

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

Ars Pharmaceutica

Vol. 65(2) · Abril-junio 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

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

Equipo Editorial

Directores Honoríficos:

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

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

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

Director

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

Editora

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

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

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

Estudios clínicos

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

Farmacia Clínica

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

Fisiología y Fisiopatología experimental

Dra. Inmaculada López Aliaga. Facultad de Farmacia. Universidad de Granada. Granada España

Legislación y Gestión farmacéutica

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

Microbiología Clínica

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

Química Farmacéutica

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

Radiofarmacia

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

Salud

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

Tecnología Farmacéutica

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

Consejo Asesor

Dr. Pedro Amariles. Farmacia Clínica. Universidad de Antioquia, Colombia

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

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

Dra. Lidiette Fonseca González. Biofarmacia, Universidad de Costa Rica, Costa Rica

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

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

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

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

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

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

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

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

Dr. Antonio Rabasco. Farmacia y Tecnología Farmacéutica. Universidad de Sevilla, España

Dra. María del Carmen Ramírez Tortosa. Bioquímica y Biología Molecular. Universidad de Granada, España

Dr. Alan Joel Ruiz Padilla. Farmacia Asistencial. Universidad de Guanajuato. México

Dr. Daniel Sabater. Pharmacy Practice. Universidad Tecnología Sydney, Australia

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

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

Sumario Contents

Artículos Originales / Original Articles

- 98-106 LENNIN ROSWELL RODRIGUEZ-SAAVEDRA, JUNIOR FRANCOIS SANCHEZ-BAUTISTA, SEGUNDO FRANCISCO SAAVEDRA-SUÁREZ, LUIS ALBERTO CHÁVEZ-ABANTO, LEANDRO EMANUEL SANDOVAL-GUERRA
Efecto de las metodologías analíticas en la cuantificación de bitartrato de epinefrina según la USP-43 y USP-44
Effect of analytical methodologies on the quantification of epinephrine bitartrate according to USP-43 and USP-44
- 107-115 LAURA ÁLVAREZ-ARROYO, SILVIA VALERO GARCÍA, BELÉN MONTAÑÉS PAULS, ÓSCAR PASCUAL MARMENEU, ANTONIO PELLICER CASTELL
Adecuación de la prescripción de hierro intravenoso en pacientes hospitalizados
Appropriateness of Intravenous Iron Prescription in Hospitalized Patients
- 116-125 RAISSA PEREIRA SANTOS, JESSICA SILVA TELES FARRAPO, ALEXANDRE VAZ MACHADO, ALEXANDRE DE SOUZA SILVA, BÁBILLA NUNES DE SOUZA, RODRIGO FONSECA LIMA, RAFAEL SANTOS SANTANA
Variaciones en el consumo de medicamentos para la salud mental en una unidad de atención primaria brasileña: ¿hay influencia de la pandemia?
Variations in the consumption of mental health medications in a brazilian primary care unit: is there influence of the pandemic?
- 126-138 BRUNA MACHADO ESCOBAR, MARCELO DONADEL MALESUIK, JULIANO SMANIOTTO BARIN, FABIANA ERNESTINA BARCELLOS DA SILVA
SmartAnalysis: A sustainable digital-image colorimetry method for ethanol determination in alcohol-based hand sanitizer
SmartAnalysis: Un método sostenible de colorimetría de imagen digital para la determinación de etanol en desinfectante de manos a base de alcohol

Originales breves/ Short Articles

- 139-145 **JOSÉ P. GARCÍA-CORPAS, ELISABET ESQUIVEL-PRADOS**
Validez y fiabilidad del cuestionario ARMS-e en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2
Validity and reliability of the ARMS-e questionnaire in patients with type 2 Diabetes mellitus
- 146-158 **ELENA BORREGO HIGUERAS, JUAN MANUEL GINÉS DORADO**
Estudio tecnofarmacéutico de los Anticuerpos Conjugados a Fármacos comercializados en España
Technopharmaceutical study of antibodies drug conjugated marketed in Spain

Artículos revisión / Review Articles

- 159-177 **LILIANA MARCELA OSORIO TAPIERO, PEDRO AMARILES, HECTOR HOLGUÍN, ANDREA SALAZAR-OSPINA, MILENA ORTIZ RENDÓN**
Identificación y caracterización de herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas: Revisión estructurada
Identification and characterization of tools used to assess penicillin allergy: structured review

doi: 10.30827/ars.v65i2.29187

Artículos originales

Efecto de las metodologías analíticas en la cuantificación de bitartrato de epinefrina según la USP-43 y USP-44

Effect of analytical methodologies on the quantification of epinephrine bitartrate according to USP-43 and USP-44

Lennin Roswell Rodriguez-Saavedra¹  0000-0001-8377-6434

Junior Francois Sanchez-Bautista²  0000-0002-5793-7692

Segundo Francisco Saavedra-Suárez¹  0000-0002-1554-0670

Luis Alberto Chávez-Abanto¹  0000-0002-8279-0602

Leandro Emanuel Sandoval-Guerra²  0000-0003-4724-4929

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

²Universidad Nacional de Trujillo, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Trujillo, Perú.

Correspondencia

Lennin Rodriguez-Saavedra
lrodriguezsa@unitru.edu.pe

Recibido: 10.10.2023

Aceptado: 01.01.2024

Publicado: 20.03.2024

Agradecimientos

A la Facultad de Farmacia y Bioquímica de la Universidad Nacional de Trujillo, especialmente las cátedras de Química y Tecnología Farmacéutica, por el apoyo brindado con el laboratorio y los equipos.

Financiación

Sin financiamiento

Conflicto de intereses

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

Resumen

Introducción: El bitartrato de epinefrina, también conocido como epinefrina, es un ingrediente farmacéutico importante en el tratamiento de diversas enfermedades, pero su medición precisa es esencial para garantizar la seguridad del medicamento. La Farmacopea de los Estados Unidos (USP) establece los estándares para su análisis, pero la elección del método afecta la precisión de las mediciones. Este estudio investiga cómo los diferentes métodos afectan la medición del bitartrato de epinefrina según las versiones USP-43 y USP-44, que tienen implicaciones significativas para la calidad y la regulación de los medicamentos en el campo.

Método: Se eligieron el método volumétrico y el método cromatográfico para comparación. Se utilizaron muestras de epinefrina bitartrato de alta pureza que cumplieran con los estándares de la USP-43 y USP-44.

Resultados: Los resultados obtenidos por ambos métodos se comparan entre sí y se evalúan según los límites de especificación definidos por USP-43 y USP-44. Los valores obtenidos para algunos parámetros, como la concentración y la pureza del bitartrato de epinefrina, varían considerablemente entre los distintos métodos analíticos.

Conclusiones: Este estudio destaca la importancia de una cuidadosa selección del método analítico al evaluar el bitartrato de epinefrina según las directrices USP-43 y USP-44. La elección de la tecnología afecta a los resultados y, por tanto, a la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos que contienen esta sustancia. Se recomienda validar el método en cada laboratorio y comparar los resultados con los estándares USP.

Palabras clave: epinefrina; USP; cuantificación

Abstract

Introduction: Epinephrine bitartrate, also known as epinephrine, is an important pharmaceutical ingredient in the treatment of various diseases, but its accurate measurement is essential to ensure the safety of the drug. The United States Pharmacopeia (USP) sets the standards for its analysis, but the choice of method affects the precision of the measurements. This study investigates how different methods affect the measurements of epinephrine bitartrate based on USP-43 and USP-44, which have significant implications for drug quality and regulation in the field.

Method: The volumetric method and chromatographic method were chosen for comparison. High-purity epinephrine bitartrate samples that met USP-43 and USP-44 standards were used.

Results: The results obtained by both methods are compared with and evaluated according to the specification limits defined by USP-43 and USP-44. The values obtained for some parameters, such as the concentration and purity of epinephrine tartrate, vary considerably between the different analytical methods.

Conclusions: This study highlights the importance of carefully selecting analytical methods when evaluating epinephrine tartrate according to USP-43 and USP-44 guidelines. The choice of technology affects the results and, therefore, the quality and safety of the pharmaceutical products containing this substance. It is recommended to validate the method in each laboratory and compare the results with USP standards.

Keywords: epinephrine; USP; quantification.

Puntos clave

La volumetría se basa en reacciones químicas específicas con un titulante y es rápida, adecuada para sustancias que reaccionan. En contraste, el HPLC utiliza una columna de alta resolución para separar y detectar compuestos de forma selectiva, es versátil para una variedad de sustancias, más sensible y precisa.

En los métodos de cuantificación de bitartrato de epinefrina establecidos en las monografías (USP 43 y USP 44), los resultados indican que existe diferencia significativa.

La cuantificación de principios activos en medicamentos es vital para garantizar la seguridad, eficacia y calidad de los tratamientos, asegurando que los pacientes reciban la dosis correcta y el efecto terapéutico deseado. También es esencial para cumplir con regulaciones y estándares de la industria farmacéutica.

Introducción

Históricamente, la detección y cuantificación de cambios físicos en medicamentos o componentes de medicamentos ha sido un desafío importante. Sin embargo, en los últimos años se dispone de instrumentos altamente sensibles y selectivos para realizar análisis rápidos y reproducibles. Las propiedades físicas más importantes suelen estar relacionadas con la actividad farmacéutica o características de calidad críticas y pueden depender de la estabilidad fisicoquímica de un componente individual o del producto completo⁽¹⁾.

Al desarrollar nuevos métodos de prueba para evaluar el efecto de los cambios fisicoquímicos en materias primas o medicamentos, es necesario determinar hasta qué punto los cambios son aceptables. Depende de las características específicas de la forma farmacéutica. Por ejemplo, los cambios en el color de un producto que no afectan su calidad o seguridad pueden tener tolerancias amplias, pero los cambios en la velocidad de disolución de un fármaco sólido requieren parámetros estrictos durante toda su vida útil⁽²⁾.

Para establecer un método de control adecuado, es fundamental realizar pruebas exhaustivas durante el desarrollo del producto. Estas pruebas pueden reducir la necesidad de validar métodos analíticos para productos comerciales, siempre y cuando se demuestre que no existen condiciones físicas adversas bajo condiciones estandarizadas o que se pueden mitigar mediante un envasado adecuado⁽³⁾.

El objetivo es desarrollar un método eficiente para el análisis de muestras sólidas, utilizando preferentemente herramientas menos complejas cuando sea posible y respaldado por estudios previos. El control de calidad es esencial para mejorar la calidad del producto y las farmacopeas actualizan los métodos analíticos para mejorar la eficiencia^(1,3).

Según las farmacopeas británica y estadounidense, la cromatografía líquida de alta resolución (HPLC) es el principal método de control de calidad. Sin embargo, las soluciones a granel insensibles, como los excipientes, son difíciles de cuantificar debido a su complejidad. Estos ingredientes no se consideran impurezas, sino ingredientes auxiliares^(2,4).

Para obtener resultados de mayor calidad, se recomienda cambiar el método cuantitativo de bitartrato de epinefrina USP 44 de volumétrico a HPLC. Es importante ofrecer alternativas rápidas y confiables. El HPLC es conocido por su precisión, trazabilidad y automatización, con un menor margen de error en comparación con el análisis volumétrico.

Las pruebas de evaluación de activos son fundamentales para determinar la eficacia y seguridad de los productos farmacéuticos. Es necesario seleccionar cuidadosamente monografías analíticas sensibles y optimizar el proceso de recopilación de datos. Es parte del concepto de calidad por diseño, que identifica debilidades y riesgos en la producción, almacenamiento y uso de medicamentos⁽⁵⁾.

Las partes interesadas y los reguladores han cuestionado la capacidad de detectar adulterantes y contaminantes en ingredientes farmacéuticos, lo que llevó a la FDA a solicitar mejoras en los ensayos de identificación y cuantificación. La USP respondió modernizando monografías de ingredientes farma-

céuticos, como el Ácido fumárico, reemplazando el ensayo de volumetría por HPLC-UV y proponiendo validar un procedimiento de HPLC para evaluar la composición y pureza de varios ácidos relacionados⁽⁶⁾.

El HPLC es una técnica cromatográfica que se utiliza para cuantificar, identificar y purificar componentes individuales en mezclas. Utiliza fases estacionarias, una fase móvil y un detector para mostrar tiempos de retención característicos, proporcionando información espectroscópica si se equipa con un detector de UV/Vis⁽⁷⁾.

El HPLC es una forma de cromatografía líquida que utiliza columnas más cortas, partículas más pequeñas y presiones más altas para separar analitos. Una bomba crea la presión necesaria para mover la fase móvil a través de la columna densamente empaquetada. El uso de partículas más pequeñas mejora la resolución de la separación. Los solventes comunes incluyen agua, acetonitrilo y metanol en diversas proporciones, y se pueden usar tampones o agentes de asociación de iones. En contraste, la volumetría es un conjunto de procedimientos cuantitativos para determinar la concentración de una especie en una muestra mediante la adición precisa de una solución de concentración conocida. Se utilizan patrones primarios para garantizar una reacción cuantitativa y rápida con el analito de interés^(2,8).

Para las pruebas volumétricas, es importante calibrar adecuadamente su equipo de laboratorio para garantizar mediciones precisas. Estas calibraciones determinan la relación dimensional entre el material de referencia y el medidor^(8,9).

Las pruebas cuantitativas constan de cuatro pasos principales: adquisición de muestras, aislamiento de componentes, medición y cálculo de resultados y conclusión. La medición es un paso clave y tiene como objetivo medir propiedades relacionadas con el contenido del componente deseado en la muestra. La determinación volumétrica implica medir el volumen, generalmente de una solución de composición conocida, necesario para reaccionar con un analito en una muestra desconocida. Los métodos volumétricos se clasifican según el tipo de reacción química entre los componentes requeridos y la solución de titulación. Por todo lo anterior, en la presente investigación se busca comprender el impacto de ambos métodos fisicoquímicos para cuantificación de bitartrato de epinefrina sin desconfiar del método volumétrico establecido en USP-43⁽¹⁰⁾.

Métodos

Todos los productos químicos utilizados fueron comprados de Merck Company (Fosfato de potasio monobásico cristal, Sodio octano-1-ácido sulfónico, Ácido ortofosfórico 85 %, Acetonitrilo HPLC, Cristal Violeta C142555, Ácido perclórico 70 % y biftalato de potasio). El estándar de bitartrato de epinefrina fue adquirido de E. Merck, Darmstadt, Alemania. Las pruebas de cromatografía de líquidos de alta resolución se realizaron en un HPLC-20 AT, SPD-20 A UV/visible detector (Shimadzu, Japón), agitador magnético (IKA C-MAG HS, USA), Sonicador (BRANDSON, USA), durómetro (8M, Dr. Schleuniger, Suiza), potenciómetro (Mettler Toledo Seven Excellence USA), balanza analítica (Modelo: AY-200, SHIMADZU Corporation, Japón), estufa (BINDER ED-S 115, USA) y membranas Millipore (0,45 µm) fabricadas en USA.

Valoración Epinefrina Bitartrato Sustancia Seca (USP-44)⁽¹¹⁾

Proteger de la luz las Soluciones muestra y estándar.

Se preparó una solución amortiguadora, que contiene 5,0 g por litro de potasio dihidrógenofosfato y 2,6 g por litro de sodio octano sulfonato en agua, se ajusta el pH a 2,8 con ácido fosfórico 85 % y se enrasa con agua a volumen.

Fase móvil: se prepara una solución A mezclando la solución amortiguadora y acetonitrilo en una proporción de (95:5), solución B: Acetonitrilo y solución amortiguadora en una proporción de (45:55) y después se filtra con una membrana de 0,45 µm (Tabla 1).

Tabla 1: Fase móvil solución A y solución B elución en gradiente.

Tiempo (min)	Solución A (%)	Solución B (%)
0	95	5
20	50	50
21	50	50
23	95	5
30	95	5

Solución estándar: Utilizamos un estándar primario de ER Bitartrato de Epinefrina USP en Solución A, a una concentración aproximada de 0,91 mg/mL que luego se filtró con una membrana de 0,45 µm.

Solución muestra: Utilizamos muestra de materia prima de Bitartrato de epinefrina en Solución A. a una concentración aproximada de 0,91 mg/mL. que luego se filtró con una membrana de 0,45 µm.

Sistema cromatográfico: para el sistema cromatográfico se consideró detector: UV 210 nm. Columna: 4,6 mm x 10 cm; empaquetadura L1 de 3 µm. Temperatura de auto muestreador: 4°. Temperatura de la Columna: 50°. Flujo: 1,2 mL/min. Volumen de inyección: 5 µL. Tiempo de ejecución: No menos de 5,6 veces el tiempo de retención de la epinefrina.

Idoneidad del sistema: Muestra: Estándar Solución. Requisitos de idoneidad Factor de cola: No más de 2.0. Desviación estándar relativa (DSR): no más de 1,1 %

Análisis

Muestras: Solución estándar y muestra

Se calculó el porcentaje de bitartrato de epinefrina en la porción de bitartrato de Epinefrina tomada, con la siguiente formula:

$$\text{Resultado} = \frac{rU}{rS} \times \frac{CS}{CU} \times 100$$

rU= respuesta máxima de epinefrina de la Solución muestra

rS = respuesta máxima de epinefrina de la Solución estándar

CS = concentración de ER Bitartrato de Epinefrina USP en la Solución (mg/mL) estándar

CU = concentración de Bitartrato de Epinefrina en el Solución de muestra (mg/mL).

Para evaluar la idoneidad del sistema y analizar los resultados del método anteriormente descrito, se realizaron 2 inyecciones por muestra y 2 muestras por contenedor teniendo un total por contenedor de 4 inyecciones, se tomará como resultado el promedio del dosaje de las 4 inyecciones para cada contenedor. Criterios de aceptación: 97,0 %-103,0 % en el secado

Valoración volumétrica de epinefrina bitartrato sustancia seca USP 43⁽¹²⁾

Se pesó 500 mg con exactitud de la materia prima, se disolvió en 20 mL de ácido acético glacial, se aplicó un poco de calor para ayudar con la disolución, se utilizó cristal violeta SR como indicador y ácido perclórico 0,1 N SV como valorante, se realizó un blanco para hacer las correcciones del gasto de las muestras. Cada ml de ácido perclórico 0,1 N equivale a 33,33 mg de epinefrina bitartrato.

Criterios de aceptación: 97,0 %-102,0 % en el secado.

Análisis Estadístico

Para el uso de la herramienta estadística prueba t de Student se tomó como muestras independientes de un mismo tamaño los promedios de los resultados del dosaje por cada contenedor analizado, con la farmacopea USP 43 (método volumétrico) y USP 44 (método cromatográfico), las comparaciones tuvieron un nivel de significancia mínimo de $p < 0,05$ para indicar diferencias significativas⁽¹³⁾.

Resultados

En la fase de análisis de nuestro estudio, se han recopilado datos valiosos que se presentan de manera detallada en cuatro Tablas fundamentales para la evaluación de la calidad del bitartrato de epinefrina materia prima. La Tabla 2 destaca los parámetros de idoneidad del sistema HPLC específicamente para el bitartrato de epinefrina, proporcionando información crucial sobre la eficiencia y precisión del método. A continuación, las Tablas 3 y 4 desglosan los resultados del ensayo de valoración del bitartrato de epinefrina para cada muestra, empleando las metodologías USP 43 (volumetría) y USP 44 (cromatográfico HPLC), respectivamente. Estas Tablas son esenciales para comparar y contrastar los resultados obtenidos mediante distintas técnicas analíticas. Por último, la Tabla 5 presenta los resultados de la prueba t de Student, ofreciendo un análisis estadístico integral para evaluar la concordancia entre las metodologías analíticas USP 43 (volumétrico) y USP 44 (cromatográfico HPLC). Estas Tablas sirven como pilares informativos para la interpretación rigurosa de nuestros hallazgos, asegurando una comprensión completa y confiable de los resultados obtenidos en este estudio.

Tabla 2: Parámetros de idoneidad del sistema HPLC para bitartrato de epinefrina materia prima.

	TIEMPO DE RETENCIÓN (TR)	FACTOR DE ASIMETRÍA
Promedio	7,1 min	1,2
Desviación estándar	0,01	1,05
Criterios de aceptación	-	No más de 2,0 %
Cumple SÍ/NO	-	SI

Tabla 3: Resultados del ensayo de valoración de bitartrato de epinefrina para cada muestra según metodología USP 43 (volumetría).

BITARTRATO DE EPINEFRINA	PESOS (mg)	GASTOS DE SV (ml)	PROMEDIO (%)	CV (%)
MUESTRA 1	501,7	15,0	99,3	0,23
MUESTRA 2	503,9	15,1	99,5	0,35
MUESTRA 3	502,9	15,2	100,1	0,29
MUESTRA 4	501,1	15,2	100,7	0,21
MUESTRA 5	501,2	15,2	100,4	0,33
MUESTRA 6	502,3	14,9	98,5	0,25

Tabla 4: Resultados del ensayo de valoración de Bitartrato de epinefrina para cada muestra según metodología USP 44 (Cromatográfico HPLC).

BITARTRATO DE EPINEFRINA	TIEMPO DE RETENCIÓN (min)	PROMEDIO (%)	CV (%)
MUESTRA 1	7,08	100,2	0,84
MUESTRA 2	7,08	101,2	0,82
MUESTRA 3	7,09	101,8	0,93
MUESTRA 4	7,10	101,0	0,75
MUESTRA 5	7,08	102,5	0,85
MUESTRA 6	7,08	101,7	0,79

Tabla 5: Prueba t de Student para el análisis de valoración de Bitartrato de epinefrina según metodología analítica USP 43 (volumétrico) y USP 44 (cromatográfico HPLC).

PARÁMETROS	RESULTADOS USP 44	RESULTADOS USP 43
Media	101,4	99,7
Varianza	0,7	0,7
Observaciones	6	6
Varianza agrupada	0,7	
Diferencia hipotética de las medias	0	
Grados de libertad	10	
Estadístico t	3,5	
Valor P	0,006	
Valor crítico de t (dos colas)	2,2	

Discusión

El objetivo de este estudio consistió en evaluar el impacto de las técnicas analíticas USP-43 y USP-44 en la determinación del contenido de bitartrato de epinefrina. Para ello, se consideraron parámetros de idoneidad del sistema, que son pruebas esenciales para garantizar la adecuación del analista, reactivos y equipo antes de llevar a cabo una metodología analítica específica^(2,14).

La prueba de “Ensayo” se utilizó para determinar el porcentaje del contenido de la materia prima de análisis. En la USP-43, esta prueba se realizó mediante un método volumétrico con un criterio de aceptación del 97 % al 102 %, mientras que en la USP-44, se empleó un método de Cromatografía Líquida de Alta Resolución (HPLC) con un criterio de aceptación del 97 % al 103 %. Se aplicó la prueba t de Student a los resultados de ambas monografías, una técnica utilizada en muestras cuantitativas con distribución normal para estimar la media de una población a partir de una muestra^(12,15).

Los resultados de los parámetros de idoneidad indicaron un promedio de 7,1 minutos para el tiempo de retención y un promedio de 1,2 para el factor de asimetría, como se muestra en la Tabla 2 de Parámetros de idoneidad del sistema HPLC para bitartrato de epinefrina materia prima. Se compararon estos valores con las condiciones cromatográficas establecidas en la USP-44. Los resultados obtenidos se obtuvieron mediante la ejecución de los análisis descritos en el método de esta investigación.

En la Tabla 3 que muestra los resultados del ensayo de valoración de bitartrato de epinefrina según la metodología USP 43 (volumetría), se pueden apreciar los resultados del análisis cuantitativo utilizando el método volumétrico. En este método, se observa una variabilidad en los resultados, con un porcentaje mínimo de 98,5 % y un máximo de 100,7 % entre las seis muestras analizadas. Para cuantificar este fármaco, que es una amina con propiedades de base débil, similar a la mayoría de los anestésicos locales como el bitartrato de epinefrina, se emplearon solventes no acuosos como el ácido acético glacial, utilizando el ácido perclórico como solución valorante. Esto se debe a que el ácido perclórico, con un pKa de 4,87, es el ácido más fuerte en este sistema. La neutralización se detectó visualmente utilizando cristal violeta SR como solución indicadora. Este método de análisis presenta ventajas como ser rápido, de fácil ejecución, económico y altamente sensible, especialmente para la materia prima^(9,16,17).

En la Tabla 4 que muestra los resultados del ensayo de valoración de bitartrato de epinefrina según la metodología USP 44 (Cromatográfico HPLC), se presentan los resultados de cuantificación cromatográfica para las seis muestras analizadas. Por cada muestra se realizaron tres inyecciones. Los datos se procesaron tomando el promedio de las seis inyecciones. La potencia máxima y mínima obtenida para estas muestras fue del 102,5 % y 100,2 %, respectivamente. Ambos valores se encuentran dentro de los rangos establecidos por la USP 44⁽¹⁸⁾.

En la Tabla 5 se presenta el resultado de la prueba t de Student, que se llevó a cabo para analizar la valoración de bitartrato de epinefrina, siguiendo los métodos analíticos USP 43 (volumétrico) y USP 44 (cromatográfico HPLC). Esta prueba se realizó con el objetivo de verificar si existen diferencias signi-

ficativas entre los dos métodos mencionados. Al realizar todos los cálculos necesarios en la prueba t de Student, obtuvimos un valor de t-calculada de 3,5. Al compararlo con el valor proporcionado en la Tabla 5 de 2,2, con un nivel de significancia del 95 %, resultó ser mayor, con lo cual podemos decir que existe diferencia significativa entre ambas técnicas de cuantificación para bitartrato de epinefrina⁽¹⁹⁻²¹⁾.

En un estudio realizado en 2016 sobre la estabilidad acelerada de bitartrato de epinefrina en una solución inyectable para uso odontológico, se observó una disminución en la concentración y degradación de la muestra cuando se expuso a temperaturas entre 37°C y 42°C. Esto es relevante debido a las propiedades farmacológicas de bitartrato de epinefrina, que incluyen la prolongación de la anestesia pulpar, el control de la hemorragia local y la retención en la absorción hacia el sistema cardiovascular. Por lo tanto, es necesario revisar el tiempo de vida media utilizando los nuevos resultados obtenidos mediante el método cromatográfico propuesto en la actualización de la técnica analítica. Varios factores en el estudio indican que las ventajas farmacológicas de la epinefrina se ven afectadas, especialmente en lo que respecta a la concentración del producto final⁽²²⁾.

Conclusión

Existen diferencias estadísticas significativas en la aplicación de las técnicas analíticas USP 43 y USP 44 para el ensayo de cuantificación de bitartrato de epinefrina, con lo cual destacamos la importancia de una cuidadosa selección del método analítico al evaluar el bitartrato de epinefrina según las directrices de la USP 43 y USP 44. La elección de la tecnología afecta a los resultados y, por tanto, a la calidad y seguridad de los productos farmacéuticos que contienen esta sustancia. Se recomienda validar el método en cada laboratorio y comparar los resultados con los estándares USP.

Bibliografía

1. Kumar M, Bhatia R, Rawal RK. Applications of various analytical techniques in quality control of pharmaceutical excipients. *J Pharm Biomed Anal.* 2018;157:122-136. doi:10.1016/j.jpba.2018.05.023
2. Ramos-Martínez B, Alonso-Herreros JM, Martín de Rosales-Cabrera AM. The importance of quality control in raw materials used in pharmaceutical formulations. *Farm Hosp.* 2020;44(1):32-33. doi:10.7399/fh.11347
3. Lau CBS, Yue GGL, Lau KM, et al. Method establishment for upgrading chemical markers in pharmacopoeia to bioactive markers for biological standardization of traditional Chinese medicine. *J Tradit Complement Med.* 2018;9(3):179-183. doi:10.1016/j.jtcme.2018.09.003
4. Dispas A, Sacré PY, Ziemons E, Hubert P. Emerging analytical techniques for pharmaceutical quality control: Where are we in 2022? *J Pharm Biomed Anal.* 2022;221:115071. doi:10.1016/j.jpba.2022.115071
5. Bravo-Urquiola M, Arends A, Montilla S, et al. Ventajas de la Técnica de Cromatografía Líquida de Alta Presión (HPLC-CE) en el estudio de Hemoglobinopatías en Venezuela. *Investig Clínica.* 2004;45(4):309-315.
6. Stability by Design - Guidelines for Assessing & Controlling Physical Stability - ECA Academy. Accessed October 10, 2023. <https://www.gmp-compliance.org/gmp-news/stability-by-design-guidelines-for-assessing-controlling-physical-stability>
7. The Complexity of Setting Compendial Specifications for Excipient Composition and Impurities | USP. Accessed October 10, 2023. <https://www.usp.org/excipients/stimuli-article-2018>
8. Lumieres - Repositorio institucional Universidad de América: Principios básicos de la cromatografía líquida de alto rendimiento para la separación y análisis de mezclas. Accessed October 10, 2023. <https://repository.uamerica.edu.co/handle/20.500.11839/7731>
9. Andrade JC de. Química analítica básica: volumetría de neutralização - conceitos e curvas de titulação. *Rev Chemkeys.* 2020;2:e020002-e020002. doi:10.20396/chemkeys.v2i.13737

10. Byrn S, Pfeiffer R, Ganey M, Hoiberg C, Poochikian G. Pharmaceutical Solids: A Strategic Approach to Regulatory Considerations. *Pharm Res.* 1995;12(7):945-954. doi:10.1023/A:1016241927429
11. USP 44-NF 39 – Last Print Edition | USP-NF. Accessed October 10, 2023. <https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition>
12. USP 43-NF 38 – Last Print Edition | USP-NF. Accessed October 10, 2023. <https://www.uspnf.com/notices/usp-nf-final-print-edition>
13. Rendón-Macías ME, Zarco-Villavicencio IS, Villasís-Keever MÁ. Métodos estadísticos para el análisis del tamaño del efecto. *Rev Alerg México.* 2021;68(2):128-136. doi:10.29262/ram.v658i2.949
14. Tarrillo Peralta LK. Elaboración de un Procedimiento Operativo Estándar de calibración de material volumétrico de vidrio para el Centro de Control de Calidad de Medicamentos de la Universidad Nacional de Trujillo. *Univ Nac Trujillo.* Published online 2019. Accessed October 10, 2023. <https://renati.sunedu.gob.pe/handle/sunedu/2995021>
15. Pharmacopeial Forum Table of Contents | USP-NF. Accessed October 10, 2023. <https://www.uspnf.com/pharmacopeial-forum/pf-table-contents>
16. de Jesús Pérez Saavedra J, Rincón Arce S. Ultramicrovaloración potenciométrica de sulfato ferroso amoniacal con tres diferentes oxidantes. *Educ Quím.* 2010;21(1):70-77. doi:10.1016/S0187-893X(18)30075-2
17. Ruiz Castillo EJ, Mayorga Peña M del C del. Herramientas de manufactura esbelta aplicadas a una propuesta de mejora en un laboratorio químico de análisis de minerales de una empresa comercializadora. Published online April 24, 2014. Accessed October 10, 2023. <https://tesis.pucp.edu.pe/repositorio/handle/20.500.12404/5270>
18. Trigo Orsini ML, Aban Aramayo EA. Validación del método analítico por cromatografía líquida de alta resolución para la cuantificación de conservantes en jugo de naranja. *Revista CON-CIENCIA.* noviembre de 2020;8(2):63-76.
19. Argota Pérez G, Argota Coello H. Aplicación de la prueba t-Student para la competencia técnica y trazabilidad analítica: ejemplo de estudio. *Rev Campus.* 2018;23(26):145-150.
20. Flores-Ruiz E, Miranda-Novales MG, Villasís-Keever MÁ. El protocolo de investigación VI: cómo elegir la prueba estadística adecuada. *Estadística inferencial.* *Rev Alerg México.* 2017;64(3):364-370. doi:10.29262/ram.v64i3.304
21. t-Test, Chi-Square, ANOVA, Regression, Correlation... Accessed October 10, 2023. <https://datatab.es/tutorial/unpaired-t-test>
22. Núñez-Barragán KI, Vallejo-Rosero KA. Estabilidad de la lidocaína con epinefrina al 2% al someterse a temperatura de 37 ° c y 42 ° c. *Dominio Las Cienc.* 2017;3(1):35-49. doi:10.23857/dom.cien.pocap.2017.3.1.35-49

doi: 10.30827/ars.v65i2.29532

Artículos originales

Adecuación de la prescripción de hierro intravenoso en pacientes hospitalizados

Appropriateness of Intravenous Iron Prescription in Hospitalized Patients

Laura Álvarez-Arroyo¹  0000-0002-3745-4263

Silvia Valero García¹  0000-0002-0929-9657

Belén Montañés Pauls¹  0009-0003-4162-9649

Óscar Pascual Marmeneu²

Antonio Pellicer Castell¹

¹Hospital Universitario la Plana. Servicio de Farmacia. Vila- Real. España

²Hospital General de Requena. Servicio de Farmacia. Requena. España

Correspondencia

Laura Álvarez Arroyo
lauraalvarez6@yahoo.es

Recibido: 29.11.2023

Aceptado: 17.01.2024

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: La ferropenia y la anemia ferropénica son condiciones clínicas frecuentes en la práctica clínica diaria, requiriendo terapia de reemplazo con hierro. El objetivo de este estudio fue evaluar la adecuación del tratamiento con hierro intravenoso de los pacientes ingresados e identificar las principales causas de prescripción inadecuada.

Método: Estudio retrospectivo observacional. Se incluyeron pacientes adultos a los que se les prescribió hierro intravenoso durante el periodo de estudio. Se consideró el tratamiento como adecuado si el paciente presentaba ferropenia, bien por déficit absoluto (ferritina < 100 ng/mL) o funcional de hierro (índice de saturación de transferrina sérica < 20 % y ferritina < 300 ng/mL). La variable principal del estudio fue el porcentaje de pacientes con prescripción adecuada de hierro intravenoso.

Resultados: El estudio incluyó 250 pacientes. El uso del hierro fue adecuado en el 41,6 % (104) de los 250 pacientes analizados. La causa principal de inadecuación en un 46,4 % de pacientes, fue la falta de datos analíticos que corroboraran la ferropenia.

Conclusiones: Nuestro centro presenta un déficit de adecuación de la prescripción de hierro intravenoso pese a la existencia de un protocolo de utilización del mismo. El principal punto de mejora sería la realización de un perfil analítico que permita el diagnóstico adecuado del déficit de hierro previo a la prescripción de hierro intravenoso. En algunas patologías, la inexistencia de guías clínicas con puntos de corte específicos para los marcadores analíticos indicativos de déficit de hierro en la bibliografía disponible puede contribuir a esta situación.

Palabras clave: ferropenia; anemia ferropénica; hierro intravenoso.

Abstract

Introduction: Iron deficiency anemia and iron deficiency are usual clinical conditions in daily clinical practice, requiring iron replacement therapy. The study objective was to evaluate the appropriateness of intravenous iron treatment in hospitalized patients and to identify the main causes of inappropriate prescription.

Method: This is a retrospective observational study. Adult patients who received intravenous iron therapy at their hospital during the study period were included. Appropriate treatment was considered when patient presented iron deficiency, either due to absolute (ferritin < 100 ng/mL) or functional iron deficiency (transferrin saturation index < 20 % and ferritin < 300 ng/mL). The main variable of the study was patient percentage with adequate prescription or parenteral iron.

Results: The study included 250 patients. The use of iron was adequate in 41.6 % (104) of the 250 patients analyzed. The main cause of inadequacy in 46.4 % of patients was the lack of analytical data which corroborated iron deficiency.

Conclusions: Our center has a deficiency in the appropriateness of the prescription of parenteral iron despite the existence of a protocol for its use. The main point of improvement would be the creation of an analytical profile that allows the adequate diagnosis of iron deficiency prior to the prescription of intravenous iron. In some pathologies, the lack of clinical guidelines with specific cut-off points for analytical markers indicative of iron deficiency in the available literature may contribute to this situation.

Keywords: iron deficiency; ferropenic anaemia; intravenous iron

Puntos clave

La ferropenia y la anemia por déficit de hierro son condiciones clínicas frecuentes en la práctica clínica diaria, requiriendo terapia de reemplazo con hierro. Existen pocos estudios sobre el uso de hierro intravenoso en práctica clínica real.

El estudio analiza la utilización de hierro intravenoso en el paciente hospitalizado independientemente de la patología, así como la adecuación de las prescripciones a las guías de práctica clínica existentes.

Existe un amplio margen de mejora en la prescripción de hierro intravenoso debida a la falta de datos analíticos que confirmen el diagnóstico de ferropenia. La implementación de perfiles analíticos específicos para diagnóstico de ferropenia previsiblemente mejoraría la adecuación de la prescripción.

Introducción

La ferropenia y la anemia ferropénica son condiciones clínicas frecuentes en la práctica clínica diaria. La organización mundial de la salud (OMS)⁽¹⁾ define la anemia como la hemoglobina (Hb) <13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres. En la ferropenia aislada⁽²⁾, la concentración de ferritina sérica debe ser inferior a 30 ng/mL. Sin embargo, la ferritina es una proteína de fase aguda que puede incrementarse en presencia de inflamación, por lo que se acepta que una ferritina <100 ng/mL es indicativa de anemia por déficit de hierro. En cuanto a los niveles de saturación de transferrina sérica, un valor inferior al 20% es indicativo de anemia por déficit de hierro. La anemia ferropénica es común⁽²⁾ en enfermedades inflamatorias crónicas como insuficiencia cardíaca, enfermedad renal crónica o enfermedad inflamatoria intestinal, requiriendo terapia de reemplazo con hierro oral o intravenoso, estando limitado el tratamiento por vía oral por la pobre absorción y la toxicidad gastrointestinal.

En nuestro entorno, el uso de hierro intravenoso está indicado en casos en los que la vía oral no es posible o el tratamiento no es bien tolerado o no ha sido efectivo, considerándose necesarios al menos 3 meses de hierro oral antes de determinar la ineficacia del mismo⁽³⁾. También se considera la vía intravenosa en caso de requerirse la rápida reposición de los depósitos de hierro.

Las guías europeas más recientes de insuficiencia cardíaca⁽⁴⁾ ponen de manifiesto que el déficit de hierro y la anemia son comunes en esta patología y se asocian de forma independiente con una capacidad de ejercicio reducida, hospitalizaciones recurrentes y gran mortalidad cardiovascular y por cualquier causa. Recomiendan el cribado y el déficit de hierro en todos los pacientes con insuficiencia cardíaca.

El objetivo de este estudio ha sido evaluar la adecuación del tratamiento con hierro intravenoso de los pacientes que requieren ingreso hospitalario e identificar las principales causas de prescripción inadecuada. Así como describir si existe variabilidad en la adecuada prescripción de hierro intravenoso en función del servicio clínico prescriptor.

Métodos

Se ha llevado a cabo un estudio de tipo retrospectivo observacional realizado en el Hospital Universitario de La Plana, ubicado en Villarreal, Comunidad Valenciana, España. Este Departamento de Salud atiende a una población de alrededor de 190.000 habitantes. El hospital dispone de las siguientes especialidades: cirugía general, cirugía ortopédica y traumatología, cardiología, medicina interna, pediatría, UCI, neumología, ginecología y obstetricia, hematología, neurología, medicina digestiva, urología, otorrinolaringología y unidad de hospitalización a domicilio.

Se incluyeron pacientes de 18 a 94 años, ingresados en el hospital del 1 de septiembre 2022 al 31 de diciembre de 2022, a los que se les realizó una prescripción de hierro intravenoso durante el periodo del estudio. Se excluyeron pacientes trasladados a otro hospital o si se producía pérdida de seguimiento.

La variable principal del estudio fue la adecuación del tratamiento hierro intravenoso, expresada como porcentaje de pacientes con tratamiento adecuado. Se definió la anemia como concentración de hemoglobina <13 g/dL en hombres y < 12 g/dL en mujeres. Se consideró que el tratamiento era adecuado

cuando el paciente tenía ferropenia o anemia ferropénica, considerando como tal un déficit absoluto (si ferritina < 100 ng/mL) o déficit funcional de hierro (si índice de saturación de transferrina < 20 % y ferritina < 300 ng/ml) que justifique la administración según “el protocolo de utilización de hierro intravenoso aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital”. En el caso de no disponer de los datos analíticos necesarios como perfil férrico se consideró el tratamiento como inadecuado.

Los datos demográficos y clínicos recogidos fueron: Edad (años), sexo (hombre/mujer), servicio clínico, estancia hospitalaria (días), dosis de hierro intravenoso, especialidad, duración del tratamiento hierro (días), estancia hospitalaria (días).

Los datos de laboratorio recogidos fueron: concentración de hemoglobina (g/dl), recuento de hemáties, hematocrito / μ L, volumen corpuscular medio (fL), índice de saturación de transferrina (%), ferritina (ng/ml), hierro (μ g/dL), vitamina B₁₂ (pg/mL), folato (ng/mL).

Los datos demográficos de los pacientes y las variables clínicas se obtuvieron a partir de los datos registrados en el sistema informático de historia clínica (HIS) del hospital de la Plana. El tratamiento se consultó en el programa de prescripción médica electrónica Athos Prisma® de APD S.A y los datos analíticos fueron obtenidos a partir del sistema informático del Laboratorio de análisis clínicos Gestlab® de Cointec Ingenieros y Consultores S.L. Toda la información se integró en una base de datos anonimizada para su posterior análisis.

Las variables cuantitativas se expresan mediante medias y desviación estándar o medianas y rango intercuartílico (RIC), según si seguían o no una distribución normal. Las variables categóricas se representan como frecuencias absolutas y porcentajes. Para el análisis de diferencias de medias se utilizó la prueba t de Student para las variables con distribución normal y la prueba de Mann-Whitney para las variables con distribución no normal.

Para contrastar las variables categóricas se utilizó la prueba de χ^2 de Pearson o la prueba exacta de Fisher y, en caso necesario, la prueba de tendencia de Mantel-Haenszel. El análisis y tratamiento estadístico de los datos se realizó mediante el programa estadístico SPSS para Windows, versión 19.0. El nivel de significación estadística para todas las pruebas de contraste fue $p < 0.05$.

Previamente a la realización del estudio y a la recogida de datos, el protocolo del estudio fue aprobado por el Comité Ético de Investigación con Medicamentos del Hospital General Universitario de Castellón. Se obtuvo la exención de solicitar el consentimiento informado a los pacientes, debido al diseño observacional retrospectivo de la investigación.

Resultados

El estudio incluyó 250 pacientes, 141 (56,4 %) del sexo femenino con una mediana de edad de 81,5 años (IQR: 70-88). La estancia mediana fue de 7,5 días (IQR: 5-14,75). En la Tabla 1 se muestran las principales características demográficas y de laboratorio.

Tabla 1. Características demográficas y de laboratorio.

Características	Casos (N)	Mediana (rango intercuartílico)	Media \pm DS	Rango referencia
Edad (años)	250	81,5 (70-88)		
Peso (kg)	111		76,71 \pm 18,52	
Talla (cm)	105		160,3 \pm 10,2	
Hematíes x10 ⁶ / μ L	247		3,38 \pm 0,7	4,2-6,1
Hemoglobina (g/dL)	249		9,56 \pm 1,83	12-18
Hematocrito (%)	249		29,28 \pm 5,57	37-52
Hierro (μ g/dL)	139		29 \pm 11,4	37-145

Características	Casos (N)	Mediana (rango intercuartílico)	Media ± DS	Rango referencia
Transferrina (mg/dL)	127	181 (133-247)		200-360
Índice de saturación de transferrina (IST) %	125	4,7 (3,3-6,9)		15 - 45
Ferritina ng/ml	137	172 (32-586,5)		30-400
Creatinina mg/dl	226	1,08 (0,72-1,55)	119 ± 46,9	0,7-1,2
Filtrado glomerular (CKD-EPI) mL/min/1,73 m ²	180	53,18 (31,67-76,16)		> 90 mL/min/1,73 m ²
Velocidad de sedimentación globular (VSG)	29	34 (8-74)		0-29 mm/h

De los 250 pacientes estudiados, 199 recibieron hierro sacarosa y 51 pacientes hierro carboximaltosa. La dosis más frecuente de hierro sacarosa fue de 200 mg cada 48 h y la del hierro carboximaltosa 1000 mg en dosis única. El uso del hierro fue adecuado en el 41,6 % (104/250). La causa principal de inadecuación en un 46,4 % de pacientes, fue la falta de datos analíticos (ferritina e índice de saturación de transferrina) que justificaran su uso y en un 12 % los pacientes no presentaban ferropenia.

En el análisis según el tipo de hierro intravenoso, la prescripción de hierro carboximaltosa (66,7%) fue más adecuada que la de hierro sacarosa (35,2 %) de forma estadísticamente significativa ($p < 0,005$).

El 17,7 % (9/51) de los pacientes a los que se prescribió hierro carboximaltosa no presentaban ferropenia y al 15,7 % (8/51) les faltaban datos analíticos. En cuanto al hierro sacarosa el 10,6 % (21/199) no tenía ferropenia que justificara la prescripción adecuada y en el 54,3 % (108/199) faltaban datos de perfil férrico para diagnosticar anemia ferropénica. Según los criterios de estudio (Hb<13 g/dl en hombres y Hb<12 g/dl en mujeres) el 92 % (230) de los pacientes presentaron anemia definida. De estos el 12,61 % (29) no tenían causa ferropénica, y en un 48,7 % (112/230) faltaban datos analíticos.

En la Tabla 2 se muestran otras comorbilidades y los pacientes en tratamiento farmacológico previo con hierro oral o con ácido fólico y vitamina B12. El 38 % (95) pacientes habían recibido tratamiento previamente con hierro oral. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la adecuación de la prescripción a los protocolos establecidos en los pacientes que habían recibido hierro oral en función del tipo de hierro intravenoso prescrito durante su estancia hospitalaria.

Tabla 2. Comorbilidades y tratamiento farmacológico.

Comorbilidades y tratamiento farmacológico	Casos (N)	TOTAL N (%) n=250
Anemia	249	230 (92)
Anemia grave (Hb<10 g/dl)	249	151 (60)
Insuficiencia cardiaca	250	89 (35,6)
Insuficiencia renal	226	48,2 (21,3)
Enfermedad inflamatoria intestinal	250	3 (1,2)
Hierro oral previo	250	95 (38)
Ácido fólico	246	12 (4,8)
Vitamina B12	246	4 (1,63)

En 101 (40,4 %) pacientes se determinó el ácido fólico, de los que 15 (14,9 %) presentaban un valor inferior a los límites establecidos y recibieron tratamiento con ácido fólico 5 (33,3 %) pacientes.

En el análisis por sexo, la adecuación de prescripción fue superior en varones (44,95 %) que en mujeres (39,01 %), pero sin significación estadística.

La adecuación de la prescripción de hierro intravenoso según el servicio clínico se muestra en la Tabla 3.

Tabla 3. Adecuación prescripción hierro intravenoso y porcentaje de casos según servicio clínico.

Servicio clínico	Casos N (%)	Adecuado (%)
Cardiología	13 (5,2)	76,92
Cirugía	22 (8,8)	18,18
Digestivo	60 (24)	17,31
Ginecología	15 (6)	7,14
Medicina Interna	80 (32)	48,75
Nefrología	2 (0,8)	100
Neumología	3 (1,2)	33,33
Neurología	1 (0,4)	0
Otorrino	1 (0,4)	100
Traumatología	10 (4)	10
Unidad corta estancia	3 (1,2)	0
Hospitalización a domicilio	40 (16)	70,27

Según los servicios clínicos nefrología, cardiología y la unidad de hospitalización a domicilio fueron los que tuvieron un porcentaje más alto de prescripción adecuada.

La adecuación fue superior en los servicios médicos (47,2 %) que en los quirúrgicos (4,2 % vs al 20,4 %), de forma estadísticamente significativa ($p < 0,05$).

El uso del hierro fue más adecuado en pacientes sin insuficiencia renal (49,3 %) que en pacientes con insuficiencia renal (44,95 %), pero no hubo diferencias significativas.

Discusión

La prescripción de hierro intravenoso en pacientes que requieren ingreso hospitalario en nuestro medio tiene un amplio margen de mejora, considerándose adecuada en el 41,6 % de los pacientes analizados, según el protocolo de utilización de hierro intravenoso aprobado por la Comisión de Farmacia y Terapéutica del Hospital.

En las últimas guías de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC) de Insuficiencia Cardíaca⁽⁴⁾, recomiendan tratar además de la anemia, aquellos pacientes con ferropenia. Definen el déficit de hierro cuando la concentración de ferritina sérica es menor de 100 ng/mL, de manera absoluta, o menor de 300 ng/mL con una saturación de transferrina < 20 %. Estos son los criterios utilizados en el protocolo de nuestro centro, si bien, al tratarse la ferritina de un marcador de inflamación que puede aumentar por otras causas, en algunos estudios se han aplicado puntos de corte más altos para definir el déficit de hierro en los pacientes con insuficiencia cardíaca o con otras patologías como la insuficiencia renal⁽⁵⁻⁷⁾.

En nuestra población de estudio es probable que en un porcentaje importante de los pacientes sí estuviera indicado el tratamiento con hierro intravenoso, pero no pudo ser demostrado por la falta de datos analíticos, que afectaba al 46,4% de los pacientes, y que fue considerada como causa de inadecuación.

La incidencia de déficit de hierro es difícil de estimar, debida en gran parte a la falta de screening por parte de los clínicos⁽⁵⁾. Así se estima una incidencia del 35-37 % en pacientes con cirugía cardíaca^(8,9) o incluso mayor en cirugía colorrectal⁽¹⁰⁾, llegando al 50 % en pacientes con insuficiencia cardíaca⁽¹¹⁾. En pacientes con enfermedad renal crónica⁽⁷⁾ se estima una incidencia de déficit de hierro del 50 % en estadios 3 y 4.

Existen pocos estudios de utilización de hierro intravenoso en el paciente hospitalizado, así como de adecuación de las prescripciones a las guías de práctica clínica existentes. De hecho, ninguno de los estudios consultados presenta un enfoque similar al presente estudio, en el que se analice la prescripción de hierro intravenoso independientemente de la patología de base del paciente o del motivo de ingreso hospitalario.

Simon S et al⁽¹²⁾ publicaron en 2019 un análisis del diagnóstico y manejo del déficit de hierro en pacientes con insuficiencia cardiaca, utilizando los mismos criterios de anemia y ferropenia que en el presente estudio. Si bien este estudio incluyó solo pacientes con diagnóstico de insuficiencia cardiaca, por lo que las comparaciones con nuestros resultados presentarían un sesgo, el porcentaje de pacientes con anemia sin estudio del metabolismo del hierro fueron inferiores al presente estudio (37 % vs 48,7 %). Este hecho evidencia la necesidad de formar a los profesionales acerca de las pruebas diagnósticas necesarias para evaluar la presencia de ferropenia y la instauración de tratamiento pertinente, potenciándose la adherencia a las recomendaciones de las guías de práctica clínica. En este estudio, ningún paciente diagnosticado de anemia ferropénica recibió hierro intravenoso y sólo el 24,5 % de los pacientes diagnosticados de déficit de hierro recibió hierro oral.

A pesar de que, en nuestro entorno, el uso de hierro intravenoso está indicado en casos en los que la vía oral no es posible o el tratamiento no es bien tolerado o no ha sido efectivo, en el presente estudio, solamente el 38 % de los pacientes habían recibido tratamiento con hierro oral previamente. Si bien este hecho no se correlacionó como variable que indicara la adecuación de la prescripción posterior con hierro intravenoso.

Cabe destacar que los servicios médicos que presentaron mayor adecuación de la prescripción de hierro intravenoso fueron cardiología y nefrología, pese a corresponderles sólo un 6,1 % de las prescripciones. Este hecho puede deberse a la existencia de guías de práctica clínica con recomendaciones claras y específicas acerca del diagnóstico y tratamiento de la anemia ferropénica en el paciente con insuficiencia cardíaca y con insuficiencia renal crónica^(3,4).

Sin embargo, otros servicios con mayor porcentaje de pacientes tratados con hierro intravenoso, como Digestivo, Cirugía o Medicina Interna (sumando más de un 65 % de las prescripciones), presentaban peores resultados de adecuación de la prescripción, en muchos casos por falta de datos analíticos.

El uso de hierro intravenoso en otras situaciones clínicas como el embarazo, la enfermedad inflamatoria intestinal, la anemia asociada a procesos neoplásicos o perioperatoria también ha sido valorada por la comunidad científica⁽¹³⁻¹⁹⁾.

Los pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal son candidatos a tratamiento con hierro intravenoso debido a los problemas de absorción intestinal, la baja tolerancia oral y la posibilidad de que el hierro oral contribuya a la inflamación de la mucosa intestinal⁽¹⁴⁾. El uso de hierro intravenoso en estos pacientes se evaluó en el ensayo Fergicor⁽²⁰⁾, considerándose candidatos a terapia aquellos pacientes con anemia y ferritina <100 mcg/L. Los criterios de administración no difieren sustancialmente de los definidos en nuestro estudio, si bien es cierto que no se tuvo en cuenta la saturación de transferrina. La evidencia disponible respecto a puntos de corte, indicación y eficacia del tratamiento con hierro intravenoso en otro tipo de pacientes tratados en el servicio de Digestivo (hemorragia digestiva, pancreatitis, cirrosis, etc) es menor, lo que explicaría, en parte, la baja adecuación de la indicación de tratamiento presentada en nuestro estudio por este servicio^(21,22).

En el caso del Servicio de Cirugía, donde se observó una adecuación del tratamiento en el 18% de los casos estudiados, existen estudios^(18,19) que avalan el uso del hierro intravenoso en el periodo perioperatorio. En estos estudios, los puntos de corte variaban para considerar el diagnóstico y necesidad de tratamiento con hierro intravenoso del paciente (ferritina <100 mcg/L vs < 300 mcg/L, y el índice de saturación de transferrina <20 % vs < 25 % respectivamente). La ausencia de guías con criterios claros para el uso de hierro intravenoso podría ser la causa de esa falta de adecuación y de la falta de screening a los pacientes por parte de los clínicos.

La anemia es una entidad conocida y estudiada en ginecología en diferentes situaciones: por pérdidas menstruales abundantes, en el embarazo, y en el post-parto^(16,23). Los niveles de hemoglobina por

debajo de los cuales se considera una situación de anemia parecen consensuados por la evidencia científica. Sin embargo, no existe un consenso claro en la necesidad de cribado y puntos de corte de parámetros analíticos como la ferritina (10-30 mcg/L) o la saturación de transferrina para valorar la necesidad de administración de hierro⁽²³⁾. Esta situación puede haber contribuido al bajo grado de adecuación de la prescripción de las pacientes de ginecología (7 %), en la mayoría de los casos por falta de datos analíticos.

El desarrollo de algoritmos de diagnóstico y tratamiento de la anemia ferropénica en pacientes ingresados resulta necesario para estandarizar los criterios de tratamiento y mantener la equidad⁽²⁴⁾, evitando eventos adversos y favoreciendo la corrección de esta patología.

Conclusión

Nuestro centro presenta un déficit de adecuación de la prescripción de hierro intravenoso pese a la existencia de un protocolo de utilización del mismo. El principal punto de mejora sería la realización de un perfil analítico que permita el diagnóstico adecuado del déficit de hierro previo a la prescripción de hierro intravenoso. En algunas patologías, la inexistencia de guías clínicas con puntos de corte específicos para los marcadores analíticos indicativos de déficit de hierro en la bibliografía disponible, puede contribuir a esta situación.

Bibliografía

1. World Health Organisation: Haemoglobin concentrations for the diagnosis of anaemia and assessment of severity. Vitamin and mineral Nutrition Information System. https://iris.who.int/bitstream/handle/10665/85839/WHO_NMH_NHD_MNM_11.1_eng.pdf?sequence=22
2. Kumar A, Sharma E, Marley A, Samaan M, Brookes MJ. Iron deficiency anaemia: pathophysiology, assessment, practical management *BMJ Open Gastroenterol.* 2022;9(1):e000759. DOI: 10.1136/bmj-gast-2021-000759.
3. Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Anemia Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Anemia in Chronic Kidney Disease. *Kidney Int Suppl.* 2012;2:279-335.
4. McDonagh TA, Metra M, Adamo M, Gardner RS, Baumbach A, Bohm M, et al. Guía ESC 2021 sobre el diagnóstico y tratamiento de la insuficiencia cardiaca aguda y crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2022;75(6):523.e1-523.e114. DOI: 10.1016/j.recesp.2021.11.027
5. Miles LF, Litton E, Imberger G, Story D. Intravenous iron therapy for non-anaemic, iron-deficient adults. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2019, 12(12) Art. No.: CD013084. DOI: 10.1002/14651858.CD013084.pub2.
6. Gafter-Gvili A, Schechter A, Rozen-Zvi B. Iron Deficiency Anemia in Chronic Kidney Disease. *Acta Haematol* 2019;142(1):44-50. DOI: 10.1159/000496492
7. Cases A, Ojeda R, Martínez Castela A y Górriz JL. Ferroterapia en el paciente con enfermedad renal crónica: entendiendo el estudio FIND-CKD. *Nefrología Sup Ext* 2016;7(1):29-42.
8. Miles LF, Kunz SA, Na LH, Braat S, Burbury K, Story DA. Postoperative outcome following cardiac surgery in non anaemic iron-replete and iron-deficient patients – an exploratory study. *Anaesthesia* 2018;73(4):450-458. DOI: 10.1111/anae.14115
9. Rössler J, Schoenrath F, Seifert B, Kaserer A, Spahn GH, Falk V, et al. Iron deficiency is associated with higher mortality in patients undergoing cardiac surgery: a prospective study. *Br J Anaesth.* 2020;124(1):25-34. DOI: 10.1016/j.bja.2019.09.016
10. Miles LF, Sandhu RN, Grobler AC, Heritier S, Burgess A, Burbury KL, et al. Associations between non-anaemic iron deficiency and outcomes following surgery for colorectal cancer: an exploratory

study of outcomes relevant to prospective observational studies. *Anaesthesia and Intensive Care* 2019;47(2):152-9. DOI: 10.1177/0310057X19838899

11. Von Haehling S, Ebner N, Evertz R, Ponikowski P, Anker SD. Iron deficiency in heart failure: an overview. *JACC: Heart Failure* 2019;7(1):36-46. DOI: 10.1016/j.jchf.2018.07.015

12. Simon S, Ioannou A, Deoraj S, Metaxa S, Mandal AKJ, Missouriis CG. Audit of the prevalence and investigation of iron deficiency anaemia in patients with heart failure in hospital practice. *Postgrad Med J* 2020;96:206–211. DOI: 10.1136/postgradmedj-2019-136867

13. Avni T, Bieber A, Grossman A, Green H, Leibovici M, Gafter-Gvili A. The safety of intravenous iron preparations: systematic review and meta-analysis. *Mayo Clin Proc* 2015; 90: 12–23. DOI: 10.1016/j.mayocp.2014.10.007

14. Siqueira NSN, Pascoal LB, Rodrigues BL, de Castro MM, Martins ASC et al. Ferric carboxymaltose for anemia in Crohn`s disease patients at a tertiary center: a retrospective observational cohort study. *World J Clin Cases* 2023; 11(12): 2740-2752. DOI: 10.12998/wjcc.v11.i12.2740

15. Cappellini MD, Comin-Colet J, de Francisco A, Dignass A, Doehner W, Lam CS et al. IRON CORE Group. Iron deficiency across chronic inflammatory conditions: international expert opinion on definition, diagnosis, and management. *Am J Hematol.* 2017;92:1068–1078. DOI: 10.1002/ajh.24820

16. Markova V, Norgaard A, Jørgensen K, Langhoff-Roos J. Treatment for women with postpartum iron deficiency anaemia. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2015, (8) CD010861. DOI: 10.1002/14651858.CD010861.pub2

17. Milman N. Postpartum anemia II: prevention and treatment. *Ann Hematol* 2012;91(2):143-54. DOI: 10.1007/s00277-011-1381-2

18. Froessler B, Palm P, Weber I, Hodyl NA, Singh R, Murphy EM. The important role for intravenous iron in perioperative patient blood management in major abdominal surgery: a randomized controlled trial. *Ann Surg* 2016; 264 (1): 41–46. DOI: 10.1097/SLA.0000000000001646

19. Khalafalla AA, Yan C, Al-Badri R, Robinson E, Kirkby BE, Ingram E et al. Intravenous ferric carboxymaltose versus standard care in the management of postoperative anaemia: a prospective, open-label, randomised controlled trial. *Lancet Haematol* 2016; 3: e415–25. DOI: 10.1016/S2352-3026(16)30078-3

20. Evstatiev R, Marteau P, Iqbal T, disease. *Gastroenterology* 2011; 141 Khalif IL, Stein J, Bokemeyer B et al. FERGlor, a randomized controlled trial on ferric carboxymaltose for iron deficiency anemia in inflammatory bowel (3):846-853. DOI: 10.1053/j.gastro.2011.06.005

21. Ballester R, Planella, Teixidó M, Zaragoza N, Isava A, Ardèvol A, et al. Estudio prospectivo de la incidencia de anemia ferropénica post hemorragia digestiva alta. Valoración de factores predictivos. Resultados preliminares. *Gastroenterol Hepatol*, 2009;32:245. DOI:10.1016/j.gastrohep.2009.01.145

22. Mearin F, Balboa A, Castells A, Domínguez JE, Esteve M, García-Erce JA et al. Anemia ferropénica y uso de hierro endovenoso en patología digestiva. *Gastroenterol Hepatol.* 2010 ;33(8):605-13. DOI: 10.1016/j.gastrohep.2010.08.001.

23. Mansour D, Hofmann A, Gemzell-Danielsson K. A Review of Clinical Guidelines on the Management of Iron Deficiency and Iron-Deficiency Anemia in Women with Heavy Menstrual Bleeding. *Adv Ther.* 2021 ;38(1):201-225. DOI: 10.1007/s12325-020-01564-y.

24. Cool JA , Nelson RE , Freed JA. Clinical progress note: Inpatient management of iron deficiency anemia. *J Hosp Med.* 2023 ;18(3):249-253. DOI: 10.1002/jhm.13027.

doi: 10.30827/ars.v65i2.29775

Artículos originales

Variaciones en el consumo de medicamentos para la salud mental en una unidad de atención primaria brasileña: ¿hay influencia de la pandemia?

Variations in the consumption of mental health medications in a brazilian primary care unit: is there influence of the pandemic?

Raissa Pereira Santos¹  0000-0003-2715-6374

Jessica Silva Teles Farrapo¹  0000-0003-1821-427X

Alexandre Vaz Machado¹  0000-0001-5017-6002

Alexandre de Souza Silva¹  0009-0004-8796-3535

Bábilla Nunes de Souza¹  0009-0003-1728-2390

Rodrigo Fonseca Lima¹  0000-0001-8173-4425

Rafael Santos Santana¹  0000-0003-4481-210X

¹Universidade de Brasília, Distrito Federal, Brasil.

Correspondencia:

Rafael Santos Santana
rafael.santana@unb.br

Recibido: 19.12.2023

Aceptado: 21.01.2024

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: La pandemia de COVID-19 ha generado la necesidad de ajustes y adaptaciones en diversas áreas, desde el comportamiento hasta la normativa, con grandes repercusiones en términos de salud pública.

Objetivo: Comparar los consumos promedio mensuales (CPM) de medicamentos de control especial utilizados para la salud mental antes y durante la pandemia en una Unidad Básica de Salud (UBS) en el Distrito Federal, Brasil.

Métodos: Los consumos se obtuvieron a través del sistema de gestión de inventarios local y el CPM (\pm desviación estándar) se calculó sin tener en cuenta los meses de desabastecimiento, considerando el período de 2020 a 2022. Como parámetro comparativo, se utilizó el CPM \pm DE de 2019.

Resultados: Se analizaron los consumos de 32 medicamentos, siendo la mayoría antiepilépticos (N=10; 31,2 %), antidepresivos (N=10; 31,2 %) y antipsicóticos (N=8; 25,0 %). Se observó que más de la mitad de los medicamentos analizados (n=18; 56,3 %) mantuvieron un aumento en el consumo a lo largo de los años de la pandemia.

Conclusión: Hubo una variación significativa en el consumo de medicamentos sujetos a control especial en la UBS durante la pandemia. Estos resultados pueden estar asociados a diversos factores, como el aumento de los cuadros clínicos que justifican su prescripción, en línea con la literatura actual sobre el impacto potencial del aislamiento social y las medidas tomadas por las autoridades competentes para contener la propagación del virus SARS-COV-2.

Palabras clave: Atención Primaria de Salud; Servicios Farmacéuticos; Medicamentos de control especial; COVID-19.

Abstract

Introduction: The COVID-19 pandemic has generated the need for adjustments and adaptations in various areas, from behaviour to regulations, with significant repercussions in terms of public health.

Objective: To compare the monthly average consumption (MAC) of special control medications used for mental health before and during the pandemic in a Basic Health Unit (UBS) in the Federal District, Brazil.

Methods: Consumption data were obtained through the local inventory management system, and the MAC (\pm standard deviation) was calculated excluding months of stockouts, considering the period from 2020 to 2022. The MAC \pm SD of 2019 was used as a comparative parameter.

Results: Consumption of 32 medications was analyzed, with the majority being antiepileptics (N=10; 31.2 %), antidepressants (N=10; 31.2 %), and antipsychotics (N=8; 25.0 %). It was observed that more than half of the analyzed medications (n=18; 56.3 %) maintained an increase in consumption throughout the pandemic years.

Conclusion: There was a significant variation in the consumption of special control medications at the UBS during the pandemic. These results may be associated with various factors, such as the increase in clinical conditions justifying their prescription, in line with current literature on the potential impact of social isolation and measures taken by competent authorities to contain the spread of the SARS-CoV-2 virus.

Keywords: Primary Health Care; Pharmaceutical Services; Special Control Medications; COVID-19.

Puntos clave

Se sabe que la pandemia de Covid-19 ha impactado profundamente la salud mental a nivel mundial, según estudios epidemiológicos y de psicología social. Sin embargo, pocos trabajos han demostrado el impacto de este fenómeno en la demanda de tratamientos en la atención primaria y cómo sigue afectando a los servicios de salud. El estudio aborda la variación en el consumo de medicamentos para la salud mental durante la pandemia en una Unidad de Atención Primaria en el Distrito Federal, Brasil. Se observó un aumento significativo en el consumo, posiblemente relacionado con el aislamiento social, las medidas de contención y los resultados individuales, familiares y colectivos asociados al periodo. Se requiere más investigación para monitorear y comprender completamente estos cambios y preparar el sistema de salud.

Introducción

Un nuevo virus, conocido como SARS-CoV-2, agente etiológico causante de la pandemia de síndrome respiratorio agudo grave (COVID-19), fue descubierto en la ciudad de Wuhan, China. Ante el escenario actual, las autoridades competentes tomaron diversas medidas, una de ellas fue la disminución de la circulación de personas en establecimientos o espacios públicos, denominada “lockdown” o “confinamiento” en portugués. Esto tuvo como objetivo reducir el número de casos de COVID-19⁽¹⁾.

El aislamiento social, el cierre de establecimientos comerciales debido a nuevas leyes estatales y el consecuente aumento del desempleo⁽²⁻⁵⁾, el miedo generalizado a contraer el virus y a las complicaciones causadas por la enfermedad, así como el miedo a la muerte⁽⁶⁾, se reflejaron en un aumento exponencial de los casos de depresión y ansiedad.

En el caso de la depresión, es necesario diferenciar entre lo que es normal y fisiológico del cuadro patológico. La determinación del límite de la normalidad tiene en cuenta la intensidad, la duración, la persistencia, la amplitud, la interferencia con el funcionamiento fisiológico y psicológico, y la desproporción en relación con un desencadenante. Los síntomas incluyen tristeza, abatimiento, pensamientos negativos, baja autoestima, sensación de culpa por los fracasos, cambio en el apetito, trastornos del sueño, fatiga y pérdida de energía⁽⁷⁾.

Por otro lado, la ansiedad es un estado emocional cuyos síntomas pueden estar relacionados con pensamientos pesimistas, angustia y aflicción, así como con excitación autónoma inexplicable por diagnóstico clínico. Esto incluye síntomas como dolor en el pecho, palpitaciones, taquicardia, dificultad para respirar, taquipnea, hiperventilación, dolor y malestar epigástrico, dolor de cabeza, mareos y parestesias, entre otros⁽⁸⁾.

Además, se pueden mencionar como síntomas de ansiedad la dificultad para concentrarse, pensamientos catastróficos, hipervigilancia, miedo a perder el control o volverse loco, inquietud, aislamiento y evitación. Emocionalmente, la persona experimenta miedo, aprehensión, irritabilidad e impaciencia. La percepción puede estar alterada, con despersonalización, desrealización e hiperacusia, o una hiperreactividad general a los estímulos⁽⁸⁾.

Todo este contexto favoreció un aumento subsiguiente en el consumo de medicamentos definidos como de control especial^(5,6), regulados por la portaria n° 344, de 12 de mayo de 1998, que aprueba el Reglamento Técnico sobre sustancias y medicamentos sujetos a control especial. Estas sustancias se dividen en listas que incluyen estupefacientes, psicotrópicos, psicotrópicos anorexígenos, inmunosupresores, sustancias retinoicas, anabolizantes y otras sustancias sujetas a control especial⁽⁹⁾.

Estas sustancias también requieren una receta especial y/o notificación de receta para adquirirlas. Estos documentos deben incluir el número correspondiente, la fecha de emisión, los datos de identificación y contacto del paciente o la persona responsable y del prescriptor, así como la sustancia a dispensar, la dosis y la posología, y la cantidad de días de tratamiento⁽⁹⁾.

Estas notificaciones o recetas especiales tienen validez temporal y local, dependiendo de los medicamentos recetados, y para adquirirlos nuevamente es necesario obtener una nueva receta o notifi-

cación⁽⁸⁾. Dadas las nuevas medidas establecidas para enfrentar la COVID-19, la Agencia Nacional de Vigilancia Sanitaria (Anvisa) emitió la resolución n° 357 del 24 de marzo de 2020, que modificó las cantidades máximas de medicamentos bajo control especial que podían suministrarse a los usuarios⁽¹⁰⁾.

El profesional responsable de gestionar estos medicamentos es el farmacéutico, y se requieren conocimientos específicos sobre el control de inventario. Entre los métodos de programación, se destaca el histórico de consumo, que estima la cantidad de medicamento a adquirir en función del comportamiento del consumo de medicamentos en una serie histórica a lo largo del tiempo⁽¹¹⁾.

En este contexto, el objetivo de este trabajo es comparar el Consumo Promedio Mensuales (CPM) de medicamentos de control especial de las listas de la portaria n° 344/1998 antes y durante la pandemia en una Unidad Básica de Salud (UBS) del Distrito Federal.

Metodología

Se trata de un estudio analítico, observacional y de corte transversal, en el cual se analizaron los datos de consumo de medicamentos sujetos a control especial por la portaria n° 344/1998⁽⁹⁾, antes y durante la pandemia de COVID-19 en una UBS en el Distrito Federal, Brasil.

La farmacia de la UBS comenzó la dispensación de medicamentos sujetos a control especial según la *“Relação de Medicamentos do Distrito Federal”*⁽¹²⁾ en 2019. La unidad cuenta con dos farmacéuticos responsables técnicos, un profesional de salud residente y cinco colaboradores no farmacéuticos. En este sector se realizan servicios de índole técnico-gerencial y técnico-asistencial.

Se analizaron los datos de consumo de medicamentos sujetos a control especial obtenidos a partir de recetas y notificaciones de recetas retenidas en el servicio como criterio de dispensación, de acuerdo con las normas de la portaria n° 344/1998⁽⁹⁾. En este sentido, se analizaron las salidas de 32 (treinta y dos) medicamentos sujetos a control especial disponibles en la unidad durante los años 2019 hasta 2022, que fueron registradas en el sistema informatizado utilizado por la Secretaría de Salud del Distrito Federal – SES/DF. Se calculó el CPM, método utilizado localmente para la definición de la cantidad de medicamentos.

Los meses en los que estos medicamentos estuvieron agotados, ya sea total o parcialmente, no se tuvieron en cuenta en los cálculos realizados. También se clasificaron los medicamentos según las clasificaciones de la lista de medicamentos esenciales del Distrito Federal⁽¹²⁾ y la clasificación por el código ATC (Anatomical Therapeutic Chemical Classification)⁽¹³⁾.

Para el tratamiento de los datos, se utilizó el promedio aritmético de los meses en los que hubo consumo del medicamento y los meses en los que no hubo consumo incluso con existencias en el inventario. Con el objetivo de complementar la comparación, también se midió la desviación estándar (DE) de cada medicamento en el período de 12 meses, y se utilizó esta referencia para la designación complementaria de aumento o reducción del consumo, estableciendo que una desviación estándar mayor que 1,0 indica un aumento importante en el consumo.

Este proyecto fue aprobado por el Comité de Ética de la Fundação de Ensino e Pesquisa em Ciências da Saúde (FEPECS/SES/DF) (CAAE: 39809520.1.0000.5553, número de dictamen: 5.486.492).

Resultados

En el período analizado, entre 2019 y 2022, se atendieron 38.223 (treinta y ocho mil doscientas veintidós) recetas y notificaciones de recetas en la UBS, variando desde 7.015 (siete mil quince) en 2019 hasta 12.999 (doce mil novecientos noventa y nueve) en 2022 (Tabla 1).

Tabla 1: Cantidad de recetas y notificaciones de recetas atendidas por la farmacia de la UBS en los años 2019 a 2022.

	ANOS			
MESES	2019	2020	2021	2022
Enero	SI	939	970	687
Febrero	SI	733	876	759
Marzo	383	822	1108	954
Abril	505	834	795	1198
Mayo	587	752	719	1336
Junio	540	855	850	1051
Julio	786	SI	874	1182
Agosto	778	886	601	1052
Septiembre	766	911	627	1223
Octubre	1147	925	765	1154
Noviembre	831	971	1167	1233
Diciembre	692	988	913	1170
TOTAL	7015	7944	10265	12999
MÉDIA	702	874	855	1083
% AUMENTO-19	-	24,5 %	21,8 %	54,3 %

En naranja: indicación de aumento del consumo en comparación con la pre-pandemia. SI: sin información; % AUMENTO-19: Porcentaje de aumento en relación con 2019.

La Tabla 2 muestra los datos de consumo de medicamentos sujetos a control especial en el período de 2019 a 2022 en la UBS. De forma compilada, se analizaron los consumos de 19 principios activos, totalizando 32 medicamentos (formas farmacéuticas y concentraciones diversas), siendo principalmente de las clases: antiepilépticos (N=10; 31,2 %), antidepresivos (N=10; 31,2 %) y antipsicóticos (N=8; 25,0 %). Se observó que 29 de los 32 medicamentos, un total del 90,6 %, mantuvieron un aumento en el consumo a lo largo de los años de la pandemia, destacándose la fluoxetina 20 mg, amitriptilina 25 mg, carbamazepina 200 mg, valproato de sodio 250 mg/5 ml, 250 mg y 500 mg, y clonazepam 2 mg (Tabla 2).

Tabla 2: Datos de consumo de medicamentos a lo largo de los años de 2019 a 2022.

MEDICAMENTO	ATC	2019	2020	2021	2022	Media 2020-2022	DP 2019 X 2020-2022
Amitriptilina 25 mg	N06AA09	11613	14708	15867	17582	16052,3	3139,1
Biperideno 2 mg	N04AA02	1252	2016	2032	2006	2018,0	541,6
Carbamazepina 200 mg	N03AF01	14464	16978	17505	19721	18068,0	2548,4
Carbamazepina 100/5 ml	N03AF01	5	13	22	38	24,3	13,7
Carbonato de litio 300 mg	N05AN01	2627	3643	3275	3998	3638,7	715,4
Celecoxibe 200 mg	M01AH01	461	297	218	350	288,3	122,1
Clomipramina 25 mg	N06AA04	350	625	563	545	577,7	161,0
Clomipramina 75 mg	N06AA04	280	282	303	332	305,7	18,1
Clonazepam 2 mg	N03AE01	4340	5413	6545	7377	6445,0	1488,5
Clonazepam 2,5 mg/ml	N03AE01	37	47	47	60	51,3	10,1

MEDICAMENTO	ATC	2019	2020	2021	2022	Media 2020-2022	DP 2019 X 2020-2022
Clorpromazina 100 mg	N05AA01	1178	1733	1832	2067	1877,3	494,5
Clorpromazina 40 mg/ml	N05AA01	9	6	8	9	7,7	0,9
Diazepam 5 mg	N05BA01	2650	3376	3269	4025	3556,7	641,1
Fenitoína 100 mg	N03AB02	2669	4285	3905	3953	4047,7	974,9
Fenobarbital 100 mg	N03AA02	3684	5209	5858	4237	5101,3	1002,2
Fenobarbital 40 mg/ml	N03AA02	33	41	39	48	42,7	6,8
Fluoxetina 20 mg	N06AB03	18828	24004	27859	30242	27368,3	6038,9
Haloperidol 1mg	N05AD01	584	743	683	1103	843,0	183,1
Haloperidol 5 mg	N05AD01	1720	2483	2598	2527	2536,0	577,0
Haloperidol 2 mg/ml	N05AD01	27	41	36	43	40,0	9,2
Imipramina 25 mg	N06AA02	433	535	533	436	501,3	48,3
Levomepromazina 100 mg	N05AA02	1317	2127	2175	2600	2300,7	695,6
Levomepromazina 40 mg/ml	N05AA02	7	19	16	24	19,7	9,0
Nitrazepam 5mg	N05CD02	60	67	85	148	100,0	28,3
Nortriptilina 25 mg	N06AA10	1182	1841	1630	1631	1700,7	366,8
Nortriptilina 50 mg	N06AA10	744	1048	1300	1673	1340,3	421,7
Tioridazina 200 mg	N06AA10	17	95	91	D	-	-
Tioridazina 100 mg	N06AA10	653	630	544	681	618,3	24,5
Tioridazina 50 mg	N06AA10	249	288	280	178	248,7	0,2
Valproato de sodio 250 mg/5 ml	N03AG01	22	D	36	55	-	-
Valproato de sodio 500 mg	N03AG01	4515	5827	7363	9054	7414,7	2050,4
Valproato de sodio 250 mg	N03AG01	1785	3742	3704	4225	3890,3	1488,7

En verde: indicación de reducción del consumo con desviación en comparación con la pre-pandemia (2019); D: desabastecimiento; DP2019 X 2020-2022: Desviación estándar entre el período pre-pandemia (2019) y la media de los valores durante la pandemia (2020-2022).

Considerando el período de la pandemia en comparación con 2019, hubo un aumento en el consumo de 29 medicamentos durante los años 2020, 2021 y 2022. A partir de los datos, se pudo clasificar los medicamentos según la clasificación Anatómica Terapéutica Química (ATC), como se observa en la Tabla 3. Solo una clase mostró una disminución en el consumo durante el período analizado: el antiinflamatorio celecoxib.

Tabla 3: Caracterización general de los grupos de medicamentos según la variación de los consumos a lo largo del período de 2019 a 2022.

CLASES DE MEDICAMENTOS	ATC	2019	2020	2021	2022	Media 2020-2022	DP 2019 X 2020-2022
Antidepresivo	N06A	34349	44056	48970	53300	48775,3	10201,0
Antiparkinsoniano	N04A	1252	2016	2032	2006	2018,0	541,6
Antiepiléptico	N03A	31554	41555	45024	48768	45115,7	9589,5
Antipsicótico	N05A	7469	10795	10623	12371	11263,0	2682,8
Antiinflamatorio	M01A	461	297	218	350	288,3	122,1
Ansiolítico	N05B	2650	3376	3269	4025	3556,7	641,1
Sedante	N05C	60	67	85	148	100,0	28,3

En verde: indicación de reducción del consumo en comparación con la pre-pandemia. DP 2019 X 2020-2022: Desviación estándar entre el período pre-pandemia (2019) y la media de los valores durante la pandemia.

Discusión

Los medicamentos sujetos a control especial disponibles en la UBS observados durante el período de 2019 hasta 2022 tuvieron, en general, un aumento relevante en el consumo. Se destaca que los resultados encontrados están en línea con lo encontrado en otros trabajos científicos realizados con datos y contextos diferentes^(2,3,5,6).

Específicamente, se observó un aumento en la cantidad de recetas y notificaciones de recetas de medicamentos previstos en la portaria n° 344/1998 dispensadas en la UBS, considerando que el servicio de dispensación de estos medicamentos comenzó en el año anterior a la pandemia. Este punto refleja la complejidad que puede estar asociada a los resultados encontrados, ya que pueden estar relacionados con la ampliación del acceso a los medicamentos en cuestión, pero también con las normas relacionadas con su dispensación durante la pandemia⁽¹⁰⁾.

En lo que respecta al acceso, un estudio derivado de la “*Pesquisa Nacional sobre o Acesso, Utilização e Promoção do Uso Racional de Medicamentos no Brasil*” (PNAUM)⁽¹⁴⁾ evidenció una baja proporción de obtención de psicotrópicos en el Sistema Único de Salud Brasileño (SUS), a pesar de su creciente aumento en términos de demanda, principalmente en el contexto de la Atención Primaria a la Salud (APS)⁽¹⁵⁾. Desde esta perspectiva, el aumento en el consumo se percibe como positivo en términos de acceso. Sin embargo, se requiere precaución en relación con la racionalidad del uso de estos medicamentos, lo que subraya la importancia del farmacéutico en términos de atención^(14,15).

En este escenario, también se debe considerar el aumento en la cantidad de medicamentos que pueden dispensarse a partir de la presentación de la receta o notificación de receta, facilitado por ajustes normativos durante la pandemia⁽¹⁰⁾. Estos ajustes permitieron un acceso a mayores cantidades de medicamentos en una menor frecuencia de visitas a los servicios de salud, lo que tiende a influir en el seguimiento del uso de estos medicamentos por parte del equipo multiprofesional.

Se observó que la mayoría de los medicamentos disponibles en la UBS aumentaron su consumo o al menos mantuvieron el consumo estable durante la pandemia. Solo el celecoxib presentó una reducción significativa en el consumo, lo cual puede justificarse por ser un medicamento antiinflamatorio sujeto a control especial debido a su potencial para causar efectos adversos. Por lo tanto, al no tener una indicación específica relacionada con la salud mental, no siguió la misma tendencia general de aumento de consumo de los otros medicamentos sujetos a control especial.

Este aumento también se evidenció en un estudio realizado con datos del Distrito Federal provenientes del “Sistema Nacional de Gerenciamento de Produtos Controlados” (SNGPC)⁽⁵⁾. Los antidepresivos también fueron los más dispensados durante la pandemia, sin embargo, para los medicamentos fluoxetina y amitriptilina, hubo una reducción, siendo divergente de los resultados encontrados en este estudio, que evidenció un aumento constante del consumo de estos ítems.

Es importante considerar que el SNGPC se utiliza como sistema de gestión de productos controlados en el contexto privado, y que en este escenario hay muchas otras opciones de antidepresivos, a diferencia del contexto de la APS del DF, que presentó, además de fluoxetina y amitriptilina, a lo largo del período analizado, clomipramina y nortriptilina como otras opciones antidepresivas.

El alto consumo de antidepresivos ya había sido evidenciado por la PNAUM⁽¹⁴⁾, lo que refleja una consolidación de la preocupante tendencia relacionada con la demanda de estos medicamentos. Además, algunos antidepresivos pueden ser recetados por especialistas médicos para otras condiciones clínicas, como dolor crónico, enfermedades osteoarticulares e insomnio⁽¹⁴⁾. Este abordaje también puede justificar el consumo elevado de antiepilépticos observado en el presente estudio, destacando la carbamazepina en forma líquida, ya que algunos estudios han evidenciado una reducción en el consumo de medicamentos sujetos a control especial para el tratamiento de enfermedades no directamente relacionadas con la COVID-19, considerando que la pandemia afectó negativamente el acceso a la salud en diversos puntos de atención^(5,17).

Los resultados relacionados con el valproato de sodio entre los antiepilépticos son notorios: hubo un aumento importante y constante en el consumo durante la pandemia. Es importante destacar que este medicamento puede ser una alternativa al litio, cuyo consumo también aumentó de manera relevante y se utiliza en el manejo del trastorno bipolar, la depresión bipolar y la manía⁽¹⁸⁾. Es relevante considerar específicamente que la resolución n° 357/2020⁽¹⁰⁾ aumentó la cantidad que se puede dispensar para el tratamiento de hasta seis meses de los medicamentos de la lista C1, como los antidepresivos, los antiepilépticos y los antipsicóticos mencionados.

Además de la mirada sobre los antidepresivos y los antiepilépticos, que mostraron un aumento importante en el consumo en comparación con la pre-pandemia, destaca el aumento en el consumo de benzodiazepinas como clonazepam y diazepam. Este consumo elevado ya había sido evidenciado por la PNAUM⁽¹⁴⁾, principalmente en personas mayores, para quienes el uso de estos medicamentos se considera inapropiado⁽¹⁹⁾. En este estudio, ambas benzodiazepinas orales aumentaron su consumo de manera importante durante la pandemia, lo cual fue diferente de lo encontrado por Saavedra et al., 2022, en un estudio realizado con base en el SNGPC, que encontró una reducción en el consumo de clonazepam⁽⁵⁾. La aproximación con respecto a los antidepresivos en términos de opciones terapéuticas también se aplica a las benzodiazepinas.

El aumento en el consumo de medicamentos sujetos a control especial en la UBS durante la pandemia también debe discutirse en términos de gestión, dada las limitaciones relacionadas con el método de programación utilizado, como la necesidad de datos de consumo confiables y el hecho de que no refleja necesariamente las prioridades de salud pública⁽¹¹⁾. Independientemente del contexto pandémico, este enfoque es importante, ya que los problemas en la definición de la cantidad de medicamentos a adquirir pueden influir negativamente en el acceso a medicamentos en el contexto público⁽¹¹⁾.

A pesar de la importancia de este estudio para comprender la realidad del consumo de medicamentos sujetos a control especial en una UBS del Distrito Federal durante la pandemia, después de aproximadamente un año de implementación de la dispensación de estos medicamentos, hay limitaciones en su ejecución. Destacan el uso de datos que pueden no reflejar la realidad del consumo de este tipo de medicamentos y la imposibilidad de estudiar la racionalidad del uso de los medicamentos y la trazabilidad de su uso. Sería viable obtener este tipo de información a mediano y largo plazo, lo que ayudaría a trazar un perfil epidemiológico de la región para atender mejor la demanda de la población de este tipo de medicamentos.

Conclusión

El consumo de la mayoría de los medicamentos sujetos a control especial dispensados en la UBS estudiada experimentó un aumento durante el período de la pandemia de COVID-19. Estos resultados pueden estar vinculados a diversos factores, como el incremento de los cuadros clínicos que justifican su prescripción, en línea con la literatura actual sobre el potencial impacto del aislamiento social y las medidas tomadas por las autoridades competentes para contener la propagación del virus SARS-COV 2. Otra posible causa del aumento en el consumo de medicamentos sujetos a control especial podría ser el crecimiento poblacional en las áreas cercanas a la UBS.

Es importante destacar el papel del equipo multiprofesional, incluido el farmacéutico, en términos de cuidado al paciente que utiliza medicamentos sujetos a control especial. Dado que se trató de una situación extraordinaria, los resultados presentados aquí pueden variar en los próximos años, especialmente considerando la multifactorialidad relacionada con el consumo de estos medicamentos en el contexto estudiado. Se necesitan más estudios para tener una comprensión más completa del impacto en la salud mental de la población durante el tiempo de aislamiento, así como del aumento en el uso de medicamentos controlados y sus causas.

Referencias

1. Joshi G, Borah P, Thakur S, Sharma P, Mayank, Poduri R. Exploring the COVID-19 vaccine candidates against SARS-CoV-2 and its variants: where do we stand and where do we go? Vol. 17, Hum Vaccin Immunother.; 2021. p. 4714–40. Doi: 10.1080/21645515.2021.1995283
2. World Health Organization (WHO). Mental health and COVID-19: early evidence of the pandemic's impact: scientific brief, 2 March 2022 [Internet]. 2022. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/352189>
3. Santomauro DF, Mantilla Herrera AM, Shadid J et al. Global prevalence and burden of depressive and anxiety disorders in 204 countries and territories in 2020 due to the COVID-19 pandemic. *The Lancet*. 2021;398(10312):1700–12. Doi: 10.1016/S0140-6736(21)02143-7
4. Campiolo EL, Kubo EKL, Ochikubo GT, Batista G. Impacto da pandemia do COVID19 no Serviço de Saúde: uma revisão de literatura. *InterAm J Med Health*. 2020; 3:1–5. Doi: 10.31005/iajmh.v3i0.140
5. Saavedra PAE, Galato D, Silva CMS, Silva ICR, Silva EV. Dispensing of psychotropic drugs in the Brazilian capital city before and during the COVID-19 pandemic (2018–2020). *Front Pharmacol*. 2022;13. Doi: 10.3389/fphar.2022.1028233
6. Penha IN da S, Santos ALM, Marinho ACH de F, Alves LA. O uso de medicamentos controlados durante a pandemia da Covid-19 observado em uma drogaria na região do sudoeste baiano. *RSD*. 2021;10(16):1–8. Doi: 10.33448/rsd-v12i13.44204
7. De Oliveira LM, de Menezes Filho ACP, Porfiro CA. Uso da *Passiflora incarnata* L. no tratamento alternativo do transtorno de ansiedade generalizada. *RSB* 2020;9(11):e2349119487. Doi: 10.33448/rsd-v9i11.9487
8. Cordioli AV. Transtornos de Ansiedade. In: Duncan BB, Schmidt MI, Giugliani ERJ. *Medicina ambulatorial: condutas de atenção primária baseadas em evidências*, 3a ed. Porto Alegre: Artmed; 2004. p. 863–84. Disponible en: <https://aps-repo.bvs.br/aps/quais-sao-os-sinais-e-sintomas-de-transtornos-de-humor-ansiedade-e-depressao-que-podem-ser-usados-em-uma-estrategia-de-rastreamento-populacional/>
9. BRASIL. Ministério da Saúde. Secretária de Vigilância Sanitária. Portaria nº 344, de 12 de maio de 1998. Aprova o Regulamento Técnico sobre substâncias e medicamentos sujeitos a controle especial. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 1998. Disponible en: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/svs/1998/prt02_05_1998_rep.html

10. BRASIL. Ministério da Saúde. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Resolução da Diretoria Colegiada nº 357, de 24 de março de 2020. Diário Oficial [da] República Federativa do Brasil, Poder Executivo, Brasília, DF, 2020. Disponível em: <https://www.in.gov.br/en/web/dou/-/resolucao-rdc-n-357-de-24-de-marco-de-2020-249501721>
11. Pereira RM. Planejamento, Programação e Aquisição: prever para prover. Em: Carvalho FD, Wannmacher L., organizadores. *Uso Racional de Medicamentos: fundamentação em condutas terapêuticas e nos macroprocessos da Assistência Farmacêutica* [Internet]. 1º ed Brasília: Organização Pan-Americana da Saúde/Organização Mundial da Saúde; 2016. Disponível em: chrome-extension://efaidnbnmnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.rets.epsjv.fiocruz.br/sites/default/files/arquivos/biblioteca/fasciculo_10.pdf
12. Secretaria de Saúde do Distrito Federal. *Relação de Medicamentos do Distrito Federal* [Internet]. 2022. 1–82 p. Disponível em: www.saude.df.gov.br/remede-df/.
13. Organização Mundial da Saúde. *ATC/DDD Index 2023* [Internet]. 2023. Disponível em: https://www.whocc.no/atc_ddd_index/
14. Rodrigues PS, Francisco PMSB, Fontanella AT, Borges RB, Costa KS. Uso e fontes de obtenção de psicotrópicos em adultos e idosos brasileiros. *Ciênc saúde coletiva*. 2020;25(11):4601–14. Doi: 10.1590/1413-812320202511.35962018
15. Rocha BS, Werlang MC. Psicofármacos na Estratégia Saúde da Família: perfil de utilização, acesso e estratégias para a promoção do uso racional. *Cien Saude Colet*. 2013;18(11):3291–300. Doi: 10.1590/S1413-812320130011100019
16. Agrello MTN, Tavares GGP, Ribas AJ. Uso indevido de benzodiazepínicos, tentativas e ideações suicidas: reflexões a partir da prática. *BJHP*. 2021;3(2). Doi: 0.29327/226760.3.2-3
17. Chisini LA, de Castilhos ED, Costa FDS, D’ávila OP. Impact of the covid-19 pandemic on prenatal, diabetes and medical appointments in the brazilian national health system. *Rev bras epidemiol*. 2021;24. Doi: 10.1590/1980-549720210013
18. BMJ Best Practice. *Transtorno bipolar em adultos* [Internet]. 2023. Disponível em: <https://soundcloud.com/bmjpodcasts/bipolar-disorder?>
19. Fick DM, Semla TP, Steinman M et al. American Geriatrics Society 2019 Updated AGS Beers Criteria® for Potentially Inappropriate Medication Use in Older Adults. *J Am Geriatr Soc*. 2019;67(4):674–94. Doi: 10.1111/jgs.15767

doi: 10.30827/ars.v65i2.29999

Artículos originales

SmartAnalysis: A sustainable digital-image colorimetry method for ethanol determination in alcohol-based hand sanitizer

SmartAnalysis: Un método sostenible de colorimetría de imagen digital para la determinación de etanol en desinfectante de manos a base de alcohol

Bruna Machado Escobar¹  000-0002-7011-8122

Marcelo Donadel Malesuik¹  000-0003-4982-4863

Juliano Smaniotto Barin²  0000-0002-8351-3287

Fabiana Ernestina Barcellos da Silva¹  000-0002-1185-0671

¹ Universidad Federal del Pampa, Programa de Posgrado en Ciencias Farmáceuticas, Uruguaiiana, Brasil.

² Universidad Federal de Santa Maria, Programa de Posgrado en Ciencia y Tecnología de Alimentos, Santa Maria, Brasil.

Correspondencia

Fabiana Ernestina Barcellos da Silva
fabianasilva@unipampa.edu.br

Recibido: 22.01.2024

Aceptado: 18.02.2024

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Los autores agradecen a la Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES, Brasil, Código de Financiamento 001) y al Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por el apoyo brindado a este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

Introducción: El consumo de desinfectantes de manos a base de alcohol ha aumentado significativamente después de la pandemia causada por el SARS-CoV-2. A pesar de la conclusión de la emergencia sanitaria declarada por la OMS en 2023, la costumbre de desinfectar las manos con geles sanitizantes a base de etanol ha sido adoptada a nivel mundial por la población. Dado que los métodos generales descritos en los compendios oficiales para la determinación del etanol, como la cromatografía de gases o la destilación, son laboriosos y no específicos para geles que contienen carbómero, este trabajo propone un método alternativo basado en la colorimetría de imágenes digitales.

Método: La imagen digital (proporcionada por la reacción etanol-fenolftaleína) fue capturada y transformada en una señal analítica basada en el sistema de colores Rojo-Verde-Azul. Las adquisiciones de imágenes se realizaron utilizando un smartphone Samsung Galaxy J6, y las señales se generaron mediante el programa gratuito Photometrix Pro[®]. El método fue validado de acuerdo con las directrices de la ICH y se aplicó en muestras comerciales. Además, el método propuesto fue evaluado por su impacto ambiental utilizando la herramienta Índice del Proceso Analítico Verde (GAPI). Se generaron pictogramas utilizando el programa gratuito ComplexGAPI[®].

Resultados: El canal verde mostró una respuesta lineal en las curvas de calibración para concentraciones de etanol que van desde el 5 hasta el 40 % (p/p) en medio ácido. El método demostró linealidad, precisión, exactitud y robustez.

Conclusiones: El método propuesto presentó como principales ventajas el uso de dispositivos de bajo costo y fáciles de manejar, así como un consumo reducido de reactivos, de acuerdo con los principios de la química analítica verde.

Palabras clave: smartphone; imagen digital; gel desinfectante; análisis.

Abstract

Introduction: The consumption of alcohol-based hand sanitizers has increased significantly after the pandemic caused by SARS-CoV-2. Despite the conclusion of the health emergency declared by the WHO in 2023, the habit of sanitizing hands with ethanol-based gel sanitizers has been globally adopted by the population. Since general methods described in official compendia for ethanol determination such as gas chromatography or distillation are laborious and not-specific to carbomer-containing gels, this work proposes an alternative method based on digital image colorimetry.

Method: The digital image (provided by ethanol-phenolphthalein reaction) was captured and transformed into an analytical signal based on the Red-Green-Blue system. The image acquisitions were performed using a Samsung Galaxy J6 smartphone, and the signals were generated using the Photometrix Pro[®] free program. The method was validated in accordance with ICH and applied in commercial samples. Additionally, the proposed method was evaluated for its environmental impact using the Green Analytical Process Index (GAPI) tool. Pictograms were generated using the ComplexGAPI[®] free program.

Results: Green channel exhibited a linear response in the calibration curves for ethanol concentrations ranging from 5 to 40 % (w/w) in acidic medium. The method showed linearity, precision, accuracy, and robustness.

Conclusions: The proposed method presented as main advantages the use of low-cost and easy-to-handle devices and reduced reagent consumption, in accordance with green analytical chemistry principles.

Keywords: smartphone; digital image; gel sanitizer; analysis.

Highlights

Methods describe in literature for ethanol determination in pharmaceutical products involve a set of complex and high-cost instrumentation, making it difficult to implement in laboratories that produce on a small scale. The proposed method enables the quantification of ethanol in hand sanitizer samples based on a simple colorimetric reaction. Image acquisition by a smartphone and the generation of the analytical signal using the RGB system allows the implementation of this technique at a low cost and in a sustainable manner.

Introduction

The use of commercial alcohol-based hand sanitizers (ABHS) had a significant growth among the population during the COVID-19 pandemic, becoming indispensable for care against the coronavirus, along with the use of face masks and distancing^(1,2). Despite the conclusion of the health emergency declared by the World Health Organization in 2023, the habit of sanitizing hands with alcohol-based hand sanitizers has been globally adopted by the population.

According to Brazilian Pharmacopoeia 6th ed. - National Formulary 2nd ed., hydroalcoholic antiseptic gels included water, ethanol, carbomer 980 and triethanolamine^(3,4). In addition, the ethanol content is required to be at least 70 % (w/w). Mass fractions below 70 % (w/w) do not guarantee effectiveness against microorganisms and can only be used for cleaning surfaces.

In general procedures described in the Brazilian Pharmacopoeia 6th ed. (2019), the alcoholmeter method is indicated for ethanol quantification in hydroalcoholic solutions. However, the same procedure cannot be applied to products containing carbomer as thickening agents. The other two general methods described in official compendia for ethanol determination (gas chromatography and distillation) are laborious and costly. Some authors have described alternative methods for the determination of ethanol in ABHS using near infrared spectroscopy^(5,6) or gas chromatography tandem mass spectrometry (GC-MS/MS)⁽⁷⁾. These techniques involve a set of complex and high-cost instrumentation, making it difficult to implement in laboratories that produce on a small scale or compounding pharmacies. In addition, high consumption of energy and toxic solvents are not in compliance with the principles of Green Analytical Chemistry (GAC)⁽⁸⁾.

In order to overcome these disadvantages, techniques such as digital image colorimetry (DIC) bring great advances to analytical procedures, as they involve reduced reagent consumption, minimal sample preparation and low cost. Furthermore, these techniques also show portability, accessibility in relation to data processing and reduction in time of analysis⁽⁹⁾. The image acquisition using a smartphone, referred to for the first time in this article as “SmartAnalysis,” combines concepts of colorimetry, digital imaging, miniaturized methods, and the principles of green analytical chemistry (Figure 1).

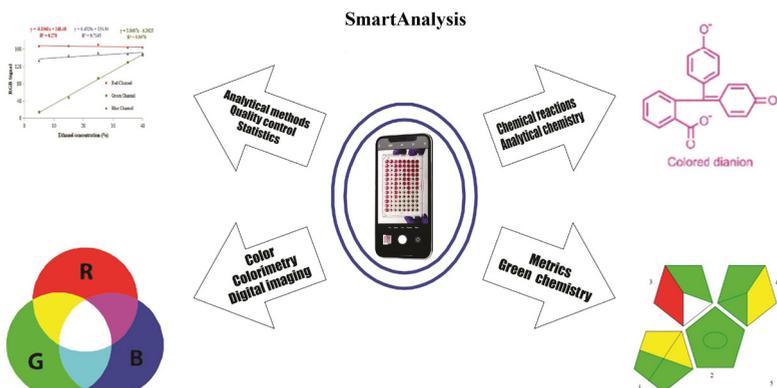


Figure 1. SmartAnalysis

Furthermore, freely available programs can be used in digital image acquisition for: (a) image processing (Photometrix Pro[®]), and (b) evaluating the conformity of the proposed method with the GAC principles^(10,11). DIC is based on digital image capture, decomposition in the Red-Green-Blue (RGB) system, and the determination of a linear correlation between the sample concentration and the RGB signal⁽¹²⁾. In the proposed study, the determination of ethanol using colorimetric methods such as DIC could be achieved through its reaction with phenolphthalein (PHP) in a basic medium, resulting in the production of a pink-colored product. PHP, when solubilized in polar protic solvents such as water, exists predominantly in the colored form (quinoid), while a loss of color occurs at dielectric constants lower than that of water, such as ethanol. Thus, in hydroalcoholic solutions, a quantitative relationship can be established based on the intensity of the dye's color, which decreases proportionally with the concentration of ethanol in the solution^(13,14).

Therefore, this work proposes the determination of ethanol in ABHS containing carbomer using DIC. The digital image from the sample added to the colorimetric reagent was captured by a smartphone camera and decoded in the RGB system using the Photometrix PRO[®] program. From the correlation between ethanol concentration and the green channel, the analytical method was optimized and validated according to International Council for Harmonization (ICH) guidelines⁽¹⁵⁾. To assess the agreement of the proposed method with the GAC principles, a pictogram was constructed using the ComplexGAPI tool^(10,11).

Methods

Samples, reagents and solutions

PHP (Synth, Brazil), glycine (Sigma-Aldrich, Brazil), sodium chloride (NaCl) (Vetec, Brazil), and sodium hydroxide (NaOH) (Vetec, Brazil) were employed for the preparation of the colorimetric reagent. Absolute grade ethanol p.a (Dinâmica, Brazil), HCl p.a. (Vetec, Brazil) and carbomer 980 (Dinâmica, Brazil) were used in the preparation of calibration curves. All reagents used were of analytical grade, and the solutions were prepared daily in the laboratory. PHP solution 0.1 % (w/v) in a glycine buffer medium was utilized as the colorimetric reagent. The glycine buffer (0.2 M, pH 11.5) was prepared by dissolving glycine and NaCl in distilled water⁽¹³⁾. The pH adjustment of the buffer was carried out using 1.0 M NaOH. Compounding samples containing carbomer 980 (0.5 %, w/w) and ethanol concentrations ranging from 30 % to 80 % (w/w) were prepared according to the instructions in the Brazilian Pharmacopoeia 6th edition (2019) - National Formulary (2012) and used after dilution (1:1) with deionized water^(3,4). These samples were referred to as ABHScompound and were employed in the development and validation of the proposed method. These samples were generously donated by Dermaroma[®] Compounding Pharmacy (Uruguaiana - RS, Brazil), and the reported content was considered the real value. Commercial ABHS containing a declared ethanol concentration of 70 % (w/w) were purchased from a local drugstore. These samples were denoted as ABHScommercial and were employed after dilution (1:1) with deionized water. For these samples, the content was considered as indicated on the product label, since there are no official methodologies available for ethanol quantification. Standard solutions containing 5 % to 40 % (w/w) of ethanol in: (a) 0.1 M HCl medium, (b) aqueous medium and (c) polymeric medium (carbomer 980, 0.5 %) were prepared daily and used in the development and validation of the proposed method.

Disposable for image capture

The colorimetric reactions for ethanol determinations were carried out in disposable polystyrene 24-well microplates (Nest Biotech, China). Digital images were captured using a homemade colorimetric box. The system comprised a dark chamber (25 × 20 × 20 cm) containing: (a) LED light (5V - 6500K) enclosed in a white paper box attached at the bottom; (b) an opening at the top for smartphone coupling; and (c) an ON/OFF switch. The intensity of the LED light was adjusted and maintained at a stable brightness of 12275 Lux inside the box during image capture. Micropipettes were used to dispense reagent/sample aliquots into each well. Digital images were captured using a digital camera on a Samsung

Galaxy J6 smartphone (13Mpx camera resolution) and processed using the Photometrix PRO^{®(16)}. All measurements were performed in triplicate. The inverse intensity I ($I = 255 - \text{signal}$) was applied to the RGB signals, which were inversely proportional to the increase in ethanol concentration.

DIC method optimization

According to prior research conducted by Filgueiras et al. (2022) and Marinho et al. (2019), PHP in an alkaline medium has the potential to be utilized for the quantification of ethanol in alcoholic beverage samples^(13,14). This is due to the direct correlation between the color change observed and the concentration of the analyte. Since ABHS has a similar matrix to the previously described sample, PHP was chosen as the colorimetric reagent in this study. Previous research was conducted to establish the analytical parameters for signal acquisition. These investigations assessed the test solutions in terms of visible color change (observed by the naked eye) and RGB signal. By analyzing the visual coloration and RGB signal, the optimal correlation between the volume of the standard solution and the volume of the colorimetric reagent was established. The parallelism between the analytical curves constructed in the polymeric and acidic media was investigated to assess the feasibility of utilizing an external curve (prepared in the acidic medium) for routine analyses. Both the analytical curves in polymeric medium and the blank gel samples were produced with carbomer 980 at a concentration of 0.5 % (w/w). Once the analytical conditions were determined, the method was validated based on the parameters defined by the International Council for Harmonization (ICH). The following criteria were evaluated: linearity, precision, accuracy, limit of detection (LOD), limit of quantification (LOQ) and robustness. Linearity was assessed by performing linear regression analysis utilizing the least-square regression method. Calibration curves were generated using hydroalcoholic solutions in a 0.1 M HCl medium (ethanol concentrations ranging from 5 to 40 %; w/w). The data was subjected to analysis of variance (ANOVA) using independent analytical curves. Data processing was carried out using Microsoft Excel[®] (Microsoft Corporation, USA). Sensitivity was evaluated by determining the limits of detection (LOD) and quantification (LOQ), which were derived from the calibration curves. The precision was evaluated by repeatability (intraday precision) and intermediate precision (inter-day precision) tests. The accuracy was evaluated by calculating the percent recovery (R %) of the analyte. The robustness was performed by making minor modifications to the optimized conditions. The altered conditions included the distance, final volume in the well, and colorimetric reagent: sample proportion.

Green Analytical Chemistry metric

The Green Analytical Procedure Index (GAPI) is a metric used to assess the environmental impact of analytical methodologies. It employs visual representation in the form of color-coded pictograms to indicate the environmental impact associated with each step of the procedure. This approach enables a comprehensive evaluation of environmental sustainability and facilitates the comparison of different analytical methods in terms of their environmentally friendly practices. To assess the adherence of the proposed method to the principles of GAC, pictograms were generated using the ComplexGAPI tool (free software available in: mostwiedzy.pl/complexgapi)^(10,11).

Results and Discussion

Ethanol-PHP reaction

PHP is extensively employed as a colorimetric reagent for acid-base reactions due to its pH-responsive color alteration. In an aqueous solution, PHP exists in three distinct structural forms. Within the pH range of 8.3 to 12, PHP assumes a quinoid form, resulting in a red-pink coloration. In polar protic solvents like water, the quinoid form prevails, whereas solvents with lower dielectric constants, such as ethanol, exhibit a diminished color intensity. Hence, by modifying of the water/ethanol ratio, a color variation directly correlated to the ethanol concentration can be achieved, which is attributed to the opening/closing of the lactone ring. To maintain the reaction equilibrium unaffected by acidic species, it is essential for the colorimetric reaction to occur in a buffered alkaline medium.

Development of the proposed analytical method

This work proposes a colorimetric method for quantifying ethanol in ABHS samples containing the carbomer 980 polymer as a thickening agent. Prior to this study, potential interference from the acidic nature of the polymer in the colorimetric reaction equilibrium was considered. Therefore, preliminary experiments were conducted to assess the concentration of the colorimetric reagent, buffering capacity, and sample volume within the well. Visual observation and RGB signal analysis were performed for different solutions.

Results revealed that hydroalcoholic solutions containing PHP 0.1 % exhibited a color scale ranging from purple to light pink, directly correlated with ethanol concentration. Polymeric and acidic hydroalcoholic solutions (500 μ L) containing PHP 0.1 % (200 μ L) displayed a similar color scale, ranging from purple to light pink, with a linear correlation between ethanol concentration and the green channel. The green channel was selected for further studies due to its higher sensitivity and linearity compared to the other RGB channels (as shown in figure 2).

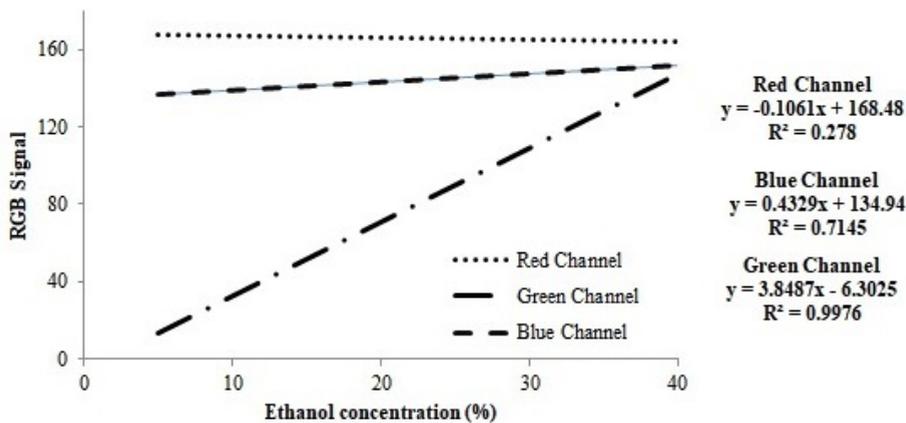


Figure 2. RGB calibration curves

The pH of each colorimetric reaction was monitored to confirm that changes in color were due to the reaction with ethanol. A reaction time of 5 minutes was established, as the analytical signal remained constant after this duration.

The method was considered selective since there was no variation in the green (G) signal for blank gel samples. Analytical curves in acidic ($y=3.8487x-6.3025$; $r^2=0.998$) and polymeric ($y=3.8735x-5.4917$; $r^2=0.997$) media were constructed to evaluate matrix interference. The slope ratios for calibration curves were found to be between 0.91 and 1.2, indicating parallelism of the external (acidic medium) and matrix (polymeric medium) curves. This characteristic allows for the construction of calibration curves in an acidic medium during routine analyses, simplifying the process and reducing costs. The analytical conditions for DIC method are shown in Table 1.

Table 1. Analytical conditions

Analytical Conditions	Value
Reaction time (min)	5
Distance (cm)	10
Sample volume in the -well microplate (μL)	650
PHP 1% solution in the -well microplate (μL)	200
Working solution (% ethanol, w/w)	35

Figures of merit

The proposed method exhibited a linear response for ethanol concentrations ranging from 5 to 40 % (w/w) in acidic medium (HCl 0.1M). Solutions containing ethanol above 40 % did not exhibit a linear relationship with the observed analytical signal for the G channel under the tested conditions. This linear range (with an upper limit at 40 %) required prior sample dilution (1:1), resulting in a theoretical sample concentration of 35 % (ethanol, w/w). Analytical curves obtained from the G channel showed correlation coefficients close to 1. According to the ANOVA test, the data showed significant linear regression and satisfies linearity condition.

Precision was evaluated by repeatability (intraday precision) and intermediate precision (inter-day precision). For the repeatability assay, six replicates of ABHScompound70 sample were evaluated on the same day and by the same analyst, and the relative standard deviation (RSD) of the measurements was evaluated. The intermediate precision test was performed on different days and by different analysts. The intra- and inter-day precision was considered adequate for RSD less than 2 %. As shown in table 2, the RSD values were considered satisfactory, both for the repeatability and intermediate precision tests. Therefore, a good agreement between the two assays performed independently was obtained despite the use of different analysts and day of analysis.

Table 2. Repeatability and intermediate precision assays

	% Ethanol (w/w)	RSD (%)
Day 1 (n=6)	35.32 \pm 0.41	1.15
Day 2 (n=6)	34.98 \pm 0.44	1.25
Day 3 (n=6)	34.93 \pm 0.35	0.99
Total (n=18)	35.08 \pm 0.41	1.18

The accuracy was evaluated by calculating the percent recovery (R %) of the analyte. The proposed method establishes that a volume of 650 μL of the diluted sample should be added to the well. Thus, the recovery test was conducted by adding increasing volumes of ethanol standard solution (35 %, w/w) into the wells of the microplate containing decreasing volumes of ABHS sample solution 35 % (ethanol, w/w), totaling 650 μL . The volumes added to each well are described in Table 3. After this procedure, 200 μL of PHP was added, and the analyte concentration was determined.

Table 3. Recovery test for the proposed method

	ABHS sample sol. 70 % (µL)	Ethanol standard sol. 70 % (µL)	Theoretical concentration (% Ethanol)	Found concentration (% Ethanol)	Recovery (%)
-well microplate 1	650	-	70.0	71.1	-
-well microplate 2	600	50	71.0	71.3	100.42
-well microplate 3	500	150	70.8	72.3	102.11
-well microplate 4	325	325	70.5	71.6	101.53
-well microplate 5	150	500	70.3	72.0	102.41

The proposed method was considered accurate as the recovery percentage was ranged between 100.4-102.4 %. This range is in accordance with that provided for colorimetric assays using digital images⁽¹²⁻¹⁴⁾.

The limits of detection and quantification were determined as LOD = 2.58 % (w/w) and LOQ = 8.60 % (w/w), respectively. These values showed the ability of the method to quantify samples containing ethanol concentrations lower than declared on the label.

The robustness test was carried out by means of small modifications in the optimized conditions. As shown in Table 4, the method was considered robust since the adopted variations were shown to have any effect on the reliability of the method.

Table 4. Robustness test

Condition	Modification	Ethanol (%)
Distance (cm)	9.2	71.41
	10.8	71.76
Final Volume (µL)	800	70.89
	900	71.24
Phenolphthalein:sample (µL: µL)	190:660	71.41
	210:640	71.59
Analytical condition*		71.24
	Mean ± SD	71.36±0.28
	RSD (%)	0.393

* As shown in Table 1

The proposed method was applied to ethanol determination in samples from drugstores (ABHScommercial) and compounding pharmacies (ABHScompound), and relative error was calculated for each sample as shown in the Table 5. Since there are no official methods for ethanol quantification in ABHScommercial, it was considered the label-declared content.

Table 5. Ethanol quantification in commercial samples

Samples	Label claim (% Ethanol)	DIC (% Ethanol)	DIC (%)	Relative error
ABHScompound1	32.8	30.3	92.4	-7.60
ABHScompound2	46.9	49.9	106.4	6.40
ABHScompound3	56.2	58.6	104.3	4.30
ABHScompound4	72.2	72.7	100.7	0.74
ABHScompound5	75.0	74.7	99.6	-0.36
ABHScommercial1	70.0	70.65	100.9	0.92
ABHScommercial2	70.0	71.33	101.9	1.90
ABHScommercial3	70.0	73.46	104.9	4.94
ABHScommercial4	70.0	70.64	100.9	0.91
ABHScommercial5	70.0	73.15	104.5	4.50
ABHScommercial6	70.0	71.68	102.4	2.40
ABHScommercial7	70.0	71.14	101.6	1.63
ABHScommercial8	70.0	71.07	101.5	1.52

Several analytical methods for ethanol quantification in ABHS using GC have been recently published in the literature, especially after the massive use of this type of sample during the pandemic ⁽¹⁸⁻²²⁾. The results indicated a high number of samples not conforming to the standards established by official codes, reinforcing the need for regulation of samples produced on a large scale. Additionally, the presence of impurities such as methanol should be monitored, and sensitive analytical methods based on gas chromatography are most suitable for this purpose. However, gas chromatography is costly, which makes its use as a quality control tool in compounding pharmacies unfeasible. Thus, the proposed analytical method, although not yet recognized in official codes, could be used as an alternative, provided that impurities of toxicological interest are monitored in the ethanol raw material. Furthermore, the proposed method is in accordance with the 12 principles of GAC, with a lower environmental impact compared to methods involving gas chromatography, as it is miniaturized, does not involve sample preparation, and does not require specific instrumentation.

Greenness evaluation of proposed method

One of the tools currently used to assess the environmental impact of an analytical method and its alignment with the 12 principles of green analytical chemistry is the GAPI. This tool allows for the evaluation, through a pictogram, of the environmental impact caused by an analytical methodology. The pictograms generated by GAPI consist of five pentagrams covering 15 processes in an analytical method, as shown in Table 6. For each pentagram, a green, yellow, or red color can be assigned, indicating the degree of environmental impact that each step of the analytical method presents, enabling a better visualization of areas that need to be revised and improved in terms of their environmental effect. The GAPI figure generated from the conditions established for the proposed method is shown in Figure 3.

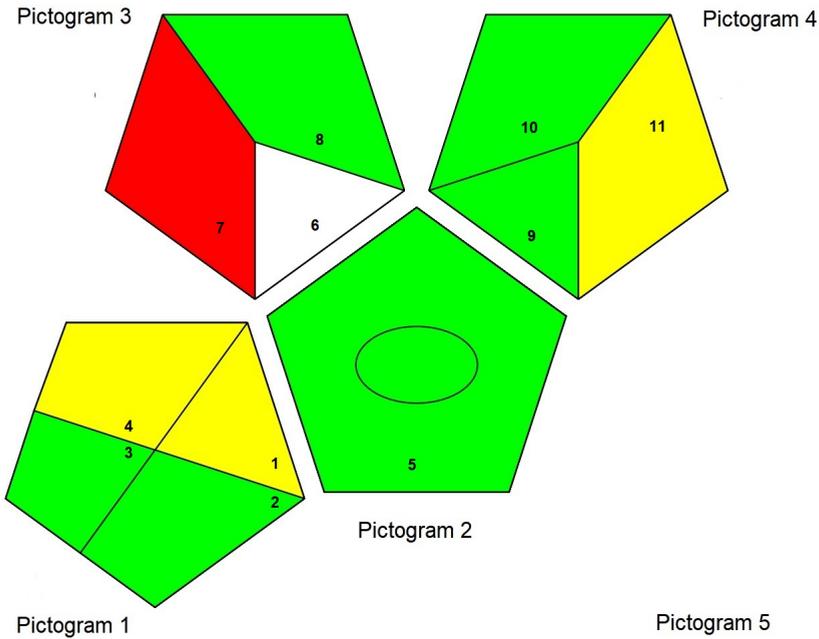


Figure 3. GAPI – DIC method

According to Vazquez et al (2022), colorimetric methods using digital images do not require specific analytical instruments⁽⁷⁾. For this reason, pictogram 5 is not drawn in the GAPI figure (Figure 3). The parameters used in pictograms construction are shown in Table 6. The method showed agreement with GAC principles, except for the use of non-green diluents (Process 7 – pictogram 3). However, this impact was limited since the diluents were used in volumes smaller than 10 mL (Process 9 – pictogram 4).

Table 6. Agreement with GAP principles

	Pictogram	Process	Result	Color assigned
Sample preparation	1	Collection	Online or at line	Yellow
		Preservation	None	Green
		Transport	None	Green
		Storage	Under normal conditions	Yellow
	2	Type of method	No sample preparation	Green
	3	Scale of extraction	n.a.	-
		Solvents/reagents used	Non-green solvents/reagents	Red
Additional treatments		None	Green	

	Pictogram	Process	Result	Color assigned
Reagents and solvents	4	Amount	<10 mL (<10g)	Green
		Health hazard	Slightly toxic; slight irritant; NFPA health hazard score 0 or 1. No special hazard.	Green
		Safety hazard	Highest NFPA flammability or instability score = 2 or 3, or a special hazard is used.	Yellow
Instrumentation	5	Energy	n.a.	Colorimetric methods using digital images do not require specific analytical instruments, thus pictogram 5 is not drawn in the GAPI figure.
		Occupational hazard	n.a.	
		Waste	n.a.	
		Waste treatment	n.a.	
Method Type	Presence (quantitative method) or absence (qualitative method) of the circle into pictogram 2	-	Quantitative	Circle into Pictogram 2

Conclusion

In this work, a DIC method was developed for the quantification of ethanol in ABHS using PHP as the colorimetric reagent. The method was validated in accordance with ICH guidelines and can be explored in routine analysis. The proposed method offers several key advantages, including the utilization of cost-effective and easily manageable devices, as well as reduced reagent consumption, aligning with the principles of green analytical chemistry.

Although the use of digital images is not considered a mode of acquiring analytical signal in official codes, the use of the methodology proposed in this work may be useful for quantifying the content of samples in compounding pharmacies. Furthermore, it drives innovation and eco-friendly solutions in the pharmaceutical analysis, fostering a more sustainable future for the healthcare and the environment.

References

- Berardi A, Cenci-Goga B, Grisoldi L, Cossignani L, Perinelli DR. Analysis of Commercial Hand Sanitizers amid CoViD-19: Are We Getting the Products that We Need? *AAPS PharmSciTech*. 2020;21(7):286. Doi: 10.1208/s12249-020-01818-6.
- Berardi A, Perinelli DR, Merchant HA, Bisharat L, Basheti IA, Bonacucina G, et al. Hand sanitizers amid CoViD-19: A critical review of alcohol-based products on the market and formulation approaches to respond to increasing demand. *Int J Pharm*. 2020;584:119431. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2020.119431.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). National Formulary 2 ed. Brazil, 2012.
- ANVISA. Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). Brazilian Pharmacopoeia 6 ed. Brazil, 2019.
- Fonseca Jr. F, Brito L, Pimentel MF, Leal L. Determination of Ethanol in Gel Hand Sanitizers Using Mid and Near Infrared Spectroscopy. *J Braz Chem Soc*. 2020;31(9):1759-1763. Doi:10.21577/0103-5053.20200115.

- 6.** Pasquini C, Hespanhol MC, Cruz KAML, Pereira AF. Monitoring the quality of ethanol-based hand sanitizers by low-cost near-infrared spectroscopy. *Microchemical Journal*. 2020;159:105421. Doi: 10.1016/j.microc.2020.105421.
- 7.** Vazquez L, Celeiro M, Castiñeira-Landeira A, Dagnac T, Llompart M. Development of a solid phase microextraction gas chromatography tandem mass spectrometry methodology for the analysis of sixty personal care products in hydroalcoholic gels - hand sanitizers - in the context of COVID-19 pandemic. *Anal Chim Acta*. 2022;1203:339650. Doi: 10.1016/j.aca.2022.339650.
- 8.** Gałuszka A, Migaszewski Z, Namieśnik J. The 12 principles of green analytical chemistry and the SIGNIFICANCE mnemonic of green analytical practices. *TrAC Trends in Analytical Chemistry*. 2013;50:78–84. Doi: 10.1016/j.trac.2013.04.010
- 9.** Fan Y, Li J, Guo Y, Xie L, Zhang G. Digital image colorimetry on smartphone for chemical analysis: A review. *Measurement*. 2021;171:108829. Doi: 10.1016/j.measurement.2020.108829.
- 10.** Płotka-Wasyłka J. A new tool for the evaluation of the analytical procedure: Green Analytical Procedure Index. *Talanta*. 2018;181:204–9. Doi: 10.1016/j.talanta.2018.01.013.
- 11.** Płotka-Wasyłka J, Wojnowski W. Complementary green analytical procedure index (ComplexGAPI) and software. *Green Chemistry*. 2021;23(21):8657–65. Doi: 10.1039/D1GC02318G.
- 12.** Ruttanakorn K, Phadungcharoen N, Laiwattanapaisal W, Chinsriwongkul A, Rojanarata T. Smartphone-based technique for the determination of a titration equivalence point from an RGB linear-segment curve with an example application to miniaturized titration of sodium chloride injections. *Talanta* 2021; 233:122602. Doi: 10.1016/j.talanta.2021.122602.
- 13.** Marinho OR, Lima MJA, Rocha FRP, Reis BF, Kamogawa MY. A greener, fast, and cost-effective smartphone-based digital image procedure for quantification of ethanol in distilled beverages. *Microchemical Journal* 2019; 147:437–43. Doi: 10.1016/j.microc.2019.03.054.
- 14.** Filgueiras MF, de Oliveira Lima B, Borges EM. A high-throughput, cheap, and green method for determination of ethanol in cachaça and vodka using 96-well-plate images. *Talanta* 2022; 241:123229. Doi: 10.1016/j.talanta.2022.123229.
- 15.** ICH. International Council on Harmonisation of Technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use. Validation of analytical procedures Q2(R2). ICH Steering Committee. Switzerland, 2022.
- 16.** Böck FC, Helfer GA, Costa A Ben, Dessuy MB, Ferrão MF. PhotoMetrix and colorimetric image analysis using smartphones. *J Chemom*. 2020;34(12). Doi: 10.1002/cem.3251
- 17.** Fernandes GM, Silva WR, Barreto DN, Lamarca RS, Gomes PCFL, Petrucci JFS, Batista AD. Novel approaches to colorimetric measurements in analytical chemistry—A review. *Anal Chim Acta* 2020;1135:187–203. Doi: 10.1016/j.aca.2020.07.030.
- 18.** Costa BRBD, Haddad LPE, Caleffo Piva Bigão VL, Martinis BS. Quantifying Ethanol in Ethanol-Based Hand Sanitizers by Headspace Gas Chromatography with Flame Ionization Detector (HS-GC/FID). *J AOAC Int*. 2022;105(1):11–18. Doi: 10.1093/jaoacint/qsab121.
- 19.** Majorani C, Leoni C, Micheli L, Cancelliere R, Famele M, Lavallo R, Ferranti C, Palleschi L, Fava L, Draisci R, D’lilio S. Monitoring of alcohol-based hand rubs in SARS-CoV-2 prevention by HS-GC/MS and electrochemical biosensor: A survey of commercial samples. *J Pharm Biomed Anal*. 2022;214:114694. Doi: 10.1016/j.jpba.2022.114694.
- 20.** Tse TJ, Nelson FB, Reaney MJT. Analyses of Commercially Available Alcohol-Based Hand Rubs Formulated with Compliant and Non-Compliant Ethanol. *Int J Environ Res Public Health* 2021;18(7):3766. Doi: 10.3390/ijerph18073766.
- 21.** Gloekler LE, de Gandiaga EJ, Binczewski NR, Steimel KG, Massarsky A, Kozal J, Vincent M, Zisook R, LaGuardia MJ, Dotson S, Gaffney S. Evaluation of the Safety and Efficacy of Hand Sanitizer Prod-

ucts Marketed to Children Available during the COVID-19 Pandemic. *Int J Environ Res Public Health* 2022;19(21):14424. Doi: 10.3390/ijerph192114424.

22. Nisbar ND, Jamal Khair SK, Bujang NB, Mohd Yusop AY. Determination of ethanol, isopropyl alcohol and methanol in alcohol-based hand sanitiser to ensure product quality, safety and efficacy. *Sci Rep.* 2023;13(1):9478. Doi: 10.1038/s41598-023-36283-1.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i2.30206

Originales breves

Validez y fiabilidad del cuestionario ARMS-e en pacientes con Diabetes mellitus tipo 2

Validity and reliability of the ARMS-e questionnaire in patients with type 2 Diabetes mellitus

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

Elisabet Esquivel-Prados¹  0000-0002-0756-7195

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

Correspondencia

Elisabet Esquivel-Prados
esqui@correo.ugr.es

Recibido: 23.02.2023

Aceptado: 03.03.2023

Publicado: 20.03.2024

Agradecimientos

Los autores agradecen a las farmacias comunitarias y a los pacientes participantes su colaboración y dedicación al presente estudio.

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Otras declaraciones

Estos resultados forman parte de la tesis doctoral de Elisabet Esquivel-Prados para obtener el título de Doctorado en Farmacia por la Universidad de Granada.

Resumen

Introducción: El cuestionario “Adherence to Refills and Medications Scale” (ARMS) se diseñó para medir adherencia al tratamiento. Fue traducido y adaptado al español, pero no se han evaluado sus propiedades psicométricas. El objetivo fue evaluar dichas propiedades en una población con diabetes mellitus tipo 2.

Método: El estudio se llevó a cabo en farmacias comunitarias de Granada (España) mediante entrevista. Se realizó un análisis factorial de componentes principales (AFCP) con rotación Varimax (validez de constructo), un análisis de concordancia (validez de criterio concurrente y fiabilidad por estabilidad temporal) y alfa de Cronbach y correlación ítem-total (fiabilidad por homogeneidad).

Resultados: 107 pacientes entraron en el estudio. El 54,2 % (58) fueron hombres y la edad media fue 70,5 años (D.E.: 9,7). El AFCP extrajo 4 factores que explicaron el 57,49 % de la varianza total. El alfa de Cronbach= 0,428 y el test-retest $\kappa= 0,627$ ($p > 0,001$).

Conclusiones: El ARMS-e no puede ser considerado una herramienta útil para medir la adherencia al tratamiento antidiabético oral en esta muestra.

Palabras clave: Diabetes Mellitus Tipo 2; Hipoglucemiantes; Adherencia a la Medicación; Encuestas y cuestionarios; Reproducibilidad de los resultados; Estudios de Validación.

Abstract

Introduction: The Adherence to Refills and Medications Scale questionnaire (ARMS) was designed to measure adherence to treatment. It was translated and adapted into Spanish, but its psychometric properties have not been evaluated. The aim was to evaluate these properties in a population with type 2 diabetes mellitus.

Method: The study was carried out in community pharmacies in Granada (Spain) by interview. A principal component factor analysis (PCA) with Varimax rotation (construct validity), a concordance analysis (concurrent criterion validity and reliability by temporal stability) and Cronbach's alpha and item-total correlation (reliability by homogeneity) were performed.

Results: 107 patients entered the study. 54.2 % (58) were male and the mean age was 70.5 (SD: 9.7). The PCA extracted 4 factors that explained 57.49 % of the total variance. Cronbach's alpha= 0.428, and in the test-retest $\kappa= 0.627$ ($p > 0.001$).

Conclusions: The ARMS-e cannot be considered a useful tool to measure adherence to oral antidiabetic treatment in this sample.

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

Puntos clave

Recientemente se ha trabajado mucho en la medida de la adherencia al tratamiento de los pacientes con diabetes mellitus tipo 2. Para ello, muchos cuestionarios han sido validados. El ARMS es uno de ellos, sin embargo, sólo se ha llevado a cabo la traducción y adaptación transcultural en España.

Se ha realizado un estudio de las propiedades psicométricas del cuestionario ARMS-e para comprobar su utilidad en la medida de la adherencia al tratamiento antidiabético oral en pacientes con diabetes mellitus tipo 2.

Los resultados de validez y fiabilidad obtenidos no avalan la utilización de este cuestionario en la práctica clínica.

Introducción

Uno de los cuestionarios diseñados para medir adherencia al tratamiento fue el “Adherence to Refills and Medications Scale” (ARMS)⁽¹⁾. Posteriormente fue adaptado para pacientes con diabetes mellitus tipo 2 (DM2) (ARMS-D)⁽²⁾. González-Bueno, et al. realizaron la traducción y adaptación transcultural al español (ARMS-e)⁽³⁾, pero no evaluaron sus propiedades psicométricas. El objetivo de este estudio fue evaluar dichas propiedades en una población con DM2 de Granada (España).

Métodos

El estudio se llevó a cabo en farmacias comunitarias de Granada (España) elegidas por conveniencia entre septiembre de 2021 y septiembre 2022. Los criterios de inclusión fueron: 1) tener > 30 años; 2) comunicarse en español; 3) tener prescrito al menos un antidiabético oral (ADO) desde 6 meses anteriores al inicio del estudio; 4) tener prescripciones electrónicas en el Sistema Andaluz de Salud (SAS). Se excluyeron aquellos pacientes con daños de salud severos o daños cognitivos que no pudieran llevar a cabo la entrevista, pacientes que tuvieran prescritos antidiabéticos inyectables, tratamiento con insulina y pacientes que emplearan sistemas personalizados de dosificación (SPD).

Se realizó una entrevista cara a cara con el paciente por un único farmacéutico para evitar la variabilidad inter-observador. Además, se administró el cuestionario ARMS-e y se obtuvieron los registros de dispensación electrónica de los ADO (se consideró que un paciente era adherente a su tratamiento ADO si retiraba al menos el 80 % de cada uno de los medicamentos que tuviera prescrito para la DM2). Pasado un mes de la entrevista, se seleccionó aleatoriamente parte de la muestra para realizar una segunda entrevista con el propósito de estudiar la estabilidad temporal del cuestionario.

El cuestionario ARMS-e es un cuestionario formado por 12 ítems que se responden con “Nunca”, “Algunas veces”, “Casi siempre” y “Siempre”. Cada ítem puede obtener una puntuación de 1 a 4 puntos y el total de la escala varía entre 12 y 48. Cuanto menor era la puntuación total, mayor adherencia al tratamiento ADO tuvo el paciente.

También se estudió el control de la DM2. Se consideró que la DM2 estaba controlada si el valor de HbA1c estaba dentro de los rangos adecuados. La HbA1c del paciente se midió empleando el dispositivo A1cNow+^{®(4)}. El objetivo de control glucémico se estableció según la “Guía de Diabetes tipo 2 para clínicos: Recomendaciones de la redGDPS”⁽⁵⁾.

Análisis de datos

Se realizó un análisis descriptivo de la muestra. Para las variables cuantitativas se estudió la tendencia central (media) y dispersión (desviación estándar) y para las variables cualitativas se realizó un análisis de frecuencias. La fiabilidad se estudió mediante el análisis de la consistencia interna (alfa de Cronbach y correlación ítem-total) y de la estabilidad temporal (Test-retest) (coeficiente kappa).

Para la evaluación de la validez de constructo se llevó a cabo un análisis factorial de componentes principales (AFCP) con rotación Varimax. Se extrajeron los factores con autovalores mayores que 1.

Se utilizó el test de esfericidad de Bartlett para garantizar que este método era adecuado y el test de Kaiser-Meyer-Olkin (KMO) para comprobar que el tamaño de muestra era suficiente.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Universitario Virgen de las Nieves (Granada, España).

Resultados

Un total de 107 pacientes entraron en el estudio. El 54,2 % (58) fueron hombres y la edad media fue 70,5 (D.E.: 9,7). El 44,9 % (48) tenía sobrepeso y el 29,9 % (32) obesidad grado I. La media de años con diagnóstico de DM2 fue 10,1 (DE: 7,0) años. El 79,4 % (85) tenía la DM2 controlada con una media de HbA1c de 6,5 (D.E.: 0,6) (Tabla 1).

Tabla 1. Caracterización de la muestra de estudio.

	Total (N= 107)	T2DM		p-Valor
		Control 85 (79,4 %)	No Control 22 (20,6 %)	
HbA1c (%); media (DE)	6,8 (1,0)	6,5 (0,6)	8,1(1,4)	0,000
Edad; media (DE)	70,5(9,7)	72,5(9,4)	64,6 (8,7)	0,001
Sexo; n (%)				
Hombre	58 (54,2)	43 (50,6)	15 (68,2)	0,140
Mujer	49 (45,8)	42 (49,4)	7 (31,8)	
Obesidad; n (%)				0,009
Normopeso	20 (18,7)	15 (17,6)	5 (22,7)	
Sobrepeso	48 (44,9)	41 (48,2)	7 (31,8)	
Obesidad tipo I	32 (29,9)	27 (31,8)	5 (22,7)	
Obesidad tipo II	6 (5,6)	2 (2,4)	4 (18,2)	
Obesidad tipo III	1 (0,9)	0	1(4,5)	
Obesidad abdominal; n (%)				0,271
No	5 (4,7)	3 (3,5)	2 (9,1)	
Sí	102 (95,3)	82 (96,5)	20 (90,9)	
Nivel de Estudios; n (%)				0,060
Ninguno	18 (16,8)	17 (20)	1 (4,5)	
Básicos	53 (49,5)	44 (51,8)	9 (40,9)	
Bachillerato/FP	27 (25,2)	17 (20,9)	10 (45,5)	
Universitarios	9(8,4)	7 (7,8)	2 (9,3)	
Hábito tabáquico; n (%)				0,088
No Fumador	94 (87,9)	77 (96,6)	17 (77,1)	
Fumador	13 (12,1)	8(9,4)	5 (22,7)	
Antecedentes familiares; n(%)				0,682
No	43 (40,2)	35 (41,2)	8 (36,4)	
Sí	64 (59,8)	50 (58,8)	14 (63,6)	
Años con DM2; media (DE)	10,1 (7,0)	10,2 (7,3)	9,6 (5,7)	0,678

DE: Desviación estándar.

Las preguntas del cuestionario, la frecuencia de respuesta y la correlación ítem-total se muestran en la Tabla 2.

Tabla 2. Preguntas del ARMS-e, frecuencias de endose y correlación ítem-total.

	n (%)				Correlación ítem-total
	N	AV	CS	S	
1. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas?	69 (64,5)	38 (35,5)	-	-	0,428
2. ¿Con qué frecuencia decide no tomar sus medicinas?	96 (89,7)	11(10,3)	-	-	0,199
3. ¿Con qué frecuencia olvida recoger de la farmacia las medicinas que le han recetado?	103 (96,3)	4 (3,7)	-	-	0,415
4. ¿Con qué frecuencia se queda sin medicinas?	102 (95,3)	5 (4,7)	-	-	0,415
5. ¿Con qué frecuencia se salta una dosis de su medicación antes de ir al médico?	96 (89,7)	9 (8,2)	-	2 (1,9)	0,398
6. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mejor?	104 (97,2)	2 (1,9)	1 (0,9)	-	0,447
7. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas cuando se encuentra mal?	105 (98,1)	2 (1,9)	-	-	0,425
8. ¿Con qué frecuencia deja de tomar sus medicinas por descuido?	82 (76,6)	25 (23,4)	-	-	0,358
9. ¿Con qué frecuencia cambia la dosis de su medicación y la adapta a sus necesidades (por ejemplo, cuando se toma más o menos pastillas de las que debería)?	100 (93,5)	7 (6,5)	-	-	0,431
10. ¿Con qué frecuencia olvida tomar sus medicinas cuando debe tomarlas más de una vez al día?	100 (93,5)	7 (6,5)	-	-	0,399
11. ¿Con qué frecuencia retrasa ir a recoger sus medicinas de la farmacia porque cuestan demasiado dinero?	107 (100,0)	-	-	-	0,431
12. ¿Con qué frecuencia planifica recoger de la farmacia sus medicinas antes de que se le acaben?	13 (12,1)	10 (9,6)	24 (24,4)	60 (56,1)	0,447

N: Nunca; AV: Algunas veces; CS: Casi siempre; S: Siempre.

El AFCP extrajo 4 factores: factor 1 (olvidarse de tomar la medicación) con los ítems 1, 5, 8 y 10; factor 2 (no tener medicación) con los ítems 3 y 4; factor 3 (falta de adherencia voluntaria) con los ítems 2 y 7; y factor 4 (autocuidado del paciente) con los ítems 6 y 9. La varianza total explicada (VTE) fue del 57,49 %. La validez de criterio concurrente no fue estadísticamente significativa ($\kappa = -0,009$; $p = 0,860$). Desde el punto de vista de fiabilidad, el alfa de Cronbach del total de la escala fue de 0,428 y el coeficiente kappa fue de 0,627 ($p > 0,001$).

Discusión

El cuestionario ARMS fue validado en varios países con unos resultados aceptables^(1,6,7,8), sin embargo, en la muestra que se estudió en Granada (España) las propiedades psicométricas no avalan la utilización de este cuestionario. En el cuestionario original⁽⁴⁾ aparece un factor que hace referencia a la recogida de la medicación de la farmacia. En otros países distintos de España, este factor es importante debido a que el paciente podría verse obligado por varias causas, entre ellas las económicas, a no retirar o a posponer la retirada de la medicación. En nuestra muestra esto no es aplicable debido a que la mayoría de los pacientes son jubilados (media de edad= 70,5 años), llevan conviviendo muchos años con la DM2, y por un lado, no suelen tener problemas de tiempo para ir a la farmacia, y por otro lado, el

sistema sanitario español cubre una gran proporción de los gastos de medicación. Esto explica la baja frecuencia de respuesta que hubo en las categorías “casi siempre” y “siempre” de las preguntas 3, 4 y 11. El otro factor del cuestionario original hace referencia a la administración de la medicación. En este caso también la distribución de las respuestas fue mayoritaria en “Nunca” y “algunas veces”. Según los criterios de endose clásicos todas las categorías de respuesta deberían estar entre el 20 y el 80%^(9,10,11). No es este caso y, por tanto, se debe poner en tela de juicio la utilidad de esta escala tipo Likert.

Las bajas frecuencias de endose pudieron influir en la validez y la fiabilidad del cuestionario. El AFCP no agrupó las preguntas de la misma forma que en el cuestionario original. Respecto del factor relacionado con la recogida de medicación, sí que se agruparon las mismas preguntas (a excepción de la pregunta 11 que fue eliminada del AFCP por no tener variabilidad), sin embargo, en el factor relacionado con la administración de la medicación esto no solo no ocurrió, sino que fue dividido en tres factores más. Aunque podría ser debido a como se distribuyen las respuestas en la escala, el tamaño de muestra fue muy pequeño (KMO= 0,514)⁽¹²⁾. Quizás con una muestra más grande y con una población más heterogénea respecto a la edad, este cuestionario tenga mejores resultados y aumente la VTE (57,49 %). La validez de criterio concurrente con el registro de retirada de medicamentos no fue estadísticamente significativa. Esto se debió a que el ARMS clasifica a los pacientes en “No adherentes” cuando tienen una puntuación > 12. Esto implica que todos los pacientes deben tener un punto en todas las respuestas. Por lo tanto, hace una clasificación demasiado drástica. Parece poco creíble que un paciente que responda “Algunas veces” a una única pregunta del cuestionario no sea adherente. Por esta razón el punto de corte para determinar la falta de adherencia en el ARMS debería ser revisado.

Respecto de la fiabilidad, la consistencia interna ($\alpha = 0,428$) está muy por debajo de estándares aceptados ($\alpha \geq 0,7$)⁽⁹⁻¹¹⁾, sin embargo, la correlación ítem-total indica que hay consistencia interna. Esta divergencia sugiere que debe ser medida en una muestra mayor y más heterogénea. La estabilidad temporal (test-retest) está dentro de los valores mínimos aconsejables por lo que se puede decir que el cuestionario es estable en el tiempo.

Los resultados obtenidos deben ser tomados con cautela por la homogeneidad de la muestra, de las respuestas obtenidas y por tamaño de muestra. Además, la adherencia medida mediante registros de retirada de medicamentos no se considera un método de referencia por lo que resultados de validez de criterio deberían ser comprobados con otro método.

Conclusión

El ARMS-e no puede ser considerado una herramienta útil para medir la adherencia al tratamiento ADO ya que no ha demostrado tener unas pruebas de validez y fiabilidad suficientes que avalen su uso en esta muestra. No obstante, estudios con tamaños de muestra mayores y más heterogéneos deben ser realizados para confirmar estos datos.

Bibliografía

1. Kripalani S, Risser J, Gatti ME, Jacobson TA. Development and evaluation of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) among low-literacy patients with chronic disease. *Value Health*. 2009;12(1):118-23. doi:10.1111/j.1524-4733.2008.00400.x
2. Mayberry LS, Gonzalez JS, Wallston KA, Kripalani S, Osborn CY. The ARMS-D out performs the SDSCA, but both are reliable, valid, and predict glycemic control. *Diabetes Res Clin Pract*. 2013;102(2):96-104. doi: 10.1016/j.diabres.2013.09.010
3. González-Bueno J, Calvo-Cidoncha E, Sevilla-Sánchez D, Espauella-Panicot J, Codina-Jané C, Santos-Ramos B. Traducción y adaptación transcultural al español del cuestionario ARMS para la medida de la adherencia en pacientes pluripatológicos. *Aten Prim*. 2017;49(8):459-64. doi: 10.1016/j.aprim.2016.11.008

4. A1CNow+ System [Internet]. PTS Diagnostics; [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://ptsdiagnostics.com/a1cnow-plus-system/>
5. Recomendaciones de la REDGDPS [Internet]. Red de Grupos de Estudio de la Diabetes en Atención Primaria; [citado 22 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.redgdps.org/guia-de-diabetes-tipo-2-para-clinicos/>
6. Kim CJ, Park E, Schlenk EA, Kim M, Kim DJ. Psychometric Evaluation of a Korean Version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS) in Adults With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ.* 2016;42(2):188-198. doi: 10.1177/0145721716632062.
7. Gökdoğan F, Kes D. Validity and reliability of the Turkish Adherence to Refills and Medications Scale. *Int. J. Nurs. Pract.* 2017;23(5):e12566. doi:10.1111/ijn.12566.
8. Alammari G, Alhazzani H, AlRajhi N, et al. Validation of an Arabic Version of the Adherence to Refills and Medications Scale (ARMS). *Healthcare.* 2021;9(11):1430. doi:10.3390/healthcare9111430.
9. Nunnally JC, Bernstein IJ. *Teoría psicométrica*. 3ra ed. México, D. F: McGraw-Hill; 1995.
10. DeVellis, RF. *Scale Development: Theory and Applications (Applied Social Research Methods)*. 3ª ed. SAGE Publications, Inc; 2011.
11. Strainer DL, Norman GR, Cairney J. *Health measurement scales. A practical guide to their development and use*. 5ª ed. Oxford: Oxford University Press; 2015.
12. Martínez González M, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. 2ª ed. España: Díaz de Santos; 2006.

doi: 10.30827/ars.v65i2.29301

Artículos de revisión

Estudio tecnofarmacéutico de los Anticuerpos Conjugados a Fármacos comercializados en España

Technopharmaceutical study of antibodies drug conjugated marketed in Spain

Elena Borrego Higuera¹  0009-0000-6864-1136

Juan Manuel Ginés Dorado¹

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

Correspondencia

Elena Borrego Higuera
elenaborregohiguera@gmail.com

Recibido: 28.10.2023

Aceptado: 10.02.2024

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: el tratamiento del cáncer supone uno de los grandes desafíos a los que se enfrenta la sociedad científica actual. En esta lucha sanitaria, se desarrollan los anticuerpos conjugados a fármacos, capaces de lograr la muerte celular mediante el transporte y liberación de compuestos citotóxicos selectivamente sobre células tumorales. Se componen de un anticuerpo monoclonal (de naturaleza proteica) unido a un fármaco citotóxico (de carácter lipófilo) mediante un enlazador. Las formulaciones se han de diseñar para mantener dicha unión durante su almacenamiento y administración.

Objetivo: identificar los medicamentos comercializados en España cuyo principio activo es un anticuerpo conjugado a fármaco, estudiando diferentes aspectos tecnofarmacéuticos, en especial los componentes de sus formulaciones.

Método: dado que este tipo de medicamento pertenece al grupo ATC L01F, han sido identificados a través del buscador de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. La consulta de sus fichas técnicas, artículos de revisión e investigación relacionados con el tema así como el Handbook of Pharmaceuticals Excipients, ha permitido realizar el estudio tecnofarmacéutico.

Resultados: se han analizado distintos aspectos tecnofarmacéuticos: forma farmacéutica, vía de administración, conservación y, en especial, sus formulaciones. Se ha estudiado en profundidad la naturaleza del principio activo y los requisitos de las formulaciones en base a sus características.

Conclusiones: los ocho anticuerpos conjugados a fármacos aprobados en España se presentan en forma de polvo liofilizado en vial que se deben almacenar entre 2-8 °C. Para su administración, se reconstituyen obteniéndose inicialmente un concentrado, que posteriormente se diluye y administra en forma de perfusión intravenosa o goteo. Su formulación tipo incluye un lioprotector, un antiagregante, un regulador del pH y eventualmente antioxidantes o reductores de la viscosidad.

Palabras clave: formulación; anticuerpos monoclonales; anticuerpo conjugado a fármaco; carga útil; ACF.

Abstract

Introduction: cancer treatment is one of the great challenges facing today's scientific society. In this health fight, drug-conjugated antibodies (ADCs) are being developed, drugs capable of causing cell death by transporting and releasing cytotoxic compounds into tumor cells. They are composed of a monoclonal antibody (of protein nature) linked to a cytotoxic drug (of lipophilic character) through a linker. Formulations must be designed to maintain this binding during storage and administration.

Objective: identify the medicines marketed in Spain whose active ingredient is an antibody-drug conjugate, studying techno pharmaceutical aspects, especially the components of their formulations

Method: since this type of drugs belongs to the ATC group L01F, they have been identified through the search engine of the Spanish Agency of Medicines and Health Products. The search for their technical sheets, along with articles of review and research related to the topic, as well as the Handbook of Pharmaceuticals Excipients, has enabled the execution of the techno pharmaceutical study.

the formulation of the tested conjugates to drugs marketed in Spain belonging to the ATC L01F group corresponding to "monoclonal antibodies and tested conjugated to drugs" identified through the search engine of the Spanish Agency of Medicines and Health Products has been studied.

Results: different aspects of this group of drugs have been analyzed, such as the pharmaceutical form, the route of administration, conservation and especially the techno pharmaceutical formulation. The nature of the active ingredient and the requirements of the formulations based on their characteristics have been studied in depth.

Conclusions: the eight antibody-drug conjugates approved in Spain are presented in the form of lyophilized powder in a vial and should be stored between 2-8 °C. For administration, they are reconstituted, initially obtaining a concentrate, which is then diluted and administered as an intravenous infusion or drip. Their typical formulation includes a lyoprotector, an antiaggregant, a pH regulator, and eventually antioxidants or viscosity reducers.

Keywords: compounding; monoclonal antibodies; antibody-drug conjugated; payload; ADC.

Introducción

Los **anticuerpos o inmunoglobulinas (Ig)** son moléculas del sistema inmune producidas por linfocitos B activados ante la presencia de sustancias extrañas, llamadas antígenos. Tienen la propiedad de reconocer, unirse y destruir con alta selectividad y afinidad los antígenos hacia los que van dirigidos⁽¹⁾.

Su estructura en forma de Y consta de 4 cadenas polipeptídicas, 2 pesadas y 2 ligeras, unidas mediante puentes disulfuro (Figura 1). El tipo de cadena determina el isotipo de Ig (G, M, A, D o E), su función y distribución⁽²⁾.

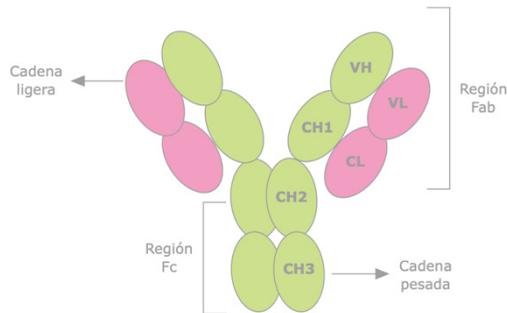


Figura 1: Estructura tipo de un anticuerpo⁽³⁾.

Se pueden diferenciar entre anticuerpos monoclonales (AcM), obtenidos de un mismo clon de linfocitos B, con capacidad de unirse a un único epítipo antigénico, y policlonales, con unión a más de 1 epítipo.

A la vez, en función de su origen y estructura podemos clasificar los AcM en murinos, quiméricos, humanizados y humanos, siendo estos últimos los únicos completamente de origen humano⁽²⁾.

A lo largo del tiempo se han desarrollado variantes de los AcM, como son los nanoanticuerpos y AcM biespecíficos. Recientemente han aparecido en el mercado los AcM conjugados a fármacos (ACF), que consisten en la unión de diferentes moléculas a la cadena pesada de los AcM, buscando optimizar la acción y efectividad terapéutica del compuesto. Entre los principales candidatos a esta unión se encuentran: fármacos, toxinas, enzimas activadoras de toxinas o radioisótopos⁽³⁾.

Anticuerpos conjugados a fármacos

Los ACF son inmunoconjugados compuestos por tres elementos: AcM humanizado, fármaco citotóxico y enlazador, que permite el ensamblaje de los dos anteriores⁽⁴⁾ (Figura 2).

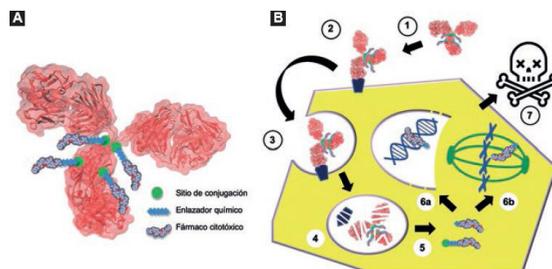


Figura 2: Estructura general de ACF⁽⁵⁾.

Actualmente en España solo se comercializan 8 medicamentos cuyo principio activo es un ACF, aunque hay en marcha más de 100 ensayos clínicos. Su principal aplicación farmacológica es el tratamiento del cáncer, habiendo supuesto un gran avance en el tratamiento de esta patología.

El AcM es capaz de transportar la sustancia citotóxica hasta las células objetivo, que expresan en su superficie antígenos diana, tras su unión selectiva al antígeno, se produce la endocitosis por parte de la célula cancerosa, donde será liberada para ejercer su acción. Son, por tanto, profármacos pues la actividad terapéutica se produce una vez se ha escindido el principio activo del AcM⁽⁴⁾.

Un factor muy importante a la hora de su formulación es la relación fármaco-AcM o *drug-to-antibody ratio* (DAR), que hace referencia al número promedio de moléculas de citotóxico unidas al AcM⁽⁵⁾.

Anticuerpo monoclonal

Se selecciona en función del antígeno de la célula diana al que irá dirigido, el cual debe tener una alta expresión y estar situado en la superficie tumoral, baja o nula expresión en células sanas, y tener propiedades de internalización que faciliten la entrada del AcM. Entre los antígenos más específicos existentes se encuentran ERBB2 o HER2, CD19, CD33, CD22 y mesotelina⁽⁶⁾.

El AcM elegido además de una alta vida media plasmática y baja inmunogenicidad, debe presentar una alta afinidad de unión al antígeno, tener sitios susceptibles de conjugación y rápida internalización en la célula diana.

Enlazador

Es el encargado de unir el AcM con la carga útil. Estas sustancias además de ser compatibles con el AcM y el fármaco deben presentar una alta solubilidad y estabilidad en el plasma sanguíneo así como asegurar una correcta liberación del citotóxico en las células predeterminadas.

Existen distintos tipos de enlazadores, los escindibles y los no escindibles.

• Enlazadores no escindibles

Sufren degradación lisosomal tras internarse en la célula. Las principales ventajas de su empleo son: una mayor estabilidad en plasma sanguíneo y modulación de la eficiencia y afinidad del transportador.

• Enlazadores escindibles

Se clasifican según la sensibilidad a distintos estímulos como cambio de pH, concentración de glutatión o escisión proteolítica. Los presentes en los ACF comercializados en España son:

I. Enlazadores sensibles a los ácidos

Son aquellos estables en medio alcalino, como el circulatorio, pero inestables a pH ácido como los que se encuentran a nivel lisosomal o endosomal.

II. Enlazadores sensibles a las proteasas lisosomales

Son los más comunes en el diseño de ACF. Se caracterizan por ser estables en diferentes condiciones de pH, liberando el fármaco gracias a la alta expresión de proteasas lisosomales en las células tumorales⁽⁶⁾.

Fármaco citotóxico

Es el componente que verdaderamente ejerce el efecto terapéutico. Entre las características que debe presentar se encuentran: capacidad de administración intravenosa, capacidad de unión a un enlazador sin modificar su actividad, ser estable a pH lisosomal (aproximadamente 4,8), y a pesar de su naturaleza lipófila, debe ser lo suficientemente soluble como para permitir la conjugación en tampones acuosos⁽⁴⁾.

Conjugación

Es el conjunto de modificaciones que se realizan al Ac para poder incorporar a su estructura los demás elementos que conforman el ACF⁽⁷⁾. Existen distintos métodos:

- Conjugación no específica a través de residuos nativos

Consiste principalmente en el empleo de residuos de **lisina y cisteína** naturalmente presentes en el AcM. La ventaja del empleo de sitios nativos reside en la facilidad de reacción, pero la heterogeneidad de los productos obtenidos pueden desencadenar perfiles farmacocinéticos dispares⁽⁷⁾.

- **Conjugación específica a través de sitios modificados genéticamente.**

Otra posibilidad es la introducción de reactivos específicos en la estructura del AcM, que actúen como identificadores, lo que mejora el rendimiento del proceso de producción⁽⁷⁾.

El objetivo del presente artículo es identificar los medicamentos comercializados en España cuyo principio activo es un ACF, estableciendo su principio activo, forma farmacéutica y vía de administración. Además, el estudio de sus excipientes permite justificar su empleo, por lo que este artículo, puede ser un punto de partida para cualquier investigador, que aborde la difícil tarea de formular un medicamento inyectable, especialmente si el fármaco es de naturaleza proteica.

Métodos

El proceso de investigación se llevó a cabo entre febrero-mayo de 2023. Los ACF comercializados en España, se identificaron gracias al buscador avanzado del Centro de Información online de Medicamentos Autorizados (CIMA), de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios⁽⁸⁾, eligiendo la opción de buscador para profesionales sanitarios, y la pestaña buscador de medicamentos. Dentro de las diversas opciones se eligió la búsqueda mediante el código ATC, en nuestro caso L01F correspondiente a AcM y ACF. Para seleccionar los medicamentos cuyo principio activo es un ACF, objeto del estudio, se consultó el apartado 2 de la ficha técnica. También se examinaron otros apartados para identificar el tipo de forma farmacéutica (epígrafe 3), indicaciones terapéuticas (epígrafe 4.1), forma de administración (epígrafe 4.2), conservación y almacenamiento (epígrafe 6.4) y manipulación (epígrafe 6.6). Para la asignación de funciones de los excipientes de las formulaciones se utilizó el Handbook of Pharmaceutical Excipients⁽⁹⁾.

La búsqueda de información respecto a los AcM y ACF para elaborar el apartado de introducción, se realizó mediante bases de datos oficiales ("ScienceDirect", "PubMed", "SciELO" o "Multidisciplinary Digital Publishing Institute", se emplearon palabras clave como "review", "production", "monoclonal antibody" y "drug-conjugated antibody", que condujeron a resultados con información relevante seleccionada e incorporada al estudio. La búsqueda se limitó a artículos en inglés o español, a partir de 2019.

Resultados y discusión

En la Tabla 1 se recogen algunos aspectos generales de interés (envase, nombre comercial, año de aprobación e indicaciones terapéuticas) de los medicamentos comercializados en España.

Como se recoge en el apartado 3 de sus fichas técnicas, todos los ACF comercializados en nuestro país se presentan en forma de polvo para concentrado para solución para perfusión. Se trata de un polvo liofilizado, envasado en viales de vidrio tipo I, que se reconstituye en el propio vial (obteniéndose un concentrado), el cual se diluye en una bolsa de perfusión (de policloruro de polivinilo o polietileno), hasta dar una solución que se administra por goteo. El volumen de concentrado adicionado a la bolsa irá en función de peso del paciente. Esta forma de administración, realizada a nivel hospitalario bajo personal especializado, presenta la ventaja de poder ser interrumpida ante la aparición de algún efecto adverso.

Tabla 1. Medicamentos comercializados en España con ACF.

Envase y vial	Nombre comercial	Año de aprobación	Indicaciones terapéuticas
	ADCETRIS®	FDA: 2011 España: 2012	Linfoma de Hodgkin CD30+, anaplásico de células grandes sistémico y cutáneo de células T
	KADCYLA®	FDA: 2013 España: 2013	Cáncer de mama HER2-positivo.
	ENHERTU®	FDA: 2019 España: 2021	Cáncer de mama HER2-positivo y cáncer gástrico
	MYLOTARG®	FDA: 2017 España: 2018	Leucemia mieloide aguda CD33+
	BESPONSA®	FDA: 2017 España: 2017	Leucemia linfoblástica de precursores de linfocitos B
	POLIVY®	FDA: 2019 España: 2020	Linfoma B difuso de células grandes
	BLENREP®	FDA: 2020 España: 2020	Tratamiento de mieloma múltiple
	TRODELVY®	FDA: 2020 España: 2021	Cáncer de mama triple negativo irresecable o metastásico

Forma farmacéutica y vía de administración

El periodo máximo de administración una vez reconstituidos nunca es superior a 24 horas, ya que existen diferentes riesgos (hidrólisis del enlazador, adhesión a las paredes de la bolsa, etc.). Por eso muchos se presentan en viales de color ámbar y al reconstituirse necesitan estar protegidos de la luz.

Se almacenan en frigorífico entre 2-8 °C, y una vez reconstituidos, si el producto se conserva en las mismas condiciones de almacenamiento, se puede demorar el período de administración hasta un máximo de 24 h.

Formulación

Por regla general, las formulaciones presentan una baja fuerza iónica ya que la dilución disminuye las concentraciones de estabilizador y esto puede inducir una agregación proteica. En efecto, una elevada concentración de iones, puede generar una disminución de las repulsiones electrostáticas entre las moléculas proteicas, haciéndolas más susceptibles a sufrir interacciones hidrofóbicas, y por tanto favorecer la formación de agregados⁽¹⁰⁾.

En la Tabla 2, se desglosan algunos de los aspectos relacionados con el principio activo de los ACF comercializados en España⁽⁵⁾.

A la hora de su formulación el isotipo de AcM, Ig G1 es el más empleado, por su capacidad de entrega y función efectora, aunque Ig G2 e Ig G4, también han sido empleados.

Algunos medicamentos como *Kadcyla*[®] y *Enhertu*[®] comparten el AcM *Trastuzumab*, aunque lo más habitual es compartir citotóxico. Así se encuentran *Adcetris*[®] y *Polivy*[®] o *Mylotarg*[®] y *Besponsa*[®], que presentan como denominador común, vedotina y ozogamicina respectivamente.

Los citotóxicos presentes en los ACF comercializados en España, pertenecen a 4 grupos:

1. *Caliqueamicina*

Compuesto aislado de la bacteria *Micromonospora echinospora* que induce la muerte celular uniéndose a la secuencia TCCT/AGGA del ADN desencadenando la escisión de las hebras⁽⁶⁾. Ejemplos de ACF con este tipo son *Mylotarg*[®] o *Besponsa*[®].

2. *Auristantina*

Este activo se aísla de *Dolabella auricularia* y de cianobacterias, y actúa bloqueando la separación de las cromáticas hermanas durante la mitosis. La molécula de este grupo más empleada para la formulación de ACF, es la monometil auristatina E. Resulta ser lo suficientemente hidrofóbica como para generar el denominado “efecto del espectador inocente”, es decir, es capaz de inducir la muerte no únicamente de la célula tumoral a la que se une sino también de sus células vecinas⁽⁵⁾. Como ejemplo de ACF con auristatina como citotóxico, se encuentran *Adcetris*[®], *Blenrep*[®] y *Polivy*[®].

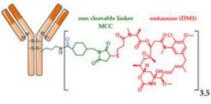
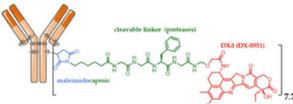
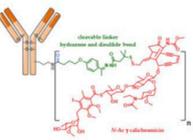
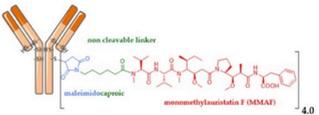
3. *Maintasinoídes*

Son derivados de maintasina, procedentes del arbusto *Maytenus ovatus* que induce la apoptosis celular favoreciendo la despolimerización de los microtúbulos⁽⁴⁾. *Kadcyla*[®] es el único ACF que presenta un fármaco tipo maintasinoide en su estructura.

4. *Derivados de camptotecinas*

La camptotecina es un alcaloide natural extraído originalmente de las hojas del árbol chino *Camptotheca acuminata*. A partir de su estructura se obtuvieron los derivados: topotecán e irinotecán. El mecanismo de acción común es la inhibición de la topoisomerasa I. Entre los ACF con este tipo de citotóxico se encuentran: *Trodelvy*[®] y *Enhertu*[®].

Tabla 2. Características específicas de ACF comercializados en España.

NOMBRE COMERCIAL / FÁRMACO	Fármaco DAR	Isotipo AcM/ Receptor antigénico	Enlazador
 <p>ADCETRIS® Brentuximab vedotina</p> <p>POLIVY® / Polatuzumab vedotina</p>	MMAE ^a 4,0		MC-Val-Cit-PBAC ^b Escindible por proteasas
 <p>KADCYLA® / Trastuzumab emtansina</p>	DM1 ^c 3,5	Ig G1/HER2	MCC ^d No escindible
 <p>ENHERTU® / Trastuzumab deruxtecan</p>	Dxd ^e 7,7	Ig G1/HER2	MC-GGPG ^f Escindible por proteasas
	<p>MYLOTARG® / Gemtuzumab ozogamicina</p> <p>BESPONSA® / Inotuzumab ozogamicina</p>	CAL ^g	<p>1,5 Ig G4/ CD33</p> <p>Ácido 4-(4-acetilfenoxi) butanoico</p> <p>Escindible por pH</p>
 <p>BLENREP® / Belantamab mafodotina</p>	MMAF ^h 4,0	Ig G1/BCMA	MC ⁱ No escindible
 <p>TRODELVY® / Sacituzumab govitecan</p>	SN-38 ^j 7,6	Ig G1/Trop 2	MCC-Triazol-PEG7-Lys-PABC ^k Escindible por pH

^a Monometilauristatina E.

^b Maleimidocaproil- Valina- Citrulina- p-aminobenciloxi-carbonilo.

^c Derivado maitansinoide.

^d 4-[N-malimidometil] ciclohexano-1-carboxilato.

^e Deruxtecan.

^f Maleimidocaproil- Glicil-glicil-fenilalanil-glicina.

^g N-acetil-gamma-calicheamicina.

^h Monometil auristatina F.

ⁱ Maleimidocaproil.

^j Metabolito activo del irinotecán.

^k 4-[N-malimidometil] ciclohexano-1-carboxilato-Triazol-PEG7-Lisina- p-aminobenciloxycarbonil.

Respecto a los valores de DAR, la heterogeneidad del proceso de conjugación justifica la presencia de valores con decimales. Valores bajos, indican una alta proporción de AcM libre que compite con los conjugados por la unión al antígeno objetivo. Por otra parte, una alta proporción de ACF conduce a una mayor inestabilidad en la circulación debido a su agregación y consecuente liberación y eliminación del fármaco⁽¹¹⁾. Además, si el DAR es demasiado bajo, la citotoxicidad resulta insuficiente, pero si es demasiado alto puede acumularse y dar lugar a reacciones inmunológicas⁽⁷⁾. En base a estas premisas, los valores óptimos de DAR suelen estar comprendidos entre **2 y 4**⁽¹²⁾.

En cuanto al proceso de **conjugación**, *Kadcyla*[®], *Mylotarg*[®] y *Besponsa*[®], lo hacen a través de residuos nativos de **lisina** y el resto con **cisteína**.

Los excipientes para su formulación son similares a los de cualquier principio activo proteico, siendo muy similar a la de los AcM⁽¹³⁾. En la Tabla 3 se recogen los diferentes excipientes empleados en su formulación, así como la función que desempeñan.

• Lioprotectores

Aunque los excipientes que pueden realizar esta función son de naturaleza muy diversa (azúcares, glicoles, polímeros, etc.) en el caso de los ACF la mayoría emplean azúcares no reductores, en concreto sacarosa o trehalosa, para evitar la reacción de Maillard que daría lugar a la formación de una cetamida que pueda afectar tanto a la estructura como a la función de la proteína⁽¹⁴⁾.

Su mecanismo de estabilización se fundamenta en dos posibles teorías, la de vitrificación o la de reemplazo del agua. La primera justificaría el efecto protector durante la congelación, ya que durante este proceso la proteína quedaría inmovilizada en una matriz vítrea y rígida del propio azúcar evitando así su movilidad. La segunda, lo explicaría a nivel del proceso de secado, en esta etapa los grupos hidroxilo del azúcar formarían enlaces de hidrógeno con la proteína, reemplazando los enlaces que ocupa el agua, consiguiendo así mantener la conformación nativa de la misma⁽¹⁵⁾.

Al tratarse de disacáridos, presentan un pequeño tamaño molecular y flexibilidad, propiedades que les hacen muy adecuados para el proceso de liofilización, pues generan un menor impedimento estérico a la hora de la formación de puentes de hidrógeno. En algunas ocasiones, como ocurre con *Mylotarg*[®], los azúcares se pueden combinar con otros lioprotectores como los dextranos. Esta asociación aumenta hasta en 8 °C la temperatura de transición vítrea del líquido lo que facilita el proceso de congelación.

Tabla 3. Excipientes de las formulaciones de los ACF comercializados en España.

Medicamento	Lioprotector	Antiagregante	Tampón	Otros
ADCETRIS [®]	a,a-trehalosa dihidrato	Polisorbato 80	Ác. cítrico monohidrato / Citrato de sodio dihidrato	-
KADCYLA [®]	Sacarosa	Polisorbato 20	Ácido succínico / NaOH	-
ENHERTU [®]	Sacarosa	Polisorbato 80	L-histidina / L-histidina HCl monohidrato	-
MYLOTARG [®]	Sacarosa Dextrano 40	Dextrano 40	Dihidrógeno fosfato sódico monohidrato / Hidrógeno fosfato sódico	NaCl
BESPONSA [®]	Sacarosa	Polisorbato 80	Trometamol	NaCl
POLIVY [®]	Sacarosa	Polisorbato 20	Ácido succínico / NaOH	-
BLENREP [®]	Trehalosa dihidrato	Polisorbato 80	Ácido cítrico / Citrato sódico	Edetato disódico
TRODELVY [®]	Dihidrato de trehalosa	Polisorbato 80	Ácido 2-(N-morfolino)etano sulfónico	-

• Antiagregantes

Los procesos de agregación suponen un gran problema a la hora de mantener la estabilidad de la formulación, para evitarlos se incorporan agentes humectantes, a fin de prevenir el estrés interfacial, que está presente durante todo el proceso de producción, y que es debido al contacto (aire-líquido, sólido-líquido o líquido-líquido)⁽¹⁶⁾. Todos los medicamentos incluyen polisorbato (20 u 80) como antiagregante, salvo *Mylotarg*[®] que utiliza **dextrano 40**.

El **polisorbato 20** (*Tween*[®] 20 o monolaurato de polioxietilensorbitano) y **polisorbato 80** (*Tween*[®] 80 o mooleato de polioxietilensorbitano), son los tensioactivos no iónicos por excelencia, dada su baja concentración micelar crítica (CMC) y mínima toxicidad. Actúan disminuyendo la tensión superficial de la solución proteica, reduciendo las fuerzas que promueven la agregación por interacciones hidrofóbicas. El **polisorbato 80**, es el más efectivo, debido a que es superficialmente más activo y presenta un menor valor de CMC⁽¹⁷⁾.

• Regulador del pH

La presencia de un tampón en la formulación suele ser imprescindible, por estar involucrado en tanto procesos degradativos como agregativos⁽¹²⁾, siendo muy conveniente que presenten una baja fuerza iónica⁽¹⁸⁾. En la Tabla 4 se recogen los tampones utilizados en los ACF comercializados en España.

Como se observa, algunos utilizan un ácido y su base conjugada, (**cítrico/citrato**, **dihidrógenofosfato/monohidrógeno fosfato**); otros una única especie química que puede ceder o aceptar protones (**trometamol**, **Lys o ácido 2-(N-morfolino) etano sulfónico**); y otros un ácido, el **cítrico** junto a una base fuerte **NaOH**, de forma que el tampón cítrico/citrato se genera "in situ". Lo normal es que los ACF se formulen a pH ácido, aunque *Besponsa*[®] y *Mylotarg*[®]. *Besponsa*[®] lo hacen a un pH básico.

El empleo de tampones aminoacídicos no es muy frecuente en los ACF, donde solo aparecen en la formulación de *Enhertu*[®]. Presenta **L-histidina/L-histidina hidrocloreto monohidrato**, como tampón. La L-histidina presenta un grupo amino adicional en su cadena lateral que le permite presentar un mayor intervalo de actuación. Además, aparece junto a su forma de sal, histidina hidrocloreto monohidrato. Esta mezcla, además de controlar el pH, es capaz de reducir la viscosidad⁽¹⁴⁾, ya que proporciona un efecto de protección electrostática, disminuyendo la interacción proteína-proteína, consiguiendo así la disminución de la viscosidad.

• Antioxidantes

La incorporación de antioxidantes en este tipo de formulaciones, se justifica por la presencia de residuos de aminoácidos en los AcM, susceptibles de sufrir oxidaciones.

Únicamente *Blenrep*[®] incluye en su formulación un antioxidante, el **edetato disódico**, que actúa mediante el mecanismo quelante. Este compuesto tiene la habilidad de formar complejos con cationes metálicos capaces de catalizar reacciones de oxidación, secuestrándolos. Se cataloga, por tanto, como un antioxidante secundario. Un efecto antioxidante similar ejerce el ácido cítrico. La combinación de ambos excipientes tiene un efecto sinérgico descrito en la bibliografía⁽¹⁹⁾.

Tabla 4. Tampones empleados en los ACF comercializados en España.

MEDICAMENTO	TAMPÓN	INTERVALO de pH	pH formulación
Besponsa [®]	Trometamol	7,8-8,2	8,0
Polivy [®]	Ácido succínico / NaOH	4,2-5,6	5,3
Kadcyla [®]	Ácido succínico / NaOH	4,2-5,6	5,0
Trodelyv [®]	Ácido 2-(N-morfolino) etano sulfónico	6,1-7,5	6,5
Enhertu [®]	L-Histidina HCl monohidrato / L-histidina	5,0-6,5	5,5
Adcetris [®]	Cítrico/Citrato	3,0-7,4	6,6

MEDICAMENTO	TAMPÓN	INTERVALO de pH	pH formulación
Blenrep®	Cítrico/Citrato	3,0-7,4	6,2
Mylotarg®	H ₂ PO ₄ Na monohidrato / HPO ₄ Na ₂ anhidro	5,8-7,8	7,3-7,4

• Agente reductor de la viscosidad

Estos excipientes son capaces de interactuar con las cadenas laterales tanto hidrófobas como hidrófilas, reduciendo las interacciones iónicas y electrostáticas, facilitando tanto el proceso de administración como reduciendo la agregación⁽²⁰⁾. Únicamente *Mylotarg®* y *Besponsa®*, presentan **NaCl** como agente reductor de la viscosidad.

• Isotonizante / Isoosmolarizante

En primer lugar, señalar que la tonicidad y la osmolalidad son términos similares pero diferentes y ambas están relacionadas con la presión osmótica. La tonicidad involucra moléculas no permeables; mientras que en la osmolalidad intervienen tanto moléculas no permeables como permeables⁽¹³⁾.

El excipiente con el que normalmente se ajusta la tonicidad es el **NaCl**, excipiente iónico. Para ajustar la osmolalidad se utilizan **sacarosa, trehalosa, sorbitol y manitol**, compuestos no iónicos. En ausencia de estos excipientes, suelen ser los **aminoácidos** los que adquieren esta función⁽¹³⁾.

Solo dos de los medicamentos en estudio *Mylotarg®* y *Besponsa®*, incorporan **NaCl** en su formulación, en combinación con sacarosa que además pueden actuar como reductores de la viscosidad⁽¹³⁾, como ya se ha señalado.

Teniendo en cuenta que el propio medio isotónico de reconstitución ajusta la tonicidad del preparado, y que el preparado tras su administración va a diluirse en el torrente sanguíneo, este ajuste no tiene por qué ser muy riguroso.

Para finalizar este trabajo, y aunque estrictamente no forman parte de la formulación, queremos comentar el vehículo empleado tanto para la reconstitución del medicamento como para su posterior dilución en la bolsa de perfusión.

En el primer caso, todos los ACF utilizan **agua estéril para preparaciones inyectables**, salvo *Trodelvy®* que utiliza una solución de NaCl 0,9% p/v. Respecto a la dilución en la bolsa de perfusión, aunque existen diferentes medios (glucosa 5% p/v, Ringer/lactato, glucosalino, etc.), la **solución de NaCl al 0,9% p/v** es la más ampliamente utilizada.

Conclusiones

El estudio realizado ha permitido identificar los medicamentos comercializados en España cuyo principio activo es un ACF. Todos se presentan en forma de polvo liofilizado en vial, que tras posterior reconstitución y dilución se administran mediante perfusión intravenosa. Su almacenamiento debe ser entre 2-8°C y una vez reconstituidas y diluidas tienen como período máximo de administración 24h en las mismas condiciones de almacenamiento.

La formulación tipo incluiría, un lioprotector, un antiagregante, y regulador de pH, y eventualmente pueden contener antioxidantes o reductores de la viscosidad. Como lioprotectores se suelen emplear azúcares no reductores (sacarosa o trehalosa), para evitar que en presencia de agua se produzca la reacción de Maillard. En cuanto a la elección del regulador de pH, existe un amplio abanico de posibilidades, aunque su concentración debe ser la mínima posible a fin de mantener una baja fuerza iónica del preparado. El aspecto más problemático de las formulaciones son los problemas de agregación, que se previenen con la utilización de antiagregantes, dextrano 40, polisorbato 20, y sobre todo polisorbato 80, por su menor CMC.

Estos resultados, pueden servir como punto de partida para formular cualquier tipo de inyectable, en especial si se trata de un fármaco de naturaleza proteica.

Bibliografía

1. Langjahr P, Sotelo P. Present and future of therapeutic recombinant antibodies. *Mem Inst Investig En Cienc Salud* 2016;14:110–21. Doi:10.18004/Mem.iics/1812-9528/2016.014(02)110-121.
2. García Merino A. Anticuerpos monoclonales. Aspectos básicos. *Neurología* 2011;26:301–6. Doi:10.1016/j.nrl.2010.10.005.
3. Ruiz G, Moreno M, López M, Vega M. Anticuerpos monoclonales terapéuticos. Informe de vigilancia Tecnológica. España: Genoma España/FUAM; 2007.GEN-ES07006
4. Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, Medina-Rivero E, Velasco-Velázquez MA, Melgarejo-Rubio G, Pérez-Tapia SM, et al. Anticuerpos conjugados a fármaco: la nueva generación de terapias biotecnológicas contra el cáncer. *Gac Médica México* 2020;156:229–36. Doi:10.24875/gmm.20005572.
5. Joubert N, Beck A, Dumontet C, Denevault-Sabourin C. Antibody–Drug Conjugates: The Last Decade. *Pharmaceuticals* 2020;13:245. Doi:10.3390/ph13090245.
6. Khongorzul P, Ling CJ, Khan FU, Ihsan AU, Zhang J. Antibody–Drug Conjugates: A Comprehensive Review. *Mol Cancer Res* 2020;18:3–19. Doi:10.1158/1541-7786.MCR-19-0582.
7. McCombs JR, Owen SC. Antibody Drug Conjugates: Design and Selection of Linker, Payload and Conjugation Chemistry. *AAPS J* 2015;17:339–51. Doi:10.1208/s12248-014-9710-8
8. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [en línea]. [Consultado en Mayo 2023]. Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>
9. Rowe R, Sheskey P, Quinn M. *Handbook of Pharmaceutical Excipients*. 7ª ed. London, UK: Pharmaceutical Press; 2012.
10. Adem YT, Schwarz KA, Duenas E, Patapoff TW, Galush WJ, Esue O. Auristatin Antibody Drug Conjugate Physical Instability and the Role of Drug Payload. *Bioconjug Chem* 2014;25:656–64. Doi:10.1021/bc400439x.
11. Debaene F, Bœuf A, Wagner-Rousset E, Colas O, Ayoub D, Corvaia N, et al. Innovative Native MS Methodologies for Antibody Drug Conjugate Characterization: High Resolution Native MS and IM-MS for Average DAR and DAR Distribution Assessment. *Anal Chem* 2014;86:10674–83. Doi:10.1021/ac502593n.
12. Duerr C, Friess W. Antibody-drug conjugates- stability and formulation. *Eur J Pharm Biopharm* 2019;139:168–76. Doi:10.1016/j.ejpb.2019.03.021.
13. Strickley RG, Lambert WJ. A review of Formulations of Commercially Available Antibodies. *J Pharm Sci* 2021;110:2590-2608.e56. Doi:10.1016/j.xphs.2021.03.017.
14. Mensink MA, Frijlink HW, van der Voort Maarschalk K, Hinrichs WLJ. How sugars protect proteins in the solid state and during drying (review): Mechanisms of stabilization in relation to stress conditions. *Eur J Pharm Biopharm* 2017;114:288–95. Doi:10.1016/j.ejpb.2017.01.024.
15. Grasmeijer N, Stankovic M, de Waard H, Frijlink HW, Hinrichs WLJ. Unraveling protein stabilization mechanisms: Vitrification and water replacement in a glass transition temperature controlled system. *Biochim Biophys Acta BBA - Proteins Proteomics* 2013;1834:763–9. Doi:10.1016/j.bbapap.2013.01.020.
16. Li J, Krause ME, Chen X, Cheng Y, Dai W, Hill JJ, et al. Interfacial Stress in the Development of Biologics: Fundamental Understanding, Current Practice, and Future Perspective. *AAPS J* 2019;21:44. Doi:10.1208/s12248-019-0312-3.
17. Le Basle Y, Chennell P, Tokhadze N, Astier A, Sautou V. Physicochemical Stability of Monoclonal Antibodies: A Review. *J Pharm Sci* 2020;109:169–90. Doi:10.1016/j.xphs.2019.08.009.
18. Zhang Y, Williams III RO, Tucker HO. Formulation strategies in immunotherapeutic pharmaceutical products. *World J Clin Oncol* 2020;11:275–82. Doi:10.5306/wjco.v11.i5.275.

19. Saucedo Zúñiga LP. Revisión de antioxidantes más utilizados en formulación farmacéutica disponibles en el mercado. Xochimilco: Universidad Autónoma Metropolitana Unidad Xochimilco; 2021. 2163064722. <https://repositorio.xoc.uam.mx/jspui/handle/123456789/38105>

20. Arakawa T, Ejima D, Tsumoto K, Obeyama N, Tanaka Y, Kita Y, et al. Suppression of protein interactions by arginine: A proposed mechanism of the arginine effects. *Biophys Chem* 2007;127:1–8. Doi:10.1016/j.bpc.2006.12.007.

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i2.29840

Artículos de revisión

Identificación y caracterización de herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas: Revisión estructurada

Identification and characterization of tools used to assess penicillin allergy: structured review

Liliana Marcela Osorio Tapiero¹  0000-0003-4567-1310

Pedro Amariles¹  0000-0002-3825-8045

Hector Holguín²  0000-0002-2943-8466

Andrea Salazar-Ospina¹  0000-0001-8511-2826

Milena Ortiz Rendón¹  0009-0000-0710-2104

¹Universidad de Antioquia, Grupo de Investigación Promoción y Prevención Farmacéutica, Medellín-Colombia

²Clínica Medellín. Grupo Quirónsalud.

Correspondencia

Liliana Marcela Osorio Tapiero
liliana.osoriot@udea.edu.co

Recibido: 03.01.2023

Aceptado: 23.02.2023

Publicado: 20.03.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no presentar conflicto de intereses.

Resumen

Introducción: Las reacciones alérgicas son uno de los problemas de seguridad más graves asociadas al uso de medicamentos, siendo la alergia a los antibióticos betalactámicos la más prevalente. Las pruebas de alergia a las penicilinas pueden ayudar a identificar pacientes hospitalizados y ambulatorios que podrían tolerar y usar de manera segura este grupo de antibióticos y evitar rótulos que limiten el uso de antibióticos betalactámicos por tiempo indefinido.

Objetivo: Identificar las herramientas disponibles en la literatura para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas y proponer una herramienta que consolide la información extraída.

Metodología: Revisión estructurada en PubMed/MEDLINE entre 1 junio 2015 hasta 30 noviembre 2022, utilizando los términos MeSH: (((“skin tests”[MeSH Terms]) OR (“skin irritancy tests”[MeSH Terms])) AND (“penicillins”[All Fields])) AND (“drug hypersensitivity”[MeSH Terms]). Publicaciones en inglés y español con acceso a texto completo y estudios realizados en humanos, sobre herramientas disponibles para evaluar la alergia a penicilinas fueron incluidos.

Resultados: Se identificaron 201 artículos, de los cuales se incluyeron 108. Dentro de las herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas se identificaron: a) pruebas *in vivo*: pruebas cutáneas, pruebas de provocación oral, pruebas del parche; y b) pruebas *in vitro*: pruebas de IgE específica, determinación de triptasa, histamina. De los 1181 pacientes reportados con alergia a las penicilinas, sólo el 2 % de ellos se confirmó la presencia de alergia.

Conclusión: Las pruebas cutáneas y de provocación oral sumado a algunas combinaciones *in vivo/in vitro*, fueron las herramientas más utilizadas para evaluar la alergia a las penicilinas.

Palabras clave: Alergia penicilinas; pruebas cutáneas; pruebas de provocación oral; antibióticos betalactámicos.

Abstract

Introduction: Allergic reactions are one of the most serious safety problems associated with the use of medications, with allergy to beta-lactam antibiotics being the most prevalent. In fact, the American Academy of Allergy, Asthma and Immunology (AAAAI) states that penicillin allergy testing can help identify inpatients and outpatients who could safely tolerate and use this group of antibiotics and avoid labels that limit the use of beta-lactam antibiotics indefinitely.

Objective: To identify the tools available in the literature to assess the history of allergy to penicillins and propose a tool that consolidates the information extracted.

Methodology: Structured review on PubMed/MEDLINE between June 1, 2015 until November 30, 2022; using the search terms MeSH: (((“skin tests”[MeSH Terms]) OR (“skin irritancy tests”[MeSH Terms])) AND (“penicillins”[All Fields])) AND (“drug hypersensitivity”[MeSH Terms]). Papers in English and Spanish with access to full text and human trials, regarding available tools used to evaluate penicillin allergies were included.

Results: A total of 201 articles were identified, of which after an independent evaluation, 108 were included. Among the tools to evaluate penicillin allergy, *in vivo* tests were identified: skin tests, oral provocation tests, patch tests and *in vitro* tests: specific IgE tests, determination of tryptase, histamine, T lymphocytes and basophilic activation tests. Of the patients (1181) reported with penicillin allergy, 905 (77 %) had their allergy assessed with skin testing or oral challenge tests, and only 2 % of them had a confirmed allergic reaction.

Conclusion: Skin tests and oral provocation tests added to some *in vivo/in vitro* combinations were the most used tools to evaluate penicillin allergy.

Keywords: Allergy penicillins; skin tests; oral challenge tests; beta-lactam antibiotics.

Puntos clave

Las penicilinas son los antibióticos prescritos con mayor frecuencia. Se estima que solo el 2 % de los pacientes que reportan ser alérgicos desarrollan una alergia. Las pruebas de alergia son una herramienta para identificar y estratificar el riesgo de alergia a la penicilina.

Se identificaron varias herramientas para evaluar la condición de alergia como lo son las pruebas *in vivo*, *in vitro*, los algoritmos de decisión, la gestión de la historia clínica y revisión de antibióticos trazadores.

Con los resultados de esta revisión, se estructura una propuesta de herramienta para evaluar la alergia a las penicilinas, que puede orientar al clínico respecto al uso seguro de estas, de acuerdo con la estratificación del riesgo de presentar una alergia. Con el fin de optimizar estos antibióticos cuando son la primera línea del tratamiento.

Introducción

Las reacciones alérgicas son uno de los problemas de seguridad más serios asociadas al uso de medicamentos, siendo la alergia a los antibióticos betalactámicos una de la más prevalente. Durante el proceso de atención en salud, el antecedente alérgico reportado por el paciente es el que tiene mayor prevalencia en la valoración clínica, pero generalmente no existe una confirmación clínica o evaluación adecuada, limitando así el uso de antibióticos betalactámicos⁽¹⁾. Se estima que el 90-98 % de los pacientes que refieren antecedentes alérgicos a los betalactámicos podrían tolerarlos, situación que se debe, en algunos casos, a que el paciente asume otro tipo de reacciones como alérgicas⁽²⁾. La rotulación de un paciente como alérgico a las penicilinas, conlleva al uso de esquemas antibióticos de mayor espectro, aumentando así, la incidencia de reacciones adversas, estancia hospitalaria, costo de la atención y aumento de la resistencia bacteriana⁽¹⁻³⁾.

La Academia Americana de Alergia, Asma e Inmunología (AAAAI) establece que, las pruebas de alergia a las penicilinas pueden ayudar a identificar pacientes hospitalizados y ambulatorios que podrían tolerar y usar de manera segura este grupo de antibióticos^(4,5).

En Australia, Estado Unidos, Cuba y varios países europeos recomiendan métodos diferentes para evaluar el antecedente de alergia a las penicilinas;⁽⁵⁻⁷⁾ sin embargo, existen limitaciones en la práctica clínica que permitan establecer de forma precisa y rutinaria, una herramienta para evaluar la hipersensibilidad a las penicilinas. Por ello, el objetivo de esta revisión fue identificar las herramientas disponibles en la literatura para evaluar y confirmar la historia de alergia a penicilinas, y a partir de ello, proponer una herramienta que permita estratificar el riesgo de alergia y confirmar o eliminar el rótulo de dicha condición.

Metodología

Se realizó una revisión estructurada en PubMed/MEDLINE de artículos publicados, entre el 1 junio 2015 hasta el 30 noviembre 2022, en inglés y español con acceso a texto completo, sobre las herramientas disponibles en la literatura para evaluar la alergia a penicilinas, siguiendo las recomendaciones PRISMA para este tipo de revisiones⁽⁸⁾. La estrategia de búsqueda fue: (((“skin tests”[MeSH Terms]) OR (“skin irritancy tests”[MeSH Terms])) AND (“penicillins”[All Fields])) AND (“drug hypersensitivity”[MeSH Terms]). El término MeSH “skin irritancy tests” no es usado en alergología, sin embargo, ha sido utilizado como referencia en artículos evaluados previamente.

Se incluyeron artículos que, en el título o resumen, hacían alusión a herramientas para evaluar la alergia a las penicilinas en humanos. Fueron excluidos los artículos que no mencionaban al menos una herramienta que evaluara la alergia a las penicilinas. Para garantizar un enfoque sistemático, dos investigadores revisaron los estudios identificados de acuerdo con el diagrama de flujo de Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analysis (PRISMA)⁽⁸⁾, utilizando los criterios de elegibilidad predeterminados.

La revisión de esta búsqueda se realizó por 2 investigadores de manera independiente y las diferencias fueron resueltas tras el análisis conjunto con otra persona. En la Figura 1, se puede apreciar los resultados de esta búsqueda. La información se registrará acorde con los siguientes apartados: Mecanismos bioquímicos que determinan la hipersensibilidad a las penicilinas, factores contributivos para el desarrollo de reacciones alérgicas a penicilina, y herramientas para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas

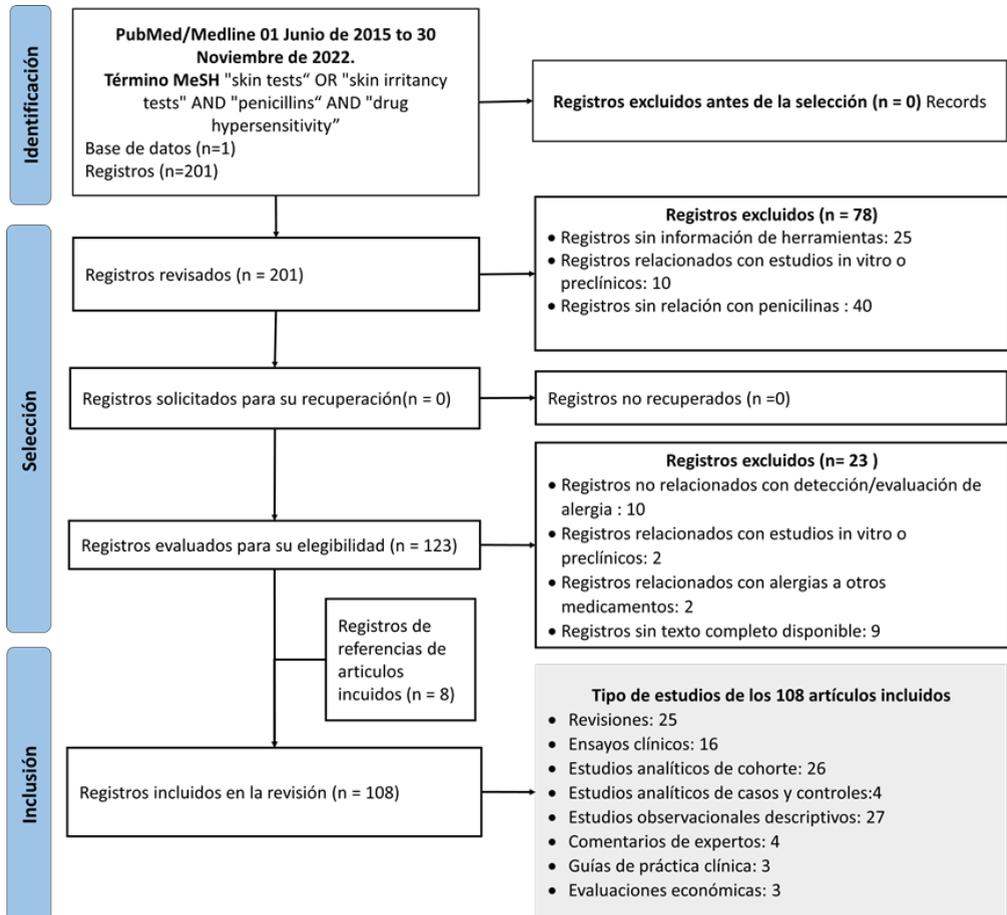


Figura 1. Flujo de los artículos incluidos en la revisión.

Resultados

La búsqueda arrojó 201 artículos, de los cuales se incluyeron 123 después de evaluar el título/resumen. Posterior a hacer la lectura del texto completo, fueron excluidos 23 artículos por no estar relacionados con la detección o evaluación de alergia. Además, se incluyeron 8 citaciones de los artículos incluidos, considerados como relevantes. Por tanto, los resultados de esta revisión se fundamentan en un total 108 artículos (Figura 1), de los cuales 7 se utilizan en la introducción del artículo⁽¹⁻⁷⁾.

A continuación, se describen los mecanismos y métodos que determinan la hipersensibilidad a los medicamentos, y con ello, el riesgo de la exposición.

Mecanismos bioquímicos que determinan la hipersensibilidad a las penicilinas

Según la clasificación de Gell y Coombs, estas reacciones pueden ser mediadas por la IgE, IgM, IgG o Células T^(9,10). En la hipersensibilidad por betalactámicos si las reacciones son mediadas por IgE, la respuesta será una reacción inmediata, entre 1 y 6 horas. Sin son mediadas por células T, la respuesta será reacciones tardías y el tiempo de aparición es mayor a 24 horas. Todo esto ocurre posterior a la administración del fármaco⁽¹¹⁾.

Factores asociados al desarrollo de reacciones alérgicas a penicilina

Hasta la fecha no se dispone de información que soporte, de manera directa, una asociación fuerte entre la raza, el sexo o antecedentes familiares con el desarrollo de reacciones alérgicas. Sin embargo, la sensibilización o la exposición previa al antimicrobiano, es considerada un factor de riesgo para desarrollar reacciones alérgicas. En este sentido, la anamnesis del paciente será clave, para detectar factores de riesgo que predispongan el desarrollo de reacciones alérgicas a la penicilina asociadas a la reexposición^(5,12-15).

En la literatura se encuentran estudios que proponen valorar y estratificar el riesgo que tiene el paciente de desarrollar una reacción alérgica, frente a la reexposición a una penicilina^(5,12-14,16). A continuación, se describen los tipos de riesgos y las acciones a tomar en la paciente Tabla 1.

Herramientas para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas

Para valorar el antecedente de alergia a la penicilina, se dispone de herramientas que orientan al clínico a identificar y/o confirmar el diagnóstico. En la Figura 2, se relacionan las herramientas utilizadas para evaluar la alergia a la penicilina.

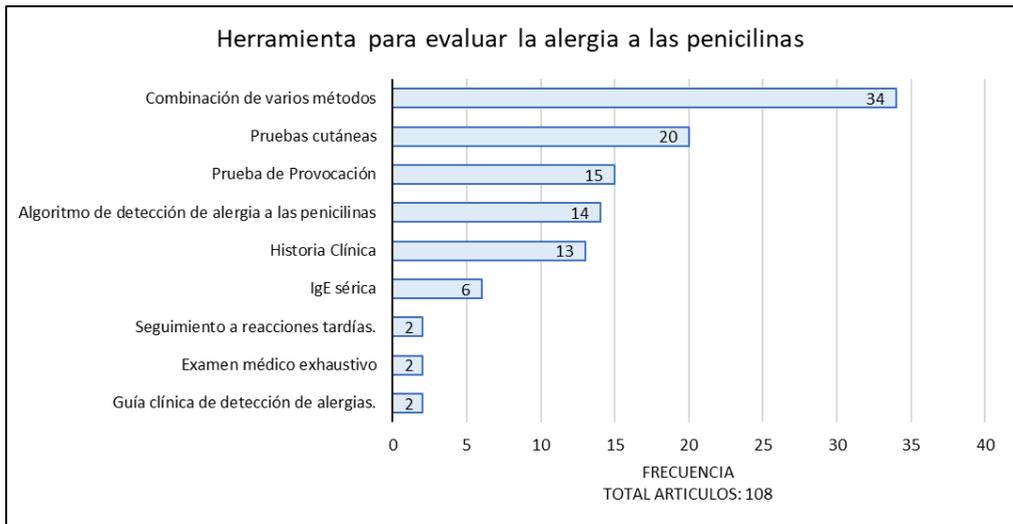


Figura 2. Herramientas utilizadas para evaluar el antecedente de alergia a las penicilinas.

El método usado con mayor frecuencia para evaluar la alergia a las penicilinas se fundamenta en la combinación de varias herramientas. Seguida de las pruebas cutáneas, prueba de provocación, el algoritmo de detección de alergia a las penicilinas, la historia clínica y la IgE específica. Es preciso señalar que la mayoría de los estudios en la presente revisión no son decisivos para una herramienta estándar.

Tabla 1. Herramienta propuesta para evaluar la alergia a la penicilina. Fuente (Elaboración propia)^(6,7,17-26).

Riesgo	Mecanismo bioquímico y gravedad	Sintomatología Clínica	Acción o intervención a seguir
Alto* 5,12-14,16	1. Síntomas mediados por IgE. Tipo I. Reacción inmediata grave. Tiempo desde la reacción <10 años 2. Síntomas mediados por células T reacción tipo IV y. Reacciones tardías grave Tipo II. Tiempo desde la reacción <10 años	1. Anafilaxia, urticaria, angioedema, dificultad para respirar, síncope e hipotensión severa. Pruebas de alergia positivas en el pasado. 2. Síndrome de Steven Johnson (SJS), el síndrome de sensibilidad a fármacos con eosinofilia (DRESS) y la pustulosis exantemática aguda generalizada (AGEP), nefritis intersticial, anemia hemolítica. Afectación de las mucosas y órganos.	1. Realizar desensibilización y/o Evitar las pruebas cutáneas las pruebas de provocación oral y la administración de medicamentos betalactámicos. 2. Evaluar alergia dentro de 5 y/o 10 años ^{a, b, c, d, e, f} , brindar educación al paciente. 3. Evitar las pruebas cutáneas, las pruebas de provocación oral y la administración de medicamentos betalactámicos.
Moderado** 5,12-14,16	1. Síntomas mediados por IgE sin presentar síntomas de anafilaxia. Tiempo desde la reacción <5 años 2. Síntomas mediados por células T no graves. Tiempo desde la reacción <5 años.	1. Urticaria aislada en un periodo de 6 horas 2. Urticaria o reacción cutánea aislada en un periodo mayor de 24 horas	1. Confirmar el diagnóstico de manera segura con pruebas cutáneas ^{a, b, c} y pruebas de provocación oral ^d . 2. Acción frente al resultado de las pruebas: Resultado negativo ^e Resultado positivo ^f
Bajo*** 5,12-14,16	1. Síntomas no asociados por IgE 2. Síntomas mediados por IgE en ausencia de shock anafiláctico hace 5 años o más	1. Síntomas gastrointestinales, tos o sudoración	1. Eliminar el rótulo directamente de alergia a la penicilina, educar al paciente ^g . 2. Realizar prueba de provocación oral ^{d, e, f} .

a. Ante una reacción aguda mediada por IgE prescriba la prueba IgE específica a las 48 horas de la reacción y confirme el diagnóstico con pruebas in vivo (pruebas cutáneas, prueba de provocación oral) entre 3 y 6 semanas después de presentada la reacción.

b. Garantizar disponibilidad de carro de paro, protocolos para la atención de anafilaxia, kit de medicamentos, vigilancia hospitalaria y personal capacitado para atender reacciones mediadas por IgE sistémicas o cutáneas.

c. Realizar las pruebas cutáneas iniciando por la prueba epidérmica, si el resultado es negativo, realizar la prueba intradérmica. Ambas pruebas se realizan con los fármacos sospechosos (Penicilina G, penicilina cristalina, Ampicilina, Oxacilina.), el control positivo y negativo. Si el resultado es negativo realizar la prueba de provocación oral.

d. Prescribir una provocación oral directa con el fármaco sospechoso (Amoxicilina, Amoxicilina clavulánico, Penicilina V potásica, ampicilina). administración graduada y controlada. Bajo observación médica y disponibilidad de carro de paro.

e. Eliminar el rotulo de alergia a la penicilina y administrar el antibiótico betalactámico, actualizar los registros de la historia clínica, brindar educación al paciente.

f. Evitar betalactámicos y mantener el rotulo de alergia a la penicilina, detallar los resultados de la prueba en la historia clínica y derivar al alergólogo para confirmar el diagnóstico.

Examen médico exhaustivo durante la fase aguda de la reacción alérgica

Durante la reacción, el examen médico detallado permitirá determinar la necesidad de continuar o suspender el antibiótico, hasta confirmación con pruebas de alergia a penicilina de acuerdo a la gravedad de las reacciones presentadas⁽¹³⁾. En este sentido es necesario incluir los siguientes pasos⁽²⁷⁾.

- Suspender el medicamento sospechoso en caso de asociarse con reacción alérgica.
- Registrar los medicamentos usados por el paciente.

- Describir y precisar los signos y síntomas presentados durante la reacción.
- Realizar la valoración de la piel y membranas mucosas.
- Evaluación de paraclínicos.

Historia clínica

Una reacción alérgica bien documentada evitará un diagnóstico erróneo y el uso de antibióticos betalactámicos^(28,29). Por ello, se sugiere detallar en la historia clínica⁽²⁷⁾:

- Antecedentes generales del paciente: demográficos, medicamentosos, alérgicos.
- Detalles de la reacción medicamentosa: medicamento sospechoso y vía de administración.
- Tiempo en que se produjo la reacción, tiempo entre la exposición y aparición de la reacción, duración de la reacción, descripción de los signos y síntomas presentados.
- Tratamiento farmacológico usado como rescate.
- Resultados de paraclínicos.

Antibióticos trazadores para la identificación de pacientes con antecedentes de alergia a las penicilinas.

En diversos artículos^(3,5, 12,15,30-33) se describieron antibióticos de amplio espectro como medicamentos trazadores, los cuales generaban una alerta y sugerían realizar una revisión detallada de la historia clínica, debido a que, en muchos casos, la prescripción del antibiótico no era la primera línea de tratamiento y correspondía a pacientes alérgicos a las penicilinas.

Los antibióticos de amplio espectro que se describieron con mayor frecuencia en el 8 % (9) de los artículos antes de la aplicación de las pruebas cutáneas de alergia a las penicilinas fueron: monobactámicos (aztreonam), carbapenemes (meropenem), aminoglucósidos, glucopéptidos (vancomicina), lipopéptidos cíclicos (daptomicina), oxazolidinonas (linezolid), las fluoroquinolonas (moxifloxacina), lincosamidas (clindamicina), cefalosporinas (cefuroxima, cefepima, ceftazidima, ceftolozana/tazobactam), inhibidor de betalactamasas (tazobactam), metronidazol^(3,5, 12,15,30-33).

Algoritmo de detección de alergia a las penicilinas

Esta prueba permite realizar una estratificación del riesgo de la alergia a las penicilinas, guiar el uso de las pruebas y aumentar la transición de pacientes al uso de antibióticos betalactámicos de manera segura^(6,7,15,34-36).

Pruebas in-vivo

• **Pruebas cutáneas:** La prueba intradérmica y la prueba cutánea, están indicadas para evaluar a los pacientes que presentan reacciones inmediatas y debe realizarse entre 3 y 6 semanas después de la reacción⁽¹¹⁾. Tienen un alto valor predictivo negativo de alergia a las penicilinas. Puede considerarse una intervención segura y eficaz para realizar la transición a antibióticos betalactámicos en pacientes que refieran reacciones leves y moderadas a la penicilina^(13,15,37). De los 108 artículos incluidos en la búsqueda, 20 recomiendan las pruebas cutáneas como referente para evaluar la alergia a las penicilinas. En este sentido, el procedimiento para realizar las pruebas cutáneas según lo reportado en los diferentes estudios y guías, se ilustra en la (Figura 3).

Los estudios de pruebas cutáneas para evaluar la hipersensibilidad a penicilina fueron heterogéneos, respecto al uso de reactivos y el tiempo para interpretar los resultados de la prueba (15 a 20 minutos)^(6, 11, 38-41). La guía de práctica clínica de la Academia Europea de Alergia e Inmunología Clínica (EAACI), recomienda la inclusión del betalactámico sospechoso de la reacción en las pruebas cutáneas, e interpretar los resultados de la prueba pasados 20 minutos.

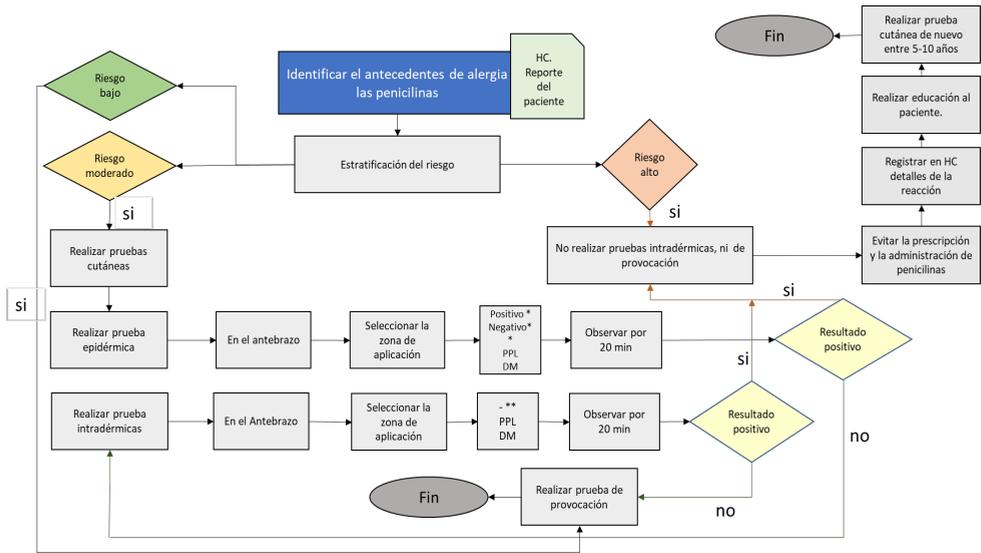


Figura 3. Procedimiento propuesto para realizar las pruebas cutáneas y evaluar la hipersensibilidad a las penicilinas^{1,10,12-13,16,38,41-45}. (Fuente: elaboración propia). * **Controles positivos:** Histamina; ** **controles negativos:** Solución salina, Glicerina, Agua estéril; **PPL:** Determinantes mayores-Bencil- Peniciloil-Pollisina; **DM:** Determinantes menores como bencilpeniloatos, Penicilina G Benzaftínica, Penicilina Cristalina, Ampicilina, Amoxicilina, Amoxicilina clavulánico, Oxacilina, Dicloxacilina. **HC:** Historia clínica.

Control de falsos negativos en los resultados de las pruebas cutáneas de alergia a la penicilina.

Si la persona tiene prescrito antihistamínicos, antidepressivos tricíclicos, antipsicóticos atípicos, beta-bloqueantes, vasopresores, bloqueadores H2, diuréticos y corticoides, estos deben ser suspendidos antes de realizar la prueba por un tiempo determinado, con el fin de evitar un falso negativo en los resultados de la prueba. Si estos medicamentos no pueden ser suspendidos y el riesgo supera el beneficio, los pacientes deberán ser excluidos de la prueba^(42,43).

- **Prueba de provocación oral:** Consiste en la administración de una penicilina en bajas dosis para evaluar la respuesta inmune en intervalos de tiempo hasta alcanzar la dosis completa, observando la posible aparición de reacciones adversas por un periodo de 60 y 120 minutos tras la última dosis. Esta prueba se realiza en pacientes que refieran reacciones leves a la penicilina^(44,45). De los 108 artículos incluidos, 20 recomiendan las pruebas de provocación oral como la primera opción en pacientes con bajo riesgo de alergia a las penicilinas⁴⁶. En la Figura 4, se detalla el procedimiento para realizar la prueba de provocación oral.

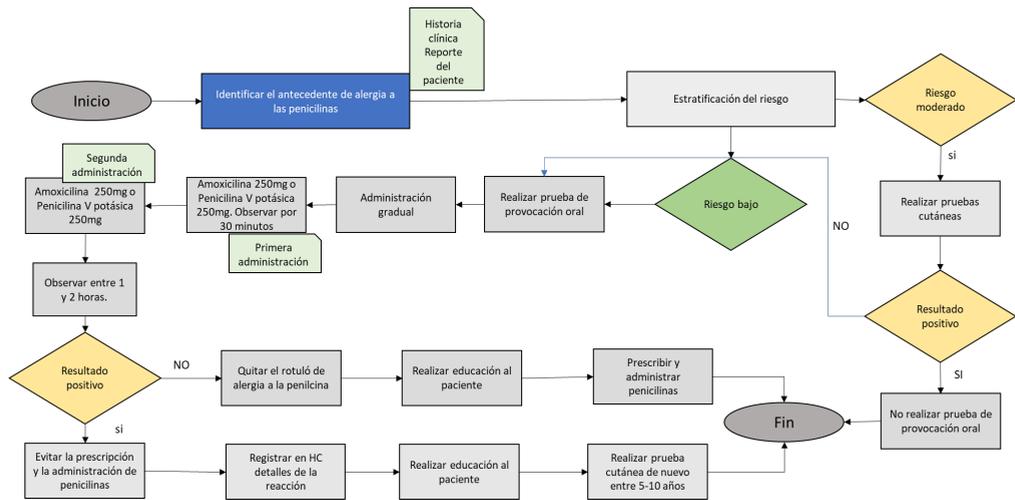


Figura 4. Procedimiento propuesto para realizar la prueba de provocación oral y evaluar la hipersensibilidad a las penicilinas^(10,12,13,16, 10,12,13,16,35, 47,48). (Fuente: Elaboración propia)

• **Prueba de parche:** Se coloca un parche en la parte superior de la espalda, con el fin de evaluar las reacciones tardías⁽¹¹⁾. Esta constituye una prueba de lectura tardía (entre las 48- 96 horas).

6. Pruebas in-vitro

• **IgE Específica:** Se cuantifican los niveles séricos de IgE específica a las 48 horas después de la reacción aguda. Esta se determina por inmunoensayo, para lo cual, deberá registrar el resultado en la historia clínica y de 3 a 6 semanas confirmar el diagnóstico de alergia a la penicilina con pruebas cutáneas^(48,49).

• **Prueba de activación de basófilos:** Identifica, mediante citometría de flujo, basófilos (anti IgE, CCR3, CRTH2 y CD203c) y mide su activación (CD63 y CD203c) tras la exposición a las penicilinas y el ácido clavulánico⁽⁵⁰⁾.

• **Prueba triptasa:** Es usada para confirmar las reacciones anafilácticas y es determinada por inmunoensayo⁽⁵⁰⁾. La medición de la triptasa debe realizarse entre 30 y 120 min después del inicio de los síntomas y compararse con los niveles basales, al menos 24 h después de la resolución de los síntomas anafilácticos.

• **Determinación de histamina:** Esta prueba es usada para confirmar los niveles de histamina y es determinada por inmunoensayo⁽⁵⁰⁾. La medición debe realizarse en la primera hora y el nivel sérico de histamina debe compararse con el inicial.

• **Prueba de transformación de linfocitos:** Esta prueba es usada para evaluar reacciones no inmediatas a betalactámicos, en pacientes de alto riesgo y antes de hacer otras pruebas adicionales⁽⁵⁰⁾.

7. Combinación de varias pruebas

La combinación de varias pruebas y métodos, constituye una estrategia segura y eficaz para evaluar la alergia a las penicilinas, como son la anamnesis y prueba de provocación, las pruebas cutáneas y prueba de provocación, o prueba de provocación y pruebas in vitro como la IgE específica, entre otros^(13,15,44,51-58).

Funciones de los diferentes profesionales de la salud

En 30 (27 %) de los artículos incluidos se menciona el rol de los diferentes profesionales de la salud en los programas de evaluación de alergia a las penicilinas, resaltando, el trabajo en conjunto del alergólogo con médicos, farmacéutico y el personal de enfermería. En la Tabla 2, se describen las funciones sugeridas para cada uno⁽⁵⁹⁾.

Tabla 2. Función del profesional de la salud en los equipos de valoración del estado de alérgico a penicilinas.

Profesional	Función
<p>Alergólogo^(13,37,60-70)</p> <p>Médico general^(12,13,59-63,65,68,69,71)</p>	<p>Elaboración de protocolos, pautas de manejo, y algoritmos para evaluar e identificar la alergia a las penicilinas.</p> <p>Capacitación y entrenamiento a otros profesionales de la salud.</p> <p>Implementación de los programas de alergia a las penicilinas.</p> <p>Orientación y consulta por telemedicina.</p> <p>Examen médico exhaustivo.</p> <p>Interpretación de los resultados.</p> <p>Confirmación del diagnóstico.</p> <p>Atención rápida a respuestas agudas tras la aplicación de las pruebas.</p> <p>Prescripción de medicamentos.</p> <p>Llamadas de seguimiento a reacciones tardías.</p> <p>Derivación al departamento de alergología.</p> <p>Revisión del historial de alergias.</p>
<p>Químico farmacéutico (farmacéutico)^(3,5, 12,13,15,59,62,65,66,68-70,72-76)</p>	<p>Identificación de alergia a medicamentos betalactámicos por medio de algoritmos.</p> <p>Alertas electrónicas (historia clínica).</p> <p>Entrevista farmacéutica.</p> <p>Llamadas de seguimiento.</p> <p>Estudio e identificación de interacciones medicamentosas que puedan interferir con las pruebas para evaluar la alergia.</p> <p>Recomendación de antibióticos de primera línea, alternativos.</p> <p>Preparación de reactivos para las pruebas cutáneas.</p> <p>Aplicación de las pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral, previa capacitación y entrenamiento por alergólogo.</p> <p>Notificación al médico sobre los resultados de las pruebas.</p> <p>Implementación de los programas de alergia a las penicilinas.</p>
<p>Enfermera^(5,7,13,35, 66,68,71,77)</p>	<p>Derivación del paciente al departamento de alergología.</p> <p>Actualización del historial alérgico del paciente en la historia clínica.</p> <p>Aplicación de las pruebas e interpretación de resultados, previa capacitación y entrenamiento por parte de alergólogo</p> <p>Realización de la desensibilización al fármaco bajo supervisión del alergólogo.</p> <p>Aplicación de algoritmos de decisión clínica.</p>

Escenarios de aplicación de las pruebas de alergia a las penicilinas

20 % de los artículos encontrados^(12,13,15, 27,38, 71,72,78-83) describen las clínicas y hospitales como los escenarios en los cuales se implementaron con mayor frecuencia los servicios de pruebas cutáneas de alergia a las penicilinas. Los centros especializados de alergología^(2,9,48,42,61,64,76,84-87), y los centros de atención ambulatoria, ambos en conjunto, fueron reportados en el 14 % (16) de los artículos^(13,18,53,57,76). Los profesionales de la salud como alergólogos, médicos, farmacéutico y personal de enfermería participan de manera activa en la implementación, dirección o manejo de las actividades asociadas a la identificación de alergias a penicilinas.

Los centros que implementen los servicios de pruebas para evaluar la alergia a las penicilinas deben contar con un equipo multidisciplinario de salud, sumado a un carro de paro, protocolos para la aten-

ción rápida de reacciones cutáneas o sistémicas que puedan poner en riesgo la vida, o bien, un kit con medicamentos para tratar las complicaciones si se llegan a presentar como se observa en la Tabla 3.

Tabla 3. Medicamentos para tratar reacciones agudas locales y/o sistémicas durante las pruebas de alergia a las penicilinas.

Medicamento	Forma farmacéutica	Vía administración
Cetirizina ^(10,88,89)	Comprimido, jarabe	Oral
Fexofenadina ⁽¹⁰⁾	Comprimido, solución oral	Oral
Difenhidramina ^(1,10,13,16, 81)	Solución inyectable, jarabe, capsula	Intravenosa, Oral, intramuscular
Hidrocortisona ⁽¹⁰⁾	Crema, Polvo liofilizado	Tópica, intravenosa
Epinefrina ^(1,10,13,16)	Solución inyectable	Intramuscular
Metilprednisolona ⁽¹⁾	Polvo liofilizado	Intravenoso
Prednisolona ^(1,16,89)	Comprimido	Oral

Estudios que evaluaron el antecedente de alergia a penicilinas

El uso de las pruebas de alergia favorece la prescripción de medicamentos betalactámicos, cuando estos son la primera línea de tratamiento para el problema de salud. En la Tabla 4 se describen los resultados de algunos estudios que evaluaron los pacientes con alergia a las penicilinas.

Tabla 4. Resultados de estudios que evaluaron el antecedente de alergia a penicilinas en diferentes poblaciones.

Población	Comentario
Niños	302 niños presentaron síntomas de bajo riesgo (erupción o picazón) y eran elegibles para la prueba. De estos se evaluó la alergia a 100 niños, todos obtuvieron resultados negativos en la prueba de provocación oral y solo 3 obtuvieron resultados positivos en la prueba cutánea. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽⁶³⁾ .
Embarazadas	Un total de 46 mujeres embarazadas con antecedentes de alergia a la penicilina, se sometieron a pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral. 44 pacientes (95,6 %) tuvieron resultados negativos en las pruebas cutáneas, y 2 pacientes tuvieron pruebas cutáneas positivas. Un total de 18 mujeres (39 %) completaron la prueba de provocación oral sin reacciones adversas ⁽⁹⁰⁾ . Un total de 220 mujeres en gestación con antecedentes de alergia a la penicilina, fueron sometidas a pruebas cutáneas, de las cuales, 217 (99 %) tuvieron resultados negativos y 3 (1 %) presentaron un resultado positivo. Un total de 210 mujeres se sometieron a la prueba de provocación oral y a 208 (99 %) se les retiró el rótulo de alergia a las penicilinas ⁽¹⁾ .
Adultos	De 228 pacientes que se realizaron las pruebas cutáneas y de provocación oral, 5 marcaron como positivo, 4 en las pruebas cutáneas y 1 posterior a la prueba de provocación oral. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos y con la revisión de la historia clínica ⁽⁶²⁾ .
Receptores de trasplantes de células madre hematopoyéticas	De 208 pacientes con antecedentes de alergia listos para el trasplante, a 147 se les realizó pruebas cutáneas y pruebas de provocación oral. Solo 2 pacientes fueron positivos. Los días de terapia y el costo de los antibióticos alternativos disminuyeron significativamente. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽⁷¹⁾ .

Población	Comentario
Profilaxis en pacientes ortopédicos	De 161 pacientes con antecedentes de alergia a la penicilina, se les realizó pruebas cutáneas a 140 pacientes y 139 presentaron resultados negativos. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽²⁾ .
Pacientes con alergia selectiva amoxicilina.	Se realizaron pruebas cutáneas con amoxicilina y ácido clavulánico a 51 pacientes, 40 fueron alérgicos selectivamente a amoxicilina y 11 fueron alérgicos selectivamente a ácido clavulánico, 49 pacientes tuvieron tolerancia a la penicilina G y penicilina V ⁽⁹²⁾ .
Pacientes con Lupus Eritematoso Sistémico (LES) y Artritis Reumatoide (AR)	Se realizaron pruebas cutáneas de alergia a la penicilina a 18 pacientes con LES, y a 30 con AR. De estos 48 pacientes, 1 paciente con AR marcó positivo a la prueba cutánea. Los 47 pacientes restantes resultaron negativos en la prueba cutánea y toleraron la prueba de provocación oral con amoxicilina. Durante la entrevista de seguimiento, ninguno de los pacientes informó una reacción tardía ⁽⁸¹⁾ .
Pacientes que requieren profilaxis contra infecciones estreptocócicas	De 402 reclutas marinos, 74 se sometieron a pruebas cutáneas además de la prueba de provocación con amoxicilina, 328 tuvieron la prueba de provocación oral con amoxicilina y solo 5 (1,5 %) presentaron una reacción aguda tras la prueba. El rótulo de alergia a la penicilina se retiró en los pacientes con resultados negativos ⁽⁹⁴⁾ .

Discusión

Esta revisión identifica y sintetiza información de estudios relacionados con alergias a penicilinas en poblaciones con características especiales, y a partir de ello establece las herramientas utilizadas para valorar la alergia a las penicilinas según la estratificación del riesgo, siendo estos resultados consistentes, con lo descrito en los estudios realizados por los autores Shenoy y Steenvoorden L⁽⁸³⁾.

Para evaluar de manera adecuada la alergia a las penicilinas, es indispensable contar con un equipo multidisciplinario, compuesto por alergólogo, médico general, farmacéutico y personal de enfermería⁽⁶⁸⁾, orientado a identificar y valorar pacientes con antecedentes de alergia a las penicilinas no documentada y auto reportada, como ha sido propuesto por Krishna M at all⁽⁶⁸⁾. Otros autores como Devchand M. at all⁽⁹⁴⁾, proponen una herramienta para identificar el fenotipo de alergia basada en las manifestaciones clínicas e indica como evaluar o confirmar la alergia. Adicionalmente, recomiendan su uso en instituciones que no cuentan con un profesional en alergología, y considera la identificación de pacientes alérgicos a penicilinas, como una actividad de alta relevancia en los programas de administración de antimicrobianos^(75,94). Esta propuesta sugiere evaluar la alergia a penicilinas, estratificar el riesgo basado en la gravedad de la reacción y el tiempo en que ocurrió la reacción para elegir una prueba diagnóstica adecuada. Hasta la fecha algunos autores refieren que el riesgo de desarrollar una hipersensibilidad mediada por IgE disminuye tras una década^(10,27), y otros estudios sugieren que cerca del 50% de la población puede disminuir de manera significativa la hipersensibilidad a partir de los 5 años^(6, 7,95, 96).

El análisis de los datos de la población a la que se le evaluó el antecedente de alergia a las penicilinas de los artículos detallados en la Tabla 4 sugiere que de los 1181 pacientes que tuvieron antecedentes de alergia a las penicilinas, en 905 (77%) se valoró el estado de alergia con pruebas cutáneas o pruebas de provocación oral y, de ellos, sólo 25 (2 %) presentaron una reacción alérgica confirmada a la penicilina. El rótulo de alergia a la penicilina se eliminó a 1015 (86%) de los pacientes tras la evaluación de la alergia. Estos resultados son consistentes con lo reportado en la literatura por Shenoy et all⁽¹⁰⁾, quienes informan que del 10 % de la población de estados unidos que reporta una alergia a la penicilina, las reacciones de hipersensibilidad mediadas por IgE en realidad son menores al 5 %⁽¹⁰⁾.

Las pruebas reportadas con mayor frecuencia son las cutáneas y de provocación oral. Varios autores se refieren a estas pruebas como el estándar de oro,⁽²⁵⁾ y la elección de una o ambas dependerá del riesgo alto o bajo de presentar una reacción de hipersensibilidad mediada por IgE o células T⁽⁹⁷⁾. Las pruebas

in-vitro (IgE específica, basófilos, histamina y triptasa) aunque no se reportan con mucha frecuencia, ayudan a confirmar el diagnóstico, cuando se realizan con las pruebas *in-vivo*.

La principal limitación, para la implementación de estos servicios en la práctica clínica diaria, puede explicarse por la limitada disponibilidad de alergólogos en el país, su vinculación a las instituciones de salud, y la disponibilidad de protocolos y algoritmos definidos⁽⁶⁹⁾. Sumado a la falta de personal, tiempo y recursos^(7, 53,98) que la literatura menciona.

Las pruebas para evaluar la alergia a las penicilinas, se consideran un procedimiento seguro y costo/ efectivo^(3, 81,82). Por ejemplo, se ha calculado que las pruebas cutáneas por paciente en Estados Unidos tienen un costo de 12,559 USD, mientras que el costo del tratamiento con antibióticos alternativos, sin pruebas cutáneas se estima en 13,219 USD, lo cual representa un ahorro económico significativo⁽⁹⁹⁾.

Propuesta para evaluar la alergia las penicilinas

En la literatura no se evidencia un procedimiento o conjunto de pruebas estándar; por tanto, se propone una herramienta para consolidar la información y facilitar la práctica clínica (Tabla 1); cuya aplicación podría contribuir a optimizar el uso de antibióticos, en pacientes de bajo riesgo de desarrollar una alergia a las penicilinas.

Limitaciones

Esta revisión tiene algunas limitaciones, entre ellas la restricción del idioma en los criterios de inclusión. Otra es que PubMed/Medline fue la única base de datos explorada, por lo que es posible que algunos estudios no se hayan incluido al no estar indexados en la misma. Sin embargo, la adición de referencias relevantes de los artículos incluidos pudo minimizar esta limitación. Además, la herramienta propuesta no se encuentra validada, por lo que se sugiere realizar estudios para evaluar y validar su utilidad en la práctica clínica.

Conclusión

Se identificaron las herramientas disponibles para valorar el antecedente de alergia a las penicilinas, siendo la combinación de métodos, las pruebas cutáneas, la prueba provocación oral y los algoritmos de decisión clínica las estrategias más utilizadas para evaluar la alergia a las penicilinas. Las pruebas cutáneas y la prueba de provocación oral son las más utilizadas, sin ser muy claro su valor predictivo negativo por separado o en combinación. Con el soporte de la revisión, se presenta una propuesta (Tabla 1) de herramienta para valorar la alergia a las penicilinas, la cual articula la información disponible, y podría facilitar la práctica clínica y evitar el escalamiento a otros antibióticos de amplio espectro cuando las penicilinas podrían ser la primera línea del tratamiento para el problema de salud.

Bibliografía

1. Solensky R, Jacobs J, Lester M, Lieberman P, McCafferty F, Nilsson T, et al. Penicillin allergy evaluation: a prospective, multicenter, open-label evaluation of a comprehensive penicillin skin test kit. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(6):1876-1885.e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.02.040.
2. McDanel DL, Azar AE, Dowden AM, Murray-Bainer S, Noiseux NO, Willenborg M, et al. Screening for beta-lactam allergy in joint arthroplasty patients to improve surgical prophylaxis practice. *J Arthroplasty*. 2017;32(9S):S101-8. DOI: 10.1016/j.arth.2017.01.012
3. Mann KL, Wu JY, Shah SS. Implementation of a pharmacist-driven detailed penicillin allergy interview. *Ann Pharmacother*. 2020;54(4):364-70. DOI: 10.1177/1060028019884874
4. Lang DM, Castells MC, Khan DA, Macy EM, Murphy AW. Penicillin allergy testing should be performed routinely in patients with self-reported penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(2):333-4. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.12.010

5. Jones BM, Bland CM. Penicillin skin testing as an antimicrobial stewardship initiative. *Am J Health Syst Pharm.* 2017;74(4):232-7. DOI: 10.2146/ajhp160233
6. Piotin A, Godet J, Trubiano JA, Grandbastien M, Guénard-Bilbault L, Blay F de, et al. Predictive factors of amoxicillin immediate hypersensitivity and validation of PEN-FAST clinical decision rule. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2022;128(1):27-32. DOI: 10.1016/j.anai.2021.07.005
7. Copaescu AM, James F, Vogrin S, Rose M, Chua K, Holmes NE, et al. Use of a penicillin allergy clinical decision rule to enable direct oral penicillin provocation: an international multicentre randomised control trial in an adult population (PALACE): study protocol. *BMJ Open.* 2022;12(8):e063784. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-063784
8. MJ, McKenzie JE, Bossuyt PM, Boutron I, Hoffmann TC, Mulrow CD, et al. The PRISMA 2020 statement: an updated guideline for reporting systematic reviews. *BMJ.* 2021;372:n719. DOI: 10.1136/bmj.n71
9. Miller LE, Knoderer CA, Cox EG, Kleiman MB. Assessment of the validity of reported antibiotic allergic reactions in pediatric patients. *Pharmacotherapy.* 2011;31(8):736-41. DOI: 10.1592/phco.31.8.736.
10. Shenoy ES, Macy E, Rowe T, Blumenthal KG. Evaluation and management of penicillin allergy: A review. *JAMA.* 2019;321(2):188-99. DOI: 10.1001/jama.2018.19283
11. Romano A, Atanaskovic-Markovic M, Barbaud A, Bircher AJ, Brockow K, Caubet JC, et al. Towards a more precise diagnosis of hypersensitivity to beta-lactams — an EAACI position paper. *Allergy.* 2020;75(6):1300-15. DOI: 10.1111/all.14122.
12. Englert E, Weeks A. Pharmacist-driven penicillin skin testing service for adults prescribed nonpreferred antibiotics in a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(24):2060-2069. DOI: 10.1093/ajhp/zxz237
13. Bland CM, Bookstaver PB, Griffith NC, Heil EL, Jones BM, Ann Justo J, et al. A practical guide for pharmacists to successfully implement penicillin allergy skin testing. *Am J Health Syst Pharm.* 2019;76(3):136-47. DOI: 10.1093/ajhp/zxy043
14. Voelker DH, Gonzalez-Estrada A, Park MA. Female sex as a risk factor for penicillin drug allergy in the inpatient setting. *Allergy Asthma Proc.* 2022;43(2):163-7. DOI: 10.2500/aap.2022.43.210002
15. Ramsey A, Staicu ML. Use of a penicillin allergy screening algorithm and penicillin skin testing for transitioning hospitalized patients to first-line antibiotic therapy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(4):1349-55. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.11.012
16. Blumenthal KG, Huebner EM, Fu X, Li Y, Bhattacharya G, Levin AS, et al. Risk-based pathway for outpatient penicillin allergy evaluations. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2411-2414.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.04.006
17. Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* agosto de 2021;21(4):320. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000758.
18. Stone CA, Stollings JL, Lindsell CJ, Dear ML, Buie RB, Rice TW, et al. Risk-stratified management to remove low-risk penicillin allergy labels in the icu. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1572-5. DOI: 10.1164/rccm.202001-0089LE
19. Zembles T, Mitchell M, Alqurashi W, Castells M, Phillips EJ, Vyles D. Skin testing for penicillin allergy: a review of the literature. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2021;21(3):21. DOI: 10.1007/s11882-021-00997-x
20. Gill MM, Gasner S, Banken A, Park M, Weaver A, Sharpe E, et al. Improving routine prenatal penicillin allergy testing for reported penicillin allergy. *BMJ Open Qual.* 2022;11(3):e001859. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-001859
21. Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen TA, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1083. DOI: 10.1186/s12879-021-06794-1

- 22.** Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: the 1-1-1 criterion for optimized risk stratification in β -lactam allergy delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3697-704. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.037
- 23.** Soria A, Autegard E, Amsler E, Gaouar H, Vial A, Francès C, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med.* 2017;49(8):710-7. DOI: 10.1080/07853890.2017.1370125
- 24.** Fransson S, Boel JB, Mosbech HF, Poulsen LK, Ruff S, Garvey LH. Safe de-labeling of patients at low risk of penicillin allergy in denmark. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(6):640-50. DOI: 10.1159/000521708
- 25.** Paño-Pardo JR, Moreno Rodilla E, Cobo Sacristan S, Cubero Saldaña JL, Periañez Párraga L, Del Pozo León JL, et al. Management of patients with suspected or confirmed antibiotic allergy. executive summary of guidance from the spanish society of infectious diseases and clinical microbiology (SEIMC), the spanish society of allergy and clinical immunology (SEAIC), the Spanish Society of Hospital Pharmacy (SEFH) and the Spanish Society of Intensive Medicine and Coronary Care Units (SEMICYUC). *J Investig Allergol Clin Immunol.* 2023;33(2):95-101. DOI: 10.18176/jiaci.0859.
- 26.** Stevenson B, Trevenen M, Klinken E, Smith W, Yuson C, Katelaris C, et al. Multicenter australian study to determine criteria for low- and high-risk penicillin testing in outpatients. *stevenson b, trevenen m, klinken e, smith w, yuson c, katelaris c, et al. multicenter australian study to determine criteria for low- and high-risk penicillin testing in outpatients. J Allergy Clin Immunol Pract.* 2020;8(2):681-689. e3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.09.025
- 27.** Silvio E, Pedro P, Perla A, Dory M. Guía para el diagnóstico y tratamiento de pacientes que refieren alergia a betalactámicos. *Archivos de Alergia e Inmunología Clínica.* 2020;51(3):95-116; [citado el 21 de febrero de 2024]. Disponible en: http://adm.meducatum.com.ar/contenido/articulos/24800950116_1861/pdf/24800950116.pdf
- 28.** Sundquist BK, Bowen BJ, Otabor U, Celestin J, Sorum PC. Proactive penicillin allergy testing in primary care patients labeled as allergic: outcomes and barriers. *Postgrad Med.* 2017;129(8):915-20. DOI: 10.1080/00325481.2017.1370360
- 29.** Plager J, Judd A, Blumenthal K. Role of clinical history in beta-lactam hypersensitivity. *Curr Opin Allergy Clin Immunol.* 2021;21(4):320. DOI: 10.1097/ACI.0000000000000758
- 30.** Staicu ML, Holly AM, Conn KM, Ramsey A. The use of telemedicine for penicillin allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(6):2033-40. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.038
- 31.** Torney NP, Tiberg MD. Description of a pharmacist-managed/administered penicillin allergy skin testing service at a community hospital. *Am J Health Syst Pharm.* 2021;78(12):1066-73. DOI: 10.1093/ajhp/zxab068
- 32.** Mancini CM, Fu X, Zhang Y, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, et al. Penicillin allergy evaluation access: a national survey. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2972-5. DOI: 10.1093/cid/ciaa567
- 33.** Reilly CA, Backer G, Basta D, Riblet NBV, Hofley PM, Gallagher MC. The effect of preoperative penicillin allergy testing on perioperative non-beta-lactam antibiotic use: A systematic review and meta-analysis. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(6):420-9. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4178
- 34.** Sacco KA, Cochran BP, Epps K, Parkulo M, Gonzalez-Estrada A. Inpatient β -lactam test-dose protocol and antimicrobial stewardship in patients with a history of penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(2):184-8. DOI: 10.1016/j.anai.2018.11.008
- 35.** Stone CA, Stollings JL, Lindsell CJ, Dear ML, Buie RB, Rice TW, et al. Risk-stratified management to remove low-risk penicillin allergy labels in the ICU. *Am J Respir Crit Care Med.* 2020;201(12):1572-5. DOI: 10.1164/rccm.202001-0089LE
- 36.** Blumenthal KG, Shenoy ES, Varughese CA, Hurwitz S, Hooper DC, Banerji A. Impact of a clinical guideline for prescribing antibiotics to inpatients reporting penicillin or cephalosporin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(4):294-300.e2. DOI: 10.1016/j.anai.2015.05.011

- 37.** Arroliga ME, Vazquez-Sandoval A, Dvoracek J, Arroliga AC. Penicillin skin testing is a safe method to guide β -lactam administration in the intensive care unit. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;116(1):86-7. DOI: 10.1016/j.anai.2015.10.020
- 38.** Ben Fadhel N, Aroua F, Chadli Z, Ben Romdhane H, Chaabane A, Sahtout M, et al. Betalactam hypersensitivity: The importance of delabelling in primary care. *Br J Clin Pharmacol.* 2021;87(12):4619-24. DOI: 10.1111/bcp.14879
- 39.** Leecyous B, Bakhtiar F, Tang MM, Yadzir ZHM, Abdullah N. Minimal agreement between basophil activation test and immunoassay in diagnosis of penicillin allergy. *Allergol Immunopathol (Madr).* 2020;48(6):626-32. DOI: 10.1016/j.aller.2020.01.006
- 40.** Casimir-Brown RS, Kennard L, Kayode OS, Siew LQC, Makris M, Tsilochristou O, et al. Piperacillin-tazobactam hypersensitivity: a large, multicenter analysis. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(5):2001-9. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.12.051
- 41.** Fransson S, Mosbech HF, Elberling J, Kappel M, Garvey LH. Intradermal testing identifies 1 in 4 patients with nonimmediate penicillin allergy. *Int Arch Allergy Immunol.* 2021;182(9):827-34. DOI: 10.1159/000515080
- 42.** Ramsey A, Mustafa SS. A penicillin skin testing initiative in an outpatient allergy office. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(5):1756-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.001
- 43.** Geng B, Thakor A, Clayton E, Finkas L, Riedl MA. Factors associated with negative histamine control for penicillin allergy skin testing in the inpatient setting. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2015;115(1):33-8. DOI: 10.1016/j.anai.2015.04.012
- 44.** King EA, Challa S, Curtin P, Bielory L. Penicillin skin testing in hospitalized patients with β -lactam allergies: Effect on antibiotic selection and cost. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2016;117(1):67-71. DOI: 10.1016/j.anai.2016.04.021
- 45.** Mustafa SS, Conn K, Ramsey A. Comparing direct challenge to penicillin skin testing for the outpatient evaluation of penicillin allergy: a randomized controlled trial. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2163-70. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.037
- 46.** Moral L, Caubet JC. Oral challenge without skin tests in children with non-severe beta-lactam hypersensitivity: Time to change the paradigm? *Pediatr Allergy Immunol.* 2017;28(8):724-7. DOI: 10.1111/pai.12800
- 47.** Chen JR, Khan DA. Evaluation of penicillin allergy in the hospitalized patient: opportunities for antimicrobial stewardship. *Curr Allergy Asthma Rep.* 2017;17(6):40. DOI: 10.1007/s11882-017-0706-1
- 48.** Tannert LK, Mortz CG, Skov PS, Bindslev-Jensen C. Positive skin test or specific ige to penicillin does not reliably predict penicillin allergy. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):676-83. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.03.014
- 49.** Ariza A, Mayorga C, Bogas G, Gaeta F, Salas M, Valluzzi RL, et al. Detection of serum-specific ige by fluoro-enzyme immunoassay for diagnosing type i hypersensitivity reactions to penicillins. *Int J Mol Sci.* 2022;23(13):6992. DOI: 10.3390/ijms23136992
- 50.** Mayorga C, Celik G, Rouzair P, Whitaker P, Bonadonna P, Rodrigues-Cernadas J, et al. In vitro tests for drug hypersensitivity reactions: an ENDA/EAACI Drug Allergy Interest Group position paper. *Allergy.* 2016;71(8):1103-34. DOI: 10.1111/all.12886
- 51.** Sousa-Pinto B, Tarrío I, Blumenthal KG, Araújo L, Azevedo LF, Delgado L, et al. Accuracy of penicillin allergy diagnostic tests: A systematic review and meta-analysis. *J Allergy Clin Immunol.* 2021;147(1):296-308. DOI: 10.1016/j.jaci.2020.04.058
- 52.** Iammatteo M, Lezmi G, Confino-Cohen R, Tucker M, Ben-Shoshan M, Caubet JC. Direct Challenges for the Evaluation of Beta-Lactam Allergy: Evidence and Conditions for Not Performing Skin Testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(8):2947-56. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.04.073

53. Yuson C, Kumar K, Le A, Ahmadie A, Banovic T, Heddle R, et al. Immediate cephalosporin allergy. *Intern Med J*. 2019;49(8):985-93. DOI: 10.1111/imj.14229
54. Wöhrl S, Ostermayer C, Sesztak-Greinecker G, Jarisch R, Hemmer W, Wantke F. Drug-specific history, skin and in vitro tests can reduce the need for drug provocation tests in betalactam-hypersensitivity. *Allergol Int*. 2021;70(2):244-51. DOI: 10.1016/j.alit.2020.09.010
55. Marwood J, Aguirrebarrena G, Kerr S, Welch SA, Rimmer J. De-labelling self-reported penicillin allergy within the emergency department through the use of skin tests and oral drug provocation testing. *Emerg Med Australas*. 2017;29(5):509-15. DOI: 10.1111/1742-6723.12774
56. Wada KJ, Calhoun KH. US antibiotic stewardship and penicillin allergy. *Curr Opin Otolaryngol Head Neck Surg*. 2017;25(3):252-4. DOI: 10.1097/MOO.0000000000000364
57. Ramsey A, Staicu ML. Penicillin allergy evaluations: an emerging component of comprehensive cancer care. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2019;7(7):2192-3. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.05.018
58. Arnold A, Sommerfield A, Ramgolam A, Rueter K, Muthusamy S, Noble V, et al. The role of skin testing and extended antibiotic courses in assessment of children with penicillin allergy: An Australian experience. *J Paediatr Child Health*. 2019;55(4):428-32. DOI: 10.1111/jpc.14220
59. Ham Y, Sukerman ES, Lewis JS, Tucker KJ, Yu DL, Joshi SR. Safety and efficacy of direct two-step penicillin challenges with an inpatient pharmacist-driven allergy evaluation. *Allergy Asthma Proc*. 2021;42(2):153-9. DOI: 10.2500/aap.2021.42.200128
60. Narayanan PP, Jeffres MN. Feasibility, benefits, and limitations of a penicillin allergy skin testing service. *Ann Pharmacother*. 2017;51(6):504-10. DOI: 10.1177/1060028017690854
61. Staicu ML, Holly AM, Conn KM, Ramsey A. The use of telemedicine for penicillin allergy skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(6):2033-40. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.04.038
62. Chen JR, Tarver SA, Alvarez KS, Tran T, Khan DA. A proactive approach to penicillin allergy testing in hospitalized patients. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2017;5(3):686-93. DOI: 10.1016/j.jaip.2016.09.045
63. Vyles D, Adams J, Chiu A, Simpson P, Nimmer M, Brousseau DC. Allergy testing in children with low-risk penicillin allergy symptoms. *Pediatrics*. 2017;140(2):e20170471. DOI: 10.1542/peds.2017-0471
64. Kuruvilla M, Shih J, Patel K, Scanlon N. Direct oral amoxicillin challenge without preliminary skin testing in adult patients with allergy and at low risk with reported penicillin allergy. *Allergy Asthma Proc*. 2019;40(1):57-61. DOI: 10.2500/aap.2019.40.4184
65. Gaudreau S, Bourque G, Côté K, Nutu C, Beauchesne MF, Longpré AA, et al. Resources assessment for penicillin allergy testing performed by pharmacists at the patient's bedside. *Ann Pharmacother*. 2021;55(11):1355-62. DOI: 10.1177/10600280211002412
66. Bland CM, Jones BM. Pharmacists Filling the Gap Within Penicillin allergy assessment and skin testing. *Clin Infect Dis*. 2021;72(10):1866-7. DOI: 10.1093/cid/cia978
67. Ramsey A, Mustafa SS. A penicillin skin testing initiative in an outpatient allergy office. *J Allergy Clin Immunol Pract*. 2018;6(5):1756-7. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.01.001
68. Krishna MT, Misbah SA. Is direct oral amoxicillin challenge a viable approach for «low-risk» patients labelled with penicillin allergy? *J Antimicrob Chemother*. 2019;74(9):2475-9. DOI: 10.1093/jac/dkz229
69. English KR, Knight K, Radke A, Sammells B, Walter C, Halliday D. Assessment of the validity of the beta-lactam antibiotic allergy assessment tool for use in the rural context, QLD. *Aust J Rural Health*. 2022;30(5):697-701. DOI: 10.1111/ajr.12868
70. Cheon E, Horowitz HW. New Avenues for Antimicrobial Stewardship: The Case for Penicillin Skin Testing by Pharmacists. *Clin Infect Dis*. 2019;68(12):2123-4. DOI: 10.1093/cid/ciy828
71. Modi AR, Majhail NS, Rybicki L, Athans V, Carlstrom K, Srinivas P, et al. Penicillin allergy skin testing as an antibiotic stewardship intervention reduces alternative antibiotic exposures in hematopoietic stem cell transplant recipients. *Transpl Infect Dis*. 2019;21(6):e13175. DOI: 10.1111/tid.13175

- 72.** Gugkaeva Z, Crago JS, Yasnogorodsky M. Next step in antibiotic stewardship: Pharmacist-provided penicillin allergy testing. *J Clin Pharm Ther.* 2017;42(4):509-12. DOI: 10.1111/jcpt.12530
- 73.** Turner NA, Wrenn R, Sarubbi C, Kleris R, Lugar PL, Radojicic C, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy assessment program and allergy delabeling in a tertiary care hospital. *JAMA Netw Open.* 2021;4(5):e219820. DOI: 10.1001/jamanetworkopen.2021.9820
- 74.** Collins CA, Choe D, Mochizuki D, Cannavino CR. Evaluating penicillin allergies in children using a standard EMR-based questionnaire. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2019;122(6):663-5. DOI: 10.1016/j.anai.2019.03.002
- 75.** Devchand M, Kirkpatrick CMJ, Stevenson W, Garrett K, Perera D, Khumra S, et al. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy de-labelling ward round: a novel antimicrobial stewardship intervention. *J Antimicrob Chemother.* 2019;74(6):1725-30. DOI: 10.1093/jac/dkz082
- 76.** Fanizza FA, Stump H, Carter E, Prohaska E. Evaluation of a pharmacist-led penicillin allergy testing service in a community health system. *J Am Pharm Assoc (2003).* 2023;63(1):169-72. DOI: 10.1016/j.japh.2022.08.002
- 77.** Gill MM, Gasner S, Banken A, Park M, Weaver A, Sharpe E, et al. Improving routine prenatal penicillin allergy testing for reported penicillin allergy. *BMJ Open Qual.* 2022;11(3):e001859. DOI: 10.1136/bmjopen-2022-001859
- 78.** Macy E, Vyles D. Who needs penicillin allergy testing? *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(5):523-9. DOI: 10.1016/j.anai.2018.07.041
- 79.** Dorman SM, Seth S, Khan DA. Risk of allergic reactions to recurrent intravenous penicillin administration in penicillin skin test negative patients. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(1):196-200. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.06.014
- 80.** Geng B, Eastman JJ, Mori K, Braskett M, Riedl MA. Utility of minor determinants for skin testing in inpatient penicillin allergy evaluation. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2017;119(3):258-61. DOI: 10.1016/j.anai.2017.06.009
- 81.** Mortezaei M, Mustafa SS, Ramsey A. Penicillin skin testing immunocompromised patients with systemic lupus erythematosus and rheumatoid arthritis. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;124(3):298-9. DOI: 10.1016/j.anai.2019.12.028
- 82.** Blumenthal KG, Shenoy ES, Huang M, Kuhlen JL, Ware WA, Parker RA, et al. The impact of reporting a prior penicillin allergy on the treatment of methicillin-sensitive staphylococcus aureus bacteremia. *PLoS ONE.* 2016;11(7):e0159406. DOI: 10.1371/journal.pone.0159406
- 83.** Steenvoorden L, Bjoernestad EO, Kvesetmoen TA, Gulsvik AK. De-labelling penicillin allergy in acutely hospitalized patients: a pilot study. *BMC Infect Dis.* 2021;21(1):1083. DOI: 10.1186/s12879-021-06794-1
- 84.** Ibáñez MD, Rodríguez Del Río P, Lasa EM, Joral A, Ruiz-Hornillos J, Muñoz C, et al. Prospective assessment of diagnostic tests for pediatric penicillin allergy: from clinical history to challenge tests. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2018;121(2):235-244.e3. DOI: 10.1016/j.anai.2018.05.013
- 85.** Sabato V, Gaeta F, Valluzzi RL, Van Gasse A, Ebo DG, Romano A. Urticaria: the 1-1-1 criterion for optimized risk stratification in β -lactam allergy delabeling. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(10):3697-704. DOI: 10.1016/j.jaip.2021.05.037
- 86.** Anterasian CM, Geng B. Penicillin skin testing in the management of penicillin allergy in an outpatient pediatric population. *Allergy Asthma Proc.* 2018;39(4):305-10. DOI: 10.2500/aap.2018.39.4138
- 87.** Blumenthal KG, Li Y, Banerji A, Yun BJ, Long AA, Walensky RP. The cost of penicillin allergy evaluation. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2018;6(3):1019-1027.e2. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.08.006
- 88.** Iammatteo M, Alvarez Arango S, Ferastraoaru D, Akbar N, Lee AY, Cohen HW, et al. Safety and outcomes of oral graded challenges to amoxicillin without prior skin testing. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(1):236-43. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.05.008

- 89.** Siew LQC, Li PH, Watts TJ, Thomas I, Ue KL, Caballero MR, et al. Identifying low-risk beta-lactam allergy patients in a uk tertiary centre. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(7):2173-2181.e1. DOI: 10.1016/j.jaip.2019.03.015
- 90.** Kuder MM, Lennox MG, Li M, Lang DM, Pien L. Skin testing and oral amoxicillin challenge in the outpatient allergy and clinical immunology clinic in pregnant women with penicillin allergy. *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2020;125(6):646-51. DOI: 10.1016/j.anai.2020.08.012
- 91.** Wolfson AR, Mancini CM, Banerji A, Fu X, Bryant AS, Phadke NA, et al. Penicillin allergy assessment in pregnancy: safety and impact on antibiotic use. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2021;9(3):1338-46. DOI: 10.1016/j.jaip.2020.10.063
- 92.** Blanca-Lopez N, Perez-Alzate D, Ruano F, Garcimartin M, de la Torre V, Mayorga C, et al. Selective immediate responders to amoxicillin and clavulanic acid tolerate penicillin derivative administration after confirming the diagnosis. *Allergy.* 2015;70(8):1013-9. DOI: 10.1111/all.12636
- 93.** Tucker MH, Lomas CM, Ramchandrar N, Waldram JD. Amoxicillin challenge without penicillin skin testing in evaluation of penicillin allergy in a cohort of Marine recruits. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2017;5(3):813-5. DOI: 10.1016/j.jaip.2017.01.023
- 94.** Devchand M, Urbancic KF, Khumra S, Douglas AP, Smibert O, Cohen E, et al. Pathways to improved antibiotic allergy and antimicrobial stewardship practice: The validation of a beta-lactam antibiotic allergy assessment tool. *J Allergy Clin Immunol Pract.* 2019;7(3):1063-1065.e5. DOI: 10.1016/j.jaip.2018.07.048
- 95.** Soria A, Autegarden E, Amsler E, Gaouar H, Vial A, Francès C, et al. A clinical decision-making algorithm for penicillin allergy. *Ann Med.* 2017;49(8):710-7.
- 96.** Fransson S, Boel JB, Mosbech HF, Poulsen LK, Ruff S, Garvey LH. Safe de-labeling of patients at low risk of penicillin allergy in denmark. *Int Arch Allergy Immunol.* 2022;183(6):640-50. DOI: 10.1159/000521708
- 97.** Sousa-Pinto B, Blumenthal KG, Macy E, Pereira AM, Azevedo LF, Delgado L, et al. Penicillin allergy testing is cost-saving: an economic evaluation study. *Clin Infect Dis.* 2021;72(6):924-38. DOI: 10.1093/cid/ciaa194
- 98.** Mancini CM, Fu X, Zhang Y, Kuper K, Schulz LT, Bhowmick T, et al. Penicillin allergy evaluation access: a national survey. *Clin Infect Dis.* 2020;71(11):2972-5. DOI: 10.1093/cid/ciaa567
- 99.** Mattingly TJ, Menger S, Heil EL. Penicillin skin testing in methicillin-sensitive staphylococcus aureus bacteremia: A cost-effectiveness analysis. *PLoS One.* 2019;14(1):e0210271. DOI: 10.1371/journal.pone.0210271