociodemográficos, las razas diferentes a la blanca estuvieron relacionadas con mayor falta de adherencia^(26,27,29). Sin embargo, en el estudio de Flory, et al.⁽²⁸⁾ la raza negra y la raza asiática mostraron menor riesgo de falta de adherencia que la raza blanca (OR= 0,53; IC95 %: 0,32 -0,86) y (OR= 0,41; IC95 %: 0,17- 0,9) respectivamente. El estado civil del paciente también fue factor de riesgo de mayor falta de adherencia⁽²⁹⁾; cualquier estado civil distinto de “estar casado” supuso un mayor riesgo de no ser adherente. En cuanto al copago, varios autores coincidieron en que a mayor aportación económica por parte del paciente mayor era el riesgo de falta de adherencia^(27,32,33). Por último, el uso de sustancias de abuso como el alcohol también mostró ser un factor de riesgo^(26,27).Tabla 3.

Factores asociados a una menor falta de adherencia

La edad fue uno de los factores más estudiados. En cinco de los estudios incluidos la asociación fue estadísticamente significativa y todos coincidieron en que el riesgo de falta de adherencia disminuía cuando la edad aumentaba. Así mismo, vivir en medio rural^(29,32), tener un nivel socioeconómico bajo⁽³²⁾ y ser del género masculino^(26,29,33) también fueron factores predictores de menor falta de adherencia.

Por otro lado, cuantos más medicamentos prescritos tenía un paciente menor fue su falta de adherencia^(16,27,31-33). El diagnóstico de esquizofrenia fue un factor protector de la falta de adherencia (OR=0,75 ;IC95 %: 0,70-0,80)⁽²⁷⁾. Asimismo sucedió con otros desórdenes mentales (OR=0,62; IC95 %:0,57–0,67)⁽³²⁾.

Respecto a las complicaciones relacionadas con la DM2 (neuropatía, nefropatía y retinopatía) hubo controversia. En dos de los estudios analizados la presencia de estas complicaciones fue un factor protector de la falta de adherencia (OR= 0,52; IC95 %: 0,33- 0,79)⁽²⁹⁾ y (OR= 0,83; IC95 %: 0,72-0,95)⁽³¹⁾. Sin embargo, en otros estudios la presencia de neuropatía se mostró relacionada con mayor falta de adherencia (OR= 1,08; IC95 %:1,04–1,12)⁽²⁶⁾ y (OR= 1,05; IC95 %: 1,01-1,08)⁽³²⁾.

Mantener la HbA1C en los valores recomendados fue un factor que disminuyó la falta de adherencia, como mostró el estudio de Flory, et al.⁽²⁸⁾ en pacientes con valores de A1C ≤ 6,5 (OR= 0,73; IC95 %: 0,59 – 0,88).

Por último, cuanto mayor fue el número de consultas del paciente con DM2 al profesional sanitario mejor fue la adherencia^(27,31,32) y el envío de prescripciones por correo electrónico también mostró una disminución del riesgo de falta de adherencia (OR= 0,89; IC95 %: 0,83-0,95)⁽²⁷⁾.Tabla 3.

Tabla 3. Riesgo de tener falta de adherencia

FACTORES ASOCIADOS FALTA ADHERENCIA	COHORTES RETROSPECTIVOS		
	Flory, et al. ²⁸	Lunghi, et al. ^{30,31}	Kivimäki, et al. ²⁵
Edad ^b	50–65:1,02 (0,66 1,57) ≥65 :1,06 (0,65 1,72)	45–54 : 0,57 (0,40-0,81) 55-64: 0,40 (0,28-0,56) 65-74: 0,35 (0,24-0,50) 75-84: 0,41 (0,24-0,50) >85: 0,31 (0,18-0,53)	1,66 (0,84 - 3,29)
Sexo ^c	-	0,89 (0,77–1,02)	-
Raza ^d	0,53 (0,32 -0,86) 0,41 (0,17-0,9) 0,78 (0,53 1,16)	-	-
Situación laboral ^f	-	-	2,4 (1,37 - 4,2) 1,11 (0,62–1,98)
Vivir medio rural ^g	-	no publicados	-

Nivel socioeconomico ^h	-	0,62 (0,50- 0,78)	-
Comorbilidades ⁱ	-	-	3,15 (0,92- 10,8)
Esquizofrenia/ desorden mental	-	0,63 (0,46-0,87)	-
Depresion ^l	0,7 (0,44 1,11)	≤ 90 % 1,24 (1,13-137) <85 % 1,16 (1,25-1,18) <80 % 1,17 (1,05-1,30)	2,22 (1,03-4,78)
Dosis ADO	2,24 (1,02-4,73) 1,66 (1,13 -2,44)	-	-
> n° medicamentos prescritos	-	0,64 (0,49-0,84)	-
Cambio de terapia inicial	-	0,61 (0,51-0,73) 1,76 (1,03-3,07)	-
Complicaciones de dm2	0,52 (0,33- 0,79)	0,83 (0,72-0,95)	-
HbHbA1C ≤6,5	0,73 (0,59 - 0,88)	-	-
Adherente al inicio	-	7,86 (6,63–9,33)	-
Obesidad	0,58 (0,41 - 0,83)	-	-
n° consultas ^o	-	1,03 (1,01-1,03)	-
Cohortes retrospectivos			
	Tunceli, et al. ³³ USA	Tunceli, et al. ¹⁶ UK	McGovern, et al. ²⁶ a
Edad ^b	<45 0,33 (0,31-0,33) 45-65 0,60 (0,58-0,61)	<45 0,54 (0,44-0,67) 45-65 0,81 (0,72-0,90)	30–50 1,00 [ref] <30 HZ 1,66 (1,46–1,87) 51–60 0,83 (0,80–0,86) 61–75 0,76 (0,73–0,78) >75 0,75 (0,71–0,78)
Sexo ^c	1,14 (1,11, 1,17)	0,98 (0,88-1,09)	0,93 (0,91–0,95)
Raza ^d	-	-	1,53 (1,47–1,59) 1,83 (1,73–1,93) 1,29 (1,15–1,45) 1,58 (1,41–1,77)
Copagos ^l	0,72 (0,69-0,75)	-	-
Esquizofrenia/ desorden mental	-	-	1,07 (1,01-1,14)
Sustancias abuso	-	-	1,09 (1,02–1,16)
Depresion ^l	-	-	1,08 (1,05–1,12)
Complejidad regimen	-	-	1,08 (1,04–1,12) 0,93 (0,90–0,97)
Dosis ADO	0,82 (0,80-0,84)	1,02 (0,89-1,17)	-
Ado prescrito ^m	-	-	1,20 (1,16–1,24) 1,71 (1,64–1,77) 1,43 (1,38–1,49) 1,04 (0,93–1,17) 2,25 (1,97–2,58) 2,45 (1,98–3,02)
> n° medicamentos prescritos	0,42 (0,41-0,44) 0,67 (0,65-0,70) 0,87 (0,84-0,89)	0,70 (0,57-0,87) 0,86 (0,76-0,97)	-

Terapia inicial	0,83 (0,81-0,85)	1,07 (0,94-1,22)	-
Complicaciones de dm2	-	-	1,08 (1,04-1,12)
HbHbA1C ≤6,5	-	-	42≤x< 50 1,00 [ref] x<42: 1,13 (1,04-1,22) 50≤x<60 : 0,95 (0,92-1,00) 60≤x< 70: 0,99 (0,95-1,03) 70 ≤x< 100 1,10 (1,06-1,15) ≥100 1,16 (1,10-1,23)

Cohortes retrospectivos		
	Axon, et al. ²⁹	Simard, et al. ³²
Edad ^b	18-49 1,00 50-64: 0,78 (0,78-0,79) 65-74: 0,91 (0,90- 0,92) 75+: 1,09 (1,08-1,10)	45-64 : 1,00 65-74: 0,88 (0,85-0,90) 75-85: 0,90 (0,87-0,94)
Sexo ^c	1,04 (1,02- 1,06)	1,02 (1,00-1,03)
Raza ^d	1,58 (1,57- 1,59) 1,34 (1,32- 1,35) 1,37 (1,36- 1,38)	-
Estado civil ^e	1,15 (1,14- 1,16) 1,15 (1,13- 1,16) 1,16 (1,15- 1,17) 1,50 (1,38- 1,63)	-
Vivir en medio Rural	0,91 (0,90, 0,92)	0,89 (0,86-0,91)
Copagos	-	<195: 1,58 (1,48-1,68) >195-612: 1,80 (1,70-1,92) 612 - 992 : 1,87 (1,77-1,97)
Comorbilidades ^j	0,86 (0,85, 0,87) 0,91 (0,90, 0,92) 1,09 (1,08- 1,10)	1,06 (0,90-1,24) 1,05 (1,01-1,08) 1,09 (1,03-1,14) 1,21 (1,05-1,39)
Esquizofrenia/ desorden mental ^k	-	0,62 (0,57-0,67)
Depresión	1,12 (1,11- 1,13)	-
ADO prescrito Sulfonylureas Hiazolidinediones Meglitinides Alpha-glucoSIDase inhibitors	-	1,29 (1,25-1,34) 0,65 (0,51-0,82) 1,25 (1,04-1,51) 2,90 (2,42-3,47)
n° medicamentos prescritos	-	0,80 (0,78-0,82)
n° consultas ^o	-	1,10 (1,07-1,13)

Casos-control		
	Kostev K, Jacob L, ^{24 a}	Kreyenbuh, et al, ²⁷
Edad ^b	≤ 60: 1,06 (0,92-1,23) 61-70: 1,05 (0,96-1,14) 71-80: 1,00 (0,93-1,09) >80 : 1,03 (0,97-1,09)	1,00 (0,99-1,00)
Sexo ^c	1,00 (0,95-1,07)	0,87 (0,74-1,02)
Raza ^d	-	1,37 (1,27-1,48)
Estado civil ^e	-	0,99 (0,93-1,06)
Copagos ^f	-	0,87 (0,81-0,93)
Comorbilidades ^g	-	1,09 (1,03-1,16)
Esquizofrenia/ desorden mental ^k	-	0,75 (0,70-0,80)
Sustancias abuso	-	1,45 (1,28-1,64)
Depresión ^l	1,06 (0,99-1,07)	1,25 (1,12-1,38)
Complejidad regimen	-	0,98 (0,97-0,99)
> n° medicamentos prescritos	-	0,12 (0,10-0,14)
Prescripcion via mail	-	0,89 (0,83-0,95)
n° consultas ^o	-	0,996 (0,995-0,997)

^a Hazard Ratio IC95 %; ^bOR Mayor Edad/menor edad; ^cOR Masculino/femenino; ^dOR Otras Razas /raza blanca; ^eOR Otras situaciones/ Casado ;^f OR Estar Jubilado/No jubilado, valor por separado grupo de hombres (2,4) y mujeres (1,11);^gOR Vivir medio rural/medio urbano; ^hOR Nivel socioeconomico bajo/alto ; ⁱOR Tener copago /sin copago en dólares; ^j OR tener comorbilidades/no tener; ^k OR tener esquizofrenia –desorden mental/no tener; ^l OR Tener depresión/no tener; ^mOR respecto a biguanidas ; ^oOR Mayor número de visitas al médico/ no visitas ; ¹OR Tener complicaciones DM2/no tener (1,05 neuropatía, 1,09 Gota, Infección viral 1,21),

Discusión

El objetivo de este trabajo fue identificar y recopilar los factores que influyen en la falta de adherencia a los ADO en pacientes con DM2. Además se han podido revisar las cifras de adherencia al tratamiento con ADO y los porcentajes de adherencia que se han obtenido van desde el 31 % al 80 %. Se encontraron diferencias en los métodos de medida (PCD o MPR en registros de recetas, métodos de recuento electrónico o cuestionarios), en los puntos de corte y en los tamaños de muestra. Esto hizo difícil establecer cuál podría ser el punto de corte para determinar cuando un paciente es adherente o no. A pesar de ello los resultados obtenidos van en la misma dirección que los anteriormente publicados en la revisión de Krass, et al (38,5 - 93,1 %) ⁽¹⁰⁾.

Se ha podido comprobar que hay factores asociados a la disminución de la falta de adherencia (mayor adherencia del paciente) y factores asociados al aumento de la falta de adherencia (menor adherencia del paciente). En ambos casos se puede hablar de factores modificables y no modificables, siendo los primeros los de mayor interés desde la práctica clínica.

Factores asociados a una mayor falta de adherencia

Copago. Este trabajo mostró que una menor aportación económica por parte del paciente en la retirada de medicamentos fue un factor que favorecía la adherencia al tratamiento ^(27,32,33). En esta misma dirección van algunas revisiones publicadas como es la de Polonsky, et al. ⁽²²⁾, la realizada por Gourzoulidis, et al. ⁽³⁴⁾ o la realizada por Capoccia, et al. ⁽¹³⁾, en la que se concluyó que pacientes con un copago

alto tenían menores tasas de adherencia y que pacientes adheridos al “Medical Part D” (programa de seguro sanitario abonado por el gobierno) mejoraban su adherencia cuando mejoraban sus coberturas asistenciales. De la misma manera la asociación entre el copago y la falta de adherencia a la medicación quedó establecida en el meta análisis realizado por Sinnott, et al.⁽³⁵⁾ Por tanto, se podría considerar que la aportación económica por parte del paciente con DM2, es un factor negativo que influye en la adherencia a su tratamiento ADO. Esto debería ser tenido en cuenta por las administraciones sanitarias puesto que podría aumentar el gasto sanitario, como ya se comentó en la introducción.

Depresión. Generalmente se ha considerado como un factor de riesgo asociado a la falta de adherencia en pacientes con DM2^(10,36). En esta revisión hay estudios que aparecen con ideas contradictorias. Los estudios realizados por Lunghi, et al.⁽³¹⁾ (n=3106 en Canadá), Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ (n=73739 en EEUU) y McGovern, et al.⁽²⁶⁾ (n=60327 en UK) concluyeron que la depresión era un factor de riesgo de la falta de adherencia. Por el contrario, el estudio de Kivimäki, et al.⁽²⁵⁾ (n= 3880 en Finlandia) concluyó que los pacientes que no tenían diagnosticada depresión tenían mayor falta de adherencia. Por tanto, si se tienen en cuenta los tamaños de muestra de los estudios y el número de países donde se han llevado a cabo, el diagnóstico de depresión en el paciente con DM2 parece ser un factor de riesgo de falta de adherencia.

Número de comorbilidades. En el estudio de Axon, et al.⁽²⁹⁾ si las enfermedades concomitantes eran ≥3 existía mayor falta de adherencia (OR =1,09; IC95 %:1,08-1,10). En el estudio de Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ el resultado fue similar (OR= 1,09; IC95 %: 1,03-1,16). Sin embargo, en el estudio de Simard, et al.⁽³²⁾ sólo destacó tener infección viral crónica como factor de riesgo de falta de adherencia (OR=1,21; IC95: 1,05-1,39). Estos resultados, aunque son estadísticamente significativos, muestran que no es un factor de riesgo muy importante desde el punto de vista clínico. Quizás por esto, otros autores no han podido encontrar una relación entre el número de comorbilidades y la falta de adherencia⁽¹⁰⁾.

Complejidad del régimen. En el estudio de McGovern, et al.⁽²⁶⁾ se observó que aquellos pacientes con regímenes terapéuticos más complejos tuvieron mayor falta de adherencia a los ADO (HR=1,08; IC95 %: 1,04–1,12). Sin embargo, los datos del estudio de Kreyenbuh, et al.⁽²⁷⁾ mostraron lo contrario (OR=0,98; IC95 %: 0,97-0,99). Atendiendo a estos resultados, se podría decir que en esta revisión la complejidad del régimen parece tener poca importancia como factor de riesgo de falta de adherencia del paciente. Sin embargo, si se tiene en cuenta la dosis de ADO y el número de tomas diaria, esta interpretación puede variar. Así en el estudio de Tunceli, et al.⁽³³⁾ los pacientes que tomaban una vez al día su ADO tuvieron mayor adherencia respecto aquellos que la tomaban dos veces al día. Y, por otro lado, en el estudio de Flory, et al.⁽²⁸⁾ se determinó que la falta de adherencia aumentaba cuanto mayor era la dosis de metformina. De manera que al simplificar el régimen mediante el uso de medicamentos con varios principios activos y menor dosis diaria, estos pacientes tendrían mayor probabilidad de adherencia a sus tratamientos. En la revisión de Claxon, et al.⁽³⁷⁾ hace más de veinte años, ya se comprobó que si se simplificaba el régimen de tratamiento disminuía la falta de adherencia. Más recientemente, la revisión de Lavernia, et al.⁽³⁸⁾ concluyó que el uso de formas combinadas de ADO aumentaba la adherencia en los pacientes con DM2, ayudándoles a conseguir las cifras de HbA1C deseables y retrasando o evitando las complicaciones asociadas a la DM2. De manera que, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en esta revisión y yendo en la misma línea que otras revisiones consultadas^(13,22) sí que se podría determinar que la complejidad del régimen es un factor de riesgo de la falta de adherencia.

Clase de ADO. En esta revisión se pudo observar que la probabilidad de tener falta de adherencia era mayor cuando la prescripción era distinta de metformina^(26,32). Sin embargo, en la revisión sistemática de McGovern, et al.⁽³⁹⁾ la adherencia al tratamiento con sulfonilureas, tiazolidinedonas o inhibidores DDP4 era mayor que con metformina. Este resultado se midió mediante PDC o MPR y no se pudo determinar que un grupo tuviese más riesgo que otro mediante alguna medida de asociación (OR, RR o HR). Por tanto, podríamos concluir que tomar metformina parece estar relacionado con una mejor adherencia del paciente al tratamiento.

HbA1C. En esta revisión se ha encontrado asociación entre pacientes que presentaban HbA1C <7 con una menor falta de adherencia^(26,28). Según la literatura consultada, hay una relación entre la falta de adherencia y el control de la DM2^(9,21,40). En el trabajo de Díaz-García, et al.⁽⁴¹⁾ se observó que los pacien-

tes que al iniciar el estudio no eran adherentes y tenían HbA1C elevada, al finalizarlo se convirtieron en pacientes adherentes. Además, la reducción de la HbA1C fue mayor que en aquellos pacientes que sí fueron adherentes desde el principio. En la revisión de García-Pérez, et al.⁽¹⁹⁾ se comprobó que la relación de la adherencia a los ADO y la HbA1c era inversamente proporcional, donde se veía como aumentaba la adherencia al ir reduciendo los valores de HbA1C. Por tanto, podemos decir que el tener la HbA1C en valores deseables hace que el paciente sea más adherente a su terapia antidiabética. Es importante que el paciente perciba que su tratamiento es eficaz y necesario, para así mantener una mayor adherencia que aquellos pacientes que no tienen esa percepción⁽²²⁾.

Factores asociados a una menor falta de adherencia

De este grupo los factores como la edad, el sexo, el nivel socio-económico, la zona de residencia y las complicaciones asociadas a DM2 tienen poca importancia desde el punto de vista clínico por ser factores no modificables. El resto de factores incluidos en este grupo si son modificables y, por tanto, susceptibles de intervención por parte del equipo sanitario: enviar las prescripciones por email, el número de prescripciones y el número de visitas a los profesionales sanitarios.

La edad. En esta revisión se observó una tendencia a una menor falta de adherencia según aumenta la edad^(16,26,29,32,33). Esto va en consonancia con otros trabajos publicados^(10,13). Es posible que la causa de esto se deba a la costumbre que tienen las personas de edad avanzada de gestionar sus enfermedades crónicas.

Sexo. En los estudios de Tunceli k, et al.⁽³³⁾, Axon, et al.⁽²⁹⁾ y McGovern, et al.⁽²⁶⁾ se asoció el sexo masculino con una mejor adherencia, No obstante, hay que tomarlos con precaución porque, aunque los resultados fueron estadísticamente significativos, las diferencia entre ambos sexos fueron muy pequeñas. Además, en uno de los estudios apareció un sesgo de selección ya que el 96 % de los pacientes incluidos en el grupo de expuestos fueron hombres⁽²⁶⁾. La revisión de Krass, et al.⁽¹⁰⁾ contradice nuestros resultados ya que el sexo masculino se asoció en tres de los estudios con una mayor falta de adherencia aunque en otros ocho no se pudo obtener asociación entre el sexo y la adherencia.

Residencia. Vivir en zonas rurales estuvo asociado a la menor falta de adherencia. Así en el estudio de Axon, et al.⁽²⁹⁾ el riesgo de falta de adherencia en zonas rurales respecto al medio urbano fue de (OR =0,91; I95 %:0,90-0,92) para todas las razas estudiadas a excepción de la hispana. En el estudio llevado a cabo por Simard, et al.⁽³²⁾ el riesgo fue muy similar (OR= 0,89; IC 95 %: 0,86-0,91). Estos resultados van en la misma línea que el estudio de cohortes de Egede, et al.⁽⁴²⁾, donde se concluyó que la adherencia (medida a través de MPR) era mayor en pacientes que vivían en zonas rurales respecto aquellos que vivían en zonas urbanas. Esto podría deberse a que el estrés tanto a nivel laboral como personal al que se suele estar sometido en las áreas urbanas, hace que haya olvidos o no se priorice la toma de los medicamentos.

Correo electrónico. Su uso para el envío de prescripciones médicas también se asoció a una menor falta de adherencia (OR= 0,89; IC95 %: 0,83-0,95)⁽²⁷⁾, La revisión de Capoccia et al.⁽¹³⁾ llegó a las mismas conclusiones que en este trabajo. Cuando el paciente tiene los niveles de glucosa estables y está familiarizado con su tratamiento, el envío de prescripciones médicas electrónicas puede suponer un ahorro de tiempo para el paciente y un menor gasto de recursos para el sistema sanitario. En España por ejemplo, el uso de las prescripciones electrónicas ha aumentado la adherencia en tratamientos crónicos^(43,44).

Obesidad. A pesar de estar muy relacionado con la DM2 solo aparece reflejado en el estudio Flory, et al.⁽²⁸⁾. En él se mostró que la obesidad fue un factor protector de falta de adherencia (persistencia) a los ADO en pacientes con diagnóstico de obesidad (OR= 0,58; IC95 %:0,41-0,83) Un estudio publicado por Grandy, et al,⁽⁴⁵⁾ mostró que los pacientes que tenían tratamientos que conllevaban la pérdida de peso eran más adherentes que los que no tenían éste tipo de tratamientos. Por tanto, esto podría ser una diana sobre la cuál actuar en pacientes con sobrepeso u obesidad favoreciendo así su adherencia.

Número de prescripciones médicas. El número de prescripciones parece estar relacionado de forma directamente proporcional con la adherencia a los ADO. A mayor número de medicamentos menor fue la probabilidad de tener falta de adherencia. Quizás algunas de las razones por las que esto ocurre es porque estos pacientes pueden contar con mayor información sobre el proceso de la toma de medica-

mentos, por los años que llevan tomando el tratamiento o por ser conscientes de la importancia que tiene la adherencia para la mejora de la enfermedad^(27,31-33).

Número de visitas. En el estudio de Simard, et al.⁽³²⁾ se determinó que tener más de seis visitas al médico durante el año previo al estudio fue factor de riesgo falta de persistencia. Sin embargo, según los datos aportados por Kreyenbuh et al.⁽²⁷⁾, tener mayor número de visitas al médico disminuyó la falta de adherencia. En esta misma línea van las revisiones de Jaam, et al.⁽²¹⁾ y Polonsky, et al.⁽²²⁾ en las que se asoció la adherencia y las visitas regulares. Además, también se relacionó de manera positiva la confianza del paciente en su médico, que suele ser mayor cuanto mayor es el contacto médico-paciente. De hecho hacer partícipe al paciente en la toma de decisiones de su tratamiento y realizar educación sanitaria de manera individualizada hace que la falta de adherencia al tratamiento farmacológico y al resto de recomendaciones sea menor⁽⁴⁴⁾. Por lo tanto, se puede decir que aumentar el número de visitas del paciente al endocrino, al médico de atención primaria y resto de personal sanitario especializado en DM2, podría ser un factor crucial para mejorar la adherencia a los ADO⁽¹⁴⁻¹⁶⁾.

Esta revisión cuenta con algunas limitaciones por lo que sus resultados hay que tomarlos con cautela. Con el fin de buscar la mejor evidencia posible, los estudios transversales no fueron incluidos en esta revisión porque en ellos no se puede establecer una relación causal. Por esta razón, factores como el conocimiento del paciente sobre su medicación, sobre su enfermedad, la percepción del paciente sobre la necesidad de controlar la enfermedad y de la importancia del tratamiento, tener miedo a los efectos secundarios de los medicamentos o el olvido en la toma de los medicamentos no se ha visto reflejado en este trabajo. Además, se descartaron dos ensayos clínicos controlados aleatorizados (ECAs) debido a la falta de datos publicados⁽⁴⁵⁾ o por no mostrar medidas de asociación o riesgo⁽⁴⁶⁾. Esto pudo haber generado sesgos de publicación.

Debido a la escasa cantidad de artículos que cumplieron los criterios no se consideró necesario someterlos una valoración de la calidad. Esto hace que las conclusiones que fueron obtenidas también deban interpretarse con cautela.

Conclusión

Los principales factores de falta de adherencia al tratamiento con ADO que mostraron una relación causal con la falta de adherencia fueron: la aportación económica por parte del paciente, dosis diaria de ADO, tipo de ADO prescrito, mayor complejidad del régimen, número de visitas a los profesionales sanitarios, no tener la HbA1C en cifras deseables, tener diagnóstico de depresión, ser mujer, ser de raza diferente a la blanca, no estar casado y ser joven. Desde el punto de vista clínico, lo más importante es tener identificados aquellos factores de riesgo que sí puedan ser modificados y sobre los que se pueda actuar. De este modo, los profesionales sanitarios pueden dirigir sus esfuerzos a realizar acciones y programas de seguimiento que disminuyan o eliminen el riesgo de la falta de adherencia debido a dichos factores. Todo ello con el fin de ayudar a los pacientes con DM2 a mantener la adherencia al tratamiento farmacológico para alcanzar así unos valores de glucemia deseables, mantener una buena calidad de vida y retrasar o evitar las complicaciones de la DM2.

No obstante, sería interesante para confirmar estos resultados realizar estudios con menor posibilidad de sesgos que los incluidos en este estudio, como son los ECAs.

Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas. 10ª Edition, 2021. [acceso febrero 2022].<https://diabetesatlas.org/atlas/tenth-edition/>
2. Soriguer F, Goday A, Bosch-Comas A, et al. Prevalence of diabetes mellitus and impaired glucose regulation in Spain: the Di@bet.es Study. *Diabetologia*. 2012; 55(1):88-93. doi:10.1007/s00125-011-2336-9
3. Rojo-Martínez G, Valdés S, Soriguer F, et al. Incidence of diabetes mellitus in Spain as results of the nation-wide cohort di@bet.es study. *Sci Rep*. 2020; 10(1):2765. doi:10.1038/s41598-020-59643-7

4. Ministerio de Sanidad de España. *PRESTACIÓN FARMACÉUTICA EN EL SNS. 2019. INFORME MONOGRÁFICO*; 2021. [acceso 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.msbs.gob.es/estadEstudios/estadisticas/sisInfSanSNS/tablasEstadisticas/InfAnSNS.htm>
5. Williams R, Van Gaal L, Lucioni C. Assessing the impact of complications on the costs of Type II diabetes. *Diabetologia*. 2002; 45(1):S13-S17. doi:10.1007/s00125-002-0859-9
6. De Pablos-Velasco P, Parhofer KG, Bradley C. et al. Current level of glycaemic control and its associated factors in patients with type 2 diabetes across Europe: data from the PANORAMA study. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2014;80(1):47-56. doi:10.1111/cen.12119
7. Holman RR, Paul SK, Bethel MA, Matthews DR, Neil HAW. 10-year follow-up of intensive glucose control in type 2 diabetes. *N Engl J Med*. 2008 359(15):1577-1589. doi:10.1056/NEJMoa0806470
8. Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). *Rev Esp Cardiol*. 2020; 73(5):404.e1-404.e59. doi:10.1016/j.recesp.2019.11.024
9. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal Effects of Medication Nonadherence on Glycemic Control. *Ann Pharmacother*. 2014 ;48(5):562-570. doi:10.1177/1060028014526362
10. Krass I, Schieback P, Dhippayom T. Adherence to diabetes medication: a systematic review. *Diabet Med*. 2015; 32(6):725-737. doi:10.1111/dme.12651
11. Iglay K, Cartier SE, Rosen VM, et al. Meta-analysis of studies examining medication adherence, persistence and discontinuation of oral antihyperglycemic agents in type 2 diabetes. *Curr Med Res Opin*. 2015; 31(7):1283-1296. doi:10.1185/03007995.2015.1053048
12. Moreno Juste A, Gimeno Miguel A, Poblador Plou B, et al. Adherence to treatment of hypertension, hypercholesterolaemia and diabetes in an elderly population of a Spanish cohort. *Med Clin (Barc)*. 2019; 153(1):1-5. doi:10.1016/j.medcli.2018.10.023
13. Capoccia K, Odegard PS, Letassy N. Medication Adherence With Diabetes Medication: A Systematic Review of the Literature. *Diabetes Educ*. 2016; 42(1):34-71. doi:10.1177/0145721715619038
14. Barba EL, de Miguel MR, Hernández-Mijares A, et al. Medication adherence and persistence in type 2 diabetes mellitus: Perspectives of patients, physicians and pharmacists on the Spanish health care system. *Patient Prefer Adherence*. 2017;11:707-718. doi:10.2147/PPA.S122556
15. Tiv M, Viel JF, Mauny F, et al. Medication adherence in type 2 diabetes: the ENTRED study 2007. A French Population-Based Study. *PLoS One*. 2012; 7(3):e32412. doi:10.1371/journal.pone.0032412
16. Tunceli K, Iglay K, Zhao C, Brodovicz KG, Radican L. Factors associated with adherence to oral anti-hyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes mellitus in the United Kingdom. *Diabetes Res Clin Pract*. 2015; 109(3):e27-e31. doi:10.1016/j.diabres.2015.05.031
17. Farmaindustria. Revisión sistemática de la evidencia en materia de adherencia terapéutica. Farmaindustria. [acceso 22 de noviembre de 2022]. Disponible en: <https://www.farmaindustria.es/web/documento/revision-sistemica-la-evidencia-materia-adherencia-terapeutica/>
18. Kirkman MS, Rowan-Martin MT, Levin R, et al. Determinants of Adherence to Diabetes Medications: Findings From a Large Pharmacy Claims Database. *Diabetes Care*. Published online January 8. 2015;dc142098. doi:10.2337/dc14-2098
19. García-Pérez LE, Álvarez M, Dilla T, Gil-Guillén V, Orozco-Beltrán D. Adherence to Therapies in Patients with Type 2 Diabetes. *Diabetes Ther*. 2013;4(2):175-194. doi:10.1007/s13300-013-0034-y
20. Chan AHY, Cooper V, Lycett H, Horne R. Practical Barriers to Medication Adherence: What Do Current Self- or Observer-Reported Instruments Assess? *Front Pharmacol*. 2020 ;11:572. doi:10.3389/fphar.2020.00572
21. Jaam M, Ibrahim MIM, Kheir N, Awaisu A. Factors associated with medication adherence among patients with diabetes in the Middle East and North Africa region: A systematic mixed studies review. *Diabetes Res Clin Pract*. 2017;129:1-15. doi:10.1016/j.diabres.2017.04.015

- 22.** Polonsky WH, Henry RR. Poor medication adherence in type 2 diabetes: recognizing the scope of the problem and its key contributors. *Patient Prefer Adherence*. 2016;10:1299-1307. doi:10.2147/PPA.S106821
- 23.** Page MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, et al. The PRISMA 2020 statement: An updated guideline for reporting systematic reviews. *J Clin Epidemiol*. 2021; 134:178-189. doi:10.1016/j.jclinepi.2021.03.001
- 24.** Kostev K, Jacob L. Association between depression and persistence with oral antihyperglycemic drugs in type 2 diabetes mellitus patients in Germany. *Psychiatry Res*. 2018;261:90-93. doi:10.1016/j.psychres.2017.12.058
- 25.** Kivimäki M, Batty GD, Hamer M, et al. Influence of retirement on nonadherence to medication for hypertension and diabetes. *CMAJ Can Med Assoc J J Assoc Medicale Can*. 2013;185(17):E784-790. doi:10.1503/cmaj.122010
- 26.** McGovern A, Hinton W, Calderara S, Munro N, Whyte M, de Lusignan S. A Class Comparison of Medication Persistence in People with Type 2 Diabetes: A Retrospective Observational Study. *Diabetes Ther Res Treat Educ Diabetes Relat Disord*. 2018; 9(1):229-242. doi:10.1007/s13300-017-0361-5
- 27.** Kreyenbuhl J, Dixon LB, McCarthy JF, Soliman S, Ignacio RV, Valenstein M. Does adherence to medications for type 2 diabetes differ between individuals with vs without schizophrenia? *Schizophr Bull*. 2010;36(2):428-435. doi:10.1093/schbul/sbn106
- 28.** Flory JH, Keating SJ, Siscovick D, Mushlin AI. Identifying prevalence and risk factors for metformin non-persistence: a retrospective cohort study using an electronic health record. *BMJ Open*. 2018;8(7):e021505. doi:10.1136/bmjopen-2018-021505
- 29.** Axon R, Gebregziabher M, Hunt K, et al. Comorbid depression is differentially associated with longitudinal medication nonadherence by race/ethnicity in patients with type 2 diabetes. *Medicine (Baltimore)*. 2016;95(25). doi:10.1097/MD.0000000000003983
- 30.** Lunghi C, Zongo A, Moisan J, Grégoire JP, Guénette L. The impact of incident depression on medication adherence in patients with type 2 diabetes. *Diabetes Metab*. 2017;43(6):521-528. doi:10.1016/j.diabet.2017.07.003
- 31.** Lunghi C, Zongo A, Moisan J, Grégoire JP, Guénette L. Factors associated with antidiabetic medication non-adherence in patients with incident comorbid depression. *J Diabetes Complications*. 2017;31(7):1200-1206. doi:10.1016/j.jdiacomp.2017.02.016
- 32.** Simard P, Presse N, Roy L, et al. Persistence and adherence to oral antidiabetics: a population-based cohort study. *Acta Diabetol*. 2015;52(3):547-556. doi:10.1007/s00592-014-0692-x
- 33.** Tunceli K, Zhao C, Davies MJ, et al. Factors associated with adherence to oral antihyperglycemic monotherapy in patients with type 2 diabetes. *Patient Prefer Adherence*. 2015;9:191-197. doi:10.2147/PPA.S71346
- 34.** Gourzoulidis G, Kourlaba G, Stafylas P, Giamouzis G, Parisis J, Maniadakis N. Association between copayment, medication adherence and outcomes in the management of patients with diabetes and heart failure. *Health Policy Amst Neth*. 2017;121(4):363-377. doi:10.1016/j.healthpol.2017.02.008
- 35.** Sinnott SJ, Buckley C, O'Riordan D, Bradley C, Whelton H. The Effect of Copayments for Prescriptions on Adherence to Prescription Medicines in Publicly Insured Populations; A Systematic Review and Meta-Analysis. *PLOS ONE*. 2013;8(5):e64914. doi:10.1371/journal.pone.0064914
- 36.** Gonzalez JS, Peyrot M, McCarl LA, et al. Depression and Diabetes Treatment Nonadherence: A Meta-Analysis. *Diabetes Care*. 2008;31(12):2398-2403. doi:10.2337/dc08-1341
- 37.** Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther*. 2001;23(8):1296-1310. doi:10.1016/s0149-2918(01)80109-0
- 38.** Lavernia F, Adkins SE, Shubrook JH. Use of oral combination therapy for type 2 diabetes in primary care: Meeting individualized patient goals. *Postgrad Med*. 2015;127(8):808-817. doi:10.1080/00325481.2015.1085293

- 39.** McGovern A, Tippu Z, Hinton W, Munro N, Whyte M, Lusignan S de. Comparison of medication adherence and persistence in type 2 diabetes: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Obes Metab.* 2018;20(4):1040-1043. doi:10.1111/dom.13160
- 40.** Doggrell SA, Warot S. The association between the measurement of adherence to anti-diabetes medicine and the HbA1c. *Int J Clin Pharm.* 2014;36(3):488-497. doi:10.1007/s11096-014-9929-6
- 41.** García Díaz E, Ramírez Medina D, García López A, Morera Porras ÓM. Determinantes de la adherencia a los hipoglucemiantes y a las visitas médicas en pacientes con diabetes mellitus tipo 2. *Endocrinol Diabetes Nutr.* 2017;64(10):531-538. doi:10.1016/j.endinu.2017.08.004
- 42.** Egede LE, Gebregziabher M, Hunt KJ, et al. Regional, Geographic, and Ethnic Differences in Medication Adherence Among Adults with Type 2 Diabetes. *Ann Pharmacother.* 2011;45(2):169-178. doi:10.1345/aph.1P442
- 43.** García Alfaro I, Carballeira Rodríguez JD. Receta electrónica: limitaciones y posibles mejoras para asegurar una mayor adherencia a los tratamientos. *Rev Esp Salud Pública.* 2019;93: 25 de septiembre e201909070.
- 44.** Añel Rodríguez RM, García Alfaro I, Bravo Toledo R, Carballeira Rodríguez JD. [Electronic medical record and prescription: risks and benefits detected since its implementation. Safe designing, rollout and use]. *Aten Primaria.* 2021;53 Suppl 1:102220. doi:10.1016/j.aprim.2021.102220
- 45.** Grandy S, Fox KM, Hardy E. Association of Weight Loss and Medication Adherence Among Adults With Type 2 Diabetes Mellitus: SHIELD (Study to Help Improve Early evaluation and management of risk factors Leading to Diabetes). *Curr Ther Res Clin Exp.* 2013;75:77-82. doi:10.1016/j.curtheres.2013.06.004
- 46.** Wishah RA, Al-Khawaldeh OA, Albsoul AM. Impact of pharmaceutical care interventions on glycemic control and other health-related clinical outcomes in patients with type 2 diabetes: Randomized controlled trial. *Diabetes Metab Syndr.* 2015;9(4):271-276. doi:10.1016/j.dsx.2014.09.001
- 47.** Negarandeh R, Mahmoodi H, Noktehdan H, Heshmat R, Shakibazadeh E. Teach back and pictorial image educational strategies on knowledge about diabetes and medication/dietary adherence among low health literate patients with type 2 diabetes. *Prim Care Diabetes.* 2013;7(2):111-118. doi:10.1016/j.pcd.2012.11.001

doi: 10.30827/ars.v65i1.28836

Artículos originales

Potential ethnobotanical relevance of *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D`Arcy (Solanaceae): A review

Potencial relevancia etnobotánica de *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D`Arcy (Solanaceae): Una revisión

Marta Porras-Navarro¹  0000-0001-5626-1005

German Madrigal-Redondo¹  0000-0002-9856-4044

Tania Arias-Altamirano¹  0000-0001-8190-9707

Audry Escudero-Correa¹  0009-0006-4655-5951

¹Universidad de Costa Rica, Facultad de Farmacia, Instituto de Investigaciones Farmacéuticas (INIFAR), San José, Costa Rica.

Correspondence

Marta Porras Navarro
marta.porras@ucr.ac.cr

Received: 01.08.2023

Accepted: 26.11.2023

Published: 20.12.2023

Acknowledgment

We thank INIFAR (Instituto de Investigaciones Farmacéuticas) and Facultad de Farmacia for all the support.

Financing

Universidad de Costa Rica, INIFAR.

Conflict of interests

The authors have not reported a conflict of interest.

Resumen

Introducción: La familia de las Solanáceas es una de las familias de angiospermas más importantes desde el punto de vista económico. Con cerca de 100 géneros y 3.000 especies, incluye importantes plantas alimenticias, condimentarias y medicinales. Uno de los tres géneros más variados y extensos de las solanáceas es *Lycianthes*. *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D'Arcy, es una especie nativa de Costa Rica, Nicaragua y Panamá, que se encuentra en la selva tropical a una altitud de 0 a 600 metros sobre el nivel del mar.

Objetivo: El propósito de esta investigación es obtener información sobre la especie *Lychianthes sanctaeclarae* para la determinación del potencial etnobotánico de dicha especie, mediante una revisión bibliográfica de bases de datos.

Método: Se realizó una revisión bibliográfica y un análisis de las posibles aplicaciones etnobotánicas, las actividades biológicas y la constitución química de la familia de las solanáceas, concretamente de *Lycianthes sanctaeclarae*.

Resultados: Las solanáceas tienen importancia florística, etnobotánica, ornamental, ritual, económica y médica. Incluyen una gran variedad de fitoquímicos entre los que destacan los alcaloides, con propiedades biológicas interesantes, siendo la actividad anticolinérgica la más investigada.

Conclusiones: Se determinó la falta de información que existe sobre la especie *Lycianthes sanctaeclarae*. Aun así, por su relación con la familia de las solanáceas, es posible considerar que esta especie podría ser una opción llamativa para el desarrollo de nuevos fármacos; sin embargo, es necesario en un futuro identificar, aislar, purificar y caracterizar los compuestos bioactivos que posee esta especie mediante la construcción de su perfil fitoquímico.

Palabras clave: Etnobotánica; *Lycianthes sanctaeclarae*; Plantas medicinales; Solanaceae.

Abstract

Introduction: The Solanaceae family is one of the most important families of angiosperms from an economic point of view. With nearly 100 genera and 3,000 species, it includes important food, condiment, and medicinal plants. One of the three most varied and extensive genera of Solanaceae is *Lycianthes*. *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D'Arcy, is a species native to Costa Rica, Nicaragua, and Panama, which is found in the rainforest at an altitude of 0 to 600 meters above sea level.

Objective: The purpose of this research is to obtain information about the species *Lychianthes sanctaeclarae* for the determination of the ethnobotanical potential of said species, through a bibliographic database review.

Method: A bibliographic review and an analysis of the possible ethnobotanical applications, biological activities, and chemical constitution of the Solanaceae family, specifically *Lycianthes sanctaeclarae*, were conducted.

Results: Solanaceae has floristic, ethnobotanical, ornamental, ritual, economic, and medical importance. They include a wide variety of phytochemicals, among which alkaloids stand out, with interesting biological properties, with anticholinergic activity being the most investigated.

Conclusions: The lack of information that exists on the species *Lycianthes sanctaeclarae* was determined. Even so, due to its relationship with the Solanaceae family, it is possible to consider that this species could be a striking option for the development of new drugs; However, it is necessary in the future to identify, isolate, purify, and characterize the bioactive compounds that this species has by constructing its phytochemical profile.

Keywords: Ethnobotany; *Lycianthes sanctaeclarae*; Medicinal plants; Solanaceae.

Highlights

The Solanaceae family is one of the most economically important families of angiosperms. One of the three most varied and largest genera of the Solanaceae is *Lycianthes*, also commonly known as “Ajcillo,” “Barba de Tigre,” “Childa,” “Huevo de Sapo,” and “Nicua”. *Lycianthes sanctaeclarae* (Grenm.) D`Arcy, is a native species of Costa Rica, Nicaragua and Panamá, found in the rainforest, which could have ethnobotany potential.

The main contribution of this review has been to determine the lack of information and research that exists on the species *Lycianthes sanctaeclarae*.

Therefore, this review could be the basis for future research, guided by phytochemical tests, to identify different bioactive compounds this species possesses. So, it can be a striking option for the development of new drugs.

Introduction

The Solanaceae family, known informally as the “bewitching herbs,” is one of the most economically important families of angiosperms, after Poaceae and Fabaceae. The Solanaceae family is also one of the largest in the plant kingdom, with nearly 100 genera and 3,000 species, and includes important food, spice, and medicinal plants. Approximately 50% of the species can be included in the genus *Solanum*, which is considered very diverse morphologically, including species such as potato (*S. tuberosum*), tomato (*Solanum lycopersicum*), eggplant (*S. melongena*), pepper (*Capsicum annuum*), among others. In addition, other plants such as tobacco (*Nicotiana* sp.), *Withania somnifera*, *Petunia* sp., *Datura innoxia*, *Atropa belladonna*, and *Lycianthes* sp. have well-known medicinal properties^(1,2,3,4).

It is usually distributed in tropical and temperate districts; it is concentrated in regions such as Latin America, Mexico, Europe, and Australia. In Europe, for example, they have been characterized by their anticholinergic properties; that is, they block cholinergic action in the central and peripheral nervous system by binding the alkaloids to muscarinic receptors. Among the best-known alkaloids are scopolamine, hyoscyamine, and atropine, and they play a significant role in health by influencing the cardiovascular, nervous, and respiratory systems and have been used over centuries as intoxicants, poisons, medicines, rituals, and cultural inspirations, among others^(2,3).

In regions like Mexico, the Solanaceae family ranks fourteen among the most diverse angiosperms in the country; it is estimated that approximately 34 genera and 407 of the total species grow. One of the three most varied and largest genera of the Solanaceae is *Lycianthes*, after *Solanum* and *L.* and *Cestrum* *L.* Its greatest diversity is centered in America; for example, 39 species grow in Mexico. The genus *Lycianthes*, also commonly known as “Ajcillo,” “Barba de Tigre,” “Childa,” “Huevo de Sapo,” and “Nicua.” Was (separated from *Solanum* by Hassler in 1917), then in 1919 Bitter made the first monograph of the genus, and about 150 species were included, to date about 200 species distributed in tropical regions of Asia and America have been recorded^(5,6,7,8).

This genus is of Neotropical affinity, distinguished by its 0-10 toothed calyx (five calyx lobes are truncated into a sleeve-shaped rim and protrude below the calyx rim) and its anthers with apical poricidal dehiscence. In addition, it has calculus cells in the fruits, axillary inflorescences. Some authors affirm that there is a morphological affinity between *Lycianthes* and *Capsicum* due to the calyx. Of *Lycianthes*, 187 taxa have been identified, including 152 species, ten subspecies, and 25 varieties native to Asia-Pacific and America^(5,9,10,11).

Lycianthes life forms include vines, trees, shrubs, lianas, and herbs. Most of the species are vines or shrubs, and a minor part is herbs; some examples are *L. acapulcensis*, *L. hintonii*, *L. moziniana*, *L. peduncularis*, *L. ciliolata*, *L. rzedowskii*, *L. starbuckii* and *L. dejecta*, which are true herbs, which annually arise and die back to tuberous roots. Other species have green primary stems when young but become shrubs or trees with time, eg *Lycianthes heteroclita*, *L. geminiflora*, and *L. ceratocalycia*. Others, like *L. stephanocalyx*, depending on the climate, can remain grassy or become woody. Other species are considered short shrubs, for example, *Lycianthes amatitlanensis*, *L. glabripetala*, and *L. inconspicua*⁽¹¹⁾.

Some species are often confused, for example, *L. heteroclita*, *L. nitida* and *L. sanctaeclarae* are often confused with *L. synanthera*. But they can be delimited, *Lycianthes sanctaeclarae* is the only one that presents sinuous anticline walls on the adaxial surface, while the others have curved walls. In addition, *L. nitida* and *L. sanctaeclarae* have flat-convex petioles, while *L. synanthera* has a winged petiole. On the other hand, *L. heteroclita* has a biconvex petiole with projections towards the adaxial surface. And the only one that has two central vascular bundles in the petiole is *L. heteroclita*⁽¹²⁾.

Lycianthes sanctaeclarae, a native species of Costa Rica, Nicaragua y Panamá, is found in the rainforest at an elevation of 0 to 600 meters above sea level. This shrub has alternate, simple leaves with pubescence; it has asymmetric petioles at the base of the leaf, a light green underside with pubescence, and a soft green upper surface with little pubescence. In addition, it has flowers that are pollinated by bees at the base of the purple petioles, with lanceolate-shaped petals with a white margin, light green calyx, and white stamens. It can be seen in Image 1^(13,14).

In relation to taxonomy, it can be said that this species belongs to:

Kingdom: Plantae

Phylum: Tracheophyta

Class: Magnoliopsida

Order: Solanales

Family: Solanaceae

Genus: *Lycianthes* (Dunal) Hassl.

Species: *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D'Arcy

In addition, this species is native to Costa Rica, Nicaragua and Panama. And a record of its presence has been found in other American countries, such as Brazil, Argentina, Paraguay, and Uruguay. In the following image you can see its distribution map⁽¹⁵⁾.



Image 1. Distribution map of *L. sanctaeclarae*.⁽¹⁵⁾

In the following photograph taken on November 22, 2022, you can clearly see the green leaves, yellow fruits and purple flowers of the species *L. sanctaeclarae*. It was found in San Carlos, in the province of Alajuela, Costa Rica. At an altitude of 343.4 meters above sea level.



Image 2. *Lycianthes sanctaeclarae* located in San Carlos, Alajuela Province. Original photo, taken November 22, 2022.

Methods

A bibliographical review and an analysis of the potential ethnobotanical applications, biological activities, and chemical constitution of the Solanaceae family, specifically *Lycianthes sanctaeclarae*, were conducted. The main objective was to obtain information on this species. The databases consulted in the search process were SIBDI, ScienceDirect, SpringerLink, and Google Scholar, and the languages consulted were English and Spanish using the following terms and keywords: Solanaceae, nightmare, ethnobotany, *Lycianthes sanctaeclarae*, biological activities, chemical constitution. The eligibility criteria for the consulted material included original and review articles that described information on the different characteristics of the Solanaceae family. In the Google Scholar database, using the keywords “Solanaceae” and “biological activities”, 12 results and only 5 articles were used. Likewise, using the keywords “*lycianthes*” and “chemical constitution”, 15 results and only 6 were found. Furthermore, with the keywords “nightmare” and “ethnobotany”, 7 results were found, and only 3 articles were used. Also, with the keyword “*Lycianthes sanctaeclarae*”, 3 results were found, but only 1 article was used.

In the ScienceDirect database, using the keywords “*Lychiantes*” and “chemical constitution” were found 10 results and only 5 were used. In the SpringerLink database, using the keywords “Solanaceae” and “ethnobotanical applications” 7 results were found and only 3 were used. In SIBDI database, using the keywords “biological activities” and “*Lycianthes*”, 8 results were found and only 2 articles were used.

Results and Discussion

Ethnobotanical applications

Ethnobotany corresponds to the study of the relationship between plants and man; it is usually defined as the scientific study of the knowledge and traditional customs of peoples concerning plants and their medical, religious, history, and beliefs. Normally all this knowledge is acquired to satisfy the needs of human beings, such as hunger, cure ailments, heal wounds, using forests as a source of food, medicines, etc. Solanaceae, also known as ‘Nightshades’, are associated with floristic, ethnobotanical, ornamental, ritual, and economic importance. Humans widely use its different species as a source of food, spices, and medicines^(16,17).

Regarding food, potatoes, tomatoes, peppers and eggplants are part of the most important commercial crops, along with other species of the Solanaceae genera such as *Withania*, *Capsicum* ad *Hyoscyamus*.

On the other hand, *Atropa*, and *Nicotiana*, are some of those that helped in the early stages of the discovery of various drugs that are based on medicinal plants and that are still considered very important in herbal practice⁽¹⁸⁾.

Some assert that this family grows on almost every continent except Antarctica. They are rich in alkaloids, often used in traditional medicinal systems, and homeopathy. They stand out for their use as insecticides, anti-infectives, antimicrobials, and poisons. Some secondary metabolites associated with its ethnobotanical properties are alkaloids, flavonoids, AMP, glycosides, lignans, phenols, lactones, steroids, terpenoids, and sugars. For example, AMPs in plants help protect them from pests so that they could be used in the future for their anti-infective potential⁽¹⁸⁾.

Some pharmacological studies have been carried out to validate and verify the applications of traditional medicines of plants belonging to the *Lycianthes* genus. Activities such as antiplasmodial, anti-protozoal, anthelmintic, antianemic, antiallergic, antihistamine, antihypertensive, analgesic, antibacterial, anticonvulsant, antiasthmatic, antidiabetic, antiurolithiatic, anticarcinogenic, antileishmanial, antimelanogenetic, antidepressant, antidiabetic, antifungal, hepatoprotective, antimolluscicidal, antinociceptive, anti-psoriatic, antitrypanosomal, antiviral, cardiovascular, diuretic, anti-inflammatory, hypolipidemic, mosquito larvicidal, nephrotoxic, spasmolytic, schistosomicidal and vasorelaxant activities⁽¹⁹⁾.

Lycianthes species have different ethnopharmacological uses, the fruits of *L. ciliolata*, *L. moziniana* and *L. peduncularis* have been associated with religious ceremonies; for example, they are offered to the spirits on the day of the dead. In addition, the use of *L. moziniana* as food, medicine, and offering has been recorded. On the other hand, known for their traditional applications are the fruits of *L. acapulcensis* and *L. rzedowskii*⁽⁵⁾.

Other species, such as *Lycianthes synanthera*, are used in traditional cooking for dishes of ethnic groups. For example, in Guatemala, the Q’eqchi’ ethnic group living in Alta Verapaz prepares the traditional dish “Chomte” with *L. synanthera* as an ingredient, with tomato, onion, salt and vegetable oil⁽²⁰⁾.

Biological activities

Of the 405 families of angiosperms, the Solanaceae corresponds to a diversified family of plants that includes a great variety of healthy chemical components and a wide range of alkaloids, with anticholinergics being the most investigated. Likewise, nightshades, in addition to having an important medicinal value, also have great economic value and have provided important ornamental and food plants to humanity. Some species of certain genera that belong to the Solanaceae family have anticancer properties; among these are: *Solanum*, *Capsicum*, *Atropa*, *Nicotiana*, *Datura*, and *Withania*, among others. In addition, nightshades are a source of a wide range of phytochemicals responsible for some pharmacological properties such as anti-inflammatory, antiasthmatic, anticancer, antihyperglycemic, antiaging, antimicrobial, antispasmodic, antitussive, antidiabetic, and hepatoprotective. Another property of the different species of Solanaceae is their anti-malarial activity, for which abundant steroidal compounds such as alkaloids, saponinins, saponins, and steroidal lactones were identified as responsible. In ad-

dition, other compounds such as phenolics, terpenes, and lipids have also been involved in medicinal purposes^(1,9,22,23,24,25).

Likewise, these same species of some genera, such as *Datura*, are also used as an antiepileptic, antiparkinsonian, antitussive, antifungal, antirheumatic, anthelmintic, an antidote in cases of cholinesterase poisoning, and as a medicine against facial neuralgia, earaches, and headaches. In addition, regarding the antibacterial activity of this genus, some in vitro studies indicate that the extracts of *D. innoxia* and *D. stramonium* may have an action against some Gram+ bacteria, *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, and some strains of *Vibrio cholera* and *V. parahaemolyticus*. Anticancer effects of the *Datura metel* species against human epidermal carcinoma have also been reported, and the presence of withanolides in *D. metel* seeds has been shown to have potential immunosuppressive effects and antiproliferative activity against human gastric adenocarcinoma. In addition, the cytotoxic activity of *Datura lanose* on carcinomas such as breast, colon, and lung has been studied⁽²⁶⁾.

On the other hand, there is the genus *Solanum*, which is the richest in edible species, including tomatoes (*Solanum lycopersicum*), eggplants (*Solanum melongena*), and potatoes (*Solanum tuberosum*). In this species, a glycoalkaloid called solanine has been found, which has demonstrated in vitro antitumor activity against stomach carcinoma (SGC-7901, hepatocellular carcinoma (HepG2, the most sensitive culture) and colon cell culture (LS174) by stimulating apoptosis in a dose-dependent manner. In addition, the antimetastatic potential of saline by inhibiting MMP-2 has been studied. And MMP-9 was associated with the suppression of migration and invasion of the A2058 human melanoma cell line. Solanidine derivatives are able to arrest the G0/G1 and G2/M phases of the cell cycle. On the other hand, synthetic solanidine analogs prepared from pregnenolone acetate have been shown to have antiproliferative activity against cultured HL-60 human leukemia cells. In addition, other species of Solanaceae have also shown antitumor activity against various types of cancer, including breast, prostate, and colon cancer^(21,26).

Table 1: Summary of biological activities studied for *Lycianthes* species.

Species	Studied biological activities	Reference
<i>L. rantonnetii</i>	Antioxidant	(2)
<i>L. synanthera</i>	Antibacterial, antifungal and cytotoxic. Also has antinutritional factors (hemagglutinin activity), trypsin and α -amylase inhibiting activity.	(28,29)
<i>L. lycioides</i> (L.) Hassl.	Antinociceptive and antibacterial	(17,30)

As previously mentioned, the Solanaceae family groups a great variety of genera that are of medicinal interest due to their properties; among these, some of the species that comprise the genus *Lycianthes* will be studied in detail in table 1. Like *L. rantonnetii*, which has been shown to have a high content of antioxidant vitamins and a significant amount of total phenol and flavonoids, it was determined that the plant has a high free radical scavenging activity. Thanks to this property, its use as an additive in food products has been evaluated in various sectors with appropriate antioxidant activities⁽²⁾.

The leaves of the species *Lycianthes panthera*, a vegetable known as home, have a high content of Ca, Zn, K, Cu, Fe, ascorbic acid, crude protein, carbohydrates, riboflavin, and energy. Therefore, being a rich source of nutrients, it will have a high potential to reduce nutrient and energy deficiencies. It has been proposed that pregnant or lactating women could benefit from eating *L. synanthera* leaves due to their high Ca, Fe and riboflavin content. However, this nutritional value is reduced due to the presence of hemagglutinins (lectins) and α -amylase and trypsin inhibitors, which can limit the optimal use of some of the nutrients by the body. This limitation can be treated and even eliminated by employing treatments such as traditional 15-min boiling, resulting in a decrease in lectins and α -amylase inhibitory activity⁽²⁰⁾.

Likewise, in an investigation where several Solanaceae species were studied, it was found that the strongest antimicrobial activity of all the examined species was obtained with *Solanum deflexiflorum*, followed by *L. synanthera* and *Solanum leucocarpum*. This study showed that the Solanaceae plant spe-

cies tested possess antifungal, antibacterial, and cytotoxic activities against the organisms examined. Another species of the genus *Lycianthes* that has been studied is *L. lycioides* (L.) Hassl, it has antinociceptive and antibacterial activity due to its alkaloid content^(17,28,29).

Chemical constitution

Solanaceae plants produce abundant secondary metabolites with interesting biological properties, of which its high alkaloid content stands out. These alkaloids can influence the cardiovascular, nervous, and respiratory systems; for this reason, they have been invaluable for humans over time. In addition, they possess other compounds that can benefit human health, such as phenolic compounds, saponins, lipids, and terpenes. In particular, toxic alkaloids such as glycoalkaloids or tropane alkaloids are particularly interesting for their antioxidant, antimicrobial, and antirheumatic activities. Likewise, numerous studies have shown that the Solanaceae family contains alkaloids such as tomatine, solasodine, solanine, desacetoxysolafilididine, β -solamarin, and 2a-hydroxysoladulcidin, which have antinociceptive and antibacterial properties against gram-negative and gram-positive bacteria^(17,21,22,25).

The chemical components of different species of Solanaceae and *Lycianthes* are detailed in two tables (Table 2 and 3). It is also important to clarify that phytochemical information on the species *Lycianthes sanctaclarae* is not included because no national or international information on this species was found.

For this reason, it is considered relevant to carry out the corresponding phytochemical studies of this species.

Table 2: Summary of some species of Solanaceae and their chemical constituents.

Species	Chemical constituents	Reference
<i>Acnistus arborescens</i> (L.) Schlttdl	Alkaloids (withanolide, with physalis, aconitine), glycosides, organic acids, tannins, and saponins.	(21)
<i>Hyoscyamus albus</i>	Saponins, flavonoids, terpenes, alkaloids, tannins, cardiac glycosides, and alkaloids (tropinone, hygrine, tropine, pseudotropine, 3 β -acetoxytropine, 3a-acetoxytropine, cuscohygrine, apoatropine, littorine, scopolamine, hyoscyamine, and 6 β -hydroxyhyoscyamine).	(21)
<i>Nicotiana glauca</i>	Alkaloids, diterpenes, flavonoids, cardiac glycosides, and metals.	(21, 27)
<i>Nicotiana tabacum</i>	Contains glycosides (tabacinin, tabacin), 2-methylquinone, 2-naphthylamine, propionic acid, nicotelin, nicotianine, 2, 3, 6-trimethyl-1, 4-naphthoquinone, cembrene, antalin, choline, pyrene, and anethole	(21, 27)
<i>Datura innoxia</i>	Essential oils, flavonoids saponins, phenols, (+)-catechin and (-)-epicatechin, heneicosanoic acid, cardiac glycosides, atropine, scopolamine, methyl (Z)-5, 11, 14, 17-eicosatetraenoate, 11, 14, 17-eicosatrienoic acid.	(21)
<i>Datura metel</i>	Dmetelins A–D, withafastuosins A–C, and E, withanolides, withamtelin and baimantuoluoline A–C	(21)
<i>Datura stramonium</i>	Alkaloids (atropine, apoatropine, tigloidin, hyoscyamine, aposcopolamine, scopolamine N-oxide, 6aditiglioyloxytropine, hyoscyamine N-oxide, and 7-hydroxyhyoscyamine), saponins, flavonoids, tannins, steroids, glycosides, phenols, and terpenoids.	(21)
<i>Lycium barbarum</i>	Flavonoids, minerals, vitamins, alkaloids, polyphenols, polysaccharides (LBP), phenolic compounds, and di caffeoyl spermine/spermidines	(21, 31, 32)
<i>Lycium shawii</i> Roem. and Schult.	Alkaloids (piperidine, nortropine, spermine, tropane, imidazole, cyclopentapyrrolidine, pyrrole), flavonoids, ceramides, peptides, anthraquinones, coumarins, terpenoids (mono, di, and triterpenes), cinnamic acid amides, lignans, carotenoids, lignanamides, and neolignanamides	(21)

Table 3: Summary of some *Lycianthes* species and their chemical constituents

Species	Chemical constituents	Reference
<i>Lycianthes rantonnetii</i>	Contains: Cu, Mg, Zn, Co, P, Fe, Mn, Sr, Cr, Ti, V, Mo, Pb, Cd, As, Li, Tl, and Be. Also has significant content of vitamins A, C, and E retinol, additionally it contains ascorbic acid, tocopherol, flavonoids and phenols, these last two would be responsible for their compounds were responsible for the highest rates of antioxidant activity.	(2)
<i>Lycianthes synanthera</i>	Contains: Fe and Cu and high levels of oxalates.	(20, 33)

Conclusion

This review has determined the lack of information that exists regarding Costa Rican, Nicaragua and Panamá native species *Lycianthes sanctaeclarae*. However, due to its relationship with the Solanaceae family and to the ethnobotanical properties described in this article, it is possible to consider these findings can be the basis for future research, guided by phytochemical tests, that allow identifying the different bioactive compounds that these species possess, and thus associate them to potential biological activities.

These species could be a striking option for the development of new drugs. However, it is necessary in the future to identify, isolate, purify, and characterize the bioactive compounds these species possess by constructing their phytochemical profile.

References

1. Caludio Brandoli. Análisis Genético Comparativo de GIGANTEA, un Gen Implicado en El Control del Ritmo Circadiano en Las Solanaceas. Universidad Politecnica de Cartagena (Spain); 2020.
2. Amin AA, Ekin S, Bakir A, Yildiz D. Antioxidant properties of *Lycianthes rantonnetii* and contents of vitamin and element. *Int J Second Metab.* 2022;9(2):194–207. Doi: 10.21448/ijsm.1030207
3. Fatur K. “hexing herbs” in ethnobotanical perspective: A historical review of the uses of anticholinergic Solanaceae plants in Europe. *Econ Bot.* 2020;74(2):140–58. Doi: 10.1007/s12231-020-09498-w
4. Ghatak A, Chaturvedi P, Paul P, Agrawal GK, Rakwal R, Kim ST, et al. Proteomics survey of Solanaceae family: Current status and challenges ahead. *J Proteomics.* 2017; 169:41–57. Doi:10.1016/j.jprot.2017.05.016
5. Anguiano-Constante MA, Munguía-Lino G, Ortiz E, Villaseñor JL, Rodríguez A. Riqueza, distribución geográfica y conservación de *Lycianthes* serie *Meizonodontae* (Capsiceae, Solanaceae). *Rev Mex Biodivers.* 2018;89(2). Doi: 10.22201/ib.20078706e.2018.2.2340
6. Cárdenas PD, Sonawane PD, Heinig U, Bocobza SE, Burdman S, Aharoni A. The bitter side of the nightshades: Genomics drives discovery in Solanaceae steroidal alkaloid metabolism. *Phytochemistry.* 2015;113:24–32. Doi: 10.1016/j.phytochem.2014.12.010
7. Knapp S. A revision of *Lycianthes* (Solanaceae) in Australia, New Guinea, and the Pacific. *PhytoKeys.* 2022;209:1–134. Doi: 10.3897/phytokeys.209.87681
8. de Rojas CB, D’Arcy WG. The Genus *Lycianthes* (Solanaceae) in Venezuela. *Ann Mo Bot [Internet].* 1997;84(2):167. Doi: 10.2307/2400001
9. Costa-Silva R, Agra MDF. Lectotypifications of six taxa in *Lycianthes* (Solanaceae). *Phytotaxa.* 2018;348(4):297. Doi: 10.11646/phytotaxa.348.4.6

10. Anguiano-Constante MA, Dean E, Starbuck T, Rodríguez A, Munguía-Lino G. Diversity, species richness distribution and centers of endemism of *Lycianthes* (Capsiceae, Solanaceae) in Mexico. *Phytotaxa* [Internet]. 2021;514(1):39–60. Doi: 10.11646/phytotaxa.514.1.3
11. Dean E, Poore J, Antonio Anguiano-Constante M, Nee MH, Hannah Kang, Starbuck T, et al. The genus *Lycianthes* (Solanaceae, Capsiceae) in Mexico and Guatemala. *PhytoKeys*. 2020;(168):1-333. Doi:10.3897/phytokeys.168.51904
12. Silva RC. Sistemática de *Lycianthes* (Dunal) Hassl. (Solanaceae) no Brasil [Internet]. Universidad Federal de Pernambuco; 2018 [citado 25 de noviembre de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.ufpe.br/handle/123456789/33837>
13. *Lycianthes sanctaeclarae* (Solanaceae) - Área de Conservación Guanacaste [Internet]. [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: <https://www.acguanacaste.ac.cr/paginas-de-especies/plantas/715-solanaceae/i-lycianthes-sanctaeclarae-i-solanaceae>
14. D’Arcy WG. New Names and Taxa in the Solanaceae. *Ann Mo Bot* [Internet]. 1976;63(2):363. Doi: 10.2307/2395316
15. *Lycianthes sanctaeclarae* (Greenm.) D’ Arcy [Internet]. Gbif.org. [citado el 17 de octubre de 2023]. Disponible en: <https://www.gbif.org/es/species/3798946/metrics>
16. Ralte LA, Vanlalhraua LR, Singh YT. Ethnobotanical use of Solanaceae plants of Mizoram, India. *Asian J Microbiol Biotechnol Environ Sci*. 2018;21(1):229-33.
17. Vásquez S, Roxana M. Actividad antinociceptiva y antibacteriana de los alcaloides totales de dos especies de la familia *Solanaceae*. *Rev Cuba de Plantas Medicinales*. 2014;19(4):361-73.
18. Afroz M, Akter S, Ahmed A, Rouf R, Shilpi JA, Tiralongo E, et al. Ethnobotany and antimicrobial peptides from plants of the Solanaceae family: An update and future prospects. *Front Pharmacol*. 2020;11:565. Doi: 10.3389/fphar.2020.00565
19. Kaunda JS, Zhang Y-J. The genus *Solanum*: An ethnopharmacological, phytochemical and biological properties review. *Nat Products Bioprospect*. 2019;9(2):77–137. Doi: 10.1007/s13659-019-0201-6
20. Salazar J, Velásquez R, Quesada S, Piccinelli AL, Rastrelli L. Chemical composition and antinutritional factors of *Lycianthes synanthera* leaves (chomte). *Food Chem*. 2006;97(2):343-8.
21. Rohilla P, Jain H, Chhikara A, Singh L, Dahiya P. Anticancer potential of Solanaceae plants: A review. *S Afr J Bot*. 2022;149:269–89. Doi: 10.1016/j.sajb.2022.04.032
22. Kowalczyk T, Merez-Sadowska A, Rijo P, Mori M, Hatziantoniou S, Górski K, et al. Hidden in plants-A review of the anticancer potential of the Solanaceae family in in vitro and in vivo studies. *Cancers (Basel)* [Internet]. 2022;14(6):1455. Doi: 10.3390/cancers14061455
23. Valdés AFC, Rubio OC, Fiallo VF, Fidalgo LM, Martínez JM. Actividad anti-plasmodial de especies de Solanaceae presentes en Cuba. *Rev Cubana Med Trop* [Internet]. 2015;67(3). Disponible en: <https://revmedtropical.sld.cu/index.php/medtropical/article/view/96>
24. Maria B, Saeed S, Ahmed A, Begum S, Ahmed M. In Vitro Biological activity of Traditionally Used Wild Medicinal Plants of Solanaceae from Sibi District Balochistan Pakistan. *Pure appl biol*. 2023;12(2):958-66.
25. Chowański S, Adamski Z, Marciniak P, Rosiński G, Büyükgüzel E, Büyükgüzel K, et al. A Review of Bioinsecticidal Activity of Solanaceae Alkaloids. *Toxins*. 2016;8(3):60.
26. Benítez G, March-Salas M, Villa-Kamel A, Cháves-Jiménez U, Hernández J, Montes-Osuna N, et al. The genus *Datura* L. (Solanaceae) in Mexico and Spain – Ethnobotanical perspective at the interface of medical and illicit uses. *J Ethnopharmacol* [Internet]. 2018;219:133–51. Doi: 10.1016/j.jep.2018.03.007
27. Ostreikova TO, Kalinkina OV, Bogomolov NG, Chernykh IV. Glycoalkaloids of plants in the family Solanaceae (nightshade) as potential drugs. *Pharm Chem J*. 2022;56(7):948–57. Doi: 10.1007/s11094-022-02731-x

- 28.** Niño J, Correa YM, Mosquera OM. Antibacterial, antifungal, and cytotoxic activities of 11 Solanaceae plants from Colombian biodiversity. *Pharm Biol.* 2006;44(1):14–8. Doi: 10.1080/13880200500509124
- 29.** Cáceres A, Cruz SM. Edible seeds, leaves and flowers as Maya Super Foods: Function and composition. *Int J Phytocos Nat Ingred.* 2019;6(1):2-2.
- 30.** Soto Vásquez MR. Estudio fitoquímico de las hojas, flores y frutos de *Solanum multifidum* Lam. y *Lycianthes lycioides* (L.) Hassl. (*Solanaceae*) procedentes del Cerro Campana, Región La Libertad-Perú. *ARNALDOA.* 2014;21:91-104.
- 31.** Ozkan EE, Ozden TY, Toplan GG, Mat A. Phenolic content and biological activities of *Lycium barbarum* L (*Solanaceae*) fruits (Goji berries) cultivated in Konya, Turkey. *Trop J Pharm Re.* 2018;17(10):2047-53.
- 32.** Chen D, Guo S, Zhou J, Zhu Y, Zhang F, Zeng F, et al. Chemical constituents from *Lycium barbarum* (*Solanaceae*) and their chemophenetic significance. *Biochem Syst Ecol.* 2021;97:104292
- 33.** Cáceres A, Martínez-Arévalo V, Mérida-Reyes MS, Sacbajá A, López A, Cruz SM. Contenido de oligoelementos y factores antinutricionales de hojas comestibles nativas de Mesoamérica. *Ciencia, tecnología y Salud.* 2019;6(2) 132–148. Doi:10.36829/63CTS.v6i2.834

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i1.29433

Artículos originales

Citrus Flavonones into nanotechnology-based formulations to skin treatment

Flavononas cítricas en formulaciones basadas en nanotecnología para el tratamiento de la piel

Júlia Scherer Santos¹  0000-0002-7441-1940

Mateus Pereira Gonzatto²  0000-0001-6394-2802

¹ Department of Chemistry, Federal University Viçosa, Viçosa, Brazil

² Department of Agronomy, Federal University of Viçosa, Viçosa, Brazil

Correspondence

Scherer Santos

julia_scherer_santos@hotmail.com

Received: 19.11.2023

Accepted: 14.12.2023

Published: 20.12.2023

Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

Funding

xxxx

Acknowledgment

N/A

Resumen

Introducción: Las flavononas muestran una aplicación potencial en el tratamiento de trastornos de la piel, cuyo rendimiento puede mejorarse mediante el uso de nanoportadores lipídicos y poliméricos. En esta revisión, se analiza un enfoque reciente con respecto a los nano-portadores que contienen naringina, naringenina, hesperidina o hesperitina para aplicación cutánea.

Método: Esta revisión aborda las publicaciones de los últimos 6 años sobre nanosistemas que contienen flavononas cítricas para aplicaciones cutáneas. Los artículos se seleccionaron mediante la búsqueda en base de datos Scopus de nanosistemas que contienen hesperidina, hesperitina, naringina o naringenina para aplicación cutánea, artículos de investigación escritos en inglés y publicados entre 2018 y 2023, y abordando la penetración de la piel o evaluación biológica.

Resultados: La mayoría de los artículos emplearon sistemas lipídicos como nano-portadores. La naringenina fue la flavonona más utilizada. En relación con los beneficios para la piel, se destacan la mejora de la cicatrización de heridas, el tratamiento de la dermatitis atópica y las enfermedades relacionadas con el estrés oxidativo. A pesar de los probables beneficios, el desarrollo de nanomedicinas de origen vegetal es complejo, lo que impone limitaciones al desarrollo de nuevos productos farmacéuticos. Además, se han demostrado el potencial de las flavononas en el tratamiento del cáncer de piel.

Conclusiones: Se emplean portadores lipídicos, poliméricos y nanohíbridos para administrar flavononas. Debido a sus actividades antioxidantes y antiinflamatorias, las flavononas tienen aplicaciones potenciales en el tratamiento de diferentes trastornos de la piel. Por lo tanto, existe una aplicación prometedora de las flavononas para mejorar la salud humana, principalmente con su carga en nanoportadores.

Palabras clave: sistemas de liberación de fármacos; nanopartículas; flavonoides; Citrus

Abstract

Introduction: Flavonones show potential application in the treatment of skin disorders, whose performance may be improved by using lipid and polymeric nanocarriers. In this review, a recent approach regarding nanocarriers containing either naringin, naringenin, hesperidin or hesperitin for skin application are discussed.

Method: This review approaches the publications from the last 6 years about nanosystems containing Citrus flavonones for cutaneous applications. The articles were selected by searching in Scopus database for nanosystem containing either hesperidin, hesperitin, naringin or naringenin for cutaneous application, research articles written in English and published between 2018 and 2023, and reporting about skin penetration or biological evaluation.

Results: Majority of reports employed lipid systems as nanocarriers. Naringenin was the most used flavonone. In relation to skin benefits, improved wound healing, atopic dermatitis treatment and stress oxidative-related diseases are highlighted. Despite the probable benefits, the development of plant-based nanomedicines is complex, which imposes limitations on the development of new pharmaceutical products. Further, the potential of flavonoids in the treatment of skin cancer has been shown.

Conclusions: Lipid, polymeric and nanohybrid carriers are employed to deliver flavanones. Due to their antioxidant and anti-inflammatory activities, flavanones bear potential applications in the treatment of different skin disorders. Therefore, there is a promising application of flavanones to the improvement of human health, mainly with their loading into nanocarriers.

Keywords: drug delivery systems; nanoparticles; flavonoids; Citrus

Highlights

Although flavonones have beneficial effects in both cosmetic and medicinal treatments, they have low bioavailability and solubility. In that regard, nanotechnological formulations have been proposed to improve their efficacy.

This report is an overview of the most recent contributions on flavanones into nanosystems since there are few reports addressing these compounds into drug delivery systems for skin delivery.

This report could be useful in directing further research. Mainly to chronic skin diseases, more effective treatments are important to improve patients quality of life.

Introduction

Citrus fruits are a rich source of flavonoids, which are found in all parts of the plant body. In plant metabolism, these compounds provide protection against ultraviolet radiation, defense against pathogens. Also, flavonoids play a role as signaling molecules⁽¹⁾. More than a hundred flavonoids have been identified in citrus fruits, mainly flavonones. Glycosylated flavonones are more abundant than aglycone forms. The three most common aglycones are hesperetin, naringenin and eriodictyol. Glycoside flavanones are classified into rutinoside flavonones and neohesperidoside flavonones. Rutinoside flavanones include hesperidin (hesperitin rutinoside), narirutin (naringenin rutinoside), and eriocitrin (eriodictyol rutinoside) while neohesperidoside flavonones include neohesperidin (hesperitin neohesperidoside), naringin (naringenin neohesperidoside) and neoeriocitrin (eriodictyol neohesperidoside). Hesperidin and narutin are found in higher contents in sweet oranges, mandarins, tangors and lemons. Neohesperidoside flavones are related to bitter taste in some citrus species of which neohesperidin and neoeriocitrin highlights. Both are mostly found in grapefruit and sour oranges. On the other hand, hesperidin is the most abundant flavonoid in orange juice and its concentration can vary between 31 and 122 mg L⁻¹ depending on the cultivar⁽¹⁻³⁾.

Plant phytochemicals are increasingly employed in the development of skin care products⁽⁴⁾, including flavonoids, with several health benefits, where antioxidant activity is one of the most important properties⁽⁵⁾. In *Citrus* species, flavonones are a valuable class of flavonoids due to anti-inflammatory and anti-tumor activity. Therefore, these compounds may be applied in the treatment of various skin disorders⁽⁶⁾. As nanotechnology improves formulations performance, plant compounds have been loaded into nanosystems⁽⁷⁾ to increase their solubility^(8,9) and their skin penetration⁽¹⁰⁾. Hence, this review aims to arrange the current knowledge and state of the art of flavanones loaded in nanocarriers for cutaneous application, with an approach about limitations and challenges to be overcome in the development of phyto-nanomedicines.

Methods

The selection of articles was performed on a search for original articles covering flavanones in nanosystems for topical application, in the Scopus database. The articles were selected by searching for the terms: *flavonoids AND nano * AND skin*. A total of 300 articles were retrieved. Then, a second search was conducted for each flavanone by “searching within results” option of Scopus database, as shown in Figure 1.

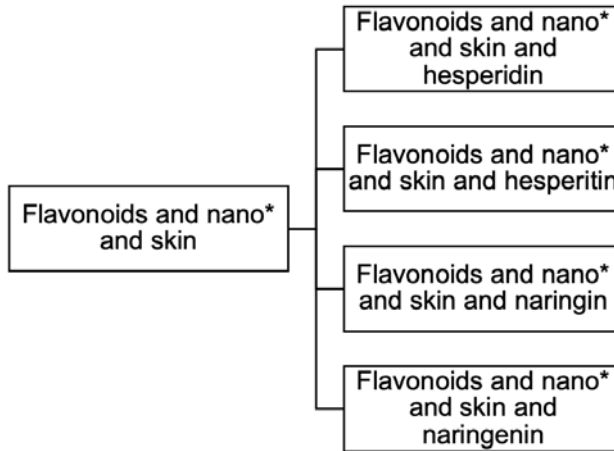


Figure 1. Schematic representation of the search for articles in the Scopus database.

The following inclusion criteria were employed:

1) a nanosystem containing either hesperidin, hesperitin, naringin or naringenin for cutaneous application; 2) articles written in english and published between 2018 and 2023; 3) reports approaching skin penetration or biological evaluation, 4) research articles.

The exclusion criteria included:1) articles prior to 2013; B) review articles, books, conference reviews, book chapters and conference papers reports; C) reports that do not address the use of flavanones in nanosystems, D) reports articles approaching solely with physicochemical characterization or optimization of nanoformulations.

Results

A total of 15 articles were selected after applying the inclusion criteria. Table 1 summarizes the flavonones loaded-nanocarriers for skin delivery, with emphasis to wound healing⁽¹¹⁻¹⁶⁾. Naringenin^(11,12,17-20) and hesperidin^(13-16,21) were the most encapsulated flavanones. Regard to nanocarrier, lipid carriers^(12,17,19,22-24) are the most important ones.

Table 1. Flavonones in nanoformulations for skin delivery.

Flavonones	Nanocarrier	Application	Reference
Naringenin	Solid lipid nanoparticles	Atopic dermatitis	(17)
	Polymeric nanoparticles	Sunscreen	(18)
	Nanofiber	Wound healing	(11)
	Microemulsion	Skin anti-aging	(19)
	Nanoemulsion	Wound healing	(12)
Naringin	Nanohybrid hydrogel	Skin cancer	(20)
		Sunscreen	(22)
	Elastic Liposomes	Skin inflammatory diseases	(23)

Flavonones	Nanocarrier	Application	Reference
Hesperitin	Elastic Liposomes	Topical antioxidant	(24)
Hesperidin	Nanocrystal	Skin anti-aging	(21)
	Nanofiber	Wound healing	(13)
	Hybrid nanoparticles		(14)
	Silver nanoparticles		(15)
	Dendrimer		(16)

Flavonones were applied for cosmetic or therapeutic purposes. In cosmetics, naringenin is the most important one. In this sense, association of physical sunscreens nanoparticles and naringenin nanoparticles improved photoprotection⁽¹⁸⁾ due to the ultraviolet scattering ability of lipid nanoparticles. Sunscreen use is essential for preventing skin diseases such as skin cancer⁽²⁵⁾. Besides, both hesperidin and naringenin had anti-aging activity. Hesperidin nanocrystals were able to chelate copper and zinc, important cofactors of enzymes related to skin aging⁽²¹⁾. In other report, sericin gel bearing naringenin microemulsions reduced ultraviolet radiation-induced wrinkles⁽¹⁹⁾.

About therapeutic purpose, flavonones in nanosystems are used for atopic dermatitis⁽¹⁷⁾ and for wound healing^(11-13,15,16,26). In the treatment of inflammatory skin diseases, naringenin may be employed to reduce inflammatory markers^(27,28). Thereby, solid lipid nanoparticles containing linoleic acid, cyclosporine and naringenin were able to reduce inflammation due to the anti-inflammatory synergistic of these compounds⁽¹⁷⁾. Likewise, naringenin loaded in liposomes reduced skin edema indicating its anti-inflammatory activity⁽²³⁾. Beyond that, liposomes improved hesperitin ability to scavenge reactive oxygen radicals. As several skin diseases increase free radicals, an antioxidant approach would be very useful⁽²⁴⁾.

Besides, both naringenin^(11,12) and hesperidin⁽¹³⁻¹⁶⁾ are designed for wound healing, mainly hesperidin⁽¹³⁻¹⁶⁾. In that regard, nanoemulsions⁽¹²⁾, dendrimers⁽¹⁶⁾, silver nanoparticles⁽¹⁵⁾ and nanofibers^(11,13) promoted wound contraction^(11-13,16) and reduction of inflammatory cells^(12,13,15). Further, a greater cell migration and a greater expression of beta Fibroblastic Growth Factor (bFGF) was detected for hydrogels containing silver nanoparticles in which hesperidin was employed as a reducing agent. A greater cell migration and expression of bFGF are indicative of a better healing and improved re-epithelialization, respectively⁽¹⁵⁾.

Furthermore, a nanohybrid hydrogel bearing metallic nanoparticles, cysteine complexed with chitosan, naringenin, and cellulose, improved anti-cancer ability over skin cancer cell line regarding naringenin. Although naringenin itself had cytotoxic effect, it was lower than nanohybrid⁽²⁰⁾. Then, the naringenin loaded into nanotechnological formulations may be interesting in the treatment of cancer.

Discussion

Nanocarriers employed for flavanones encapsulation include inorganic and organic ones^(7,15). Although the most employed nanocarriers are organic^(12,17,18,19,21,22,29), silver nanoparticles stand as an inorganic nanocarrier employed mainly due to their antibacterial activity on wound healing⁽¹⁵⁾. Among organic nanoparticles, elastic liposomes^(22,24), solid lipid nanoparticles⁽¹⁷⁾, nanoemulsions⁽¹²⁾, microemulsions⁽¹⁹⁾, polymeric nanoparticles⁽¹⁸⁾, nanocrystals⁽²¹⁾, hybrid systems^(14,20) were employed to load either hesperidin, hesperitin, naringenin or naringin. Lipid carriers are widely used due to their biocompatibility with biological tissues. Among them, elastic liposomes improve drug penetration into skin⁽³⁰⁾. In that regard, hesperitin loaded in proposomal gels had a higher in vitro release regarding to non-nanotechnological hesperidin gels. Proposomes are liposomes containing polyethylene glycol, as an agent promoting skin permeation⁽²⁴⁾. Moreover, ethosomes emulsions bearing ethanol and naringin had an

improved skin deposition. The increased in vitro release and increased skin retention of nanotechnological formulations is a desired effect that directly correlates to formulation efficacy⁽²²⁾.

Flavonones would bring benefits in the treatment of several skin disorders such as atopic dermatitis skin aging because of its antioxidant ability. In addition, skin health maintenance could also be achieved as well as the prevention of aging-related diseases^(31,32). Beyond that, use of sunscreen goes beyond an aesthetic purpose, as it prevents the development of skin cancer⁽³³⁾. Moreover, the improved wound healing is of importance mainly in diabetic patients whose healing ability is compromised⁽³⁴⁾. For wound healing purposes, nanofibers are worthed, nanometric-sized structures⁽³⁵⁾ resembling biological tissues⁽³⁶⁾.

Hybrid systems are obtained by a mixture of different types of particles. Then, a hybrid may be a nanoparticle system formed by both polymers and lipids⁽¹⁴⁾. Also, a nanohybrid may be a mixture of inorganic and organic nanoparticles⁽²⁰⁾. Hybrid systems are a trend in nanotechnology systems as they can present better performance than non-hybrid nanotechnology systems^(14,20).

As previously mentioned, naringenin shows cytotoxic effect. However, this effect is concentration-dependent. In the development of formulations designed for cancer treatment, the use of naringenin in higher concentrations is desirable as changes in cell viability were shown naringenin in higher concentrations is desirable as changes in cell viability were shown⁽³⁷⁾. In this sense, nanofibers bearing higher naringenin contents reduced cell viability of human carcinoma-derived cell culture⁽¹¹⁾. On the other hand, the antioxidant⁽¹⁴⁾ and wound contraction ability⁽¹⁶⁾ of hesperidin loaded in nanocarriers also relies on hesperidin content. Unlike cancer, in both cases, it is important to maintain cell viability. Therefore, flavonones may be used for cancer or not-cancer disorders. Nevertheless, it is required to better establish the ideal dose in for each skin disorder treatment.

Current limitation and challenges on development of plant-based nanomedicines

The majority of flavonones have been applied to cosmetics, as their development and regulatory issues are less complex than pharmaceuticals products. For pharmaceuticals based on plants, aspects related to the environmental factors must be considered as they have influence on the phytochemicals composition. The development of nanotechnology products is challenging because there is still a lack of international standards regarding quality, safety, and efficacy. Beyond that, characterization may require several different assays which may have an impact on the consumer price. Furthermore, conventional toxicity tests may be not suitable for nanoproducts. Therefore, new safety tests would be important. With regard to nano phytomedicine, the challenge is even greater as there is the combination of challenges in the development of phytomedicines with the challenges of nanomedicines development⁽³⁸⁾.

In addition, plant ingredients are often employed as extracts and therefore have a complex composition, which also hinders product development. Use of isolated and synthetic flavonones partially reduces this difficulty, mainly about analytical aspects⁽³⁸⁾. As to flavonones in nanodelivery systems, most studies employed synthetic bioactives^(11,12,24,13,15,17-20,22,23). However, synthetic compounds may have different chemical composition than natural ones which may impact the therapeutic effect. Also, another relevant issue is the flavonoid content. Because they are used as alternative therapies, there is no standardization in relation to the dose.

Lastly, other citrus flavonoids show potential skin health benefits⁽⁶⁾. There is a trend to evaluate flavonoids for the treatment of other skin disorders. Since there is a growing number of skin cancer cases⁽³⁹⁾, it is desirable the development of topical treatments designed to treat actinic keratosis and superficial basal cell carcinoma⁽⁴⁰⁾. Flavonoids activity over melanoma has been investigated mainly in cell culture. Thus, there is a need for further investigations on new treatments for this type of cancer. Also, reports are also directed for non-dermatological applications including treatment of cardiovascular and neurological diseases⁽⁶⁾. These potential drugs may be loaded in drug delivery systems aiming to develop more effective treatments. Nevertheless, there is still a need to overcome the highlighted challenges in order to more effective drugs become available worldwide.

Conclusions

Flavanones have been loaded in different nanocarriers, with emphasis to lipids, polymeric and hybrid ones. The majority of applications are aimed at treating skin diseases. However, anti-aging activity and sunscreen properties has been reported for naringenin and naringin. Furthermore, anti-inflammatory, antitumoral and wound healing effects must be highlighted which makes flavanones interesting to inflammatory skin diseases, cancer and wound healing treatments. Therefore, there is a promising application of flavanones to the improvement of human health, despite their low solubility and low skin permeability. Hence, their loading into nanocarriers may enable an improved efficacy treatment.

References

1. Ma G, Zhang L, Sugiura M, Kato M. Citrus and health. In: *The Genus Citrus*. Elsevier; 2020. p. 495–511. doi: 10.1016/C2016-0-02375-6
2. Zahr S, Zahr R, El Hajj R, Khalil M. Phytochemistry and biological activities of *Citrus sinensis* and *Citrus limon*: an update. *J Herb Med*. 2023;41:100737. doi: 10.1016/j.hermed.2023.100737
3. Martins RC, Leonel S, Souza JMA, Lima GPP, Leonel M, Putti FF, et al. Profile of Bioactive Compounds in Orange Juice Related to the Combination of Different Scion/Rootstocks, Packaging and Storage. *Horticulturae*. 2023;9(3):347. doi: 10.3390/horticulturae9030347.
4. Oliveira da Silva L, Assunção Ferreira MR, Lira Soares LA. Nanotechnology Formulations Designed with Herbal Extracts and Their Therapeutic Applications – A Review. *Chem Biodivers*. 2023;20(8):e202201241 doi: https://doi.org/10.1002/cbdv.202201241
5. Procházková D, Boušová I, Wilhelmová N. Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. *Fito-terapia*. 2011;82(4):513–23. doi: 10.1016/j.fitote.2011.01.018
6. Sebghatollahi Z, Ghanadian M, Agarwal P, Ghaheh HS, Mahato N, Yogesh R, et al. Citrus Flavonoids: Biological Activities, Implementation in Skin Health, and Topical Applications: A Review. *ACS Food Sci Technol*. 2022 Sep 16;2(9):1417–32. doi:10.1021/acsfoodscitech.2c00165.
7. Salvioni L, Morelli L, Ochoa E, Labra M, Fiandra L, Palugan L, et al. The emerging role of nanotechnology in skincare. *Adv Colloid Interface Sci*. 2021;293:102437. doi: 10.1016/j.cis.2021.102437.
8. Tsai MJ, Huang Y Bin, Fang JW, Fu YS, Wu PC. Preparation and evaluation of submicron-carriers for naringenin topical application. *Int J Pharm*. 2015;481(1–2):84–90. doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.01.034.
9. Romero GB, Chen R, Keck CM, Müller RH. Industrial concentrates of dermal hesperidin smartCrystals® - Production, characterization & long-term stability. *Int J Pharm*. 2015;482(1–2):54–60. doi: 10.1016/j.ijpharm.2014.11.039.
10. Tsai MJ, Huang Y Bin, Fang JW, Fu YS, Wu PC. Preparation and characterization of naringenin-loaded elastic liposomes for topical application. *PLoS One*. 2015;10(7):1–12. doi: 10.1371/journal.pone.0131026.
11. Farzaei MH, Derayat P, Pourmanouchehri Z, Kahrarian M, Samimi Z, Hajialyani M, et al. Characterization and evaluation of antibacterial and wound healing activity of naringenin-loaded polyethylene glycol/polycaprolactone electrospun nanofibers. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2023;81:104182. doi: 10.1016/j.jddst.2023.104182.
12. Akrawi SH, Gorain B, Nair AB, Choudhury H, Pandey M, Shah JN, et al. Development and optimization of naringenin-loaded chitosan-coated nanoemulsion for topical therapy in wound healing. *Pharmaceutics*. 2020;12(9):1–23. doi: 10.3390/pharmaceutics12090893.
13. Taymouri S, Hashemi S, Varshosaz J, Minaiyan M, Talebi A. Fabrication and evaluation of hesperidin loaded polyacrylonitrile/polyethylene oxide nanofibers for wound dressing application. *J Biomater Sci Polym*. 2021;32(15):1944–65. doi: 10.1080/09205063.2021.1952380.

- 14.** Jangde R, Elhassan GO, Khute S, Singh D, Singh M, Sahu RK, et al. Hesperidin-Loaded Lipid Polymer Hybrid Nanoparticles for Topical Delivery of Bioactive Drugs. *Pharmaceuticals*. 2022;15(2). doi: 10.3390/ph15020211.
- 15.** Ren X, Hu Y, Chang L, Xu S, Mei X, Chen Z. Electrospinning of antibacterial and anti-inflammatory Ag@hesperidin core-shell nanoparticles into nanofibers used for promoting infected wound healing. *Regen Biomater*. 2022;9: rbac012. doi:10.1093/rb/rbac012.
- 16.** Gupta P, Sheikh A, Kesharwani P, Abourehab MAS. Amelioration of Full-Thickness Wound Using Hesperidin Loaded Dendrimer-Based Hydrogel Bandages. *Biosensors*. 2022;12(7). doi: 10.3390/bios12070462.
- 17.** Trombino S, Servidio C, Laganà AS, Conforti F, Marrelli M, Cassano R. Viscosified solid lipidic nanoparticles based on naringenin and linolenic acid for the release of cyclosporine a on the skin. *Molecules*. 2020;25(15). doi: 10.3390/molecules25153535.
- 18.** Joshi H, Hegde AR, Shetty PK, Gollavilli H, Managuli RS, Kalthur G, et al. Sunscreen creams containing naringenin nanoparticles: Formulation development and in vitro and in vivo evaluations. *Photodermatol Photoimmunol Photomed*. 2018;34(1):69–81. doi: 10.1111/phpp.12335.
- 19.** Parashar P, Pal S, Dwivedi M, Saraf SA. Augmented Therapeutic Efficacy of Naringenin Through Microemulsion-Loaded Sericin Gel Against UVB-Induced Photoaging. *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(6). doi: 10.1208/s12249-020-01766-1.
- 20.** George D, Maheswari PU, Begum KMMS. Cysteine conjugated chitosan based green nanohybrid hydrogel embedded with zinc oxide nanoparticles towards enhanced therapeutic potential of naringenin. *React Funct Polym*. 2020;148. doi: 10.1016/j.reactfunctpolym.2020.104480.
- 21.** Stanisic D, Liu LHB, Dos Santos R V., Costa AF, Durán N, Tasic L. New sustainable process for hesperidin isolation and anti-ageing effects of hesperidin nanocrystals. *Molecules*. 2020;25(19):1–18. doi: 10.3390/molecules25194534.
- 22.** Gollavilli H, Hegde AR, Managuli RS, Bhaskar KV, Dengale SJ, Reddy MS, et al. Naringin nano-ethosomal novel sunscreen creams: Development and performance evaluation. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2020;193:111122. doi: 10.1016/j.colsurfb.2020.111122.
- 23.** Pleguezuelos-Villa M, Mir-Palomo S, Díez-Sales O, Buso MAOV, Sauri AR, Náchter A. A novel ultradeformable liposomes of Naringin for anti-inflammatory therapy. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2018;162:265–70. doi: 10.1016/j.colsurfb.2017.11.068.
- 24.** Vaz VM, Jitta SR, Verma R, Kumar L. Hesperetin loaded proposomal gel for topical antioxidant activity. *J Drug Deliv Sci Technol*. 2021;66:102873. Available from: doi: 10.1016/j.jddst.2021.102873.
- 25.** Sander M, Sander M, Burbidge T, Beecker J. The efficacy and safety of sunscreen use for the prevention of skin cancer. *Cmaj*. 2020;192(50):E1802–8. doi: 10.1503/cmaj.201085.
- 26.** Yeo E, Yew Chieng CJ, Choudhury H, Pandey M, Gorain B. Tocotrienols-rich naringenin nanoemulgel for the management of diabetic wound: Fabrication, characterization and comparative in vitro evaluations. *Curr Res Pharmacol Drug Discov*. 2021;2:100019. doi: 10.1016/j.crphar.2021.100019.
- 27.** Kim TH, Kim GD, Ahn HJ, Cho JJ, Park YS, Park CS. The inhibitory effect of naringenin on atopic dermatitis induced by DNFB in NC/Nga mice. *Life Sci*. 2013;93(15):516–24. Available from: doi: 10.1016/j.lfs.2013.07.027.
- 28.** Alalaiwe A, Lin CF, Hsiao CY, Chen EL, Lin CY, Lien WC, et al. Development of flavanone and its derivatives as topical agents against psoriasis: The prediction of therapeutic efficiency through skin permeation evaluation and cell-based assay. *Int J Pharm*. 2020;581:119256. doi:10.1016/j.ij-pharm.2020.119256.
- 29.** Vaz S, Silva R, Amaral MH, Martins E, Sousa Lobo JM, Silva AC. Evaluation of the biocompatibility and skin hydration potential of vitamin E-loaded lipid nanosystems formulations: In vitro and human in vivo studies. *Colloids Surfaces B Biointerfaces*. 2019;179:242–9. doi: 10.1016/j.colsurfb.2019.03.036.

30. Scherer Santos J, Pereira Gonzatto M. Citrus Essential Oils and Nanosystems towards Skin Delivery. In: Mateus Pereira Gonzatto, Júlia Scherer Santos, editors. Citrus Research - Horticultural and Human Health Aspects. 1st ed. London: IntechOpen; 2023. p. 109-213. doi: 10.5772/intechopen.110406
31. Michalak M. Plant-Derived Antioxidants: Significance in Skin Health and the Ageing Process. *Int J Mol Sci.* 2022;23(2):8–12. doi: 10.3390/ijms23020585.
32. Ganceviciene R, Liakou AI, Theodoridis A, Makrantonaki E, Zouboulis CC. Skin anti-aging strategies. *Dermatoendocrinol.* 2012 Jul;4(3):308–19. doi: 10.4161/derm.22804.
33. Perugini P, Bonetti M, Cozzi AC, Colombo GL. Topical Sunscreen Application Preventing Skin Cancer: Systematic Review. *Cosmetics.* 2019 Jul 11;6(3):42. doi: 10.3390/cosmetics6030042.
34. Burgess JL, Wyant WA, Abdo Abujamra B, Kirsner RS, Jozic I. Diabetic Wound-Healing Science. *Medicina.* 2021;57(10):1072. doi: 10.3390/medicina57101072.
35. Hu X, Liu S, Zhou G, Huang Y, Xie Z, Jing X. Electrospinning of polymeric nanofibers for drug delivery applications. *J Control Release.* 2014;185(1):12–21. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.04.018.
36. Leung V, Ko F. Biomedical applications of nanofibers. *Polym Adv Technol.* 2011;22(3):350–65. doi: 10.1002/pat.1813.
37. Ahamad MS, Siddiqui S, Jafri A, Ahmad S, Afzal M, Arshad M. Induction of apoptosis and antiproliferative activity of naringenin in human epidermoid carcinoma cell through ROS generation and cell cycle arrest. *PLoS One.* 2014;9(10). doi: 10.1371/journal.pone.0110003.
38. Beg S, Barkat MA, Ahmad FJ. Nanophytomedicine [Internet]. 1st ed. Beg S, Barkat MA, Ahmad FJ, editors. Nanophytomedicine: concept to clinic. Singapore: Springer Singapore; 2020. 220 p. doi: 10.1007/978-981-15-4909-0.
39. Urban K, Mehrmal S, Uppal P, Giesey RL, Delost GR. The global burden of skin cancer: A longitudinal analysis from the Global Burden of Disease Study, 1990–2017. *JAAD Int.* 2021;2:98–108. doi: 10.1016/j.jdin.2020.10.013
40. Cullen JK, Simmons JL, Parsons PG, Boyle GM. Topical treatments for skin cancer. *Adv Drug Deliv Rev.* 2020;153:54–64. doi: 10.1016/j.addr.2019.11.002.