

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

# Ars Pharmaceutica

Vol. 65(3) · Julio-septiembre 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](mailto:ars@ugr.es)

### Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

### Publica

Publisher

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

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

# Equipo Editorial

## Directores Honoríficos:

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

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

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

## Director

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

## Editora

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

## Coordinadores de área

### Atención Farmacéutica

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

### Estudios clínicos

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

### Farmacia Clínica

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

### Fisiología y Fisiopatología experimental

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

### Legislación y Gestión farmacéutica

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

### Microbiología Clínica

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

### Química Farmacéutica

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

### Radiofarmacia

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

### Salud

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

### Tecnología Farmacéutica

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

### Consejo Asesor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

# Sumario Contents

Cartas al director / Letters to the Editor

---

- 183-184 JOSÉ ANTONIO GARCÍA LÓPEZ  
Distinguido alumni

Artículos Originales / Original Articles

---

- 185-201 KAMILA MARIA MARANHÃO SIDNEY, ELANA FIGUEIREDO CHAVES, JEANINE MORAIS PEREIRA, HENRIQUE JORGE MAIA COSTA, MARTA MARIA DE FRANÇA FONTELES  
Application of Failure Mode and Effects Analysis in risk management of drug therapy in an intensive care unit  
*Aplicación del Análisis Modal de Fallos y Efectos en la gestión de los riesgos de la terapia farmacológica en una unidad de cuidados intensivos*
- 202-216 LAURAMARTÍNEZ-AGUILAR, MARÍA SANZ-LORENTE, FERNANDO MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, MARÍA J FAUS, JAVIER SANZ-VALERO  
Análisis bibliométrico y temático de la producción científica sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) indexada en la base de datos bibliográfica Scopus  
*Bibliometric and thematic analysis of scientific production on drug-related problems (DRP) indexed in the Scopus bibliographic database*
- 217-231 ELYEBDRI NASSIMA, GAOUAR KAMAR, ZITOUNI NOURINE SAIDA HANANE, DJELOULI MARWA, AMIAR AMINA, TOUMI HOUARI, DALI YAHIA KAMEL MUSTAPHA  
Determination by High performance liquid chromatography and colorimetric of the alkaloids of *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire in three harvesting areas of the Algerian Sahara  
*Determinación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y colorimetría de los alcaloides de Hyoscyamus muticus L. subsp falezlez (Coss.) Maire en tres zonas de cosecha del Sahara argelino*

232-239 SUSHMA BAGDE BHATWALKAR, RAJESH MONDAL, RAJANEESH ANUPAM  
Antibiofilm properties of garlic (*Allium sativum*) and its interaction with methicillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*  
*Propiedades antibiofilm del ajo (Allium sativum) y su interacción con meticilina contra Staphylococcus aureus resistente a meticilina*

240-257 DAVID MALNOË, TIMOTHÉ LAMANDÉ, ALEXIA JOUVANCE-LE BAIL, TONY MARCHAND, PASCAL LE CORRE  
Therapeutic pathways of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients: a hospital pharmacist's perspective  
*Trayecto terapéutico de receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas: una perspectiva de farmacéuticos hospitalarios*

---

Artículos revisión / Review Articles

---

258-277 HERMES RODRÍGUEZ-BATTIKH, ELISABETH ESQUIVEL-PRADOS, ERIC CONTE-VALDES, FERNANDO MARTÍNEZ-MARTÍNEZ, JOSÉ GARCIA-CORPAS  
Conocimiento que tiene el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 sobre su enfermedad: revisión sistemática  
*Knowledge that patients with type 2 diabetes has about their disease: systematic review*

278-287 LUIS ESTEBAN JIMÉNEZ-SÁNCHEZ  
Genes diferencialmente expresados en cáncer de pulmón de células pequeñas: Potenciales dianas terapéuticas  
*Differentially expressed genes in small cell lung cancer: Potential therapeutic targets*

## Carta al director

### Distinguido alumni

El 18 de marzo de 2024, en el aula magna de la Facultad de Farmacia de Granada, en presencia del decano Manuel Sánchez Polo y el Teniente General del Madoc José Manuel de la Esperanza y Martín-Pinillos fue honrado como «Distinguido *alumni UGR*» el General de División Farmacéutico Juan José Sánchez Ramos.

Nació en Antequera (Málaga) el 15 de abril de 1959. Es hijo de Juan Sánchez Ruiz, de profesión carpintero, y de Dolores Ramos Henares, ambos naturales de Antequera. En 1984 contrajo matrimonio con la también antequerana María Rosario Rico García, auxiliar administrativo, fruto del cual nacieron sus hijos María Rosa y Juan José.

Estudio el Bachillerato en el I.E.S. «Pedro Espinosa» de Antequera y la licenciatura en Farmacia en la Universidad de Granada, que finalizó en 1981 con nueve matrículas de honor, nueve sobresalientes, siete notables y un aprobado. Un año después obtuvo el grado en Farmacia con la calificación de sobresaliente por la tesina titulada *Estudio de distintas actividades enzimáticas durante el ciclo de desarrollo de Myxococcus xanthus MD1 y MD2*, realizada en el Departamento de Microbiología donde llevaba cuatro años de alumno interno. En 1994 se licenció en Ciencia y Tecnología de los Alimentos por la Universidad de Córdoba, con cuatro matrículas de honor, ocho sobresalientes, trece notables y un aprobado.

Es farmacéutico especialista en Análisis Clínicos, en Farmacia Industrial y Galénica, y en Análisis de Medicamentos. En 2004 obtuvo el Diploma de Estudios Avanzados en el programa de doctorado «Sociedad y Seguridad: una visión integradora» del Mando de Adiestramiento y Doctrina y la Universidad de Granada, trabajando sobre bioterrorismo.

En 1981 consiguió una plaza de Farmacéutico Interno Residente, no pudiendo tomar posesión de la misma por no tener cumplido el servicio militar, entonces obligatorio. Un año después consiguió el número tres en las oposiciones a Farmacia Militar.

Tras ingresar en las Fuerzas Armadas obtuvo el empleo de Teniente Farmacéutico en 1983. Ha desarrollado gran parte de su carrera profesional en la industria farmacéutica militar, en el Centro Militar de Farmacia de la Defensa, desarrollando una intensa actividad en I+D+i en el ámbito de la Tecnología Farmacéutica y la Defensa contra agentes nucleares, biológicos y químicos (NBQ). Es autor de la patente de invención del autoinyectable producido por el Ministerio de Defensa, desde 1991, para la administración parenteral de antídotos contra agentes NBQ. Es miembro del equipo responsable del diseño, construcción y puesta en marcha del nuevo Centro Militar de Farmacia en Colmenar Viejo (Madrid), único laboratorio fabricante de medicamentos de la Administración General del Estado, y centro de referencia en la producción de medicamentos por causas excepcionales relacionadas con la salud, del que fue subdirector.

Ha participado en la misión ISAF Afganistán, como analista clínico en el hospital ROLE2 de Herat (Afganistán), en los años 2006, 2008, 2010 y 2012. Ha sido representante nacional en reuniones internacionales sobre Defensa NBQ.

De 1983 a 1987 fue profesor titular de la asignatura Prácticas de los Programas de Formación de Alumnos de la Escala Básica de Suboficiales, del Instituto Politécnico Número 2 del Ejército de Tierra (Ca-

latayud–Zaragoza). Es autor de numerosas publicaciones en revistas científicas y comunicaciones a congresos que han recibido distintos premios.

Tiene concedidas la Gran Cruz, Cruz, Placa y Encomienda de la Real y Militar Orden de San Hermenegildo, así como la Gran Cruz al Mérito Militar, cuatro Cruces al Mérito Militar con distintivo blanco, medalla a la Operación Balmis, y una medalla OTAN no–artículo 5 ISAF. Está en posesión de la Medalla de Oro de la Real Academia Nacional de Farmacia, la Medalla de Oro de la Academia de Farmacia «Santa María de España» de la Región de Murcia, y la Medalla de Plata del Colegio Oficial de Farmacéuticos de Madrid.

En 2017 ascendió al empleo de General de Brigada Farmacéutico y fue nombrado Subinspector General de Apoyo y Ordenación Farmacéutica, cargo que ocupó hasta el año 2021. Este año fue nombrado en comisión de servicio Inspector General de Sanidad de la Defensa, primer farmacéutico que ocupa este cargo, siendo ascendido a General de División Farmacéutico.

Toda una vida ejemplar y brillante trayectoria profesional al servicio de las Fuerzas Armadas Españolas, inspirada en la humildad, el esfuerzo y la constancia; virtudes que junto a la vocación de servicio y la satisfacción del deber cumplido definen la personalidad de Juan José Sánchez Ramos.

Las muchas responsabilidades asumidas no le han despojado de la devoción que siente por su Antequera natal y a pesar de la distancia, en 2014, como Hermano Mayor del Trono del Señor de la Salud y de las Aguas pregonó en la Iglesia de San Pedro la Semana Santa antequerana.


**José Antonio García López**

doi: 10.30827/ars.v65i3.29973

Artículos originales

## Application of Failure Mode and Effects Analysis in risk management of drug therapy in an intensive care unit

Aplicación del Análisis Modal de Fallos y Efectos en la gestión de los riesgos de la terapia farmacológica en una unidad de cuidados intensivos

Kamila Maria Maranhão Sidney<sup>1</sup>  0000-0001-7505-620X

Elana Figueiredo Chaves<sup>2</sup>  0000-0002-5817-0999

Jeanine Morais Pereira<sup>3</sup>  0000-0003-1340-8753

Henrique Jorge Maia Costa<sup>4</sup>  0000-0002-3324-2335

Marta Maria de França Fonteles<sup>1</sup>  0000-0002-2570-9265

<sup>1</sup>Federal University of Ceará, Faculty of pharmacy, dentistry and nursing Pharmacy Department, Fortaleza, Brazil.

<sup>2</sup>Walter Cantídio University Hospital, Multiprofessional Integrated Residency Program in Hospital Health Care, Fortaleza, Brazil.

<sup>3</sup>Maternity School Assis Chateaubriand, Multiprofessional Integrated Residency Program in Hospital Health Care, Fortaleza, Brazil.

<sup>4</sup>Messejana Hospital Dr. Carlos Alberto Studart Gomes, Fortaleza, Brazil.

---

### Correspondencia

Kamila Maria Maranhão Sidney  
kamilasidney@hotmail.com

---

**Received:** 18.01.2024

**Accepted:** 26.05.2024

**Published:** 20.06.2024

---

### Financiación

This study did not receive funding.

---

### Conflicto de intereses

The authors declare no conflict of interest.



## Resumen

**Objetivo:** Utilizar el Análisis de Modos de Falla y Efectos (FMEA) para gestionar los riesgos en la terapia farmacológica prescrita dentro de una Unidad de Cuidados Intensivos (UCI).

**Metodología:** Esta investigación-acción, que integra métodos cualitativos y cuantitativos, evalúa las prescripciones médicas en una UCI Coronaria (CECOR) en Fortaleza, Brasil, utilizando FMEA. El estudio implica definir el proceso, formar un equipo multidisciplinario, realizar un diagnóstico situacional, evaluar los modos de falla (MF) con índices de Severidad (S) y Detección (D), monitorear la Prevalencia de los MF (P) y calcular el Coeficiente de Priorización (PC). Cada MF está acompañado de recomendaciones farmacéuticas. Se diseñan actividades de educación basadas en el PC para los profesionales de CECOR.

**Resultados:** En el diagnóstico situacional se evaluaron 170 prescripciones y 60 MF, con las categorías principales siendo las interacciones medicamentosas (39,7 %) e incompatibilidades (30,0 %). Las causas asociadas con estos errores fueron multifactoriales. Respecto a la respuesta del equipo ante un FM, se determinó que el 36,7% de los FM serían aceptados con seguimiento. Durante el monitoreo de prevalencia, el 63,3 % de los tipos de MF ocurrieron 837 veces, con alta severidad (50,0 %) y baja detección (55,3 %). Los MF más frecuentes fueron la ausencia de forma farmacéutica (29,4 %) y dosis (8,8 %).

**Conclusión:** El FMEA facilita identificar, clasificar y priorizar los riesgos en la terapia farmacológica en CECOR, subrayando su efectividad como herramienta de calidad para mejorar la seguridad del paciente.

---

**Palabras-clave:** Análisis de Riesgo; Seguridad del paciente; Calidad de los Servicios de Salud; Cuidados críticos.

## Abstract

**Objective:** To utilize Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) to manage risks in prescribed drug therapy within an Intensive Care Unit (ICU).

**Methodology:** This action research, integrating qualitative and quantitative methods, assesses medical prescriptions in a Coronary ICU (CECOR) in Fortaleza, Brazil, using FMEA. This study involves defining the process, forming a multidisciplinary team, conducting a situational diagnosis, evaluating failure modes (FMs) with Severity (S) and Detection (D) indices, monitoring FM Prevalence (P), and calculating the Prioritization Coefficient (PC). Each FM is accompanied by pharmaceutical recommendations (RF). Continuing education activities are designed based on the PC for CECOR professionals.

**Results:** In the situational diagnosis, 170 prescriptions and 60 FMs were assessed, with primary categories being drug interactions (39.7 %) and incompatibilities (30.0 %). Causes are multifactorial. Regarding the team's response to an FM, it was determined that 36.7 % of the FMs would be accepted with monitoring. During prevalence monitoring, 63.3 % of FM types occurred 837 times, with high severity (50.0 %) and low detection (55.3 %). Most frequent FMs were absence of pharmaceutical form (29.4 %) and dose (8.8 %).

**Conclusion:** FMEA facilitates identifying, classifying, and prioritizing risks in drug therapy at CECOR, underlining its effectiveness as a quality tool for enhancing patient safety.

---

**Keywords:** Risk Assessment; Patient Safety; Quality of Health Care; Critical Care.

## Highlights

Quality tools are needed to monitor risks associated with drug therapy in Intensive Care Unit.

Drug interactions and incompatibilities are the major failure modes for risks associated with drug therapy in Intensive Care Unit

FMEA can enhance patient safety within Intensive Care Unit.

## Introduction

The complexity of care within an Intensive Care Unit (ICU), which includes taking care of critically ill patients, mastering advanced technologies, and the need for quick decision-making, can make health care very vulnerable to errors.<sup>(1)</sup> The intricate pharmacological therapies, often composed of a signifi-

cant number of high-alert drugs, increase the risks of medication errors, drug interactions and incompatibilities, adverse reactions, and, consequently, adverse outcomes for the patient.<sup>(2,3)</sup>

Since the publication of the report “To Err is Human” in 2000, governmental and non-governmental agencies have mobilized to develop strategies for the control and prevention of adverse events arising from healthcare practices. This report estimated that up to 98,000 deaths per year in the United States of America (USA) are caused by adverse events and about half would have been preventable. Since then, terms such as quality of care, patient safety, and medication errors have been increasingly disseminated among health professionals and institutions.<sup>(4)</sup>

Recent data reveals that one in ten patients hospitalized in US hospitals experiences an adverse event, and a medication error occurs each day during hospitalization.<sup>(5,6)</sup> In the ICU, the frequency of medication errors among adult patients is variable, with an average of 105.9 per 1,000 patient days.<sup>(7)</sup> In Brazil, a study conducted in an ICU showed a prescription error rate of 43.5 %, encompassing errors in dose, frequency of administration, diluent, and time of infusion, across seven different therapeutic classes.<sup>(8)</sup> Given this scenario, the World Health Organization (WHO) acknowledges adverse care events as a significant public health issue, emphasizing the necessity of employing quality tools to prevent them.<sup>(9)</sup>

Quality tools play a vital role in healthcare by helping to identify, understand, and mitigate risks associated with the medication process.<sup>(10)</sup> Among the various tools available, the Failure Mode and Effects Analysis (FMEA) stands out for its proactive nature and multidisciplinary approach. FMEA enables the prevention of adverse events before their initial occurrence, thereby promoting the development of best practices.<sup>(11)</sup> In evaluating the medication process using FMEA, involving pharmacists is recommended due to their ability to contribute significantly to the management of this process, given its direct correlation with medical prescription and drug dispensing.<sup>(12)</sup>

The utilization of the FMEA tool for analyzing potential risks within the medication process in an intensive care setting offers valuable insights into existing care challenges and enhances teamwork and patient safety practices.<sup>(13)</sup> Despite its importance, there is a shortage of studies employing this tool for analyzing risks in the medication prescription process in ICU, particularly within the national literature.<sup>(14,15)</sup> Hence, the aim of the study was to apply the FMEA tool to manage the risks associated with prescribed medication therapy within an ICU setting in Brazil. The implementation of the FMEA was characterized by identifying, classifying and prioritizing risks associated with drug therapy.

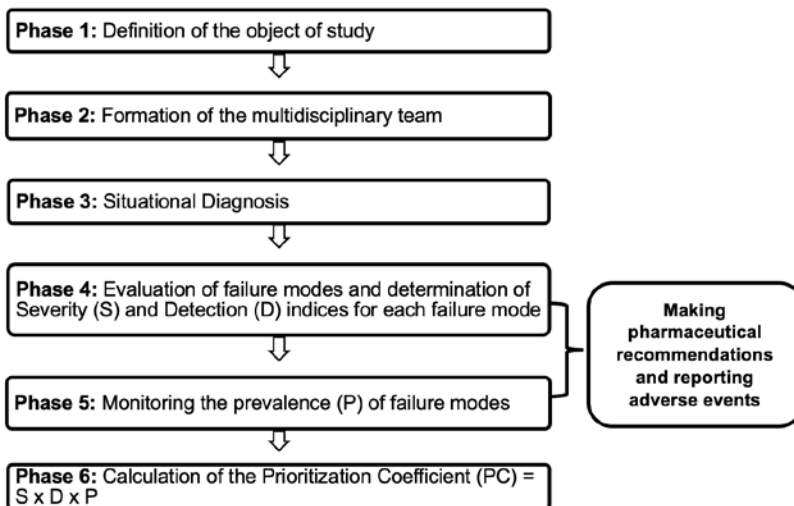
## Methods

This study adopts an action-research approach utilizing a mixed method (qualitative and quantitative) to evaluate medical prescriptions within the Coronary Intensive Care Unit (CECOR) of a public hospital in Fortaleza, Brazil, using FMEA<sup>(11)</sup> from July 2017 to January 2018. The researchers actively engaged in constructing the observed reality, monitoring decisions, actions, and proposed activities of the involved professionals while analyzing their knowledge. The study was conducted with respect for human dignity and initiated after receiving approval from the National Research Ethics Committee (Opinion Number: 062804/2017).

The hospital under study is part of the Sistema Único de Saúde (SUS) and is a highly complex reference center for heart and lung diseases, renowned for teaching and research. It is integrated into the Sentinel Network and operates with its own Risk Management, in direct collaboration with the Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA). CECOR comprises eight active beds, predominantly serving cardiac patients, and maintains a multidisciplinary care team consisting of doctors, nurses, physiotherapists, and nutritionists. During the study period, the hospital did not possess an electronic prescription system or electronic medical records.

The study progressed through six phases, as illustrated in Figure 1. The study population across all phases consisted of adult patients (age ≥ 18 years) of both genders, admitted to CECOR any day of the week, with at least one medication prescribed, irrespective of diagnosis and length of stay. Sociodemographic and clinical patient data were excluded from the study, as it solely focused on describing

specific issues identified in the drug prescription process, for which sociodemographic data are not relevant.



**Figure 1.** Methodological flow of the study carried out in a Coronary Intensive Care Unit of a public hospital in Fortaleza, Brazil, from July/2017 to January/2018.

The medication process is intricate, involving various health professionals and encompassing prescription, dispensing, preparation, and administration of medications. Each of these stages entails a series of interconnected decisions and actions that can pose clinical risks, directly or indirectly linked to the actions of these professionals. In this study, the medication process is evaluated from a clinical perspective, with the primary object of study being the daily medical prescription.

At CECOR, the medication process initiates with the release of the medical prescription by the attending physician or medical resident. Following its release, the unit nurse schedules the prescribed medications and forwards the duplicate prescription to the pharmacy service for validation by the clinical pharmacist. After validation, the pharmacy technician processes and dispenses the prescribed medications at CECOR, where a nursing technician receives and verifies the medications before administering and monitoring them.

The study followed the recommended methodology of the FMEA tool.<sup>(16)</sup> Phase 1 entailed defining the process to be analyzed: the potential risks in CECOR’s medical prescriptions, along with their causes, effects, and contingency measures. This phase was facilitated by a pharmacist from the institution with expertise and interest in employing the FMEA tool.

Phase 2 involved forming a multidisciplinary team, as advocated by the literature, to ensure diverse perspectives representing all professionals and managers involved. Unfortunately, a representative from the nursing assistant category couldn’t participate due to work overload and time incompatibility with the research meetings. The team members were selected based on their proactive engagement in the drug prescription process, comprising a day laborer, a pharmacist, a nurse, and a head nurse.

In Phase 3, a situational diagnosis of risks associated with medical prescriptions was conducted, employing an exploratory and retrospective approach. Medical prescriptions from Monday to Friday in July 2017 were directly analyzed from patient medical records regarding need, effectiveness, and safety. Prescription data were cross-referenced with information from package inserts, scientific articles, and platforms such as Micromedex® and UpToDate®.<sup>(17,18)</sup> The identified risks were termed Fail-

ure Modes (FMs), representing clinical situations posing a degree of uncertainty regarding established goals and introducing risk.<sup>(14)</sup>

Phase 4 involved evaluating and categorizing the identified FMs. The FMs were classified into different categories, including drug interactions and incompatibilities, lack of necessary information, absence of dose adjustment in special situations (e.g., renal failure), and lack of essential guidelines for administering a drug. The multidisciplinary team identified potential causes for each category. Furthermore, considering the effects of each FM, the team assigned Severity (S) and Detection (D) scores ranging from 1 to 10, where 10 signifies the most critical situation (Table 1). Additionally, the care team's stance toward each FM was determined: whether to accept the risk and monitor or not accept it and notify risk management as a sentinel event. A sentinel event refers to a severe, undesirable occurrence in a hospital, compromising patient care and involving death, injury, or physical or psychological risk.<sup>(8)</sup>

**Table 1.** Criteria for classification of Severity (S) and Detection (D) of the failure modes found in the study carried out in a Coronary Intensive Care Unit of a public hospital in Fortaleza, Brazil, from July/2017 to January/2018.

Index	Severity (S) <sup>1</sup>	Detection (D) <sup>2</sup>
1	Minimum. The patient does not realize that the exposure occurs.	Very tall. It will certainly be detected. The protocol is well designed, has good adherence, and can prevent FM <sup>3</sup> from proceeding.
2	Small. Slight change in the patient's clinical picture, a symptom or sign, with laboratory alteration.	Alta. Provavelmente será detectado. O protocolo existe com tripla checagem em locais diferentes, porém com baixa adesão.
3	Small. Slight change in the patient's clinical condition, a symptom or sign, with clinical alteration.	High. It will likely be detected. The protocol exists with double checking, but with low adherence.
4	Moderate. Significant deterioration of the patient's clinical condition, more than one symptom or sign, with discontinuation of therapy.	Moderate. It probably won't be detected, although there is a double check in place. Need for active search.
5	Moderate. Significant deterioration of the patient's clinical condition, more than one symptom or sign, with the addition of a therapy.	Moderate. It probably won't be detected despite on-site checking. Need for active search.
6	Moderate. Significant deterioration of the patient's clinical condition, more than one symptom or sign, with addition of more than two or more therapies.	Moderate. It will probably not be detected, because although there is a check, there is an overload of work. Need for active search.
7	High. Significant deterioration of the patient's clinical condition with intervention to maintain the patient's life with a low risk of death/sequelae.	Low. High probability of not being detected. Absence of protocol, verification, and no active search. The FM <sup>3</sup> can be identified by all professionals in the sector.
8	High. Significant deterioration of the patient's clinical condition with intervention to maintain the life of the patient with medium risk of death/sequelae.	Low. High probability of not being detected. Absence of protocol, verification, and no active search. FM <sup>3</sup> can be identified by some industry professionals.
9	High. Significant deterioration in the patient's clinical condition. Intervention to maintain the life of the patient at high risk of death/sequelae.	Low. High probability of not being detected. Absence of protocol, verification, and no active search. FM <sup>3</sup> cannot be identified by industry professionals.
10	Very tall. Significant deterioration of the patient's clinical condition with permanent functional damage (motor, sensory, psychological) alteration of two systems, very high risk of death.	Minimum. It certainly won't be detected. Absence of protocol, verification, and no active search and difficult to recognize. Only an expert would check and recognize.

<sup>1</sup>Severity: considers how much the occurrence of FM can compromise the functionality and/or completeness of the patient and applies only to the effect. <sup>2</sup>Detection: is an assessment of the ability or chance of the current controls to identify the FM, before the component causes damage; to predict its possibility, we characterized the policy of action of its professionals in relation to a failure mode. <sup>3</sup>FM: Failure Mode. Table was based on Duwe B et al.,<sup>(13)</sup>.

In phases 3 and 4, active interaction among group members took place during five face-to-face meetings, totaling 12 hours, held in August and September 2017. The technique employed was Brainstorming, allowing the participants to freely explore ideas and insights, leveraging their knowledge and hierarchical positions within the care team.<sup>(19)</sup> All meetings were conducted in one of the hospital's auditoriums, with the participation of all members. Due to other institutional demands and time constraints for the team members, organizing additional meetings was not feasible.

Phase 5 involved monitoring the occurrence of identified FMs using a checklist-type form, examining prescriptions released on Mondays, Wednesdays, and Fridays from October 2017 to January 2018. This phase was managed by a pharmacist within the multidisciplinary team, possessing experience in utilizing FMEA and leading the study. In this phase, the monthly Occurrence (O) of FMs was determined by tallying the number of times each FM appeared in medical prescriptions.

In Phase 6, the Prioritization Coefficient (PC) was calculated—an absolute number aiding in ranking the identified FMs and guiding prioritization of corrective interventions. The PC was computed by multiplying the Severity indices (S) x Occurrence (O) x Detection (D), thus  $PC = S \times P \times D$ . The PCs were classified as low if up to 50, medium if within the range of 51 to 100, and high if above 101.

To facilitate visualization and identification of the most critical FMs, data were analyzed using the Pareto diagram. This diagram, based on the Pareto principle, presents occurrences in descending order combined with the calculation of cumulative frequency. The principle asserts that 80 % of consequences stem from 20 % of causes, aiding in focusing efforts on the most significant issues to enhance service quality.<sup>(20)</sup>

All identified FMs were promptly communicated to the care team through Pharmaceutical Recommendations (PRs) at the time of identification to minimize the prevalence of these risks. PRs were categorized based on their significance, classified as appropriate, indifferent, or inappropriate according to Farré *et al.*(2000).<sup>(21)</sup> Appropriate PRs were further rated as extremely significant, very significant, or significant. Conversely, inappropriate PRs were rated as simply inappropriate, very inappropriate, or extremely inappropriate.<sup>(21)</sup> Each PR was also assessed for acceptability, considering PRs followed by prescription adjustments as accepted. Unacceptable FMs were accompanied by adverse event notifications to the institution's risk management.

Leveraging the PC, periodic continuing educational activities were devised and implemented with CECOR professionals. These initiatives occurred from November 2017 to January 2018, concurrently with the evaluation of FM occurrence. They involved distributing lists highlighting prevalent drug interactions and incompatibilities, alongside monthly meetings with the team of medical residents, focusing on best practices in drug prescriptions.

Medications were evaluated according to the High Vigilance Medication (HVM) categorization established by the Institute for Safe Medication Practice (ISMP)—a non-governmental, independent, non-profit organization dedicated to promoting safe practices in medication use and health products in Brazil.<sup>(22)</sup> The study results were initially recorded using a specific tool and then compiled and analyzed using Microsoft Office Excel® 2013 software. Continuous variables were presented as median (central tendency) and range (dispersion) due to data non-normality, while categorical variables were expressed as absolute numbers and percentages.

## Results

### Situational diagnosis

In the situational diagnosis, a total of 170 prescriptions were evaluated, resulting in the identification of 63 potential FMs. Three types of drug-drug interactions were excluded from the list of FMs as they presented no risk of harm to the patients; in fact, these interactions were beneficial for patients with heart disease: carvedilol and amiodarone (n=1), carvedilol and dobutamine (n=1), and furosemide and vasopressin (n=1). Consequently, 60 FMs remained, encompassing at least 40 different drugs, with 27.5 % (n=11) classified as high-alert drugs.

The primary categories of FMs identified during the situational diagnosis were drug interactions (39.7 %; n=22), drug incompatibilities (30.0 %; n=18), and the necessity for dose adjustment based on renal function (15.0 %; n=9). Qualitative analysis of the FMs revealed their causes to be multifactorial, often involving similar circumstances across various error categories. Major causes included lack of knowledge about medications, slips, and memory lapses, limited therapeutic alternatives, risk-benefit ratio consideration favoring benefits, inadequate patient monitoring, transcription errors, attempts to summarize prescriptions, addiction to prescription practices, disregard for good prescription standards, and inexperience of resident physicians (Table 2).

Table 2. Categories of failure modes and their possible causes identified in the study carried out in a Coronary Intensive Care Unit of a public hospital in Fortaleza, Brazil, from July/2017 to January/2018.

Categories (n=60)	n (%)	Possible causes
Drug interactions	22 (36.7 %)	Lack of knowledge about medications; Memory slips and lapses; Absence of therapeutic alternatives; Consider that the benefits outweigh the risks; Incipient safety culture;
Drug incompatibilities	18 (30.0 %)	Lack of knowledge about medications; Memory slips and lapses; Absence of therapeutic alternatives; Consider that the benefits outweigh the risks; Incipient safety culture;
No dose adjustment for renal function	9 (15.0 %)	Lack of knowledge about medications; Memory slips and lapses; Inadequate patient monitoring; Incipient safety culture; Work overload;
Lack of necessary information	8 (13.3 %)	Transcription errors; Attempt to summarize the prescription; Prescription addictions; Inexperience of resident physicians; Absence of an electronic prescription system; Safety culture of the incipient medication process; Work overload;
Inadequate reconstitution	2 (3.33 %)	Lack of knowledge about medications; Memory slips and lapses; Incipient safety culture;
Presence of non-standard acronyms in the institution	1 (1.7 %)	Transcription errors; Attempt to summarize the prescription; prescription addictions; Ignores good prescription rules; Inexperience of resident physicians; Incipient safety culture;

Considering the effects of the 60 identified FMs, the majority were categorized as having very high severity (53.3 %; n=32), moderate severity (8.3 %; n=5), and minimal severity (48.3 %; n=29) and high (30.0 %, n=18) detection. The mean severity and detection indexes were calculated as  $7.6 \pm 2.9$  and  $6.1 \pm 4.2$ , respectively. Concerning the response of the care team to an FM, it was determined that a certain percentage (36,7 %, n=22) of the FMs would be accepted with monitoring, necessitating adverse event notifications. Individual contingency measures were established for each FM, considering the recommendations available on the Micromedex® platform.

## Occurrence monitoring

In the phase of monitoring the occurrence of FM, it was observed that 63.3 % (n=38) of the FM types identified in the situational diagnosis occurred a total of 837 times. Regarding the categories, drug interactions were the most prevalent (34.2 %; n=13), followed by lack of information (21.1 %; n=8), lack of dose adjustment for renal function (21.1 %; n=8), drug incompatibilities (21.1 %; n=8), and inadequate reconstitution (2.6 %, n=1) (Table 3).

**Table 3.** Characterization of the failure modes that occurred in the monitoring phase (n=38) in relation to their effects, conducts, contingency measures and in terms of Severity (S), Detection (D), monthly average of Occurrence (O) and Prioritization Coefficient (PC), in the study carried out in a Coronary Intensive Care Unit of a public hospital in Fortaleza, Brazil, from July/2017 to January/2018.

Category	Failure modes	Possible effect	Conduct	Contingency measure	S <sup>12</sup>	O <sup>13</sup>	D <sup>14</sup>	CP <sup>15</sup>	Classification
Missing information	CIP <sup>1</sup> Heparin Guidance	Heparin sedimentation and loss of effectiveness.	Accept with monitoring	Move the solution every 4 hours and replace it every 24 hours.	10	7.25	10	725	High
Missing information	Infusion speed	Dispensing error, ineffectiveness, ADR <sup>2</sup> and increased costs.	Do not accept	Do not accept. Risk of ADR <sup>2</sup> .	10	6.5	10	650	High
Missing information	Pharmaceutical form (PF)	Wrong dispensing and dangerous administration.	Do not accept	Request inclusion of information.	1	61.5	10	615	High
Drug Interaction	Amiodarone + Atorvastatin	Increased concentration of atorvastatin, increasing adverse effects (myopathy, rhabdomyolysis).	Accept with monitoring	Monitor for CK <sup>3</sup> and muscle pain symptoms. If CK <sup>3</sup> increases, replace with pravastatin.	6	9.75	10	585	High
Drug Interaction	Amiodarone + Fentanyl	Inhibition of fentanyl metabolism, with an increase in its plasma concentration, and hemodynamic alteration, may enhance the bradycardic effect.	Do not accept	Avoid concomitant use. Consider replacing fentanyl with propofol or dexmedetomidine. Monitor for signs of respiratory depression, hypotension, bradycardia, and decreased cardiac output.	7	7	10	490	High
Dose Adjustment for Renal Function	Metoclopramide	Increased risk extrapyramidal syndrome.	Do not accept	If CrCl <sup>4</sup> <40 mL/min, administer 50 % of the recommended dose.	5	8.25	10	412.5	High
Dose Adjustment for Renal Function	Ranitidine	Increased risk of thrombocytopenia.	Do not accept	Use 1 tablet or 1 ampoule a day or replace with omeprazole.	5	5.5	10	275	High
Inadequate reconstitution	Hydrocortisone	Loss of stability and therapeutic ineffectiveness if diluted in distilled water.	Do not accept	Reconstitute the medicinal product in a diluent sent by the manufacturer, in PS <sup>5</sup> or GS <sup>6</sup> .	10	2	10	200	High
Missing information	Dose	Dispensing the wrong dose and dangerous administration.	Do not accept	Request inclusion of information.	1	18.5	10	185	High
Non-standard acronym	Prescription drug with acronym	Misinterpretations and mismanagement.	Do not accept	Request the use of institutional acronyms only.	10	15.5	1	155	High
Drug incompatibility	Dobutamine + Furosemide	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Accept with monitoring	Accept up to concentrations of dobutamine - 4mg/ml in PS <sup>5</sup> and furosemide - 1mg/ml PS <sup>5</sup>	10	6.5	2	130	High
Drug incompatibility	Ranitidine + Amiodarone	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer the drugs in double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	6.5	2	130	High



Category	Failure modes	Possible effect	Conduct	Contingency measure	S <sup>12</sup>	O <sup>13</sup>	D <sup>14</sup>	CP <sup>15</sup>	Classification
Drug incompatibility	Amiodarone + Furosemide	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer the drugs in double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	4.25	2	85	Medium
Missing information	Dilution	Ineffectiveness, if use of incompatible diluent and increased costs.	Do not accept	Request inclusion of information.	10	0.75	10	75	Medium
Drug Interaction	Amiodarone + Clonazepam	Inhibition of clonazepam metabolism, with an increase in its plasma concentration.	Accept with monitoring	Reduce the clonazepam dose by half and monitor for signs of benzodiazepine toxicity.	9	6	1	54	Medium
Drug Interaction	Phenytoin + Food	Decrease in the plasma concentration of phenytoin, due to interaction with dietary calcium and protein, reducing effectiveness.	Do not accept	Space out administration as much as possible and/or pause the diet one hour before or after administration. If a patient with nasoenteral feeding-tube, consider administering phenytoin via intravenous.	8	0.75	9	54	Medium
Drug Interaction	Amiodarone + Amlodipine	Reduced amlodipine metabolism may enhance the hypotensive effect.	Accept with monitoring	Monitor heart function.	10	0.5	10	50	Low
Missing information	BIC <sup>7</sup> Furosemide Guideline	Loss of stability (when in high concentration, diluted in PS <sup>5</sup> and exposed to light) and effectiveness.	Accept with monitoring	Photoprotect the solution when using a double dose: 20 ampoules + 60 ml PS <sup>5</sup> .	10	0.5	10	50	Low
Dose Adjustment for Renal Function	Midazolam	Increased risk prolonged sedation, even after discontinuation.	Do not accept	Reduce dose by 50 %.	5	1	10	50	Low
Drug Interaction	Clopidogrel + Omeprazole	Reduction in the formation of the active metabolite of clopidogrel, reducing effectiveness.	Do not accept	Avoid concomitant use. Replace omeprazole with another PPIs <sup>7</sup> (e.g. rabeprazole, lansoprazole, pantoprazole) or ranitidine.	5	9	1	45	Low
Dose Adjustment for Renal Function	Meropenem	Increased risk of neurotoxicity and diarrhea.	Do not accept	Adjust dose after 48h of treatment, according to ClCr <sup>4</sup> .	5	0.75	10	37.5	Low
Drug Interaction	Captopril + Food	Decreased absorption of captopril, reducing effectiveness.	Do not accept	Administer captopril 1 hour before or 2 hours after meals. If dieting with nasoenteral feeding-tube, administer captopril during breaks.	2	16.5	1	33	Low
Drug incompatibility	Dobutamine + Pipe/tazo <sup>9</sup>	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer medications through double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	1.25	2	25	Low
Dose Adjustment for Renal Function	Pipe/tazo <sup>9</sup>	Increased risk of diarrhea, hypernatremia, and hypokalemia.	Do not accept	Adjust dose after 48h of treatment, according to ClCr <sup>4</sup> .	5	0.5	10	25	Low
Dose Adjustment for Renal Function	Gabapentin	Increased risk of peripheral edema, nausea, vomiting, drowsiness.	Do not accept	Adjust dose according to ClCr <sup>4</sup> , If ClCr <sup>4</sup> < 30ml/min.	5	0.5	10	25	Low
Missing information	Route of administration	Dangerous administration or therapeutic ineffectiveness.	Do not accept	Request inclusion of information.	1	2.5	10	25	Low
Drug Interaction	Furosemida + Food	Reduced absorption of orally administered furosemide, reducing effectiveness.	Accept with monitoring	Administration of furosemide 1 hour before or 2 hours after meals.	1	1.75	10	17.5	Low



Category	Failure modes	Possible effect	Conduct	Contingency measure	S <sup>12</sup>	O <sup>13</sup>	D <sup>14</sup>	CP <sup>15</sup>	Classification
Drug incompatibility	Pipe/tazo <sup>8</sup> + Amiodarone	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer the drugs in double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	0.75	2	15	Low
Drug incompatibility	Amiodarone + Imipenem	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer the drugs in double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	0.75	2	15	Low
Drug Interaction	Atorvastatin + Clopidogrel	Reduction of formation of the active metabolite of clopidogrel, reducing effectiveness.	Accept with monitoring	Administer the drugs in double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	5	3	1	15	Low
Dose Adjustment for Renal Function	Teicoplanin	Increased risk of adverse reactions.	Do not accept	Adjust dose after 48 hours of treatment, according to CrCl <sup>4</sup> .	5	0.25	10	12.5	Low
Dose Adjustment for Renal Function	Enoxaparin	Increased risk of thrombocytopenia	Do not accept	Replace with sodium heparin if CrCl <sup>4</sup> < 30ml/min.	5	0.25	10	12.5	Low
Drug Interaction	Amlodipine + Clopidogrel	Reduction of formation of the active metabolite of clopidogrel, reducing effectiveness.	Accept with monitoring	Use with caution. Monitor the effectiveness of clopidogrel and consider adding cilostazol to therapy to reduce this effect.	10	1	1	10	Low
Drug incompatibility	Furosemide + Milrinone	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer medications through double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	0.5	2	10	Low
Drug Interaction	Fluconazole + Midazolam	Increased plasma concentration of midazolam, increasing the risk of adverse reactions.	Accept with monitoring	Use with caution. Special attention for patients on hemodialysis. Consider reducing the midazolam dose and monitoring for signs of benzodiazepine toxicity.	3	0.25	10	7.5	Low
Drug incompatibility	Furosemide + Vancomycin	Therapeutic ineffectiveness, risk of lumen obstruction.	Do not accept	Administer medications through double or triple lumen catheters to avoid contact and precipitate formation.	10	0.25	2	5	Low
Drug Interaction	Fluconazole + Omeprazole	Increased plasma concentration of omeprazole, increasing the risk of adverse reactions.	Accept with monitoring	Use with caution. Adjust the dose of omeprazole if it is used in very high doses (e.g.: 240 mg/day). Monitor liver enzymes, headache, diarrhea, and abdominal pain.	2	0.75	1	1.5	Low
Drug Interaction	Metamizol + Captopril	Reduction of renal prostaglandin synthesis, diminish the antihypertensive effect and enhance the adverse/toxic effect of Nonsteroidal Anti-Inflammatory Agents.	Accept with monitoring	Monitor blood pressure, diuresis, and renal function.	5	0.25	1	1.3	Low

<sup>1</sup>CIP: Continuous Infusion pumps, <sup>2</sup>ADR: adverse drug reaction, <sup>3</sup>CK: creatinine kinase, <sup>4</sup>CrCl: Creatinine clearance, <sup>5</sup>PS: Physiological saline solution, <sup>6</sup>GS: glucose solution, <sup>7</sup>PPIs: Proton pump inhibitors, <sup>8</sup>Pipe/tazo: Piperacillin/Tazobactam, <sup>9</sup>Smx/tmt: Sulfamethoxazole and trimethoprim, <sup>10</sup>Amp/subl: Ampicillin and sulbactam, <sup>11</sup>CNS: central nervous system, <sup>12</sup>S: Severity, <sup>13</sup>O: Occurrence, <sup>14</sup>D: Detection, <sup>15</sup>CP: Coefficient Priorization.

High-alert drugs were involved in 14.7 % (n=123) of the cases, with unfractionated heparin (23.6 %; n=29) and fentanyl (22.7 %; n=28) being the most frequent. The most common occurrences were lack of pharmaceutical form (29.4 %; n=246), lack of dose (8.8 %; n=74), interaction between captopril and

food (7.9 %; n=66), substitution of a drug name with an acronym (7.4 %; n=62), and interaction between amiodarone and atorvastatin (4.6 %; n=39). A majority of these detected FMs were categorized as having very high severity (50.0 %; n=19) and moderate severity (28.9 %; n=11), with minimal detection (55.3 %; n=21) (Table 4).

The PCs ranged from 1.3 to 725, with a mean of  $88.5 \pm 177.2$ . Notably, most occurrences had a medium PC (36.7 %; n=22). FMs with the highest PC included absence of guidance on the preparation of a Continuous Infusion Pump of heparin (PC=725), absence of infusion speed (PC=650), and absence of pharmaceutical form (PC=615). Conversely, FMs with the lowest PC encompassed drug interactions between metamizol and captopril (PC=1.3) and between fluconazole and omeprazole (PC=1.5), as well as drug incompatibility between furosemide and vancomycin (PC=5). Correlation analyses between occurrence and PCs revealed that fentanyl + amiodarone had a high PC but a low occurrence rate, whereas the interaction between captopril and food had a low PC despite its frequent occurrence (Table 4).

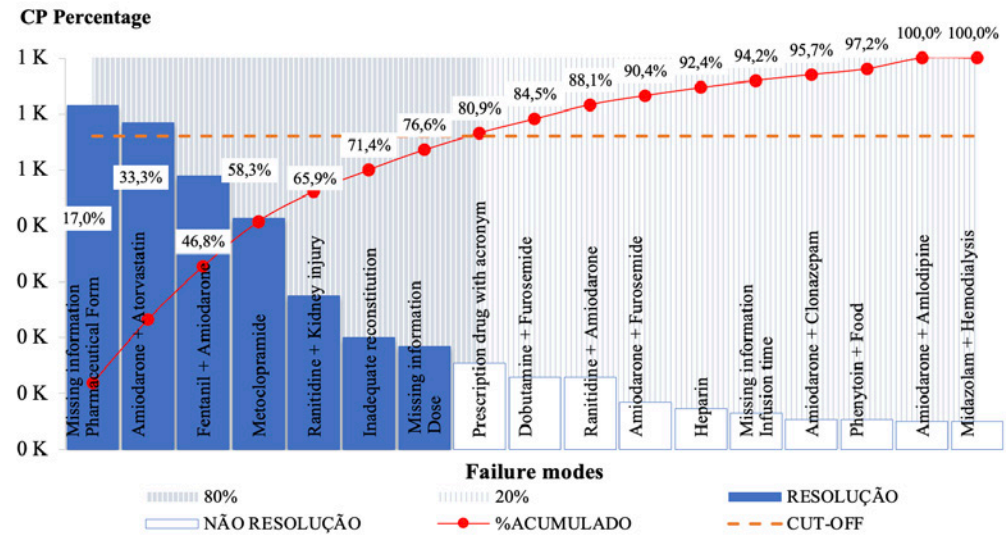
**Table 4.** Classification of severity, detection and prioritization coefficient of the failure modes identified in the study carried out in a Coronary Intensive Care Unit of a public hospital in Fortaleza, Brazil, from July/2017 to January/2018.

Variable (Average $\pm$ SD <sup>a</sup> )	Classification	n (%)
Severity (7.1 $\pm$ 3.2)	Very high	29 (48.3)
	High	5 (8.3)
	Moderate	15 (25)
	Low	7 (11.7)
	Minimum	4 (6.7)
Detection (6.1 $\pm$ 4.2)	Very high	10 (16.7)
	High	18 (30.0)
	Low	3 (5.0)
	Minimum	29 (48.3)
Prioritization coefficient (PC) (88.5 $\pm$ 177.2)	High	12 (20.0)
	Medium	22 (36.7)
	Low	4 (6.7)
	Null <sup>b</sup>	22 (36.7)

<sup>a</sup>: Standar deviation. <sup>b</sup>The null PC referred to the FM that did not occur in the monitoring phase.

## Pareto analysis

Based on the Pareto diagram analysis of occurrence, the accumulated percentage indicated that the prioritized FMs should include absence of pharmaceutical form, lack of dose, interaction between captopril and food, use of non-standard acronyms, interaction between amiodarone and atorvastatin, interaction between clopidogrel and omeprazole, lack of dose adjustment for metoclopramide, and absence of guidance on Continuous Infusion Pump usage for heparin. Conversely, the Pareto analysis of Probability of Occurrence (PC) categorized as high and medium (n=17) highlighted the following prioritized FMs: absence of pharmaceutical form and dose, interaction between amiodarone and atorvastatin, interaction between fentanyl and amiodarone, lack of dose adjustment for metoclopramide and ranitidine, and inadequate reconstitution of hydrocortisone (Figure 2).



**Figure 2.** Pareto diagram of the high and average prioritization coefficients (PC) of the failure modes identified in the study carried out in a Coronary Intensive Care Unit of a public hospital in Fortaleza, Brazil, from July/2017 to January/2018.

### Pharmaceutical recommendations (PR) and educational actions

During the study, 287 PRs were generated, most of which were accepted (70.0 %; n=201). The most frequent PRs were for the FMs absence of pharmaceutical form (56.1 %, n=161), absence of dose (10.8 %, n=31), use of abbreviations (7.3 %, n=21), adjustment of metoclopramide dose for renal function (3.8 %, n=11) and absence of infusion time (3.5 %, n=10). Communication of PRs predominantly occurred with the medical team (93.4 %; n=268), while involving the nursing team in 6.6 % (n=19) of the instances. Regarding the significance levels, it was noted that 63 % (n=182) of the RF were deemed appropriate and significant, 26 % (n=75) were classified as appropriate and very significant, and 11 % (n=30) were considered appropriate and extremely significant.

## Discussion

Based on our research, this study stands as one of the pioneering investigations in Brazil to assess failure modes of drug prescriptions within an adult ICU utilizing the FMEA tool. Notably, it incorporates an additional analysis through the application of the Pareto diagram.<sup>(14)</sup> The utilization of this combined approach enabled the identification of the root causes and effects of failure modes, ultimately aiding in the prevention of minimization of potential risks. Consequently, this study underscores the efficacy and applicability of the FMEA tool in evaluating drug processes within the ICU.

The results of this work reveal a high frequency of FM (n=60) in prescriptions and a broad range of error categories. Additionally, the study demonstrates the usefulness of the Pareto diagram; however, it emphasizes that it can suggest varying failure modes for prioritization. In the existing literature, various studies have consistently reported prescription errors as the most prevalent type of error within the medication process, thus underscoring the criticality of their analysis.<sup>(23-25)</sup> Notably, other studies employing FMEA in the evaluation of medication use processes have reported varying numbers of FM, ranging from 40 to 90.<sup>(26-29)</sup> These discrepancies may be attributed to differences in the medication processes evaluated, the patient profiles included, and the safety culture within each institution.

The data presented suggest that a combination of strategies should be implemented in the ICU under study to enhance the safety of drug prescriptions. Additionally, these findings indicate a potential inadequacy in the safety culture and a notable absence of a pharmacist within the CECOR care team. Extensive literature emphasizes that the inclusion of intensive-care pharmacists significantly mitigates adverse events, reduces medication errors, and lowers mortality rates. This integration ultimately improves the overall quality and safety of healthcare in the ICU.<sup>(30)</sup>

In terms of error categories, drug interactions related to FM were found to be prevalent, both during the diagnosis phase (39.7 %) and in the monitoring of incidents (34.2 %). Comparable results have been reported by other researchers.<sup>(31-33)</sup> In clinical practice, potential drug interactions are often overlooked during the medical prescription process, posing a risk to patient safety, diminishing therapeutic effectiveness, causing toxicity, and prolonging hospitalization time.<sup>(25,34)</sup> These findings underscore the significance of vigilant monitoring for drug interactions and ensuring the training of the care team to effectively identify them.

Drug incompatibilities also exhibited a high prevalence in both the situational diagnosis (30 %) and the occurrence monitoring phase (21.1 %). Notably, drug incompatibilities are frequently observed in ICU settings, given that patients often necessitate simultaneous intravenous administration of multiple drugs, while the number of available venous accesses is limited.<sup>(35)</sup> Moreover, the situational diagnosis demonstrated that nearly 28 % of the drugs administered to patients within the FM category were classified as high vigilance, implying a heightened risk of causing severe harm if used incorrectly.<sup>(22)</sup> This aligns with findings by Miarons *et al.* (2021), who reported a similar rate of approximately 22 % of drugs within their patient registry being classified as high-alert.<sup>(36)</sup>

The occurrence monitoring phase and Pareto analysis highlighted that a significant issue lies in the absence of critical information in prescriptions, particularly concerning pharmaceutical form and dose, with a prevalence of 21.1 %. Addressing this issue in medication prescriptions should be a priority. A comparable study conducted in Italy reported a concerning 29.9 % of incomplete antimicrobial prescriptions, a rate deemed unacceptably high by the authors.<sup>(37)</sup> Likewise, Cho *et al.* (2014) found that over half of the prescriptions analyzed in their study contained at least one medication error, with 94 % attributed to inadequate information, such as the route of administration or the diluent.<sup>(38)</sup> The recurrent absence of necessary information in prescriptions underscores the imperative to enhance the safety culture within the institution and to raise awareness among professionals regarding the ramifications of not adhering to proper medical prescription guidelines.

Concerning potential causes, it was observed that they are multifaceted and that a single cause could be linked to various types of medication-related issues. The most prevalent causes were lack of knowledge about medications and occurrences of slips and memory lapses, aligning with findings from other studies and indicating the necessity for ongoing education.<sup>(26,39)</sup> Additionally, given that the institution under study is a teaching hospital, the observation of these types of causes is anticipated. The literature highlights that newly graduated physicians often grapple with insecurity and insufficient knowledge regarding medications.<sup>(40)</sup> Furthermore, factors such as work overload, an emerging safety culture, and the absence of an electronic prescription system are indicative of organizational environment-related causes, underscoring the necessity of integrating computerized technologies, notably the implementation of electronic prescriptions.<sup>(34)</sup>

The FMs exhibited a severity index categorized as very high or high in over 50 % of the cases, and a moderate index in 25 % of them, highlighting a substantial frequency of issues that could potentially cause significant harm to patients. Furthermore, it was observed that more than 40 % of the failure modes had minimal or low detection, underscoring the necessity to devise protocols that facilitate their timely identification and monitoring. Regarding the PC, a broad range of scores was noted in this study. In contrast, Kunac *et al.* (2005) observed a narrower range for PC (33 to 273) in their study.<sup>(26)</sup>

The FM that presented higher PC as determined by Failure Mode and Effects Analysis (FMEA), was linked to the absence of relevant information. In a separate study conducted in a pediatric ICU, different results were obtained, where the prioritized failure mode was the calculation of the drug dose for administration via a Continuous Infusion Pump.<sup>(41)</sup> In a prior study by the same authors, conducted in a

respiratory ICU, the highest PC was associated with the lack of dose adjustment based on the patient's renal function.<sup>(14)</sup> These variations may be attributed to differing patient profiles, prescription formats (whether electronic or manual), and, chiefly, the practices of local prescribers and the established safety culture within the unit.

In this study, most of the PR made were accepted (70.0 %) and directed towards physicians (93.4 %). A similar outcome was reported in a study by Fideles *et al.* (2015), where over 80 % of the PRs were directed to the medical team.<sup>(42)</sup> The acceptance rate of PRs in this study aligns with rates reported in other studies, ranging from 71 % to 97 % for accepted recommendations.<sup>(31,43,44)</sup> The most prevalent PRs in this study involved incorporating information and removing acronyms from prescriptions, likely due to the absence of an electronic prescription system and the presence of resident physicians in the institution.

Alongside implementation of the FMEA tool, training and education of prescribers were performed to attenuate prescription errors. These initiatives aimed to standardize prescription practices, discourage the use of unauthorized abbreviations, and emphasize the importance of including doses and pharmaceutical forms. Research by Shaughnessy and D'Amico (1994) has demonstrated that physicians benefiting from training on drug prescriptions can enhance the quality of their prescriptions and reduce errors.<sup>(45)</sup> In addition, educational efforts were directed towards the nursing team to enable them to identify prescription errors and intervene before potential harm reaches the patients. The information and guidance conveyed verbally were made accessible within the unit through protocols and operational flows, serving as reference materials. However, no specific tool was employed to evaluate these educational endeavors. Future studies are needed to evaluate the impact of these activities.

As explained above, our study presents valuable information about the use of the FMEA tool in a highly complex health care setting. However, it has some limitations, such as the small sample size, as some medical prescriptions were only for three days of the week; it is not a multicenter study; the monthly turnover of medical residents may have influenced the PR analysis, as well as continuing education activities. Furthermore, the study did not assess the impact of FMEA application on reducing priority coefficients. Thus, these data cannot be extrapolated to other centers, although they can be used as an initial standpoint. Despite these limitations, we believe the results generated in this study can help other professionals detect and prevent risks associated with the medication prescription process.

## Conclusion

In this study, the FMEA tool was utilized for evaluating the medication prescription process in a cardiac ICU, identifying and prioritizing risks based on a defined coefficient. Critical FMs and error categories were described and potential causes/consequences were investigated. These findings should reinforce the usefulness of FMEA for patient safety in ICUs, as well as corroborating further measures for process of quality improvement.

## References

1. Marshall JC, Bosco L, Adhikari NK, *et al.* What is an intensive care unit? A report of the task force of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. *J Crit Care.* 2017;37:270-6. doi: 10.1016/j.jcrc.2016.07.015.
2. Camiré E, Moyen E, Stelfox HT. Medication errors in critical care: risk factors, prevention and disclosure. *CMAJ.* 2009;180(9):936-43. doi: 10.1503/cmaj.080869.
3. Kane-Gill SL, Jacobi J, Rothschild JM. Adverse drug events in intensive care units: risk factors, impact, and the role of team care. *Crit Care Med.* 2010;38(6 Suppl):S83-9. doi: 10.1097/CCM.0b013e3181dd8364.
4. Institute of Medicine (US) Committee on Quality of Health Care in America. *To Err is Human: Building a Safer Health System.* Kohn LT, Corrigan JM, Donaldson MS, editors. Washington (DC): National Academies Press (US); 2000. PMID: 25077248.

5. Agency For Healthcare Research And Quality(AHRQ). Saving lives and saving money: hospital-acquired conditions update. Interim Data From National Efforts To Make Care Safer, 2010-2014. Content last updated December 2015. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD. Available in: <<https://www.ahrq.gov/hai/pfp/interimhacrate2014.html>> Access: 1/5/2016.
6. Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, *et al*, eds; Institute of Medicine, Committee on Identifying and Preventing Medication Errors. Washington DC: National Academies Press; 2007. ISBN 0309101476.
7. Machado APC, Tomich CSF, Osme SF, *et al*. Prescribing errors in a Brazilian neonatal intensive care unit. *Cad. Saúde Pública*. 2015;31(12):2610-20.
8. World Health Organization. Conceptual framework for the international classification for patient safety. Version 1.1. Final Technical Report. c2011 [cited 2018 jan 26]. Available in: <https://proqualis.net/sites/proqualis.net/files/Estrutura%20Conceitual%20da%20Classifica%C3%A7%C3%A3o%20Int%20Seguran%C3%A7a%20do%20Paciente.pdf>
9. Manual de políticas e estratégias para a qualidade dos cuidados de saúde: uma abordagem prática para formular políticas e estratégias destinadas a melhorar a qualidade dos cuidados de saúde [Handbook for national quality policy and strategy: a practical approach for developing policy and strategy to improve quality of care]. Genebra: Organização Mundial da Saúde; 2020.
10. Galdino SV, Reis EMB, Santos CB, *et al*. Ferramentas de qualidade na gestão dos serviços de saúde: revisão integrativa de literatura. *Revista Eletrônica Gestão & Saúde*. 2016;7(1):1023-57.
11. Liu HC, Zhang LJ, Ping YJ, *et al*. Failure mode and effects analysis for proactive healthcare risk evaluation: A systematic literature review. *J Eval Clin Pract*. 2020 Aug;26(4):1320-1337. doi: 10.1111/jep.13317.
12. Vida MAC, Plata JEM, Morales-Molina JÁ, *et al*. Identification and prioritisation of risks in a hospital pharmacy using healthcare failure mode and effect analysis. *Eur J Hosp Pharm*. 2019;26(2):66-72. doi: 10.1136/ejhpharm-2017-001242.
13. Duwe B, Fuchs BD, Hansen-Flaschen J. Failure mode and effects analysis application to critical care medicine. *Crit Care Clin*. 2005;21(1):21-30, vii. doi: 10.1016/j.ccc.2004.07.005.
14. Sidney KM, Chaves EF, Costa HM, *et al*. Use of the failure mode and effect analysis tool in the clinical medication process in an intensive care unit. *Rev Bras Farm Hosp Serv Saude*. 2021;12(3):0606. doi: 10.30968/rbfhss.2021.123.0606.
15. Hussain E, Kao E. Medication safety and transfusion errors in the ICU and beyond. *Crit Care Clin*. 2005 Jan;21(1):91-110, ix. doi: 10.1016/j.ccc.2004.08.003.
16. Ashley L, Armitage G, Neary M, *et al*. A practical guide to failure mode and effects analysis in health care: making the most of the team and its meetings. *Jt Comm J Qual Patient Saf*. 2010;36(8):351-8. doi: 10.1016/s1553-7250(10)36053-3.
17. Micromedex® Healthcare Series. 2015. Available in: <<http://www-DRUGDEXsolutions.com.ez11.periodicos.capes.gov.br/DRUGDEX2/librarian/>> Access: 15 November 2017.
18. UpToDate®. 2019. Available in:<<https://www.uptodate.com/contents/search>> Access: 14 Jun 2019.
19. Seeber I, Vreede GJ, Maier R, *et al*. Beyond Brainstorming: Exploring Convergence in Teams. *J Manag Inf Syst*. 2017;34(4):939-69. doi: 10.1080/07421222.2017.1393303.
20. Picarillo AP. Introduction to quality improvement tools for the clinician. *J Perinatol*. 2018 Jul;38(7):929-935. doi: 10.1038/s41372-018-0100-4. Epub 2018 May 24. PMID: 29795322.
21. Farré R, Clopés A, Sala ML, *et al*. Intervenciones farmacéuticas (parte I): metodología y evaluación. *Farm Hosp* 2000; 24(3):136-44.
22. Instituto para Práticas Seguras no Uso de Medicamentos. Medicamentos Potencialmente Perigosos de Uso Hospitalar e Ambulatorial - Listas Atualizadas 2015. *Boletim ISMP Brasil*. 2015; 4(3). Available in: <<http://www.ismp-brasil.org/site/wp-content/uploads/2015/12/V4N3.pdf>>. Access: 12 Jun 2022.

23. Bosma BE, Hunfeld NGM, Roobol-Meuwese E, *et al.* Voluntarily reported prescribing, monitoring, and medication transfer errors in intensive care units in The Netherlands. *Int J Clin Pharm.* 2021;43(1):66-76. doi: 10.1007/s11096-020-01101-5.
24. Cho I, Park H, Choi YJ, *et al.* Understanding the Nature of Medication Errors in an ICU with a Computerized Physician Order Entry System. *PLoS ONE.* 2014;9(12):e114243. doi:10.1371/journal.pone.0114243
25. Gracia JE, Sanz AA, Serrano RB, *et al.* Medication errors and risk areas in a critical care unit. *J Adv Nurs.* 2021;77(1):286-95. doi: 10.1111/jan.14612.
26. Kunac DL, Reith DM. Identification of priorities for medication safety in neonatal intensive care. *Drug Saf.* 2005;28(3):251-61. doi: 10.2165/00002018-200528030-00006.
27. Anjalee JAL, Rutter V, Samaranyake NR. Application of failure mode and effects analysis (FMEA) to improve medication safety in the dispensing process - a study at a teaching hospital, Sri Lanka. *BMC Public Health.* 2021 Jul 20;21(1):1430. doi: 10.1186/s12889-021-11369-5.
28. Malfará M, Pernassi M, Aragon D, Carlotti A. Impact of the clinical pharmacist interventions on the prevention of pharmacotherapy related problems in the pediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm.* 2018 Jun;40(3):513-9. doi: 10.1007/s11096-018-0632-x.
29. Rodriguez-Gonzalez CG, Martin-Barbero ML, Herranz-Alonso A, *et al.* Use of failure mode, effect, and criticality analysis to improve safety in the medication administration process. *J Eval Clin Pract.* 2015;21(4):549-59. doi: 10.1111/jep.12314.
30. Stollings JL, Bloom SL, Wang L, *et al.* Critical Care Pharmacists and Medication Management in an ICU Recovery Center. *Ann Pharmacother.* 2018 Aug;52(8):713-723. doi: 10.1177/1060028018759343.
31. Adriano LS. Farmácia clínica em unidade de terapia intensiva: identificação, resolução e prevenção de erros de medicação. 2016. 76 f. Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) - Faculdade de Farmácia, Odontologia e Enfermagem, Universidade Federal do Ceará, Fortaleza, 2016.
32. Ferrández O, Casañ B, Graua S, *et al.* Análisis de los problemas relacionados con los medicamentos en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Gaceta Sanitaria.* 2018;33(4):361-8. doi: 10.1016/j.gaceta.2018.01.002.
33. Askari M, Eslami S, Louws M, *et al.* Frequency and nature of drug-drug interactions in the intensive care unit. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2013;22(4):430-7. doi: 10.1002/pds.3415.
34. Valentin A. Approaches to decreasing medication and other care errors in the ICU. *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(5):474-9. doi: 10.1097/MCC.0b013e328364d4f9.
35. Lao GC, Reyes MR, Turet JR, *et al.* Compatibilidad de los fármacos administrados en «Y» en las unidades de cuidados intensivos: revisión sistemática. *Medicina Intensiva.* 2020;44(2):80-7. doi: 10.1016/j.medin.2018.08.004.
36. Miarons M, Marín S, Amenós I, *et al.* Pharmaceutical interventions in the emergency department: cost-effectiveness and cost-benefit analysis. *Eur J Hosp Pharm.* 2021;28(3):133-8. doi: 10.1136/ejh-pharm-2019-002067.
37. Calligaris L, Panzera A, Arnoldo L, *et al.* Errors and omissions in hospital prescriptions: a survey of prescription writing in a hospital. *BMC Clin Pharmacol.* 2009;9:9. doi: 10.1186/1472-6904-9-9.
38. Cho I, Park H, Choi YJ, *et al.* Understanding the nature of medication errors in an ICU with a computerized physician order entry system. *PLoS One.* 2014;9(12):e114243. doi: 10.1371/journal.pone.0114243.
39. Silveira ED, Díaz AA, Menéndez-Conde CP. Análisis modal de fallos y efectos del proceso de prescripción, validación y dispensación de medicamentos. *Farm Hosp.* 2012;36(1):24-32. doi: 10.1016/j.farma.2010.12.002.
40. Duin TS, Carvalho MAF, Pype PF, *et al.* Junior doctors' experiences with interprofessional collaboration: Wandering the landscape. *Med Educ.* 2022 Apr;56(4):418-31. doi: 10.1111/medu.14711.



- 41.** Lago P, Bizzarri G, Scalzotto F, *et al.* Use of FMEA analysis to reduce risk of errors in prescribing and administering drugs in paediatric wards: a quality improvement report. *BMJ Open*. 2012;2(6):e001249. doi: 10.1136/bmjopen-2012-001249.
- 42.** Fideles GM, Alcântara-Neto JM, Peixoto-Júnior AA, *et al.* Pharmacist recommendations in an intensive care unit: three-year clinical activities. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):149-54. doi: 10.5935/0103-507X.20150026.
- 43.** Silva ACS, Sousa DSC, Perraud EBC *et al.* Acompanhamento farmacoterapêutico em unidade de terapia intensiva respiratória: descrição e análise de resultados. *Einstein*. 2018;16(2): eAO4112.
- 44.** Malfará M, Pernassi M, Aragon D, *et al.* Impact of the clinical pharmacist interventions on prevention of pharmacotherapy related problems in the paediatric intensive care unit. *Int J Clin Pharm*. 2018 Jun;40(3):513-519. doi: 10.1007/s11096-018-0632-x.
- 45.** Shaughnessy AF, D'Amico F. Long-term experience with a program to improve prescription-writing skills. *Fam Med*. 1994;26:168–71.



doi: 10.30827/ars.v65i3.30415

Artículos originales

## Análisis bibliométrico y temático de la producción científica sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) indexada en la base de datos bibliográfica Scopus

Bibliometric and thematic analysis of scientific production on drug-related problems (DRP) indexed in the Scopus bibliographic database

Laura Martínez-Aguilar<sup>1</sup>  0000-0002-9760-6329

María Sanz-Lorente<sup>2</sup>  0000-0002-6983-739X

Fernando Martínez-Martínez<sup>1</sup>  0000-0001-8247-1751

María J Faus<sup>1</sup>  0000-0001-6990-9309

Javier Sanz-Valero<sup>3</sup>  0000-0002-8735-0075

<sup>1</sup>Grupo de Investigación Farmacéutica de la Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Universidad de Granada. Granada, España.

<sup>2</sup>Centro de Salud Pública, Consellería de Salud Universal y Salud Pública, Manises. Valencia, España.

<sup>3</sup>Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo. Madrid, España.

---

### Correspondencia

Javier Sanz-Valero  
fj.sanz@isciii.es

---

**Recibido:** 18.03.2024

**Aceptado:** 19.04.2024

**Publicado:** 20.06.2024

---

### Contribución de autoría

Las autoras y los autores de este trabajo han contribuido por igual.

---

### Financiación

Este trabajo no ha obtenido ningún tipo de financiación.

---

### Conflicto de intereses

Se declara la inexistencia de conflicto de interés

---

### Agradecimientos

A los médicos de familia por su colaboración.

## Resumen

**Objetivo:** Analizar, mediante técnicas bibliométricas, la producción científica sobre problemas relacionados con los medicamentos (PRM) indexada en la base de datos bibliográfica Scopus.

**Método:** Estudio descriptivo transversal. Los datos se obtuvieron de la base de datos Scopus, interrogando con el término “*drug-related problem*” los campos de registro de título, resumen y palabras clave; fecha final de búsqueda enero 2024.

**Resultados:** Se obtuvieron total de 2992 referencias. La relación anual del número de publicaciones mostró un modelo de regresión lineal directo ( $R^2 = 0,8$ ;  $p < 0,001$ ). La tipología documental más frecuente fue el artículo original con 2455 (82,1%) referencias, con índice de productividad de 3,4. Se identificaron trabajos publicados en 26 idiomas distintos, siendo el inglés la lengua predominante con 2607 (87,1%) trabajos. Existió correlación estadísticamente significativa entre los indicadores de impacto JCR y CiteScore ( $R = 0,7$ ;  $p = 0,005$ ). Se constataron un total de 40659 Palabras Clave (PC), media de 13,6 PC por documento. La PC más utilizada fue Human, usada 2411 (5,9%) veces.

**Conclusiones:** Teniendo en cuenta todo lo mencionado previamente, se pudo concluir: Este estudio demostró que la investigación en el campo de los PRM han experimentado un crecimiento constante a lo largo de los años, aunque aún no ha alcanzado un crecimiento exponencial. El artículo original fue el tipo de documento más común en la producción científica. Se constató una clara influencia anglosajona, tanto en términos de idioma como de filiación institucional. Se evidenció la falta de uso de un lenguaje estandarizado.

---

**Palabras clave:** Problemas Relacionados con los Medicamentos; Efectos Colaterales; Reacciones Adversas Relacionadas con Medicamentos; Errores de Medicación; Humano; Bibliometría; Indicadores Bibliométricos; Descriptores; Scopus.

## Abstract

**Introduction:** To analyze, using bibliometric techniques, the scientific production on drug-related problem (DRP) indexed in the Scopus bibliographic database.

**Method:** Cross-sectional descriptive study. Data were obtained from the Scopus database, querying with the term “*drug-related problem*” in the registration fields of title, abstract and keywords; final search date January 2024.

**Results:** A total of 2992 references were obtained. The annual relationship of the number of publications showed a direct linear regression model ( $R^2 = 0.8$ ;  $p < 0.001$ ). The most frequent document type was the original article with 2455 (82.1%) references, with a productivity index of 3.4. Papers published in 26 different languages were identified, with English being the predominant language with 2607 (87.1%) papers. There was a statistically significant correlation between JCR and CiteScore impact indicators ( $R = 0.7$ ,  $p = 0.005$ ). A total of 40659 keywords (KW) were found, with an average of 13.6 KW per paper. The most used KW was Human, in 2411 (5.9%) times.

**Conclusions:** Taking into account all previously mentioned, it could be concluded: This study showed that research in the field of DRPs has experienced a steady growth over the years, although it has not yet reached exponential growth. The original article was the most common type of document in scientific production. There was a clear Anglo-Saxon influence, both in terms of language and institutional affiliation. The lack of use of standardized language was evident.

---

**Keywords:** Drug-Related Problems; Drug-Related Side Effects; Adverse Reactions; Medication Errors; Human; Bibliometric; Bibliometric Indicators; Subject Headings; Scopus.

## Puntos clave

### ¿Qué se sabe sobre el tema?

Desde hace años, uno de los objetivos de estudio en el ámbito de atención farmacéutica, son los denominados *drug-related problems* (DRP) -problemas relacionados con los medicamentos (PRM)- término que ha sido controvertido y discutido entre los profesionales de la salud.

El Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada publicó, tres consensos en los que se intentó aclarar la terminología y acabar con esta controversia. A pesar de ello, actualmente, siguen existiendo distintas interpretaciones del término, lo que permite hipotetizar si estas dudas se han trasladado, también, a la indexación de los artículos científicos.

## ¿Qué añade el estudio realizado a la literatura?

Este trabajo, mediante técnicas bibliométricas, analiza la producción científica sobre PRM indexada en la base de datos bibliográfica Scopus y así conocer los términos -palabras clave (PC)- utilizadas para indexar los estudios sobre DRP.

## ¿Cuáles son las implicaciones prácticas de los resultados obtenidos?

Los resultados obtenidos demuestran la gran heterogeneidad de las PC empleadas en la indexación de los trabajos y demuestra la necesidad de la existencia de un descriptor que unifique la dispersión terminológica existente hasta la fecha.

## Introducción

Desde hace años, uno de los objetivos de estudio en el ámbito de atención farmacéutica, fueron los problemas relacionados con los medicamentos (PRM). Pero, este término ha sido controvertido y discutido entre los profesionales de la salud.

Las discrepancias entre los diferentes autores con respecto a la definición y clasificación de los PRM, produjo un amplio debate recogido en la literatura científica<sup>(1-3)</sup> y motivo la aparición de varias reuniones y consensos donde podría destacarse los promovidos por el Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica de la Universidad de Granada<sup>(4-6)</sup>.

A pesar de ello, actualmente, siguen existiendo distintas interpretaciones del término, lo que permite hipotetizar si estas dudas se han trasladado, también, a la indexación de los artículos científicos y cómo pueden recuperarse desde las bases de datos (BBDD) bibliográficas. Así, un reciente estudio, publicado en el año 2023, llegó a la conclusión de la aun inexistencia de un descriptor que unificara la dispersión terminológica existente, ya que bajo diversas definiciones y clasificaciones de PRM se mezclaban, en la literatura científica, procesos (causas) y efectos (resultados)<sup>(7)</sup>.

Estas diferencias de terminología no son fácilmente explicables y pudiera deberse a los diferentes términos usados por los autores en sus publicaciones<sup>(8)</sup>. Así, no extraña que la revisión de Pintor-Mármol et al.<sup>(9)</sup>, identificara 60 vocablos para nombrar la seguridad, del paciente, relacionada con la medicación con 189 definiciones diferentes. Obviamente, estas dudas terminológicas se han visto también trasladadas a la población general como se demostró en un trabajo sobre las tendencias de búsqueda de información sobre los PRM.

Por tanto y dadas las diferencias polisémicas utilizadas se consideró necesario recurrir al análisis bibliométrico para conocer la evolución de la producción científica sobre la materia y sus principales indicadores. Además, y como parte fundamental, conocer las palabras clave (PC) utilizadas por los autores de los diferentes artículos que sirvieron como base a la indexación de sus trabajos. Para ello se recurrió al análisis temático que permite construir y visualizar la concurrencia y relación entre estas PC<sup>(10)</sup>.

La interrogación de la BBDD Scopus, para la obtención de los indicadores bibliométricos, se debió a que no es solo una base de datos, sino también una herramienta de análisis bibliométrico, por lo que ofrece una valiosa información para la evaluación de la actividad científica. Asimismo, es una BBDD multidisciplinar, posee la mayor cantidad de artículos en salud al procesar la totalidad de las contribuciones registradas en MEDLINE y más del 97% del total de títulos indexados por Embase, e incorporar un alto número de artículos afines o de interés relacionados con los campos de las ciencias de la salud en general<sup>(11)</sup>, englobando la mayor colección a nivel mundial de literatura científica, técnica y médica<sup>(12)</sup>.

Se podría destacar la importancia y utilidad de los estudios sobre la producción científica y su potencial como forma de describir y comprender la actividad que se lleva a cabo por los profesionales de un área determinada, así como para la medida de resultados de la investigación y la conveniencia de realizar, de forma periódica, estudios amplios que mantengan actualizada la información y permitan examinar la evolución y las tendencias a lo largo del tiempo<sup>(13)</sup>.

En consecuencia, el objetivo de este estudio fue analizar, mediante técnicas bibliométricas, la producción científica sobre PRM indexada en la base de datos bibliográfica Scopus.

## Métodos

### Diseño

Estudio descriptivo transversal.

### Fuente de obtención de los datos

Se obtuvieron de la consulta directa y acceso, vía Internet, a la BDD Scopus. La búsqueda se realizó utilizando el término, entrecomillado y truncado, “drug related problem\*”.

La búsqueda se realizó mediante el término señalado en los campos de registros de la BDD bibliográfica: título del artículo, resumen y palabras clave.

El periodo a estudio fue desde el inicio de la indexación documental en la BDD hasta el 1 de noviembre de 2023. La fecha de realización de la búsqueda fue el 7 de noviembre de 2023, realizando una revisión final en fecha final de búsqueda enero 2024.

### Unidad de análisis

Las referencias bibliográficas indexadas en la BDD bibliográfica bajo el término de búsqueda. Para el análisis bibliométrico los datos se descargaron en formato “csv” (*comma-separated values*) que permitió su almacenamiento posterior en un archivo Microsoft Excel.

Para poder construir y visualizar las redes bibliométricas y de concurrencia de términos se utilizaron las referencias bibliográficas obtenidas mediante extensión “ris” (*research information systems*).

### Indicadores a estudio

- Producción científica: número de referencias indexada según año de publicación.
- Edad: Año 2023 menos año de publicación del artículo.
- Tipología documental: características indicativas que distinguen al documento.
- Idioma de publicación.
- País de procedencia: distribución geográfica de las referencias
- Filiación institucional: nombre normalizado de la institución a la cual pertenece el/la autor/a y que actúa como respaldo institucional de su producción científica.
- Revista: nombre completo de la revista donde se ha publicado el artículo.
- Impacto de las publicaciones según el *Journal Citation Report Science Edition Database* (JCR) y del CiteScore de Scopus.
- Patrocinador: institución que facilitó apoyo financiero o que realizó provisión de productos o servicios.
- Área temática: clasificación de los artículos según las diferentes categorías determinadas por BDD bibliográfica Scopus.
- Palabras clave: términos proporcionados por los autores del artículo para la clasificación e identificación del documento con el mapa de relaciones entre ellos.

### Análisis de los datos

Las variables cualitativas se describieron por su frecuencia y porcentaje, las cuantitativas mediante la media y desviación estándar, la mediana y el máximo y mínimo; representando las más relevantes mediante la utilización de tablas y figuras.

El crecimiento de la producción científica se examinó mediante el análisis de regresión (coeficiente de determinación  $R^2$ ). Se empleó el coeficiente de correlación de Pearson (R) para analizar la dependencia lineal entre los indicadores de impacto JCR y CiteScore.

El nivel de significación utilizado en todos los contrastes de hipótesis fue  $\alpha \leq 0,05$ .

Para el almacenamiento y análisis estadístico se usó el programa IBM-SPSS, versión 29 para Windows.

El análisis de las relaciones entre los diferentes campos de registros, de forma visual, se efectuó mediante el software VOSviewer 1.6.19 (herramienta para construir y visualizar redes bibliométricas) desarrollado para el sistema Microsoft Windows.

El control de la calidad de la información se efectuó mediante la doble entrada de los datos (dobles tablas), corrigiendo las inconsistencias mediante la consulta con los datos originales.

### Aspectos éticos

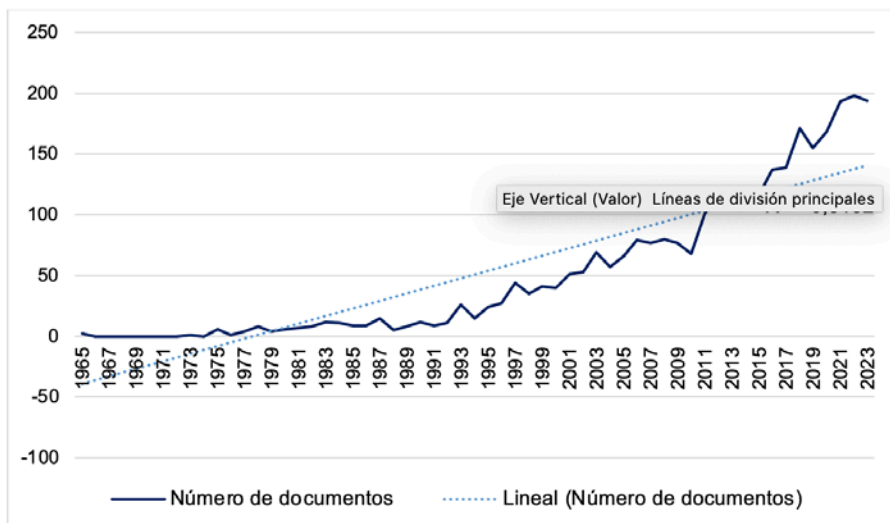
Todos los datos fueron obtenidos de los registros de la BDD bibliográfica Scopus. Por tanto y conforme con la Ley 14/2007, de investigación biomédica<sup>(14)</sup>, no fue necesaria la aprobación del Comité de Ética e Investigación al utilizar datos secundarios.

## Resultados

De la búsqueda realizada en la BDD bibliográfica Scopus se obtuvo un total de 2992 referencias. El primer artículo indexado fue publicado por la revista JAMA en el año 1965<sup>(15)</sup> y se trataba de una carta, dirigida al director de la revista, sobre los problemas relacionados con los prospectos de los medicamentos.

La producción anual presentó media de  $50,7 \pm 7,7$  referencias, mediana de 24 con máximo de 198 y mínimo de 0 referencias. El año 2022 fue el que presentó mayor producción europea con 198 referencias (5,1%).

La relación anual del número de publicaciones mostró un modelo de regresión lineal directo ( $R^2 = 0,8$ ;  $p < 0,001$ ); ver figura 1.



**Figura 1.** Evolución de la producción científica, sobre los problemas relacionados con los medicamentos, recuperada de la base de datos bibliográfica Scopus y su ajuste al modelo lineal.

Del conjunto de la producción científica se observó que 1155 (38,6%) referencias se publicaron en algún tipo de acceso abierto, de las que 564 (18,9%) seguían la línea dorada y 829 (27,7%) la línea verde.

## Tipología documental

La tipología documental más frecuente fue el artículo original con 2455 (82,1%) referencias, siendo el índice de productividad de 3,4. El número revisiones fue de 345 (11,5%); ver tabla 1.

La frecuencia y porcentaje de los artículos citables (originales + revisiones), computables para el cálculo del impacto, fue de 2800 (93,6%).

**Tabla 1.** Tipología documental de la producción científica sobre los problemas relacionados con los medicamentos, recuperada de la base de datos bibliográfica Scopus

Tipología documental	frecuencia	%
Artículo original	2455	82,1
Revisión	345	11,5
Capítulo de libro	71	2,4
Conferencia	34	1,1
Nota	26	0,9
Encuesta corta	23	0,8
Carta	18	0,6
Editorial	9	0,3
Libro	6	0,2
Erratum	4	0,1
Conferencia de revisión	1	0,0

## Idioma de publicación

Se identificaron trabajos publicados en 26 idiomas distintos, siendo el inglés la lengua predominante; ver tabla 2.

**Tabla 2.** Idiomas utilizados en la publicación en 10 o más documentos sobre los problemas relacionados con los medicamentos, recuperados de la base de datos bibliográfica Scopus

Idioma	frecuencia	%
Inglés	2607	87,1
Español	178	6,0
Alemán	94	3,1
Francés	51	1,7
Portugués	45	1,5
Holandés	25	0,8
Chino	14	0,5
Checo	14	0,5
Japonés	10	0,3

## País de origen

Se constató un total de 101 países diferentes, si bien en 99 (3,3%) referencias no se pudo identificar su país de procedencia.

La distribución geográfica de las referencias analizadas procedía, mayoritariamente de los Estados Unidos con 562 (18,8%) registros. Presentando filiación española 178 (5,9%) reseñas, situándose España como segundo productor mundial y primer europeo.

Los países con más de 100 publicaciones pueden consultarse en la tabla 3.

**Tabla 3.** Países con más de 100 publicaciones sobre los problemas relacionados con los medicamentos, recuperados de la base de datos bibliográfica Scopus

País	frecuencia	%
Estados Unidos	562	18,8
España	220	7,4
Alemania	189	6,3
Australia	173	5,8
Reino Unido	154	5,2
Países Bajos	151	5,1
Canadá	149	5,0
Brasil	140	4,7
India	135	4,5
Francia	120	4,0
Suecia	107	3,6

## Filiación institucional

Se contabilizaron un total de 160 instituciones (mayoritariamente del ámbito académico). Las instituciones con más de 25 trabajos publicados pueden consultarse en la tabla 4.

**Tabla 4.** Instituciones con más de 25 referencias indexadas en la base de datos bibliográfica Scopus

Institución	País	frecuencia	%
The University of Sydney	Australia	40	1,3
VA Medical Center	Estados Unidos	36	1,2
CHU de Lyon	Francia	35	1,2
Universiteit Utrecht	Países Bajos	33	1,1
Universitat Basel	Suiza	32	1,1
Universidad de Granada	España	30	1,0
Rijksuniversiteit Groningen	Países Bajos	29	1,0
Inserm	Francia	28	0,9
Utrechts Instituut voor Farmaceutische Wetenschappen	Países Bajos	28	0,9
Université Grenoble Alpes	Francia	28	0,9
Universidade de São Paulo	Brasil	27	0,9
Universitetet i Oslo	Noruega	27	0,9
Lunds Universitet	Suecia	27	0,9
Karolinska Institutet	Suecia	26	0,9
Techniques for Biomedical Engineering and Complexity Management Informatics, Mathematics and Applications Grenoble (TIMC-IMAG)	Francia	26	0,9

## Revistas e impacto de las publicaciones

Las 2992 referencias recuperadas fueron publicadas en 160 distintas revistas. Las publicaciones con más de 250 artículos publicados, así como los indicadores de impacto, pueden consultarse en la tabla 6.

Se observó correlación significativa entre los indicadores de impacto JCR y CiteScore ( $R = 0,7$ ,  $p = 0,005$ ).

**Tabla 6.** Revistas que han publicado más de 25 artículos sobre problemas relacionados con los medicamentos y sus respectivos indicadores de impacto.

Revista	frecuencia	%	JCR*	CiteScore*
International Journal of Clinical Pharmacy	148	5,0	2,4	3,5
Annals of Pharmacotherapy	55	1,8	2,9	5,6
Pharmacy World and Science <sup>a</sup>	49	1,6	---	---
Research in Social and Administrative Pharmacy	49	1,6	3,9	2,5
Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics	47	1,6	2,0	3,3
Pharmaceutical Care España	44	1,5	0,1	0,3
European Journal of Clinical Pharmacology	37	1,2	2,9	5,3
American Journal of Health System Pharmacy	35	1,2	2,7	3,8
Atención Farmacéutica <sup>a</sup>	35	1,2	---	---
Journal of Oncology Pharmacy Practice	34	1,1	1,3	1,8
European Journal of Hospital Pharmacy	33	1,1	1,7	0,1
Farmacia Hospitalaria	33	1,1	1,4	0,8
International Journal of Pharmacy Practice	31	1,0	1,8	1,2
BMC Health Services Research	27	0,9	2,8	3,1
British Journal of Clinical Pharmacology	27	0,9	3,4	6,2

\* Datos de Journal Citation Reports (JCR) y de CiteScore de Scopus para 2022

<sup>a</sup> Discontinuada a partir de 2012

## Patrocinador

El estudio permitió verificar un total de 159 instituciones patrocinadoras, si bien es cierto 2423 (81,0%) trabajos no se indicó el tipo de apoyo recibido o la inexistencia de este. Las instituciones con 10 o más trabajos patrocinados pueden consultarse en la tabla 7.

**Tabla 7.** Instituciones con 10 o más trabajos patrocinados sobre problemas relacionados con los medicamentos

Institución patrocinadora	País	frecuencia	%
National Institute on Drug Abuse	Estados Unidos	60	2,0
National Institutes of Health	Estados Unidos	44	1,5
National Institute on Alcohol Abuse and Alcoholism	Estados Unidos	26	1,0
National Institute on Aging	Estados Unidos	20	0,7
Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico	Brasil	19	0,7
National Institute of Mental Health	Estados Unidos	16	0,6
Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES)	Brasil	14	0,5
U.S. Department of Health and Human Services	Estados Unidos	11	0,4
National Health and Medical Research Council	Australia	10	0,3



## Área temática

Los trabajos analizados fueron clasificados en 26 áreas temáticas diferentes (hay que tener en cuenta que un mismo trabajo puede estar clasificado en más de un área), ver tabla 8.

Señalar la presencia de trabajos en un área temática poco relacionada con la farmacia o las ciencias de la salud, cómo por ejemplo las Artes y Humanidades, la Física y Astronomía o Ciencia de los Materiales.

Sería interesante que comentara aquellos que estén clasificados en áreas que a priori llama la atención, por ejemplo: artes y humanidades, ciencias de la decisión, ciencias de la computación...sobre qué tratan esos trabajos para estar incluidos en esa área. Nada extenso, simplemente a modo de curiosidad

**Tabla 8.** Clasificación temática, en la base de datos Scopus, de los documentos sobre problemas relacionados con los medicamentos

Área temática	frecuencia
Medicina	2166
Farmacología, Toxicología y Farmacia	1255
Profesiones de la salud	587
Ciencias sociales	233
Enfermería	154
Psicología	107
Bioquímica, Genética y Biología Molecular	86
Economía, Econometría y Finanzas	41
Multidisciplinario	33
Negocios, Gestión y Contabilidad	31
Artes y Humanidades	24
Neurociencia	23
Ingeniería Química	22
Ciencias medioambientales	22
Ciencias de la Computación	21
Inmunología y Microbiología	21
Ingeniería	10
Ciencias Agrícolas y Biológicas	9
Química	8
Matemáticas	6
Veterinaria	5
Ciencias de la decisión	3
Odontología	3
Ciencias de la Tierra y Planetarias	3
Física y Astronomía	3
Ciencia de los Materiales	2

## Palabras clave

Los documentos analizados presentaron un total de 40659 PC, con media de 13,6 PC por documento. La PC más utilizada fue Human, usada 2411 (5,9%) veces.

Las PC presentes en más de 1000 ocasiones pueden consultarse em la tabla 9.

**Tabla 9.** Palabras clave utilizadas, más de 1000 veces, en los artículos sobre problemas relacionados con los medicamentos indexados en la base de datos bibliográfica Scopus

Palabra clave	frecuencia	%
Human	2411	5,9
Article	1882	4,6
Female	1453	3,6
Male	1426	3,5
Humans	1382	3,4
Adult	1056	2,6
Aged	1023	2,5
Major Clinical Study	1021	2,5

El mapa de relación entre las PC puede verse en la figura 2, donde se constató la existencia de 4 grupos de correspondencia (definidos por 4 colores).

El principal, en verde, donde se observa como nodo principal la PC Human y los vínculos existentes con ella, especialmente con la PC Pharmacist. En el segundo grupo, en amarillo, destaca la PC Prospective study y Drug-related side effects. En el tercer grupo, en azul, predominan las PC Middle aged y Drug use. En el cuarto grupo, en rojo, predomina, ligeramente, la PC Drug safety.



**Figura 2.** Mapa de relación entre las diferentes palabras clave presentes en los trabajos sobre problemas relacionados con los medicamentos

Las PC utilizadas en los estudios sobre PRM y que pueden considerarse relacionadas con los mismos pueden consultarse en la tabla 10.

**Tabla 10.** Palabras clave utilizadas en los estudios sobre problemas relacionados con los medicamentos y que pueden considerarse relacionadas con los mismos

Palabra clave relacionada con PRM*	frecuencia	%
Drug-related Problems	559	1,4
Adverse Drug Reaction	449	1,1
Drug Induced Disease	372	0,9
Medication Error	371	0,9
Drug-Related Side Effects And Adverse Reactions	320	0,8
Medication Errors	298	0,7
Drug Interaction	194	0,5
Drug Interactions	180	0,4
Inappropriate Prescribing	180	0,4
Drug-related Problem	129	0,3
Drug Related Problems	127	0,3
Drug Related Problem	112	0,3
Potentially Inappropriate Medication	108	0,3
Adverse Drug Reactions	92	0,2

\* PRM = Problemas relacionados con los medicamentos

## Discusión

Este trabajo presenta un análisis pormenorizado la producción científica anual, relacionada con los PRN, indexada en la BDD bibliográfica Scopus, presentando además los principales indicadores bibliométricos relacionados con el tema a estudio.

Al analizar la tendencia de esta producción científica se constató un progresivo incremento, sin llegar a ser exponencial, contrario a lo expuesto por las teorías cuantitativas que pronostican este tipo de crecimiento, para periodos superiores a los 30 años, y que es conocido como “explosión de la información”<sup>(16)</sup>. Aunque, estos datos, sí muestran un continuo interés y esfuerzo en esta área. Ahora bien, el crecimiento lineal de la producción científica estudiada, también fue observado en otros estudios desarrollados en esta BDD<sup>(13)</sup>.

El aumento de la literatura científica sobre PRM explica que el año 2022 fuera el más productivo ya que es lógico pensar que no todos los estudios sobre la temática publicados en 2023 habrán sido ya indexados. Hay que tener en cuenta que la gestión editorial no siempre es tan ágil como se desearía. La publicación de revistas científicas se rige por un modelo que controla múltiples procesos y roles, incluyendo la indexación de los artículos, considerando la agilidad en el proceso de gestión de los artículos, su publicación e indexación un indicador de calidad<sup>(17)</sup>.

Se observó un considerable acceso al documento primario, mostrando un amplio apoyo a la iniciativa *Open Access* (iniciativa de acceso abierto a la literatura científica). Quedó patente que existió un claro interés de los editores y sus publicaciones en el hecho de que los documentos estuvieran accesibles de forma *online*, ya que se ha comprobado un aumento de la “citabilidad” y el impacto de las publicaciones<sup>(18)</sup>. Este respaldo a la publicación de la literatura científica, en formato *Open Access*, se corresponde al observado también en otras áreas de la ciencia<sup>(19)</sup>.

Hay que tener en cuenta que el movimiento de publicación en acceso abierto se trata de un fenómeno de carácter económico, social, político y epistémico, además de que la esencia del *Open Access* demanda un modelo de circulación libre, abierta y gratuita del conocimiento científico, en un contexto de prácticas colaborativas entre autores, editores, revisores y bibliotecarios, en el entendido de que el conocimiento es un bien común<sup>(20)</sup>. En este sentido, la ciencia abierta, impulsada por la Comisión Europea, procura hacer transparentes y accesibles a una amplia audiencia todos los aspectos del proceso

científico apoyándose en seis principios consistentes en abrir el acceso a las fuentes, los recursos, los datos, los métodos, la revisión por pares y, finalmente, el acceso abierto<sup>(13)</sup>.

El predominio de los artículos originales era esperado al tratarse de un área de estudio eminentemente con aplicación empírica. Esto se ve corroborado por el buen indicador Índice de Productividad. El porcentaje de artículos citables se consideró adecuado y similar a datos anteriores y cumple con creces los indicadores de evaluación<sup>(21)</sup>.

La hegemonía del inglés es una constante en las revistas de las ciencias de la salud, siendo coherente con la posición del inglés como lengua franca de la ciencia<sup>(19)</sup>. El idioma de publicación es importante por cuanto se ha comprobado que, cualquiera sea la naturaleza de un artículo científico, las posibilidades de recibir citaciones son mayores si se publica en inglés<sup>(11)</sup>. Además, la procedencia mayoritaria de artículos con filiación anglófona es un hecho conocido y ya recogido en la documentación científica<sup>(22)</sup>, que también se ha observado en este trabajo. Es decir, para la internacionalización de una revista, el uso del inglés tiene un papel primordial y es una baza que complementa de forma significativa su difusión<sup>(23)</sup>. Esta circunstancia se ha visto reflejada tanto al analizar el idioma de publicación como al recoger los datos del país de procedencia de los artículos.

Entre las instituciones que ejercen una mayor influencia en las publicaciones sobre PRM indexadas en Scopus, destaca una institución australiana a pesar de que Australia ocupa el cuarto lugar en términos de la procedencia de los artículos. Este hallazgo sugiere la robustez y el apoyo sustancial a la investigación en esta institución, además de tener al inglés como idioma nacional.

España, a pesar de figurar como el segundo país en términos de producción, solo presenta una institución -la Universidad de Granada- entre los principales centros que generan literatura científica sobre PRM. Estos resultados podrán indicar que en España la producción científica sobre PRM se encuentra dispersa entre varias instituciones, circunstancia también observada en otras áreas de las ciencias de la salud españolas<sup>(24)</sup>.

Es lógica las publicaciones en revistas de alto impacto, indexadas en las principales bases de datos bibliográficas, ya que los autores buscan la mayor visibilidad de su investigación y, además, mejorar sus respectivos *currícula*. Las revistas que contienen los artículos sobre PRM no presentaron un enfoque exclusivo en la temática lo que puede explicar la amplia dispersión que se ha observado en este estudio<sup>(3,8)</sup>. Hubiera sido esperable que un pequeño grupo de revistas -apenas una docena- concentrara un alto número de artículos. Ahora bien, dado el alto número de revistas relacionadas con la materia se explica, claramente, esta dispersión<sup>(13)</sup>. Ahora bien, fue muy destacable que una gran mayoría de estas revistas fueran del ámbito de la farmacia, área temática donde más preocupa la investigación relacionada sobre los PRM.

La buena asociación significativa observada entre los indicadores de impacto JCR y CiteScore, resalta una fuerte relación entre el prestigio de una revista y su impacto en la comunidad científica. Esta relación positiva refuerza la confianza en la capacidad de estas métricas para evaluar la calidad y visibilidad de las revistas en el ámbito de la PRM, incluso a pesar de las limitaciones que otros autores han señalado con respecto al empleo de los indicadores de impacto<sup>(25)</sup>. No se estudió la relación entre el número de autores por artículo y los indicadores de impacto ya que trabajos anteriores refieren una débil relación<sup>(26)</sup> o incluso la no existencia de diferencias significativas<sup>(27)</sup>.

Que los principales patrocinadores de la investigación sobre PRM fueran estadounidenses no extrañó. A ello contribuye la potencia de sus universidades y la importante financiación pública y privada de sus instituciones y centros de investigación<sup>(28,29)</sup>.

En relación a la clasificación temática, los resultados obtenidos muestran, claramente, su relación con las ciencias de la salud, aunque obviamente esta clasificación viene determinada por las áreas existentes en la BDD bibliográfica Scopus. Por otro lado, el tema a estudio, atañe a varias disciplinas del conocimiento, destacando el área de la Medicina y de la Farmacología, Tecnología y Farmacia, como se comprobó al analizar las áreas de publicación.

Ahora bien, las PC más utilizadas no delimitan el tema a estudio y más bien sirvieron para describir la población investigada. Esta misma circunstancia se observó en el mapa de redes que conectan las PC

donde destaca, palmariamente, el término *Human*. Lo que deja patente que los profesionales de la salud cuando se refieren a PRM, de manera general, hacen referencia al paciente humano.

Si tenemos en cuenta la definición propuesta en el tercer consenso de Granada<sup>(6)</sup>, la definición dice que un PRM es «aquella situación que en el proceso de uso de medicamentos causa o puede causar la aparición de un resultado negativo asociado a la medicación» sin hacer mención al tipo, edad, género y/o especie de paciente. Lo que nos confirma una vez más, que debemos de establecer una definición más concisa y detallada de lo que es un PRM, para ser usado en el ámbito sanitario.

No obstante, en este mapa de relación entre las diferentes PC sí surgen términos estrechamente relacionados con los PRM. Es importante resaltar que la inexistencia de un Descriptor (MeSH) específico del concepto de «problemas relacionados con los medicamentos - *drug-related problems*» puede ser la causa de la poca concreción en el uso de las PC y, por supuesto, permite hipotetizar si estas dudas se han trasladado, también, a la indexación de los artículos científicos<sup>(7)</sup> y puede llevar a la obtención de un gran ruido documental<sup>(30)</sup>.

Se puede observar el gran problema existe al no contar con un único vocablo que englobe la definición de PRM. Y es que, las frecuencias de cada una de las palabras clave no fueron representativas de la realidad, ya que cada una de ellas fue buscada en diferentes maneras (plural, singular, con guion, con espacios, etc.), lo cual no sigue las técnicas correctas para la búsqueda de información científica<sup>(31)</sup>. Así pues, la heterogeneidad de términos utilizados para hacer referencia a este vocablo, dificulta seriamente la comunicación entre los distintos profesionales de la salud<sup>(7)</sup>, así como conocer el interés poblacional, información muy útil a nivel sanitario y social<sup>(32)</sup>.

La sinonimia y diferenciación entre singular y plural observados, obligaría a utilizar el truncamiento (signos situados a derecha o izquierda de un término sustituyen uno o varios caracteres y se utilizan cuando es necesario localizar los términos derivados de la palabra a buscar: prefijos, sufijos, variantes léxicas, etc.) a la hora de buscar esta información. Pero, a pesar de su utilidad, los truncamientos pueden generar un aumento del ruido en los resultados de la búsqueda. Por lo tanto, es conveniente que antes de utilizar un truncamiento o una máscara se tenga en cuenta las posibilidades de incremento del ruido que puede generar. Obviamente, esta situación se resolvería si hubiera un consenso internacional sobre el término a utilizar o existiera un Descriptor específico.

Limitaciones de este estudio:

El hecho de que un alto número de referencias no indicaran la filiación institucional pudo ser causa de inexactitudes en algunos resultados. Pero, la carencia de datos en la BDD bibliográfica consultada no permitió poder subsanar esta limitación.

La diferencia entre el empleo de lenguaje estandarizado y lenguaje libre -Scopus no dispone de descriptores en su indexación- podría haber dificultado la comparabilidad de los resultados obtenidos con investigaciones previas.

## Conclusión

Teniendo en cuenta todo lo mencionado previamente, se pudo concluir: Este estudio demostró que la investigación en el campo de los PRM ha experimentado un crecimiento constante a lo largo de los años, aunque aún no ha alcanzado un crecimiento exponencial. El artículo original fue el tipo de documento más común en la producción científica. La mayoría de las publicaciones científicas, en este campo, se realizan en formato de acceso abierto. Se constató una clara influencia anglosajona, tanto en términos de idioma como de filiación institucional. Se evidenció la falta de uso de un lenguaje estandarizado.

# Bibliografía

## 1. 20

---

© BY-NC-SA 4.0



doi: 10.30827/ars.v65i3.30517

Artículos originales

## Determination by High performance liquid chromatography and colorimetric of the alkaloids of *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire in three harvesting areas of the Algerian Sahara

Determinación mediante cromatografía líquida de alto rendimiento y colorimetría de los alcaloides de *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire en tres zonas de cosecha del Sahara argelino

Elyebdri Nassima<sup>1,2</sup>  0000-0001-5630-5370

Gaouar Kamar<sup>1</sup>  0009-0005-5624-5351

Zitouni Nourine Saida Hanane<sup>3</sup>  0000-0001-7814-8599

Djelouli Marwa<sup>4</sup>  0000-0002-1849-9554

Amiar Amina<sup>4</sup>  0009-0006-5167-7347

Toumi Houari<sup>3</sup>  0000-0002-9056-6301

Dali Yahia Kamel Mustapha<sup>1,2</sup>  0000-0003-1348-3833

<sup>1</sup>Abou Bekr BELKAID University, Dr BENZERDJE Benaouda Faculty of Medicine, Department of Pharmacy, 12 Hamry Ahmed street, Tlemcen, Algeria.

<sup>2</sup>Laboratory of Organic Chemistry Natural Substances and Analysis (C.O.S.N.A.), Abou bekr Belkaid University, B.P.119, Tlemcen, Algeria.

<sup>3</sup>Department of Pharmacy, Faculty of Medicine, University of Oran 1, Oran, Algeria

<sup>4</sup>University Hospital in Oran (EHU), Oran, Algeria

---

### Correspondencia

ELYEBDRI Nassima  
nassimaelyebdri@gmail.com

---

**Received:** 03.04.2024

**Accepted:** 26.05.2024

**Published:** 20.06.2024

---

### Funding

This investigation did not receive any specific subsidies from public, commercial or non-profit funding bodies.

---

### Conflict of interest

We declare that there are no conflicts of interest in relation to this document



---

## Acknowledgment

We would like to express our gratitude to Professor Cortes Diego, Director of the Pharmacology Laboratory of the Faculty of Pharmacy of Valencia, for allowing us to perform the extraction and the colorimetric assay in his laboratory.

## Resumen

**Introducción:** *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire es una especie sahariana rica en alcaloides tropanicos (especialmente hyoscyamine). La hiosciamina se convierte en atropina, cuyo interés en la farmacia es considerable.

El objetivo es dosificar alcaloides de *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire de las estaciones del Sahara argelino (Abadla, Adrar y Tamanrasset), para explotar los datos en la valorización de esta especie como fuente potencial de producción industrial de atropina.

**Método:** La determinación de alcaloides tropanicos (Hyoscyamine y escopolamina) afectaba a toda la planta (espontánea y cultivada) y a los diversos órganos y se llevó a cabo mediante el método colorimétrico y la cromatografía líquida de alto rendimiento (HPLC).

**Resultados:** El ensayo colorimétrico mostró que el nivel más alto de alcaloides se observó en la estación Adrar Sbaa (2,83 %) en el órgano foliar. Sin embargo, el órgano madre mostró un nivel promedio de alcaloides en todas las estaciones de recolección (de 0,5 a 0,98 %).

El ensayo de CLAR confirmó la riqueza de alcaloides e hiosciaminas en todas las estaciones de estudio para plantas espontáneas y especies cultivadas. La planta de las dos estaciones (Tamanrasset y Adrar Sbaa) se destacó con grados que alcanzaron (6,693±0,555 mg/100gDM y 4,707±0,092 mg/100gDM) respectivamente, y una tasa de hyoscyamine de (5,765±0,23 mg/100gDM) para la estación Tamanrasset.

**Conclusiones:** Al final de nuestro estudio y del contenido de los resultados obtenidos en *Hyoscyamus muticus* subsp *falezlez* (Coss.) Maire de Argelia, es imperativo explotar esta especie como fuente industrial de producción de atropina en Argelia.

---

**Palabras clave:** Hyoscyamine; Algeria; *Hyoscyamus*; HPLC.

## Abstract

**Introduction:** *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire is a Saharan species rich in tropane alkaloids (especially hyoscyamine). Hyoscyamine is converted into atropine, whose interest in pharmacy is considerable.

The objective is to dose *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire alkaloids from the stations of Algerian Sahara (Abadla, Adrar, and Tamanrasset), to exploit the data in the valorization of this species as a potential source of industrial production of atropine.

**Method:** The determination of tropane alkaloids (Hyoscyamine and scopolamine) concerned the whole plant (spontaneous and cultivated) and the various organs and was carried out by colorimetric method and High-performance liquid chromatography (HPLC).

**Results:** The colorimetric assay showed that the highest level of alkaloids was observed in the Adrar Sbaa station (2.83 %) in the leaf organ. However, the stem organ showed an average level of alkaloids in all harvesting stations (from 0.5 to 0.98 %).

The HPLC assay confirmed the alkaloid and hyoscyamine richness in all study stations for spontaneous plant and cultivated species. The plant of the two stations (Tamanrasset and Adrar Sbaa) stood out with grades reaching (6.693±0.555 mg/100gDM and 4.707±0.092 mg/100gDM) respectively, and a hyoscyamine rate of (5.765±0.23 mg/100gDM) for the Tamanrasset station.

**Conclusions:** At the end of our study and the content of the results obtained on *Hyoscyamus muticus* subsp *falezlez* (Coss.) Maire of Algeria, it is imperative to exploit this species as an industrial source of atropine production in Algeria.

---

**Keywords:** Hyoscyamine; Algeria; *Hyoscyamus*; HPLC

## Highlight

Tropane alkaloids are essential drugs according to WHO data, they are always obtained from plants because their synthesis is expensive. *Hyoscyamus muticus* spp, are among the richest species.

No studies on the content of tropane alkaloids were carried out on Saharan Henbane from Algeria.

The results obtained make it possible to open the exploitation possibilities of the species studied given its richness in tropane alkaloids.

## Introduction

Plants have always been a common source of medication, in the form of traditional preparations or pure active ingredients<sup>(1)</sup>. Alkaloids are the most important group of secondary metabolites of plants, both for their structural diversity and various pharmacological properties. Atropine and scopolamine are the most interesting molecules among the alkaloids of plants belonging to the Solanaceae family<sup>(2,3)</sup>. They are responsible for the development and introduction of more than 50 drugs<sup>(4)</sup> and are the starting point for the synthesis of most anticholinergic substances<sup>(5)</sup>.

*Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire is a widely distributed Solanaceae that grows spontaneously in the Algerian Sahara. It is part of the traditional medicine of the Tuareg. It contains tropane alkaloids predominantly represented by (Hyoscyamine and scopolamine). Hyoscyamine is raced into atropine during the extraction, it is this molecule that interests the pharmaceutical industry<sup>(6,7)</sup>.

The dosage aims to highlight the richness of a plant in tropane alkaloids; several studies have treated the determination of the contents of these two tropane alkaloids with different analytical techniques (CPG/SM after transformation into trimethylated derivatives, liquid chromatography on reverse phase, capillary electrophoresis, immunological methods.)<sup>(8)</sup>. Besides biotechnological methods development, high-performance liquid chromatography (HPLC) is commonly used<sup>(9)</sup>. The volumetric colorimetric technique despite its basic character is still relevant because it is the technique of the European Pharmacopoeia 10th edition.

The levels of alkaloids of *Atropa belladonna* are of the order of (0.3 %), those of *Datura stramonium* (0.25 %)<sup>(10)</sup>, the Egyptian Henbane exceeds 1 %, reaching 5 % for cultivated species, however, some Henbane of Iran do not seem to be very rich (0.027 %) or even black Henbane, which barely reaches 0.05 %<sup>(4,8)</sup>.

It has been reported that the alkaloid yield expressed in hyoscyamine of Egyptian Hanbane of leaves, stems, flowers, and fruits were respectively: 1.39 %, 0.57 %, 1.34 %<sup>(11,12)</sup>, so what about *Hyoscyamus muticus* subsp *falezlez* (Coss.) Mayor of Algeria? No study in Algeria has treated it.

In this study, we are interested in the determination of the two alkaloids content (Hyoscyamine and scopolamine), in the Saharan Henbane of Algeria. It allows us to know the place of this species among the other species with tropane alkaloids and what the potentialities that it can present to be a source of atropine for the pharmaceutical industry as well as the Henbane of Egypt.

The chemical analysis concerned the extraction residues of *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire that grows spontaneously and comes from three harvesting areas of the Algerian Sahara (Abadla, Adrar, Tamanrasset). It also concerned the species cultivated in the Adrar Sbaa region.

## Methods

### Plant material

The spontaneous plant was collected in June 2020, in the harvesting areas listed in Table 1 *Hyoscyamus muticus* L. *falezlez* (Coss.) Maire was harvested no more than three weeks after flowering for better alkaloid yield.

**Table 1.** *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire harvest areas for chemical analysis

Harvesting areas	Stations	GPS coordinates
ABADLA (BECHAR)	Abadla	31.281, -2.439
ADRAR	Sbaa	28.205, -0.172
	Zawiet Kounta	27.253, -0.204
TAMANRASSET	In Ekker	24.016, 5.081

For each station, thirty spontaneous plants were collected. Plant material was sorted (different parts), dried in the open air, and in the dark in a dry and ventilated place for three weeks. Then, they kept Kraft paper bags away from moisture. Plants were reduced, into a fine powder just before extraction.

The harvest of the cultivated plant was carried out in June 2022 from the station Adrar Sbaa, where the trial of cultivation by sowing.

### Nonplant material

All reagents, chemicals, and controls used were of analytical quality and were supplied to us from the Pharmacognosy laboratory (Tlemcen) and the pharmacology department (University Hospital of Oran). They are represented by: a continuous flow extractor type Soxhlet, and high-performance liquid chromatography coupled with a UV detector (HPLC-UV).

### Extraction of tropane alkaloids

The extraction of alkaloids is based on the technique of the European Pharmacopoeia 10th edition.

The first step is the weighing of each sample; it was carried out from a test sample of 10 g of the whole plant from the three harvest areas Abadla (ABD), Adrar (Adrar Sbaa, ADS, Adrar Zaouiet Kounta, ADZ), and Tamanrasset (TAM).

The solubility of alkaloids and their forms depend closely on pH variations, a feature that allows them to be separated from other plant constituents. In an acidic medium, they are in the combined form of «alkaloid salts», bound to organic acids at the plant level in this form they are soluble in aqueous solutions, and in a basic medium, they are in the free state and are therefore soluble in organic solvents<sup>(4)</sup>.

The extraction followed the following steps:

- Alkaloids moved from their combination by a base: The powder from each sample was introduced into a beaker and then moistened with ammonia (NH<sub>4</sub>OH 5 %) while homogenizing.
- Extraction by nonpolar organic solvent: The moistened powder is then transferred to a filter paper cartridge and fed into the intermediate part of the Soxhlet.

Enough dichloromethane (CH<sub>2</sub>Cl<sub>2</sub>) is introduced into the flask. Extraction is conducted for three hours with a temperature of 40°. The organic extract of alkaloids (bases) is obtained at the end. The resulting organic extract is introduced into a decanting ampoule, and then extraction is carried out by sulfuric acid (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5 N); 15 mL for each extraction, the operation is repeated until the Mayer reagent test is negative (testifying to the absence of alkaloids).

- Purification: It consists of passing the extractive solutions, in an acid medium or a basic medium to eliminate water-soluble impurities and fat-soluble impurities<sup>(5)</sup>. The aqueous phases of extractions are collected and the resulting solution (containing alkaloids as salts) is alkalized by NH<sub>4</sub>OH 5 % until the pH is between 10-12.

The alkaline solution is transferred to the decanting ampoule, and extractions with the 15 mL dichloromethane were made as many times as with H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> 0.5 N. The organic phases resulting from the extraction (which contain the alkaloids in the basic state) are joined then a wash with distilled water (10 mL) is carried out. The water is eliminated by decantation, and the organic phase is dried on anhydrous sodium sulfate (Na<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>), which is eliminated by filtration in a dry round bottom flask.

The organic phase is evaporated using a rotavapor to obtain the dry residue of alkaloid bases.

The extraction steps are summarized in the following diagram, in Fig 1:

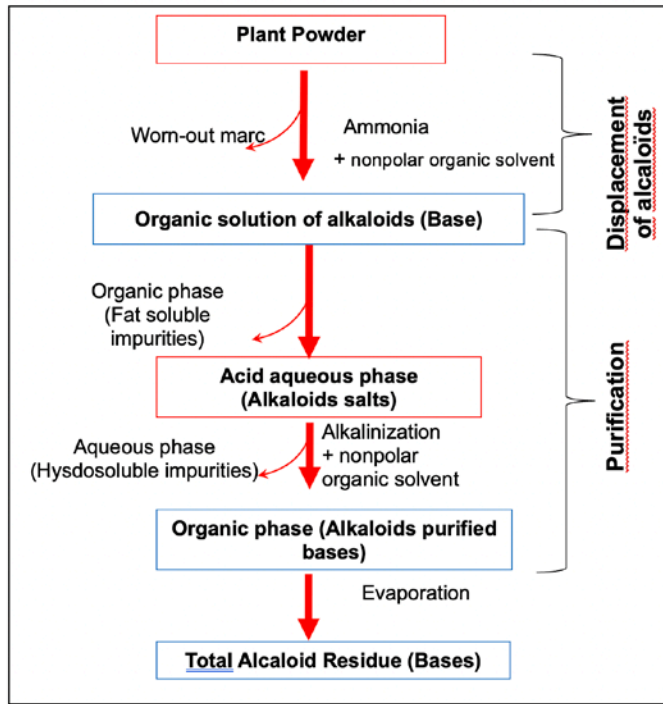


Figure 1. Diagram of alkaloid extraction

### Colorimetric determination of total alkaloids in different parts of the plant in the three harvest areas

The weights of the test catches of the different plant organs of the harvest areas, used for the colorimetric determination are shown in the table 2 below.

Table 2. Test catch masses for total alkaloid extraction from each part of the three harvest areas.

Code	Organs	Mass taken test (g)
AB-005	Stems	1.69
AB-006	Leaves	3.29
AB-007	Flowers	3.91
AB-008	Seeds	0.53
ADS-013	Stems	1.89
ADS-014	Leaves	2.56
ADS-015	Flowers	3.72
ADS-016	Seeds	1.4

Code	Organs	Mass taken test (g)
ADZ-021	Stems	1.9
ADZ-022	Leaves	2.09
ADZ-023	Flowers	2.62
ADZ-024	Seeds	2.17
TA-029	Stems	2.85
TA-030	Leaves	4.35
TA-031	Flowers	4.24
TA-032	Seeds	3.98

AB: Abadla Station, ADS: Adrar Sbaa, ADZ: Adrar Zaouiet kounta, TA: Tamanrasset

The dry residue of total alkaloids extraction from each organ was solubilized in 20 mL of anhydrous acetic acid, and a drop of methyl violet was added to the flask. A 25 mL can be filled with perchloric acid  $\text{HClO}_4$  0.01 N<sup>(13)</sup>. The principle of colorimetric determination is to assess the level of alkaloids neutralized by an acid; thus the alkaloid level is proportional to the number of mL of perchloric acid needed to displace the alkaloids from their combination resulting in the shift from green to purple<sup>(13)</sup>.

A calibration curve previously established by the pharmacochemistry laboratory of the Faculty of Pharmacy of Valencia allowed us to know the mass of hyoscyamine neutralized by 1 mL of perchloric acid ( $\text{HClO}_4$  0.01 N). Thus 1 mL of this acid would correspond to 0.00289 g of alkaloids expressed in hyoscyamine. The quantity found is per 100 g of dry matter<sup>(13)</sup>. A rule of three allowed us to deduce the amount of alkaloids from the mass of the test taken for each part of the plant.

*N: Number of mL of perchloric acid required to neutralize alkaloids contained in the extract.*

*A: alkaloid yield per 100g of dry drug*

*P: Mass taken test (g)*

### Determination of whole alkaloids in spontaneous and grown plants, by high-performance liquid chromatography (HPLC)

The determination of the tropane alkaloid content in our extracts was carried out by an optimized method<sup>(8,14,15)</sup>.

Chromatographic analysis using high-performance liquid chromatography, was performed for:

- Extraction residues from whole plants from the three harvest areas (Abadla, Adrar (Sbaa and Zaouiet Kounta) and Tamanrasset);
- Extraction of residues (by reflux from whole plants grown in the Adrar Sbaa area).

### Operating conditions

A uHPLC with automatic injection, connected to a UV-visible detector (190-600nm), was used. It consists of a Perkin-Elmer-USA pump, a binary gradient Chrom 7100, an automatic injection valve, and a Perkin-Elmer-USA LCI-100 integrator.

The analysis was done in an isocratic mode. The flow rate was 1 mL/min, and the column used is of type C18 of 25 mm length and 4 mm diameter. The injection volume was 20  $\mu\text{L}$  and the detection wavelength  $\lambda=210$  nm.

## Composition of the mobile phase

It is composed of 85 % phosphate buffer (25 mM) pH=7 and 15 % acetonitrile grade HPLC according to the protocol<sup>(14)</sup>.

## Preparation of phosphate buffer solution at pH 7

The preparation of the 25 mM phosphate buffer was carried out by referring to the European Pharmacopoeia 10th edition as follows:

To obtain a 25 mM phosphate buffer it is necessary to prepare a 63 mM phosphate buffer by mixing two salts,  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  with  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ : 5.18 g of  $\text{Na}_2\text{HPO}_4$  was mixed with 3.65 g  $\text{NaH}_2\text{PO}_4$ ; both salts were introduced into a 1 L cylinder and 950 mL of distilled water was added. The pH was adjusted with phosphoric acid until it reached an interval of (4.5-6.2), then the solution was supplemented at 1 L with distilled water.

A volume of buffer solution (63 mM) was mixed with 1.5 volumes of distilled water to obtain a buffer solution at pH 7 (25 mM).

The two solvents of the mobile phase (phosphate buffer and acetonitrile) were mixed, filtered, and then degassed by ultrasound for 5 minutes.

Standards were Hyoscyamine sulfate (Pharmacopoeia reference Standard, Id: 006XO1) and Scopolamine bromhydrate (Sigma –Aldrich, PHR1470).

Each control was diluted in 1 mL ethanol (HPLC grade). The resulting solution was mixed, centrifuged for 10 min, and filtered on a microfilter before injection.

## Solutions to be analyzed

The extraction residue was diluted in 1 mL ethanol (HPLC grade). The resulting solution was mixed, centrifuged for 10 min, and filtered on a microfilter before injection. For all samples, the analysis was repeated twice.

## Preparation of the standard range

The standards were weighed using an Eppendorf tube on an analytical scale (0.001g precision). 1 mg of Hyoscyamine sulfate and Scopolamine were solubilized in 1 mL of ethanol (HPLC grade)<sup>(14)</sup>.

Five dilutions were prepared from the initial solutions of each standard at different concentrations with a dilution factor of  $\frac{1}{2}$ . Dilution was performed in ethanol. The solutions were mixed, centrifuged, and filtered for 10 minutes before injection.

## Calculation of total alkaloid content of samples after HPLC analysis

The different concentrations of the standards (Hyoscyamine sulfate and Scopolamine bromhydrate) allowed us to draw the two corresponding calibration curves from the areas under the curve of the two alkaloids and their dilutions (see Fig 2, Fig 3). The linear regression function linking the area under the curve of each standard and its alkaloid concentration (see Table 3) was derived from the calibration curves drawn. Each analysis was repeated twice.

**Table 3.** Linear regression equation and correlation coefficient of Hyoscyamine and Scopolamine (n=2)

Standards	Linear regression equation	correlation coefficient (R2)	LOD (mg/L)	LOQ (mg/L)
Hyoscyamine	$Y=555.91X-49.218$	0.9985	0.5	1
Scopolamine	$Y=309.18X- 26.885$	0.9997	0.5	1

*Y: area under the curve, X: alkaloid concentration (mg/mL), LOD: Detection limit, LOQ: Quantification limit, n: number of replicates*

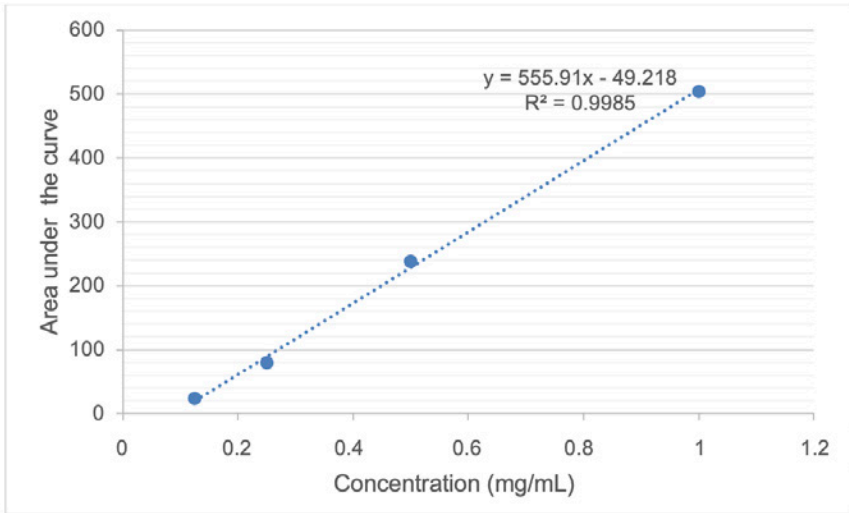


Figure 2. Hyoscyamine calibration curve

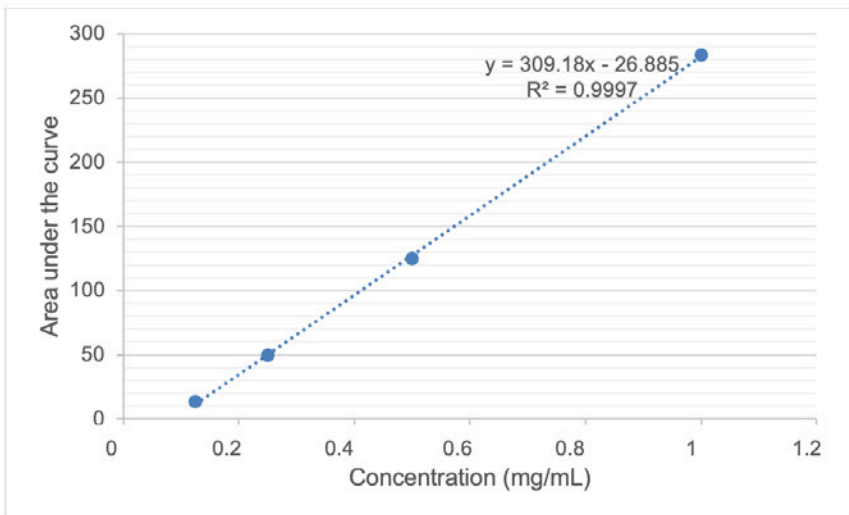


Figure 3. Scopolamine calibration curve

The concentrations of the two alkaloids (Hyoscyamine and Scopolamine) from the extracts of the different stations were calculated from the regression functions of the two calibration curves of each alkaloid.

The alkaloid (mg/100gDM) concentrations (Hyoscyamine and Scopolamine) of the analysed extracts were calculated using the amount of dry matter (DM) of each extraction.

The total alkaloid content in mg per 100g of dry matter is given by the formula below<sup>(16)</sup>.

$$\text{Total alkaloid yield } \left( \frac{\text{mg}}{100\text{gDM}} \right) = (100a + 69.2b)/p$$

*a* and *b* are the concentrations of hyoscyamine and scopolamine (mg/mL), and *p* is the sample weight in grams.  
DM: Dry matter

## Results

The results correspond to a chemical analysis of *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss) Maire by:

- Colorimetric method of plant organs in the harvesting station,
- HPLC of the alkaloids of the whole spontaneous plant from the three harvest areas, and those of the plant grown in the Adrar Sbaa station.

### Colorimetric determination of total alkaloids in different parts of the plant in the three harvest areas

Alkaloids are concentrated in the leaves in the three stations (Adrar Sbaa 2.83 %, Abadla 2.45 % and Adrar Zaouiet kounta 0.98 %) followed by flowers (with 1.52 % for the Abadla station) and seeds. However, for the Tamanrasset station, the highest level of alkaloids was observed in the seeds (0.61 %) at this time of year.

The highest level of alkaloids was observed in the Adrar Sbaa station (2.83 %) in the leaf organ.

The stem organ showed an average alkaloid level in all stations for this harvest period (from 0.5 to 0.98 %). The table below (see Table 4) summarizes the results of the colorimetric determination of total alkaloids, performed on the different parts of *Hyoscyamus muticus* L. *falezlez* (Coss.) Maire, from the different harvesting stations.

**Table 4.** Percentage of total alkaloids by organ

Organ	Stations			
	Total alkaloid yield (%)			
	ABD	ADS	ADZ	TAM
Stem	0.83	0.943	0.41	0.5
Leaves	2.45	2.83	0.98	0.53
Flowers	1.52	1.01	0.5	0.4
Seeds	1.14	1.4	0.53	0.61

AB : Station Abadla, ADS : Adrar Sbaa, ADZ : Adrar Zaouiet kounta, TA : Tamanrasset

### Results of HPLC analysis of alkaloids from spontaneous plant

The HPLC analysis of the standards (Hyoscyamine and Scopolamine) showed a peak at 6.5th minute corresponding to the scopolamine and a peak at 9.8th minute corresponding to the hyoscyamine, the spectral data of the two standards taken as examples (Hyoscyamine concentration 1 mg/mL and scopolamine concentration 0.125 mg/mL are summarized in Figures 4 and Figure 5).



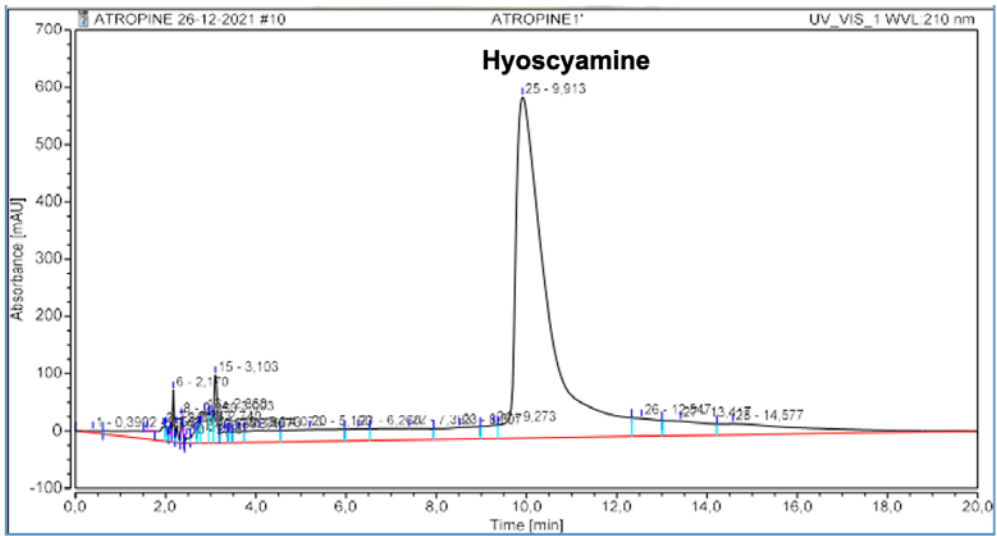


Figure 4. Hyoscyamine standard chromatogram, 1 mg/mL concentration

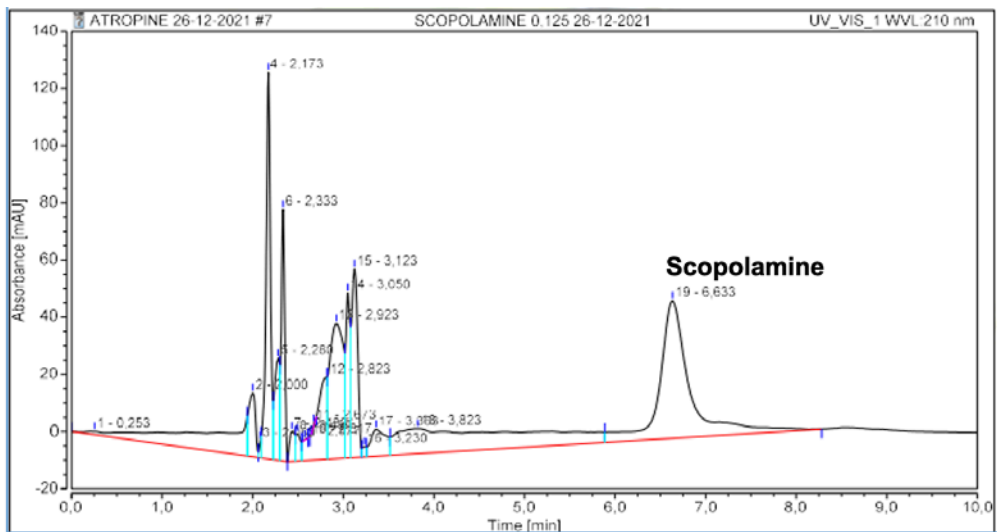


Figure 5. Standard scopolamine chromatogram, 0.125 mg/mL

The UV chromatogram of the identified alkaloids showed two detectable peaks corresponding to a significant hyoscyamine peak with a retention time of 9.8 min, and a percentage ranging from (80 to 95 %) and a minor scopolamine peak (retention time of 6.5 min, with a percentage ranging from 1 to 8 %). The Fig 6 concerned Abadla station chromatogram.

Other minor alkaloids were detected after the 10th minute that may correspond to tropic acid and apotropic acid based on studies using a similar protocol<sup>(16,17)</sup>.

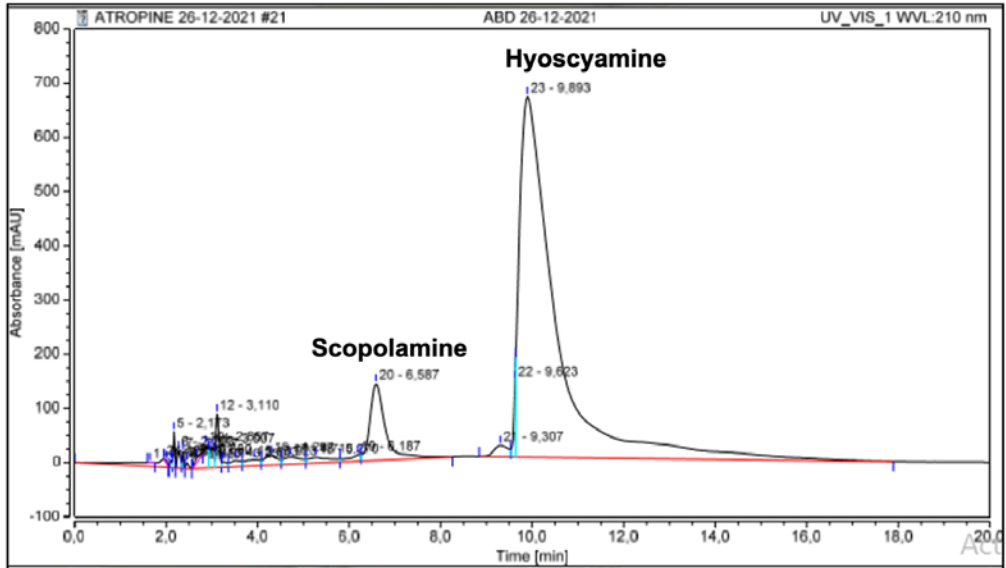


Figure 6. Chromatogram of atropine and scopolamine assay by HPLC (Abadla station)

Hyoscyamine and scopolamine contents in plant extracts from the three harvest areas expressed in (mg/mL) were obtained from linear regression functions of the calibration curves of the two standards (Hyoscyamine and scopolamine).The spectral data of the harvest areas are summarized in Table 5.

Table 5. Concentration (mg/mL) and percentage of alkaloids (Hyoscyamine and scopolamine) dosed by HPLC according to harvest areas, n=2

Harvest area	Hyoscyamine (mg/mL)	Hyoscyamine (mg/100gDM)	Scopolamine (mg/mL)	Scopolamine (mg/100gDM)	Total alkaloid mg/100gDM	
Abadla (ABD) 2.848	2.829	2.931	0.604	0.229	3.246	
	2.956	0.601	0.306	3.263		
Adrar ADS	3.979	4.571	0.175	0.05	4.8	
	3.749	4.153	0.178	0.057	4.614	
	ADZ	2.611	2.625	0.156	0.04	2.718
		2.653	2.597	0.157	0.039	2.761
Tamanrasset (TAM) 6.627	5.635	5.527	0.727	0.354	6.138	
	6.003	0.90	0.417	7.249		

n: number of tests

The percentage of hyoscyamine between stations varies between 82.82 % and 96.59 % while that of scopolamine oscillates between 1.2 % and 9.4 %; a variation that occurred although the plants were harvested during the same period.

The Tamanrasset (TAM) and Adrar Sbaa (ADS) stations yielded significant yields of total alkaloids (6.693±0.555 mg/100gDM and 4.707±0.092 mg/100gDM respectively), followed by the Abadla (ABD) station which showed a relatively high rate (3.254±0.008 mg/100gDM). The station of Adrar zaouiet

kounta (ADZ) showed a low rate compared to the others especially compared to the station of Adrar Sbaa ( $2.739 \pm 0.021$  mg/100gDM) despite their geographical proximity.

As for the hyoscyamine and scopolamine contents, the Tamanrasset station stood out with a high hyoscyamine rate compared to other stations ( $5.765 \pm 0.23$  mg/100gDM). Abadla and Adrar Zaouiet Kounta had similar hyoscyamine levels ( $2.943 \pm 0.012$  mg/100gDM), ( $2.61 \pm 0.014$  mg/100gDM).

For scopolamine, rates range from 0.2 to 0.3 mg/100gDM for all stations.

The Table 6 summarizes the mean concentrations of hyoscyamine and scopolamine (mg/100gDM) and total alkaloids of plant extracts from the three harvest areas.

**Table 6.** Hyoscyamine, scopolamine, and total alkaloids concentration (mg/100gDM) averages, HPLC assays based on harvest areas.

Harvest area	ABD	ADS	ADZ	TAM
Hyoscyamine (mg/100gDM)	$2.94 \pm 0.012$	$4.36 \pm 0.209$	$2.61 \pm 0.014$	$5.76 \pm 0.23$
Scopolamine (mg/100gDM)	$0.26 \pm 0.038$	$0.05 \pm 0.003$	$0.03 \pm 0.005$	$0.38 \pm 0.031$
Alkaloid Yield (mg/100gDM)	$3.25 \pm 0.008$	$4.70 \pm 0.092$	$2.73 \pm 0.021$	$6.69 \pm 0.555$

DM: Dry Matter

## Results of the HPLC analysis of alkaloids of the whole cultivated plant

Tables 7 report the alkaloid levels of the plant from the Adrar Sbaa farm culture test, after reflux extraction and purification. There is a high content of total alkaloids ( $4.104 \pm 0.419$  mg/gDM) and hyoscyamine ( $3.7 \pm 0.35$  mg/gDM).

**Table 7.** Alkaloids (hyoscyamine and scopolamine) concentration (mg/mL) and percentages by HPLC of the cultivated plant a Adrar Sbaa, n=2

Harvest area	Hyoscyamine concentration (mg/mL)	Hyoscyamine concentration (mg/100gDM)	Scopolamine concentration (mg/mL)	Scopolamine concentration (mg/100gDM)	Alcaloid mg/100g DM
Adrar Sbaa	4.44	4.06	0.12	0.13	4.52
	3.61	3.35	0.13	0.07	3.69

## Discussion

The yield of total alkaloids in the different parts of the plant was high for the leaf; 2.83 % was obtained for the station of Adrar Sbaa and 2.45 % for the flowers. The maximum rate was observed in the station Abadla, 1.52 %.

The results found join the classification of the organs of the Egyptian species except for the flower according to two studies<sup>(11,12)</sup>, the alkaloids of the leaves represent 1.7 %, those of ripe fruits 1.34 %, stems 0.569 % and flowers 2 % the levels obtained for the leaves of our Henbane are higher. In Turkey, a study concerned a neighbouring species with tropane alkaloids, *Hyoscyamus reticulatus*, its levels were lower than those of our species except for the stem where it displays 0.8 %, however for the cultivated species alkaloid levels for all organs exceed that of *Hyoscyamus muticus* L. falezlez (Coss.) Maire from Algeria<sup>(18)</sup>.

Another study in Iran that involved three related species including *Hyoscyamus reticulatus* reported lower rates than those obtained by our species except for seeds where they were comparable<sup>(8)</sup>.

The HPLC analysis of the extracts revealed two majority alkaloids, comparing their retention time with those of the standards; hyoscyamine was detected around the 9th minute, and scopolamine, was detected around the 6.5th minute. Other minor alkaloids were detected after the 10th minute, corresponding to tropic and apotropic acid. Not having the standards of these two compounds, we referred to a study relating to the qualitative and quantitative analysis of the alkaloids of three Solanaceae including the Black Henbane<sup>(16)</sup>. In all the chromatograms of the study, the two compounds (tropic and apotropic acids) came out after the 10th minute.

The assessment of total tropane alkaloids by HPLC of the collected spontaneous plant samples showed that the Tamanrasset (TAM) and Adrar Sbaa (ADS) stations gave significant yields of total alkaloids ( $6.693 \pm 0.555$  mg/100gDM and  $4.707 \pm 0.092$  mg/100gDM respectively) followed by the Abadla station (ABD) which showed a relatively high rate. The station of Adrar Zaouiet kounta (ADZ) showed a low rate compared to the others, especially the station of Adrar Sbaa despite their geographical rapprochement, but its rate remains high. The difference in alkaloid and especially hyoscyamine levels between the different stations, can be explained by geographical location and climatic conditions of each region. This partly justifies the comparison of the plant content and richness of the Tamanrasset station with that of the plant studied by another investigator in the Ahaggar area<sup>(3)</sup>. Another factor that may explain this difference and may influence this variability in levels, is the irregularity of the vegetative stage of the harvested plants. Although they were harvested in the same period, the plants showed differences in the development of their vegetative apparatus; the plants at the Tamanrasset and Adrar Sbaa stations were still green while those at the Abadla station had begun to dry out, except for a maximum of alkaloids the harvest must be done 3-4 weeks after flowering<sup>(12)</sup>.

Also, irrigation is fundamental for the survival of the plant; the plant needs water during the first days and when it reaches 60cm deep. Irrigation should not be too conditional because the water allows it to have a developed vegetative apparatus but does not depend on the concentration of alkaloids<sup>(12)</sup>. All these factors do not allow us to draw a chemical profile of the species studied for each region without studying a larger sample with many stations for each region, however, it informed us about the potential of the two stations (Adrar Sbaa and Tamanrasset).

The maximum total alkaloid content obtained was 6.69 with the Tamanrasset station, the result joining the study made from samples taken from the Ahaggar region which showed a total alkaloid level of 4.88 mg/100gDM according to the Boukhalifa study in 2017<sup>(3)</sup>. The results also agree with the results of a study in Egypt by Zolala J. in 2007, which reported levels exceeding 5 mg/100gDM<sup>(20)</sup>.

Hyoscyamine concentrations in Algeria, according to a study in the Ahaggar region, are about 3.73 mg/100gDM<sup>(3)</sup>, while the Tamanrasset station showed a rate of 5.76 mg/100gDM. This confirms the wealth of the Tamanrasset station.

Hyoscyamine contents of *Hyoscyamus muticus* L. *falezlez* (Coss.) Maire are higher than those of the *Hyoscyamus* genus, studied in Iran by Bahmanzadegan, J A in 2009 whose contents vary between 0.3 and 1.9 mg/100gDM<sup>(8)</sup>.

The HPLC analysis of the plant grown at Adrar Sbaa gave a satisfactory content of total alkaloids (4.1 mg/100gDM) and hyoscyamine ( $3.7 \pm 0.35$  mg/ 100gDM) which once again confirms the richness of *Hyoscyamus muticus* L. *falezlez* (Coss.) Maire; the levels are comparable to that of the spontaneous plant harvested from the same area.

However, the results obtained remain lower than those of the species cultivated in Egypt whose total alkaloid levels exceed 6 mg/100gDM according to the study of Zolala J. in 2007<sup>(20)</sup>. It can be explained by the development of cultivation techniques in Egypt and soil enrichment, the improvement of tropane alkaloid-producing strains<sup>(19)</sup>, and the exploitation of this species in Egypt for a very long time<sup>(21)</sup>.

*Hyoscyamus reticulatus* was studied in Iran, could compete with Saharan henbane as it had the highest rate (5.8 mg/100gDM)<sup>(8)</sup>, another study in Turkey by Al-Sanafi, in 2021 also confirms its wealth<sup>(18)</sup>.

## Conclusion

The study objective was to measure the alkaloids of *Hyoscyamus muticus* L. *falezlez* (Coss.) Maire of Algeria, to valorize it as an industrial source of atropine production. It is a Saharan species little studied in Algeria compared to *Datura* spp and other *Hyoscyamus* spp, encountered in the North of the country.

The analysis of its chemical profile, specifically the alkaloid part, allowed us to provide additional confirmation on its richness and pharmaceutical interest. The study of the different stations (Abadla, Adrar, and Tamanrasset) has never been the subject of a single study in Algeria, the results highlighted the variations of the grades in the studied stations and made it possible to identify those which can have promising cultural capacities (Adrar Sbaa and Tamanrasset). The two stations stood out in chemical analysis, with concentrations reaching  $6.693 \pm 0.555$  mg/100gDM and  $4.707 \pm 0.092$  mg/100gDM, and a hyoscyamine rate of  $(5.765 \pm 0.23$  mg/100gDM) for the Tamanrasset station.

The alkaloid content of the cultivated plant measured by HPLC was very satisfactory and compared with the spontaneous plant with a content of  $4.104 \pm 0.419$  mg/100gDM of total alkaloids and  $3.7 \pm 0.35$  mg/100gDM of Hyoscyamine.

The tropane alkaloid yields in our samples, both for the whole plant and the different organs were interesting and comparable to those of Egyptian henbane and the other species from Turkey and Iran. *Hyoscyamus muticus* L. subsp *falezlez* (Coss.) Maire of Algeria recorded total alkaloid contents of 2.83 % and 2.45 % for the leaves of the Adrar Sbaa and Abadla stations and reached 1.4 % for the seeds of Adrar Sbaa.

The results of the chemical analysis show that *Hyoscyamus muticus* L. *falezlez* (Coss.) Maire from Algeria can be an important source of atropine as much as Egypt's Henbane.

## References

1. Süntar I. Importance of ethnopharmacological studies in drug discovery: role of medicinal plants. *Phytochem Rev.* 2020; 19 (5 ):1199-1209.
2. Strauss A. XVI *Hyoscyamus* spp.: In Vitro Culture and the Production of Tropane Alkaloids. *Medicinal and Aromatic Plants II. Biotechnology in Agriculture and Forestry.* Berlin: Springer; 2012. 286p.
3. Boukhalfa Dj. Contribution of the study of aromatic and medicinal plants of the Ahaggar region. [tesis doctoral], Algiers: Univ. Algeria; 2017.
4. Bruneton J, Poupon E. *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants.* Lavoisier. 5<sup>a</sup> ed; 2016. 1166-1184. France.
5. Aniszewski T. *Alkaloids-Secrets of Life:: Alkaloid Chemistry, Biological Significance, Applications and Ecological Role.* Elsevier; 2007. 334p.
6. Hammiche V, Maiza K.. *Traditional medicine in Central Sahara: pharmacopoeia of Tassili N'ajjer.* ISE. 2006;105 (3): 358-367
7. Rey-Giraud G. Contribution to the chemical and toxicological study of solanaceae responsible for calls to the poison and toxicovigilance center of Toulouse [tesis doctoral]. Toulouse:Toulouse III-Paul Sabatier Univ. France; 2018.
8. Bahmanzadegan JA, Sefidkon F, Sonboli F. Determination of hyoscyamine and scopolamine in four *Hyoscyamus* species from Iran. *IJPR.* 2009; 8 (1): 65-70.
9. Paul R, Datta K. Animesh. An updated overview on *Atropa belladonna* L. *IROP.* 2011; 2 (11):11-17.
10. Goullé JP, Pépin G, Dumestre-Toulet V, Lacroix C, Botany, chemistry and toxicology of hallucinogenic solanaceae: belladonna, datura, henbane, mandrake. *Ann Toxicol Anal.* 2004; 16(1): 22-35.

11. Abdelazeez WMA, Anatolievna KY, Zavdetovna KL, Damirovna AG, Abou El-Dis, GR, Arnoldovna TO. Enhanced productivity of atropine in cell suspension culture of *Hyoscyamus muticus* L. *In Vitro Cell.Dev. Biol.-Plant*, 2022; 58(4): 593-605.
12. Batanouny K S. Abou Tabl M. Shabana F. Soliman. Wild medicinal plants in Egypt, An Inventory to Support Conservation and Sustainable Use. IUCN;1999.154p. Egypt.
13. Cortes D. *Metabolitos Secundarios Activos: Los Medicamentos Que Nos Proporciona la Naturaleza*. [s.n.], Valencia; 2017. 296p.
14. Golubitskii G, Budko E, Ivanov V. Quantitative analysis of pentalgin ICN tablets by gradient and isocratic high-performance liquid chromatography. *J Anal Chem*. 2005 ; 60(10): 961-966. 10.1007/s10809-005-0217-4.
15. Zarouri B. Induction of root hair in three species of datura, selection of efficient lines for the production of alkaloids [tesis doctoral]. Algiers ; Univ. Algeria. 2012.
16. Zhou M, Ma X, Sun J, Ding G, Cui Q, Hou Y, Jiang M. Active fragments-guided drug discovery and design of selective tropane alkaloids using ultra-high performance liquid chromatography-quadrupole time-of-flight tandem mass spectrometry coupled with virtual calculation and biological evaluation. *Anal Bioanal Chem*. 2017; 409: 1145–1157.
17. Kirchhoff C, Bitar Y, Ebel S, Holzgrabe U. Analysis of atropine, its degradation products and related substances of natural origin by means of reversed-phase high-performance liquid chromatography. *JChroma*. 2004; 1046(1-2): 115-120. 10.1016/j.chroma.2004.05.088.
18. Al-Snafi AE. Medicinal plants alkaloids, as promising therapeutics-A review (part 1). *IOSR J Pharm*. 2021; 11: 51-67.
19. Abraham J, Thomas TD. Hairy Root Culture for the Production of Useful Secondary Metabolites. *Biotechnology and Production of Anti-Cancer Compounds*. Springer. 2017.201-230.
20. Zolala J, Farsi M, Gordan HR, Mahmoodnia M. Producing a high scopolamine hairy root clone in *Hyoscyamus muticus* through transformation by *Agrobacterium rhizogenes*. *J Agric Sci Technol*. 2007; 9(4): 327-339.
21. Schläger S, Birgit D. Exploiting plant alkaloids. *COBIOT*. 2016; 37: 155-164.

doi: 10.30827/ars.v65i3.30383

Artículos originales

## Antibiofilm properties of garlic (*Allium sativum*) and its interaction with methicillin against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Propiedades antibiofilm del ajo (*Allium sativum*) y su interacción con meticilina contra *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina

Sushma Bagde Bhatwalkar<sup>1</sup>  0000-0002-4217-0679

Rajesh Mondal<sup>2</sup>  0000-0001-9518-0582

Rajaneesh Anupam<sup>3</sup>  0000-0002-0536-1329

<sup>1</sup>Department of Biotechnology, School of Biological Sciences, Dr. Harisingh Gour Vishwavidyalaya (A Central University), Sagar, India

<sup>2</sup>Department of Microbiology, ICMR-National Institute for Research in Environment Health, Bhopal, India

<sup>3</sup>Department of Biochemistry and Molecular Biology, School of Life Sciences, Pondicherry University, Puducherry, India

---

### Correspondence

Rajaneesh Anupam  
ranupam@pondiuni.ac.in

---

**Received:** 14.03.2024

**Accepted:** 08.06.2024

**Published:** 20.06.2024

---

### Funding

This work was supported by UGC-BSR Start-up Grant [F, 30-12-2014 (BSR)] awarded to RA.

---

### Conflict of interest

The authors declare no conflict of interest.

---

### Acknowledgment

The Authors extend their gratitude to Sophisticated Instrumentation Centre (SIC), Dr. Harisingh Gour Vishwavidyalaya, Sagar supported by DST PURSE (II) program for instrumentation facilities. SBB thanks UGC-RGNF.

## Resumen

**Introducción:** El ajo (*Allium sativum*) es una especie alimenticia popular en todo el mundo con muchos beneficios para la salud. El ajo y sus productos se han utilizado para tratar diversas infecciones en la medicina tradicional de la India, Oriente Medio y el Sudeste Asiático. El ajo y sus compuestos organosulfurados tienen propiedades antibacterianas contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (MRSA), pero la propiedad anti-biopelícula y la interacción con la meticilina han sido relativamente inexploradas. La formación de biopelículas es crucial en las infecciones por MRSA, una de las infecciones nosocomiales más comunes.

**Método:** La actividad antibacteriana del extracto de ajo fresco (FGE) contra MRSA se evaluó determinando la concentración mínima inhibidora (MIC) y la zona de inhibición mediante ensayos de microdilución y difusión en pozo, respectivamente. Se utilizó el ensayo de cristal violeta en placa de microtitulación y la microscopía electrónica de barrido para evaluar la actividad anti-biopelícula de FGE contra MRSA.

**Resultados:** Las concentraciones sub-MIC de FGE reducen significativamente la formación de biopelículas de *S. aureus* susceptible a meticilina (MSSA) y MRSA. El análisis microscopía electrónica de barrido sugiere que FGE reduce la unión de MSSA y MRSA. El sulfuro de dialilo, uno de los compuestos organosulfurados del ajo, inhibió la formación de biopelículas de MSSA y MRSA. La concentración sub-MIC de FGE también sensibilizó a MRSA a la meticilina, inhibiendo completamente el crecimiento de MRSA cuando se usó en combinación. Se observaron efectos similares cuando se combinó FGE con otros antibióticos  $\beta$ -lactámicos a los que MRSA era resistente.

**Conclusiones:** El estudio valida el ajo como agente antibacteriano en etnomedicina mediante evidencia científica. El ajo y sus compuestos organosulfurados son potenciales agentes antibiofilm contra MRSA. Además, el ajo podría utilizarse potencialmente como medicina complementaria o alternativa para tratar infecciones causadas por bacterias resistentes a los medicamentos como el MRSA.

---

**Palabras clave:** Ajo; anti-biopelícula; sulfuro de dialilo; *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (MRSA).

## Abstract

**Introduction:** Garlic (*Allium sativum*) is a popular food spice worldwide with many health benefits. Garlic and its products have been used to treat various infections in traditional medicine in India, the Middle East, and Southeast Asia. Garlic and its organosulphur compounds have antibacterial properties against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA), but the antibiofilm property and interaction with methicillin have been relatively unexplored. Biofilm formation is crucial in MRSA infections, one of the most common nosocomial infections.

**Method:** The antibacterial activity fresh garlic extract (FGE) against MRSA was evaluated by determining the minimum inhibitory concentration (MIC) and zone of inhibition using microdilution and well diffusion assays respectively. Microtiter plate crystal violet assay and scanning electron microscopy was used to evaluate the antibiofilm activity of FGE against MRSA.

**Results:** Sub-MIC concentrations of FGE significantly reduce methicillin-susceptible *S. aureus* (MSSA) and MRSA biofilm formation. Scanning electron microscopy analysis suggests that FGE reduces the attachment of MSSA and MRSA. Diallyl sulphide, one of the organosulphur compounds of garlic, inhibited the biofilm formation of MSSA and MRSA. Sub-MIC concentration of FGE also sensitized MRSA to methicillin, completely inhibiting MRSA growth when used in combination. Similar effects were noticed when FGE was combined with other  $\beta$ -lactam antibiotics to which MRSA was resistant.

**Conclusions:** The study validates garlic as an antibacterial agent in ethnomedicine through scientific evidence. Garlic and its organosulphur compounds are potential antibiofilm agents against MRSA. Moreover, garlic could be potentially used as a complementary or alternative medicine to treat infections caused by drug-resistant bacteria such as MRSA.

---

**Keywords:** Garlic; antibiofilm; diallyl sulphide; methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA)

## Highlights

World health organization identifies antimicrobial resistance as one of the most pressing challenges of future global health. World bank estimates that antimicrobial resistance could put an additional burden of one trillion US dollar on health care cost. As per the 2022 global antimicrobial resistance and use surveillance system (GLASS) report, MRSA has an alarming prevalence rate of 35%. MRSA is also one of the leading causes of nosocomial infections.



The development of complementary therapies using natural products is an attractive strategy to counter antimicrobial resistance. The combination of natural products with conventional antibiotics has a huge potential to address the problem of antimicrobial resistance. In addition, biofilm formation not only contributes to antimicrobial resistance but also enhances transmission, especially in the case of MRSA. Thus, developing antibiofilm agent also is an attractive strategy to tackle antimicrobial resistance and nosocomial infections. The activity of garlic and its organosulphur against MRSA is well established. However, studies on their use in combination of methicillin and  $\beta$ -lactam antibiotics are lacking. In this study we report that FGE sensitizes MRSA to methicillin and other  $\beta$ -lactam antibiotics to which it was resistant. Further, FGE also inhibited biofilm formation of MRSA by inhibition surface binding. The study highlights potential of garlic in complementary therapy to treat MRSA and also as an antibiofilm agent to limit transmission.

## Introduction

*Staphylococcus aureus* is generally a harmless commensal bacterium usually found on the skin and in the nose of healthy individuals. It can cause mild skin and soft tissue infections. It can also cause serious life-threatening infections such as bacteremia, pneumonia, endocarditis, and osteomyelitis if it enters the body or bloodstream. These infections are treated by penicillinase-resistant antibiotics such as flucloxacillin, cefazolin, etc. However, the emergence of MRSA, which is resistant to all  $\beta$ -lactam antibiotics, has severely complicated the treatment of *S. aureus* infections. Vancomycin is used to treat MRSA infections, but the emergence of vancomycin-resistant *S. aureus* is an acute healthcare problem<sup>(1)</sup>.

Nosocomial infections or healthcare-associated infections increase the morbidity and mortality of patients and impose a substantial economic burden on the healthcare system<sup>(2)</sup>. MRSA is one of the leading causes of nosocomial infections, according to Centers for disease control<sup>(3)</sup>. The contaminated hospital surfaces are crucial in transmitting nosocomial pathogens, including MRSA<sup>(4)</sup>. The ability of MRSA to survive on abiotic surfaces for extended time periods exacerbates the risk of infections in hospital settings<sup>(5)</sup>.

Biofilm is an aggregation of bacteria in a self-secreted extracellular polymeric substance formed on biotic and abiotic surfaces. Biofilm promotes the survival of bacteria by protecting them from harsh environmental conditions. MRSA can also form a biofilm enabling it to survive longer on hospital surfaces to cause infections<sup>(6)</sup>. The strategies to limit MRSA infections would be to contain its transmission by inhibiting MRSA biofilm formation and treating its infection with new or novel antibiotics.

Garlic (*Allium sativum*) is a prevalent food spice worldwide, especially in India, the Middle East, and Southeast Asia. Garlic consumption is associated with various health benefits such as anticancer, antidiabetic, immunomodulatory, antilipidemic, etc. Garlic also exhibits excellent antimicrobial activity and has been shown to inhibit a wide range of pathogenic bacteria, including drug-resistant strains. The health benefits, including the antibacterial property of garlic, are mainly due to its organosulphur compounds such as allicin, ajoene, diallyl sulphide (DAS), diallyl disulphide, diallyl trisulphide, etc<sup>(7)</sup>. The antibacterial activity of garlic and its organosulphur compounds against MSSA and MRSA is well studied<sup>(8)</sup>. However, limited studies have been performed on the antibiofilm potential of garlic and its compounds against MSSA and MRSA<sup>(9)</sup>. In a previous study, we reported the antibiofilm and antibacterial properties of FGE against multidrug-resistant Shiga toxin-producing *Escherichia coli*<sup>(10)</sup>. The principle antibacterial constituent of FGE is allicin, which decompose into various antibacterial allyl sulphides<sup>(7)</sup>. In this study, we investigate the antibiofilm property of FGE on MSSA and MRSA. We demonstrate the ability of sub-MIC concentrations of FGE and DAS to inhibit biofilm formation by MSSA and MRSA. Furthermore, the interaction of FGE with methicillin and other  $\beta$ -lactam antibiotics to inhibit MRSA is also examined.

## Methods

### Antibacterial activity assays

The antibacterial and antibiofilm properties of FGE were tested against three clinical isolates MSSA1-3 and MRSA1-3, by determining the MIC and zone of inhibition (ZOI) by microdilution and well diffusion assay respectively as described earlier<sup>(10)</sup>. The FGE was prepared by homogenizing garlic cloves and squeezing the juice using a muslin cloth. The freshly obtained garlic juice was centrifuged at 6000 rpm for 10 min, and the supernatant was collected as FGE, which was stored at -80 °C until further use. MIC was obtained by incubating 0.5 McFarland overnight cultures of isolates in Luria-Bertani (LB) media with various concentrations of FGE in 96 well plate for 24 h at 37 °C with shaking. The FGE was diluted tow-folds to give a concentration range from 375 µl/ml to 11.71 µl/ml. The ZOI was determined by spreading 0.5 MacFarland overnight cultures on LB agar plates with 5 mm wells which were filled with 5, 10, and 15 µl of FGE and methicillin (10 mcg) disc was used as antibiotic control and incubating at 37 °C for 24 h. The interaction of FGE with antibiotics was determined by ZOI experiments that were performed by combining FGE (4 µl which did not show any ZOI by itself) with antibiotics disc (penicillin-10 mcg, methicillin-10 mcg, cefoxitin- 30 mcg, cefepime- 30 mcg, and cefazolin- 30 mcg). Growth curve assay was performed by subculturing overnight MRSA culture at 37 °C with 180 rpm shaking in the presence of 1.5 % v/v FGE, 2.5 µg/ul methicillin, 1.5 % v/v FGE and 2.5 µg/µl methicillin, and no treatment as control. The growth was monitored by recording the absorbance at 600 nm at various time points.

### Biofilm formation assay

Biofilm formation was quantified using crystal violet assay as described earlier<sup>(10)</sup>. The biofilm was allowed to form in 96 well plate, which was incubated with 0.5 MacFarland culture of the MSSA and MRSA for 72 h at 37 °C in the presence of 1, 2 and 4 % v/v FGE whereas untreated culture served as a control. Similarly, MSSA and MRSA biofilm was allowed to form in the presence of 0.1 and 0.5 % V/V of DAS, and untreated served as control. The biofilm was washed carefully thrice with 1X phosphate saline buffer (PBS) and air-dried overnight. The dried biofilm was stained with 0.1 % crystal violet solution for 10 min and washed twice with distilled water. The absorbed crystal violet was dissolved by adding 80 % ethanol, and absorbance was measured at 570 nm.

### Scanning electron microscopy (SEM) analysis

To capture SEM images, the biofilm was allowed to form on the coverslips placed in the wells of a 6 well plate which was incubated with 0.2 MacFarland bacterial cultures in the absence and presence of 2 % v/v FGE at 37 °C for 18 hrs. The coverslips with biofilm were carefully washed twice with 1XPBS and once with distilled water. The biofilm was fixed by treating with 0.25 % glutaraldehyde for 15 min, followed by dehydration by sequential ethanol treating (10 % to 90 %) for 10 min, and finally for 30 min in absolute ethanol. The biofilm was dried for 6 hrs at 130 °C in a hot air oven and gold sputter coated. SEM images were captured at an acceleration voltage of 20 kV using Nova Nano SEM 450.

## Results

### Antibacterial and antibiofilm activity of FGE

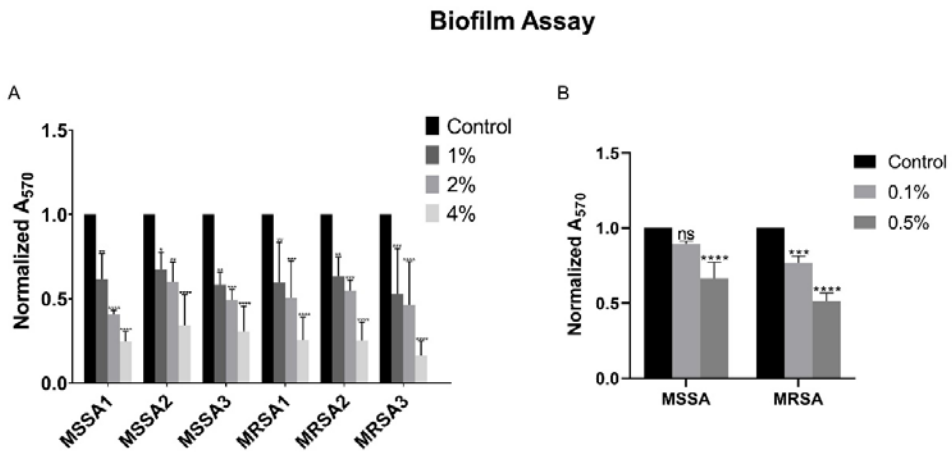
The activity of FGE against MSSA and MRSA was investigated by determining the MIC and ZOI. As expected, the MIC values shown in Table 1 indicate that FGE effectively inhibits the growth of both MSSA and MRSA strains. The ZOI values shown in Table 1 indicate that FGE inhibits the growth of not only MSSA but MRSA in a dose-dependent manner, as reported previously. The activity of FGE against MSSA and MRSA was comparable.

**Table 1.** Minimum inhibitory concentration and zone of inhibition values of FGE against MSSA and MRSA strains

Bacteria	MIC $\mu$ l/ml	ZOI (mm)		
		5 $\mu$ l FGE	10 $\mu$ l FGE	15 $\mu$ l FGE
MSSA1	156.25 $\pm$ 54.13	12.22 $\pm$ 1.25	17.67 $\pm$ 1.26	21.78 $\pm$ 1.37
MSSA2	250 $\pm$ 108.25	11 $\pm$ 2.83	17.22 $\pm$ 1.87	21.11 $\pm$ 1.31
MSSA3	156.25 $\pm$ 54.13	9 $\pm$ 1.58	15.22 $\pm$ 1.16	19.67 $\pm$ 1.53
MRSA1	187.5 $\pm$ 0	10.56 $\pm$ 0.56	15.33 $\pm$ 0.33	19.44 $\pm$ 0.68
MRSA2	250 $\pm$ 108.25	10.56 $\pm$ 0.91	16.56 $\pm$ 1.56	22.11 $\pm$ 2.88
MRSA3	312.5 $\pm$ 108.25	14.11 $\pm$ 2.84	18.11 $\pm$ 2.95	22.44 $\pm$ 3.13

MIC and ZOI reported as the average of triplicate experiments with SD. MIC=Minimum inhibitory concentration; ZOI=Zone of inhibition

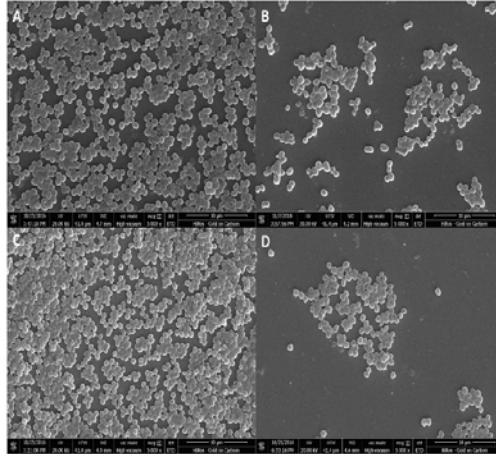
After reconfirming the antibacterial activity of FGE against MSSA and MRSA, its ability to inhibit biofilm formation at sub-MIC concentration was investigated. It was interesting to see that sub-MIC concentrations of FGE significantly inhibited the biofilm formation of both MSSA and MRSA in a dose-dependent manner (Figure 1A). In the presence of 2 and 4 % v/v of FGE, the average biofilm inhibition of MSSA strains was 50 and 70 %, respectively. In the case of MRSA strains, the average inhibition was 49 and 78 % in the presence of 2 and 4 % v/v FGE, respectively. The results indicate that FGE significantly inhibits biofilm formation by MSSA and MRSA. To investigate if organosulphur compounds of garlic are responsible for the biofilm inhibition, the biofilm formation assay was performed in the presence of 0.1 % and 0.5 % V/V of DAS. The results shown in (Figure 1B), clearly indicated that 0.5 % V/V of DAS inhibited the biofilm formation of MSSA and MRSA by 33 % and 49 % respectively. The data suggest that organosulphur compounds are most likely responsible for inhibiting biofilm formation by MSSA and MRSA.



**Figure 1.** Biofilm formation assay. A) Inhibition of MSSA and MRSA biofilm formation at various concentrations of FGE as labelled. B) The inhibitory effect of different concentration of DAS on MSSA and MRSA biofilm formation as labelled. Untreated control sample was normalized to 1 and treated samples were compared with it. Error bars indicate that standard deviations from triplicates experiments and statistical significance between control and treatments was calculated by two-way ANOVA (\*- $P \leq 0.05$ , \*\*- $P \leq 0.01$ , \*\*\*- $P \leq 0.001$ , \*\*\*\*- $P \leq 0.0001$ ).

## SEM analysis of biofilm

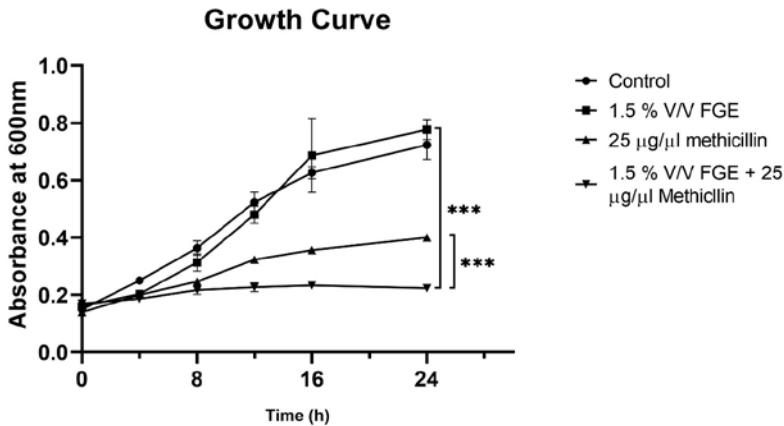
To further confirm the inhibitory effects of FGE on biofilm formation SEM analysis was performed. The SEM images clearly show a significant reduction in the number of MRSA and MSSA attached to the coverslip in the presence of sub-MIC concentration of FGE (Figure 2). The results suggest that FGE significantly reduces biofilm formation by MSSA and MRSA by inhibiting the attachment of bacteria.



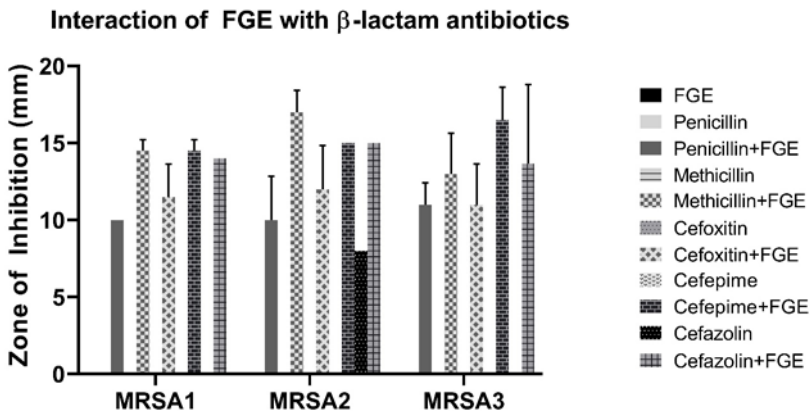
**Figure 2.** SEM analysis of biofilm. SEM images of biofilms formed by MSSA in the absence (A) and presence of 2 % V/V of FGE (B) at 5000X magnification. SEM images of biofilms formed by MRSA in the absence (C) and presence of 2 % V/V of FGE (D) at 5000X magnification.

## Interaction of FGE with methicillin and other $\beta$ -lactam antibiotics

The interaction of FGE with methicillin was investigated by performing a growth curve assay. The growth curves are shown in (Figure 3); as expected there was no difference in the growth of control and 1.5 % v/v FGE, as this concentration is below MIC. The growth was slower in the presence of 2.5  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  (very high concentration) of methicillin. It was interesting to see that the combination 2.5  $\mu\text{g}/\mu\text{l}$  of methicillin and 1.5 % v/v FGE completely inhibited the growth of MRSA. This indicates that FGE was able to sensitize MRSA towards methicillin. To further investigate the interaction of FGE with other  $\beta$ -lactam antibiotics, ZOI experiments were performed by combining FGE (4  $\mu\text{l}$  which did not show any ZOI by itself) with different  $\beta$ -lactam antibiotics disc (penicillin, methicillin, ceftioxin, cefepime, and ceftazolin). All three strains of MRSA were resistant to the tested antibiotics with no ZOI except for MRSA2, with an average ZOI of 8 mm for ceftazolin (Figure 4). However, upon adding 4  $\mu\text{l}$  of FGE to antibiotics, all the MRSA strains showed ZOI as shown in Figure 3. This data indicates that FGE has the ability to sensitize MRSA strains to  $\beta$ -lactam antibiotics to which they were resistant before.



**Figure 3.** Growth curve analysis. Graph represents the growth of MRSA in the absence, presence of FGE and combination of FGE and methicillin as indicated in the graph. Standard deviations from triplicate experiments are indicated by errors bars and two-way ANOVA was performed to calculate the statistical significance between control and FEG + methicillin; and between methicillin and FEG + methicillin (\*- $P \leq 0.05$ , \*\*- $P \leq 0.01$ , \*\*\*- $P \leq 0.001$ , \*\*\*\*- $P \leq 0.0001$ ).



**Figure 4.** Interaction studies of FGE with  $\beta$ -lactam antibiotics. Graph represents the ZOI of 4  $\mu$ l of FGE, antibiotics and FGE+antibiotics as indicated. Standard deviations from at least duplicate experiments are indicated by error bars.

## Discussion

The study indicates that FGE inhibits biofilm formation by *S. aureus*, especially MRSA. This is a significant observation, as controlling MRSA biofilms could significantly reduce nosocomial MRSA infections. DAS, one of the organosulphur compound of garlic, could significantly reduce the MSSA and MRSA biofilm at a very low concentration. This suggests that organosulphur compounds are responsible for the inhibition of biofilm formation. The SEM images of MSSA and MRSA biofilm formed in the pres-

ence of FGE show a reduced number of bacteria suggesting that inhibition of biofilm formation by FGE could mostly be due to inhibiting attachment. It was intriguing to notice that FGE in combination with methicillin completely inhibited the growth of MRSA. In contrast, a very high concentration of methicillin could only partially retard the growth of MRSA. The ability of FGE to sensitize MRSA to methicillin underlines the potential of garlic and its compound to be used in combination with methicillin to treat MRSA infections. Similarly, FGE sensitized MRSA to different  $\beta$ -lactam antibiotics that it was initially resistant to. Research should focus on understanding the contribution of individual organosulphur compounds in FGE toward antibiofilm activity. Identifying garlic compounds and their mechanism of action of sensitization of MRSA to resistant antibiotics will enable their use in combination with antibiotics in clinical settings.

## References

1. Turner NA, Sharma-Kuinkel BK, Maskarinec SA, Eichenberger EM, Shah PP, Carugati M, et al. Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: an overview of basic and clinical research. *Nat Rev Microbiol*. 2019;17(4):203-18. doi: 10.1038/s41579-018-0147-4
2. Stewart S, Robertson C, Pan J, Kennedy S, Haahr L, Manoukian S, et al. Impact of healthcare-associated infection on length of stay. *J Hosp Infect*. 2021;114:23-31. doi: 10.1016/j.jhin.2021.02.026
3. Centers for Disease C, Prevention. Antibiotic resistance threats in the United States, 2019. In: Centers for Disease C, Prevention, National Center for Emerging Z, Infectious Diseases . Division of Healthcare Quality Promotion. Antibiotic Resistance C, Strategy U, eds. Atlanta, GA: doi: 10.15620/cdc:82532; 2019.
4. Otter JA, Yezli S, French GL. The role played by contaminated surfaces in the transmission of nosocomial pathogens. *Infect Control Hosp Epidemiol*. 2011;32(7):687-99. doi: 10.1086/660363
5. Coughenour C, Stevens V, Stetzenbach LD. An evaluation of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* survival on five environmental surfaces. *Microb Drug Resist*. 2011;17(3):457-61. doi: 10.1089/mdr.2011.0007
6. Piechota M, Kot B, Frankowska-Maciejewska A, Gruzewska A, Woźniak-Kosek A. Biofilm Formation by Methicillin-Resistant and Methicillin-Sensitive *Staphylococcus aureus* Strains from Hospitalized Patients in Poland. *BioMed Res Int*. 2018;2018:4657396. doi: 10.1155/2018/4657396
7. Bhatwalkar SB, Mondal R, Krishna SBN, Adam JK, Govender P, Anupam R. Antibacterial Properties of Organosulfur Compounds of Garlic (*Allium sativum*). *Front Microbiol*. 2021;12:613077. doi: 10.3389/fmicb.2021.613077
8. Tsao SM, Hsu CC, Yin MC. Garlic extract and two diallyl sulphides inhibit methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection in BALB/cA mice. *J Antimicrob Chemother*. 2003;52(6):974-80. doi: 10.1093/jac/dkg476
9. Farrag HA, Hosny A, Hawas AM, Hagra SAA, Helmy OM. Potential efficacy of garlic lock therapy in combating biofilm and catheter-associated infections; experimental studies on an animal model with focus on toxicological aspects. *Saudi Pharm J*. 2019;27(6):830-40. doi: 10.1016/j.jsps.2019.05.004
10. Bhatwalkar SB, Gound SS, Mondal R, Srivastava RK, Anupam R. Anti-biofilm and Antibacterial Activity of *Allium sativum* Against Drug Resistant Shiga-Toxin Producing *Escherichia coli* (STEC) Isolates from Patient Samples and Food Sources. *Indian J Microbiol*. 2019;59(2):171-9. doi: 10.1007/s12088-019-00784-3.

doi: 10.30827/ars.v65i3.340246

Artículos originales

## Therapeutic pathways of allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation recipients: a hospital pharmacist's perspective

Trayecto terapéutico de receptores de trasplante de células madre hematopoyéticas: una perspectiva de farmacéuticos hospitalarios

David Malnoë<sup>1,2,3</sup>  0000-0002-5650-852X

Timothé Lamande<sup>1,3</sup>

Alexia Jouvance-Le Bail<sup>1</sup>

Tony Marchand<sup>4</sup>

Pascal Le Corre<sup>1,2,3</sup>  0000-0003-4483-0957

<sup>1</sup>Centre Hospitalier Universitaire de Rennes, Pôle Pharmacie, Secteur Pharmacotechnie et Onco-Pharmacie, 35033 Rennes, France

<sup>2</sup>Université de Rennes 1, Faculté de Pharmacie, Laboratoire de Biopharmacie et Pharmacie Clinique, 35043 Rennes, France

<sup>3</sup>Université Rennes, Inserm, EHESP, IRSET (Institut de recherche en santé, environnement et travail)-UMR\_S 1085, F-35000 Rennes, France

<sup>4</sup>Université de Rennes, Service d'Hématologie Clinique, CHU de Rennes, INSERM U1236, 35000 Rennes, France  
a – current address : Clinique de la Côte d'Emeraude, Service de Pharmacie, 35400 Saint-Malo, France.

---

### Correspondence

Pascal Le Corre  
[pascal.le-corre@univ-rennes1.fr](mailto:pascal.le-corre@univ-rennes1.fr)

---

**Received:** 26.02.2024

**Accepted:** 19.05.2024

**Published:** 20.06.2024

---

### Funding

This research received no specific grant from any funding agency in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

---

### Conflict of interest

The authors declare that there is no conflict of interest.

## Resumen

**Introducción:** Pacientes de trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo y alogénico (Alo-TCMH y Auto-TCMH) enfrentan riesgos farmacoterapéuticos.

**Objetivo:** Detallar el perfil terapéutico y la evolución de biomarcadores de disfunción renal, hepática e inflamatoria en pacientes de Alo- y Auto-TCMH desde su ingreso hasta el alta hospitalaria, ofreciendo una perspectiva detallada del manejo farmacológico.

**Método:** Se extrajeron datos retrospectivos de las historias clínicas de 20 pacientes de Alo-TCMH y 20 de Auto-TCMH. Se describió el trayecto terapéutico mediante el cambio de tratamientos farmacológicos, los medicamentos potencialmente inapropiados utilizando la escala GO-PIM, y la carga anticolinérgica (CA). Se evaluaron las variaciones fisiopatológicas afectando órganos de eliminación, mediante niveles de proteína C reactiva (PCR), puntuación para la enfermedad hepática en etapa terminal (puntuación MELD) y filtración glomerular (FG).

**Resultados:** Alo-TCMH pacientes tuvieron un mayor número de fármacos iniciados durante la estancia hospitalaria, lo que llevó a una hiperpolifarmacia durante la estancia y al alta. Un 35% de los medicamentos usados eran metabolizados por CYP3A4. CA aumentó al alta en pacientes de HSCT. Los pacientes de Auto-TCMH  $\geq 65$  años tomaban al menos un PIM. Se informaron niveles altos de CRP en los receptores de TCMH. Puntuación MELD aumentó y la GFR disminuyó en pacientes de Alo-TCMH mientras que la FG aumentó ligeramente en pacientes de Auto-TCMH.

**Conclusión:** El farmacéutico clínico debe enfocarse en la polifarmacia, PIM y CA, y evaluar la inflamación y las funciones renales y hepáticas para evaluar de manera reflexiva el potencial de depuración de los pacientes y sugerir dosificaciones individualizadas.

---

**Palabras clave:** Trasplante de células madre hematopoyéticas; Proteína C reactiva; Insuficiencia hepática, Lista de medicamentos potencialmente inapropiados.

## Abstract

**Introduction:** Patients undergoing allogeneic and autologous hematopoietic stem cell transplantation (Allo-HSCT and Auto-HSCT) are at risk of pharmacotherapy-related problems.

**Objective:** To describe in Allo-HSCT and Auto-HSCT patients from admission to hospital discharge, their therapeutic profile, and the time-course of biomarkers of renal and liver dysfunction, and of inflammation to display a more specific overview of drug therapy in HSCT patients.

**Method:** Data were retrospectively extracted from the charts of 20 Allo-HSCT and 20 Auto-HSCT patients. The therapeutic pathway was described by the turn-over of drug treatments, the potentially inappropriate medications by using the GO-PIM scale, and the anticholinergic burden. Patho-physiological variations affecting clearance organs were characterized by the C-Reactive Protein (CRP) levels, and the hepatic and renal impairment evaluation tools (Model for End-stage Liver Disease score: MELD score, and glomerular filtration rate: GFR).

**Results:** Compared to Auto-HSCT patients, Allo-HSCT patients had a higher number of drugs initiated during hospital stay leading to hyper-polypharmacy during the stay and at discharge. Around 35 % of drugs used were metabolized by CYP3A4 in HSCT patients. Anticholinergic burden increased at discharge in HSCT patients. Auto-HSCT patients  $\geq 65$  years were taking at least one PIM. High CRP levels were reported in HSCT recipients. MELD score increased and GFR decreased in Allo-HSCT patients while GFR slightly increased in Auto-HSCT patients.

**Conclusion:** Clinical pharmacist should target polypharmacy, PIM and anticholinergic burden, and evaluate inflammation and both renal and hepatic functions in order to thoughtfully assess the clearance potential of patients and to suggest individualized dosing.

---

**Keywords:** hematopoietic stem cell transplantation; C-reactive protein; Hepatic Insufficiency; list of potentially inappropriate medications.

## Highlights

Beyond general guidelines and recommendations that have defined the role of hospital pharmacists in caring for hematopoietic stem cell transplantation (HSCT) patients, this study investigated specific pharmacotherapeutic and biological features in both allogeneic and autologous HSCT patients from admission to discharge.

This study emphasizes that anticholinergic burden, potentially inappropriate medication (according to the GO-PIM scale), and hepatic impairment (by using MELD-score) should be evaluated throughout the



hospitalization stay. Elevated levels of C-reactive protein raise concerns since inflammation induces metabolic down-regulation, and noteworthy of CYP3A4 which is very frequently involved in the elimination of drugs used in these patients.

Clinical pharmacist should consider specificities of drug treatment and of patho-physiological variations affecting clearance organs to thoughtfully assess the clearance potential of patients and to suggest individualized dosing.

## Introduction

Patients with hematological malignancies, especially those undergoing hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), face a high risk of pharmacotherapy-related problems due to complex drug regimens and patho-physiological variations affecting clearance organs. Potential drug-drug interactions (DDIs) are particularly common among HSCT patients in the bone marrow transplantation unit<sup>(1)</sup>. The identification and resolution of drug-related problems (DRP) constitute a very important role of the clinical pharmacist in managing drug therapy, and several general guidelines and recommendations have been provided to define the role of hospital pharmacists in caring for HSCT patients<sup>(2-6)</sup>.

Besides general guidelines and recommendations, clinical pharmacists should pay close attention to specific aspects of drug treatments, as exposure to polypharmacy (PP), hyper-polypharmacy (HPP, > 10 drugs), potentially inappropriate medications (PIM) including drugs with anticholinergic properties. Recently, a list of PIM specific to geriatric oncology has been proposed (Geriatric Oncology Potentially Inappropriate Medications, GO-PIM scale) based on the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Older Adult Oncology<sup>(7)</sup>. Some of these features of drug treatments (PP, HPP or PIM) have been associated with negative clinical outcomes in older adults with blood cancers<sup>(7)</sup>. In patients with acute myeloid leukemia<sup>(8-9)</sup>, non-Hodgkin's lymphoma<sup>(10)</sup>, or in patients undergoing allogeneic HSCT<sup>(11-12)</sup>.

Furthermore, kidney and liver impairment should be evaluated as HSCT patients are at an increased risk of developing early and late complications<sup>(13-14)</sup>. Recently, Model for End-stage Liver Disease score (MELD score) has been proposed as a screening tool to identify patients with hepatic impairment (HI) who are at risk of drug safety issues<sup>(15)</sup>. Inflammation has been recognized as a relevant factor that inhibits the metabolic activities of CYP450s isoforms, especially CYP3A4 and CYP2C19 thereby potentially influencing hepatic clearance and intestinal/hepatic first-pass effect<sup>(16)</sup>.

The purpose of this study was to describe in allogeneic and autologous HSCT patients, from admission to hospital discharge, the therapeutic profile of patients with regard to PP, HPP, GO-PIM and anti-cholinergic burden, as well as the time-course of biomarkers of renal and liver dysfunction, and inflammation status in order to bring to hospital pharmacists a more specific overview of drug therapy in these patients.

## Methods

### Study design, setting and population

This retrospective, observational, single-center study (from January 2020 to December 2021) involved adult inpatients of the Clinical Hematology department of our University Hospital. Clinical data were extracted from electronic health records (EHR) using the computerized physician order entry database (CPOE, DxCare Software). Given that there was no aim of statistical comparison between allogeneic and autologous patients, clinical data 20 allogeneic and 20 autologous HSCT patients were considered representative for the descriptive study and were randomly retrieved from the database of patients. All allogeneic and autologous patients registered in the JACIE (Joint Accreditation Committee ISCT-Europa & EBMT) database were assigned unique identification numbers ranging from 1 to 127. To select a representative subset of allogeneic and autologous patients for the study, a randomization procedure was conducted for each group using Microsoft Excel's random number generation function to random-

ly choose 20 patients. Following the selection of patient records, de-identification was performed to ensure confidentiality.

The study received approval from the Institutional Research Ethics Committee of our University Hospital (agreement n° 23.84). It was conducted in accordance with the ethical standards set forth in the 1964 Declaration of Helsinki and its subsequent amendments, or comparable ethical standards. Due to the retrospective and non-interventional nature of the study, utilizing data from a database, a consent waiver was granted. The principles of ethical research, such as confidentiality and anonymity, were strictly followed.

### Patient data collection

Drug treatments were documented upon hospital admission, throughout the hospital stay, and at discharge. PIM were assessed using the cancer-specific Geriatric Oncology Potentially Inappropriate Medications (GO-PIM) scale based on the NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology for Older Adult Oncology<sup>(7)</sup>. This scale includes a list of medications commonly used for supportive care that are of concern for older adults (NCCN). The anticholinergic burden was evaluated using the Anticholinergic-Cognitive-Burden Scale (ACBS,<sup>(17)</sup> and the Anticholinergic-Impregnation Scale (AIS,<sup>(18)</sup> which estimates potential peripheral anticholinergic adverse effects. Information on the metabolic pathways of the drugs used was obtained from Drugbank 5.0<sup>(19)</sup> or relevant literature through PubMed when not available.

The following laboratory parameters were retrieved upon hospital admission, the day after the bone marrow transplantation (BMT), and at discharge.

- Serum creatinine levels (SCrea) for estimating glomerular filtration rate (GFR) using the CKD-EPI equation.
- SCrea, bilirubin and International Normalized Ratio (INR) for calculation of the Model for End-stage Liver Disease score (MELD score), a screening tool to identify patients with hepatic impairment (HI) who are at risk of drug safety issues<sup>(15)</sup>.

$$MELD_{score} = 3.78 \times \ln \left( \text{bilirubin} \left[ \frac{mg}{dL} \right] \right) + 11.2 \times \ln(INR) + 9.57 \times \ln \left( SCrea \left[ \frac{mg}{dL} \right] \right) + 6.43$$

- C-reactive protein (CRP) for estimating of the degree of inflammation.

### Statistical analysis

No statistical comparison between allogeneic and autologous HSCT patients was performed. To assess the differences before and after allogeneic or autologous HSCT, paired t-tests were employed allowing for the comparison of means between two measurements taken on the same individuals, accounting for individual variability. A p-value less than 0.05 was considered statistically significant. All statistical analyses were performed using Microsoft Excel.

## Results

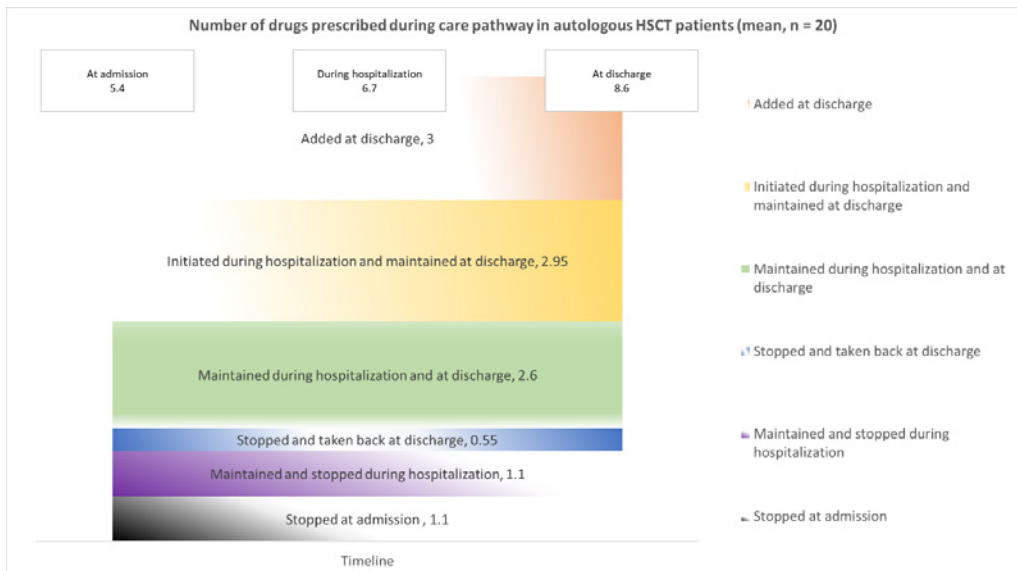
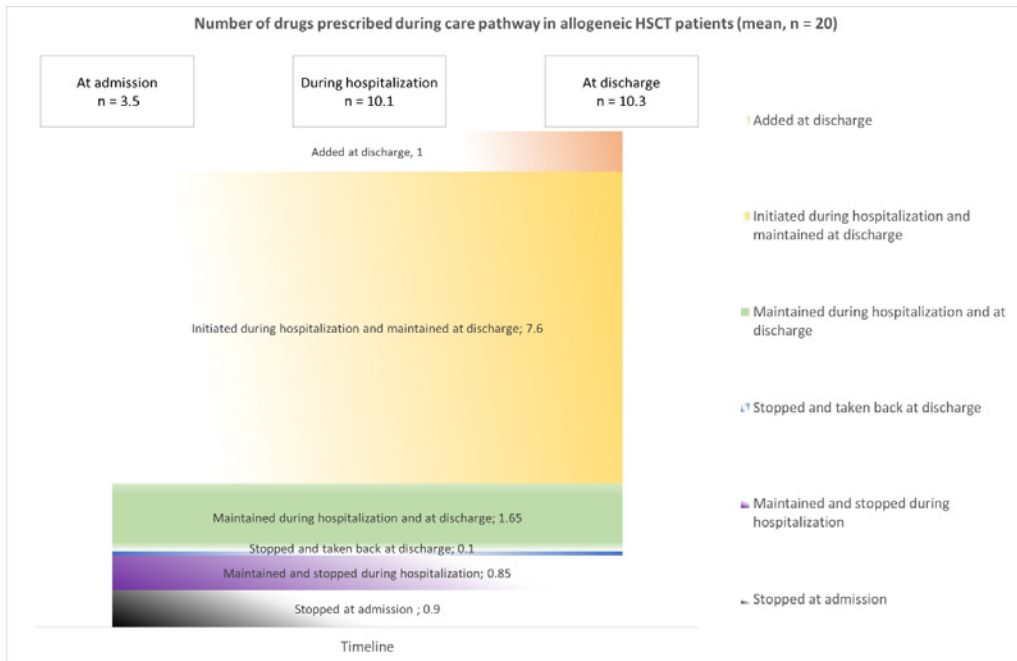
The patient characteristics of allogeneic and autologous HSCT patients are presented in Table 1. Both myeloablative conditioning (MAC) and reduced intensity conditioning (RIC) were employed in allogeneic HSCT patients, using various drugs, which led to a high degree of heterogeneity in terms of treatment intensity and associated toxicities. In contrast, autologous patients typically received a one-drug regimen involving melphalan (140 mg/m<sup>2</sup> n=7, or 200 mg/m<sup>2</sup> n= 8) as their conditioning treatment.

**Table 1.** Characteristics of allogeneic and autologous HSCT patients.

	Allogeneic HSCT	Autologous HSCT
<b>Patient demographics</b>		
Number of patients	20	20
Median age (years, median (range))	53.5 (25 - 67)	58.5 (19 - 69)
Female	7	9
Male	13	11
<b>Cancer type</b>		
Acute Myeloid Leukemia (AML)	12	-
Acute Lymphoid Leukemia (ALL)	1	-
Multiple Myeloma (MM)	-	15
T-Lymphoma	1	-
Myelofibrosis	3	-
Hodgkin Lymphoma	1	5
Chronic Myelomonocytic Leukemia (CMML)	1	-
Refractory Anemia with Excess Blasts (RAEB)	1	-
<b>Conditioning treatment</b>		
Myeloablative conditioning (MAC)	6	-
Reduced intensity conditioning (RIC)	14	-
Melphalan		15
Carmustine, Etoposide, Cytarabine, Melphalan +/- rituximab (BEAM or R-BEAM)	-	3
Thiotepa, Busulfan	-	2
<b>Hospitalization</b>		
Length of stay, (days, median (range))	40.9 (28 - 82)	18.6 (13 - 36)
Duration of aplasia (days, median (range))	13 (6 - 33)	6 (4 - 11)
Time from admission to BMT (days, median)	9.1	4.9
Time from BMT to discharge (days, median)	31.8	13.8

### Therapeutic pathway

The therapeutic pathway, excluding anticancer drug conditioning treatment, for allogeneic and autologous HSCT patients from admission to discharge, is depicted in Figure 1. HSCT patients at discharge can be categorized as having polypharmacy (PP, 5-9 drugs,  $n_{\text{Allogeneic}} = 4$  [20 %],  $n_{\text{Autologous}} = 9$  (45 %)) or hyper-polypharmacy (HPP, 10 or more drugs,  $n_{\text{Allogeneic}} = 15$  [75%],  $n_{\text{Autologous}} = 8$  [40 %]).

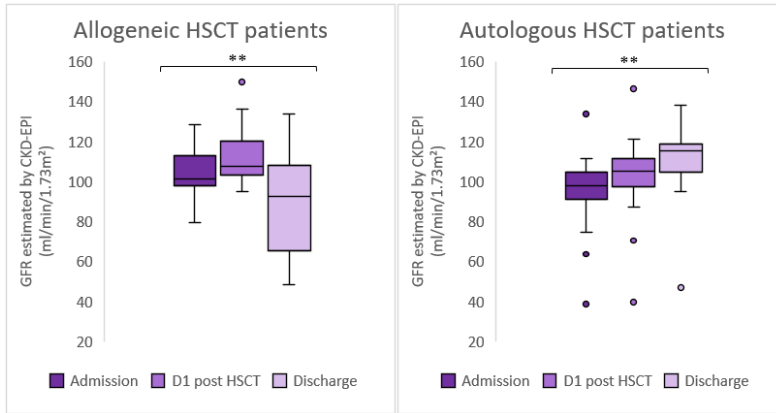


**Figure 1.** Therapeutic pathway of allogeneic (top) and autologous (bottom) HSCT patients from admission to discharge (mean number of drugs, n = 20 in each group).

## Renal function

In patients undergoing autologous HSCT renal function significantly improved throughout the hospital stay in all patients (mean increase + 17.5 %) from admission to discharge ( $94.9 \pm 18.7$  ml/min vs  $109.9 \pm$

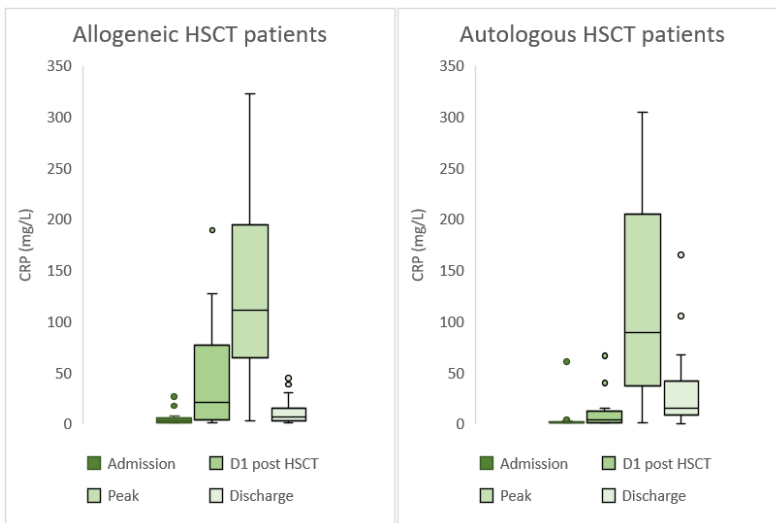
17.3 ml/min, P-value: 1.66E-06). On the other hand, allogeneic HSCT patients renal function decreases from admission to discharge by 16.3 % ( $104.4 \pm 11.4$  ml/min vs  $87.8 \pm 24.0$  mL/min,  $P = 2,01E-03$ , Figure 2).



**Figure 2.** Evolution of glomerular filtration rate (GFR, ml/min/1.73 m<sup>2</sup>) in allogeneic (left) and autologous (right) HSCT patients at admission, the day after the BMT, and at discharge (median, Q1-Q3, and min-max, n = 20 in each group).

### Inflammation

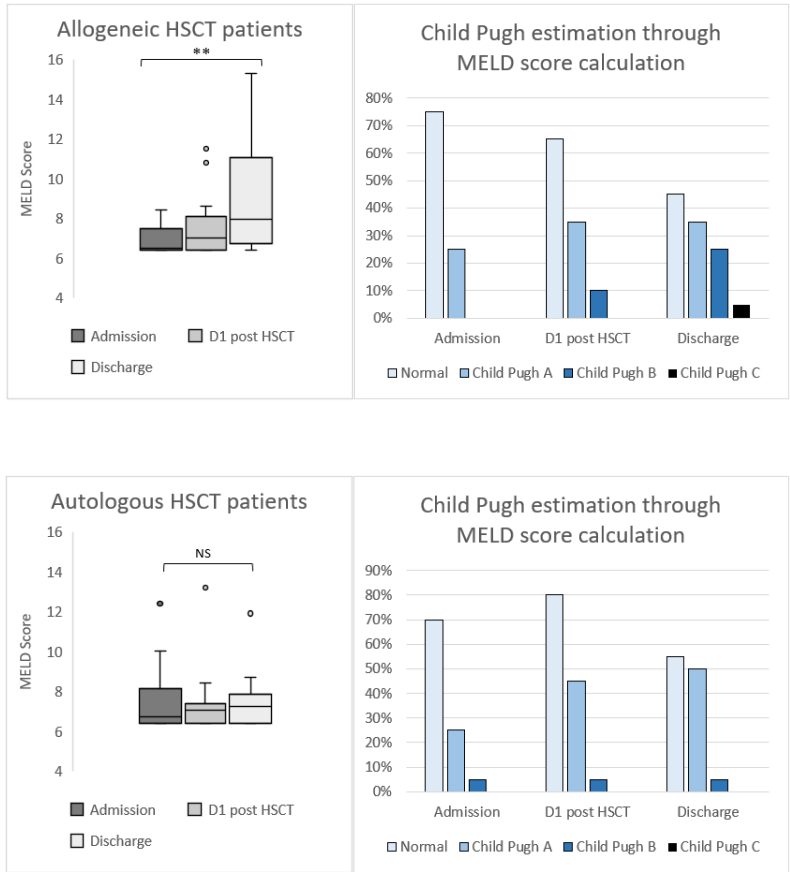
Allogeneic and autologous HSCT recipients had CRP levels peaking around 131 mg/L and 117 mg/L, respectively, after transplantation. At discharge, CRP levels were 10 to 4-times lower than peak levels in allogeneic and autologous HSCT recipients but they remained 2 to 6-times higher than levels at admission (Fig. 3). Two patients in the autologous group had CRP levels > 100 mg/L at discharge (Figure 3).



**Figure 3.** Evolution of C-reactive protein (CRP in mg/L) in allogeneic (left) and autologous (right) HSCT patients at admission, the day after the BMT, at the peak during hospitalization, and at discharge (median, Q1-Q3, and min-max, n = 20 in each group).

### Liver function & MELD score

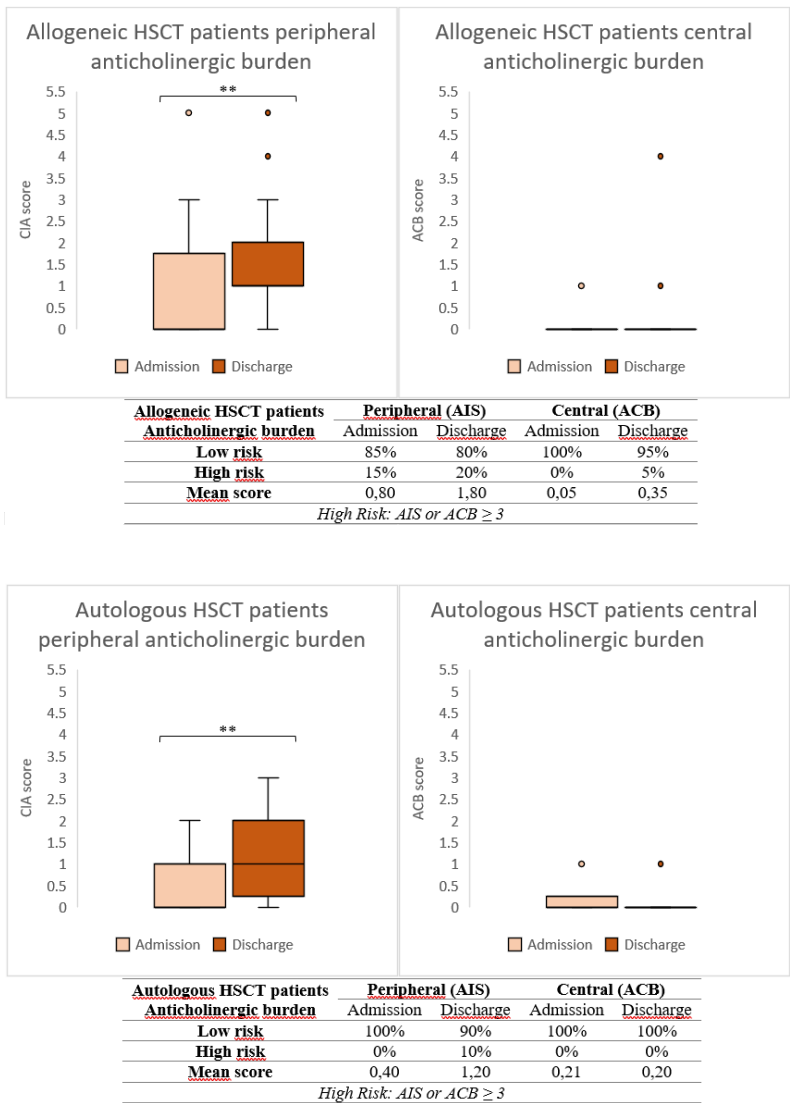
The mean MELD score was lower than 7.5 in both allogeneic and autologous HSCT patients at admission. It was not significantly different from admission to discharge for autologous HSCT patients. On the other hand, the mean MELD score significantly increased to 9.0 for allogeneic patients ( $P = 2,89E-03$ ) with one third of patients having a MELD score above 10 (corresponding to a Child Pugh Score B, Figure 4).



**Figure 4.** Evolution of model for end-stage liver disease (MELD) score in allogeneic (top) and autologous bottom) HSCT patients at admission, the day after the BMT, and at discharge (median, Q1-Q3, and min max, n = 20 in each group) and Child Pugh liver function estimation through MELD score.

### Anticholinergic burden

The central anticholinergic burden, measured by ACB scores, at admission and discharge for allogeneic and autologous HSCT patients, is low and doesn't show any differences throughout hospitalization. The peripheral anticholinergic burden (AIS scale) is higher at discharge compared to admission in both allogeneic ( $P$ -value:  $6,13E-03$ ) and autologous ( $P$ -value:  $4,33E-03$ ) HSCT patients. It is slightly higher in allogeneic HSCT patients compared to autologous HSCT patients (Figure 5, Table 2).



**Figure 5.** Anticholinergic burden estimated according by the anticholinergic-impregnation scale (AIS for peripheral effects) and by the ACB score (anticholinergic cognitive burden, central effects) measured at admission and at discharge in allogeneic (top) and autologous (bottom) HSCT patients.

**Table 2.** Anticholinergic burden scale of allogeneic and autologous HSCT patients at admission and discharge

Anticholinergic burden Admission		Peripheral (AIS)		Central (ACB)	
		Discharge	Admission	Discharge	Admission
Allogeneic HSCT patients	Low risk	85 %	80 %	100 %	95 %
	High risk	15 %	20 %	0 %	5 %
	Mean score	0.80	1.80	0.05	0.35
Autologous HSCT patients	Low risk	100 %	90 %	100 %	100%
	High risk	0 %	10 %	0 %	0%
	Mean score	0.40	1.20	0.21	0.20

High Risk: AIS or ACB  $\geq$  3

### Inappropriate medications (GO-PIM)

The prevalence of potentially inappropriate medications (GO-PIM) was assessed in autologous HSCT patients aged 65 years and older ( $n = 8$ ), while it was not assessed in allogeneic HSCT patients due to the small number of patients aged 65 years and older (only 2 patients). All autologous HSCT patients aged 65 years or older, were found to be taking at least one PIM according to the GO-PIM scale. GO-PIM drugs accounted for 6.8 %, 25 %, and 11.6 % of the medications administered to these patients at admission, during hospitalization, and at discharge, respectively. The most frequently observed GO-PIM drugs among autologous HSCT patients were ranked as follows: alprazolam > morphine > zopiclone > tramadol > metoclopramide > chlorpromazine and dexchlorpheniramine.

## Discussion

### Therapeutic pathway

Therapeutic pathway of HSCT patients from admission to discharge (Fig. 1) reveals distinct patterns between allogeneic and autologous recipients. Allogeneic HSCT patients have a higher number of drugs initiated during their hospital stay leading to HPP during the stay and at discharge, while autologous HSCT patients have a higher number of drugs added at discharge but were less prone to HPP. This observation raises concerns because HPP is known to increase the risk of inappropriate prescribing practices, particularly in older adults<sup>(20)</sup>. HPP has been associated with various adverse health consequences, including increased healthcare expenses, adverse drug events, drug interactions, medication non-compliance, reduced functional capacity, and geriatric syndromes<sup>(21)</sup>. Specifically, among older patients with blood cancers, PP has been strongly associated with frailty<sup>(7)</sup>. These findings emphasize the importance of evaluating the appropriateness of medication regimens for elderly patients with blood cancers who are exposed to PP and HPP at discharge, in order to ensure the safety and effectiveness of their treatment.

Out of the 60 different drugs prescribed for systemic use in HSCT patients, 58% were common to both allogeneic and autologous recipients. These shared drugs mainly included anti-infectives for systemic use (ATC J), opioid analgesics (ATC NO2A), and psycholeptics including anxiolytics (ATC N05B) (see supplementary Table 1 and Table 2). It is noteworthy that a similar percentage of drugs metabolized by CYP3A4 were used in both allogeneic and autologous HSCT patients (34.9 % and 35.3 % respectively). This is concerning because drugs metabolized by CYP3A4 are known to have potential interactions with other medications. Although the current study did not examine DDI, a previous study reported that DDIs in HSCT patients primarily resulted from pharmacokinetic mechanisms rather than pharmacodynamic interactions<sup>(4)</sup>.

### Inappropriate medications (GO-PIM)

All autologous HSCT patients aged 65 years or older were taking at least one PIM according to the GO-PIM scale. This prevalence is higher compared to older patients ( $\geq 75$  years) with blood cancers, where



44 % were reported to be taking at least one GO-PIM<sup>(7)</sup>. These results emphasize the frailty of the HSCT patients.

Given the prevalence of potentially inappropriate medication (PIM) use in older autologous HSCT patients and the potential for treatment-related adverse effects, interventions should be implemented to identify safer alternatives to GO-PIM drugs. This shift in medication choice can contribute to reducing the risk of adverse events and optimizing the safety and efficacy of medication regimens in this patient population.

### Renal function

Both allogeneic and autologous HSCT patients exhibited normal renal function upon admission, making systematic drug adjustment regimens seemingly unproblematic. Autologous HSCT patients experienced a significant improvement in GFR during hospitalization (P-value: 1.66E-06), echoing findings in multiple myeloma patients. This enhanced renal function may expand transplant eligibility, potentially allowing transplantation for patients in end-stage renal failure. However, vigilance is crucial as this improvement may be transient, potentially indicating an early relapse with a poor prognosis.

Contrarywise, allogeneic HSCT patients displayed a different pattern, with a decrease in GFR after transplantation (P=2,01E-03). Pre-transplant renal dysfunction is a recognized risk factor for mortality following allogeneic HSCT and is included in risk scoring indices to estimate post-transplant mortality. The decrease in GFR observed in allogeneic HSCT patients is related to the toxic effects of conditioning regimens and the use of immunosuppressant drugs for graft-versus-host disease (GVHD) prophylaxis. Chronic kidney disease (CKD) has a cumulative incidence of up to 50%, developing from 6 months to 10 years post-transplantation, significantly impacting the long-term prognosis, and increasing mortality risk<sup>(22)</sup>. These results emphasize the importance of monitoring GFR after discharge, and clinical pharmacists should be aware of the potential worsening of renal function.

### Inflammation

Beyond DDI that are easily detected by most software used in our hospitals, variations in CRP levels have the potential to lead to drug-disease interactions. In vitro and in vivo studies have demonstrated that inflammation plays a significant role in the regulation of metabolic enzymes and drug transporters, contributing to intra- and interindividual variability in drug pharmacokinetics<sup>(23)</sup>. Notably, in severe COVID-19 patients, increased CRP levels ranging from 50-150 mg/L were associated with 30% CYP3A4 decreased activity<sup>(24)</sup>. Therefore, during the hospital stay, it is important to consider checking CRP levels in patients taking drugs metabolized by CYP3A4 with a low or intermediate extraction ratio, such as ciclosporin or midazolam. Indeed, IL-6 levels have been associated with an increase in ciclosporin blood levels in a series of 6 patients given ciclosporin intra-venously<sup>(25)</sup>. The significant increase in CRP in allogeneic HSCT patients suggests that for oral ciclosporin drug-disease interactions potentially related to inflammation may be of greater concern during the hospital stay. Hence, further research on the impact of inflammatory reactions on ciclosporin blood after oral dosing may allow a more comprehensive understanding of the pharmacokinetics of ciclosporin in allogeneic HSCT. Given the significant prevalence of drugs metabolized by CYP3A4 (around 40 %, see supplementary Table 1 and Table 2) inflammation induced-downregulation of CYP3A4 may also be of concern for several drugs in both allogeneic and autologous HSCT patients, especially for drugs with narrow therapeutic index.

### Liver function & MELD score

Screening for drug safety risk factors, including hepatic impairment, is an important task during medication reconciliation at hospital admission. While estimating renal impairment is relatively straightforward, hepatic impairment is more complex due to the multifaceted nature of liver function. The Child-Pugh Score (CPS) is a widely used scoring system that considers laboratory parameters as well as clinical to categorize patients into classes A, B, and C. The MELD score, calculated from only the laboratory parameters has been proposed as an alternative to CPS (score 7.5 - < 10 corresponding to CPS-A, 10 - < 15 corresponding to CPS-B and  $\geq$  15 corresponding to CPS-C)<sup>(15)</sup>.

The significant increase in MELD score in allogeneic patients ( $P=2,89E-03$ ) is likely due to hepatic injury caused by the conditioning regimen, acute Graft-Versus-Host Disease (aGVHD), and potentially hepatotoxic drugs. These findings suggest the need for careful attention to drug dosage regimen adjustment in allogeneic HSCT patients, particularly for drugs that are highly cleared by the liver and/or have concerns of liver toxicity, such as certain antifungal agents like voriconazole<sup>(26-27)</sup>. This easy-to-calculate score is a useful tool for the clinical pharmacist to assess liver function and since it can be related to corresponding CPS classes, individualized dosing based on hepatic function should thus be considered to optimize drug safety and efficacy in these patients.

### Anticholinergic burden

The assessment of anticholinergic burden using the ACBS and AIS revealed considerable variability among allogeneic and autologous HSCT patients (Fig. 5). A cumulative anticholinergic burden score of  $\geq 3$  is considered high and has been independently associated with the development of delirium during hospitalization in patients aged 65 years and older.

The issue of anticholinergic burden should also be considered in autologous HSCT patients since it can have implications for future healthcare services such as readmission and emergency room revisits, particularly in older patients<sup>(28)</sup>. The problem of anticholinergic-related adverse drug events (ADEs) is particularly relevant in older patients, and a specific scale called the Anticholinergic Risk Scale (ARS) has been proposed for patients aged 65 years and older<sup>(29)</sup>. In a cohort of patients aged 75 years and older with blood cancers, the ARS scale was used and showed that 9% had an ARS score of 1, 10% had a score of 2, 5% had a score of 3, and 3% had a score of 4<sup>(7)</sup>. In our cohort of HSCT patients, when considering those aged 65 years and older (10 out of the total cohort of 40 patients, including 2 allogeneic and 8 autologous HSCT patients), similar percentages were observed (at admission: 10% had an ARS score of 2, and at discharge, 20% had an ARS score of 1).

These findings highlight the importance of pharmaceutical interventions aimed at reducing the anticholinergic burden through pharmacotherapeutic substitutions. Such interventions can help mitigate the risk of anticholinergic-related ADEs during hospitalization and at discharge in HSCT patients.

#### *Strengths and weaknesses*

The study provides a comprehensive analysis of various pharmacotherapeutic and biological features in allogeneic and autologous HSCT patients, including therapeutic pathways, drug utilization, anticholinergic burden, inflammation, and renal and liver function. By addressing the pharmacotherapy challenges in HSCT patients, the study contributes to the knowledge base for improving patient care. The current study did not analyze DDIs but highlighted that drug-disease interaction through the potential metabolic down-regulation induced by inflammation should be considered especially for CYP3A4 substrates and deserve to be studied prospectively.

The study was conducted at a single site, with a relatively small sample size, which may limit the generalizability of the findings to other healthcare settings. The results may not fully represent the diversity and variability that can exist across different institutions. The study relied on retrospective data collection, which may introduce limitations such as incomplete or missing data, potential bias in data selection, and limited ability to establish causality.

## Conclusion

This preliminary study sheds light on various specific pharmacotherapeutic and biological features in allogeneic and autologous HSCT patients. Patients displayed polypharmacy and even hyper-polypharmacy, as well as anticholinergic and potentially inappropriate drugs as evidenced by anticholinergic burden scales, and the recently developed GO-PIM list specific to oncology patients. Patients exhibit signs of liver dysfunction, highlighted by the automatic screening tool for hepatic impairment MELD score, indicating the need for careful consideration of the dosage regimen for drugs that are extensively metabolized by the liver and/or have potential liver toxicity concerns. Furthermore, HSCT patients have elevated levels of C-reactive protein, raising concerns about the impact of inflammation-induced met-

abolic down-regulation on the dosing regimen of drugs metabolized by CYP3A4 that were evidenced in these patients.

These findings highlight the importance of considering drug-disease interactions through inflammation, optimizing drug treatments, and preventing drug-related problems in this vulnerable patient population. Further research, including prospective studies and interventions, is warranted to build upon these findings and improve the care of HSCT patients.

## References

1. Sanchez L, Bacle A, Lamy T, Le Corre P. Potential drug-drug interactions and nephrotoxicity in hematopoietic stem cell transplant adult recipients during bone marrow transplantation unit stay. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2019;83(5):827-835. doi: 10.1007/s00280-019-03791-9.
2. Langebrake C, Admiraal R, van Maarseveen E, Bonnin A, Bauters T. EBMT Working Group. EBMT Working Group. Consensus recommendations for the role and competencies of the EBMT clinical pharmacist and clinical pharmacologist involved in hematopoietic stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2020;55(1):62-69. doi: 10.1038/s41409-019-0538-9.
3. Clemmons AB, Alexander M, DeGregory K, Kennedy L. The Hematopoietic Cell Transplant Pharmacist: Roles, Responsibilities, and Recommendations from the ASBMT Pharmacy Special Interest Group. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2018;24(5):914-922. doi: 10.1016/j.bbmt.2017.12.803.
4. FACT-JACIE International Standards for Hematopoietic Cellular Therapy. In. 8 edn, version 8.1 december 14, 2021. [https://www.factglobal.org/media/qpvv2kph/sts\\_5\\_2\\_041\\_fact-jacie-standards-eighth-edition\\_8\\_1\\_r2\\_12142021\\_forweb.pdf](https://www.factglobal.org/media/qpvv2kph/sts_5_2_041_fact-jacie-standards-eighth-edition_8_1_r2_12142021_forweb.pdf). Accessed April 3, 2023.
5. Visacri MB, Tavares MG, Barbosa CR, Duarte NC, Moriel P. Clinical pharmacy in onco-hematology and bone marrow transplant: A valuable contribution to improving patient safety. *J Oncol Pharm Pract*. 2021;27(5):1172-1180. doi: 10.1177/1078155220943964.
6. Duncan N, Moreno-Martinez ME, Pires V, Domingos V, Bonnin A, Nezvalova-Henriksen K, et al. Pharmacist Committee of the EBMT. Role and competencies of the EBMT clinical pharmacists and clinical pharmacologists: a pan-European survey. *Bone Marrow Transplant*. 2023 7. doi: 10.1038/s41409-023-01983-9.
7. Hshieh TT, DuMontier C, Jaung T, Bahl NE, Hawley CE, Mozessohn L, et al. Association of Polypharmacy and Potentially Inappropriate Medications With Frailty Among Older Adults With Blood Cancers. *J Natl Compr Canc Netw*. 2022;20(8):915-923.e5. doi: 10.6004/jnccn.2022.7033.
8. Elliot K, Tooze JA, Geller R, Powell BL, Pardee TS, Ritchie E, et al. The prognostic importance of polypharmacy in older adults treated for acute myelogenous leukemia (AML). *Leuk Res*. 2014;38(10):1184-90. doi: 10.1016/j.leukres.2014.06.018.
9. Dhakal P, Lyden E, Muir KE, Al-Kadhimi ZS, Koll T, Maness LJ, et al. Prevalence and effects of polypharmacy on overall survival in acute myeloid leukemia. *Leuk Lymphoma*. 2020;61(7):1702-1708. doi: 10.1080/10428194.2020.1737687.
10. Lin RJ, Ma H, Guo R, Troxel AB, Diefenbach CS. Potentially inappropriate medication use in elderly non-Hodgkin lymphoma patients is associated with reduced survival and increased toxicities. *Br J Haematol*. 2018;180(2):267-270.
11. Bhargava D, Arora M, DeFor TE, Brunstein CG, Thyagarajan B, El Jurdi N, et al. Use of Potentially Inappropriate Medications in Older Allogeneic Hematopoietic Cell Transplantation Recipients. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2020;26(12):2329-2334.
12. Sugidono M, Lo M, Young R, Rosario K, Jung Y, Huang CY, et al. Impact of Polypharmacy Prior to Allogeneic Hematopoietic Stem Cell Transplantation in Older Adults. *Transplant Cell Ther*. 2021;27(4):344.e1-344.e5.

13. Hingorani S. Renal Complications of Hematopoietic-Cell Transplantation. *N Engl J Med*. 2016;374(23):2256-67. doi: 10.1056/NEJMra1404711.
14. Carreras E. Risk assessment in haematopoietic stem cell transplantation: the liver as a risk factor. *Best Pract Res Clin Haematol*. 2007;20(2):231-46. doi: 10.1016/j.beha.2006.10.010.
15. Golla K, Mannell H, Benesic A, Dreischulte T, Grill E, Strobach D. Feasibility of the MELD score as a screening tool for pharmacists to identify patients with impaired hepatic function at hospital admission. *J Clin Pharm Ther*. 2022;47(5):676-684. doi: 10.1111/jcpt.13597.
16. Lenoir C, Rollason V, Desmeules JA, Samer CF. Influence of Inflammation on Cytochromes P450 Activity in Adults: A Systematic Review of the Literature. *Front Pharmacol*. 2021 ;16;12:733935. doi: 10.3389/fphar.2021.733935.
17. Boustani M, Campbell N, Munger S, Maidment I, Fox C. Impact of anticholinergics on the aging brain: a review and practical application. *Aging Health*. 2008;4(3):311-320. doi:10.2217/1745509X.4.3.311
18. Briet J, Javelot H, Heitzmann E, Weiner L, Lameira C, D'Athis P, et al. The anticholinergic impregnation scale: Towards the elaboration of a scale adapted to prescriptions in French psychiatric settings. *Therapie*. 2017;72(4):427-437. doi: 10.1016/j.therap.2016.12.010.
19. Wishart DS, Feunang YD, Guo AC, Lo EJ, Marcu A, Grant JR, et al. DrugBank 5.0: a major update to the DrugBank database for 2018. *Nucleic Acids Res*. 2018;46(D1):D1074-D1082. doi: 10.1093/nar/gkx1037.
20. Mekonnen A, Redley B, Crawford K, Jones S, de Courten B, Manias E. Prescribing with clinical and functional outcomes in older adults. *Expert Opin Drug Saf*. 2022;21(7):985-994. doi: 10.1080/14740338.2022.2044786.
21. Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf*. 2014;13:57-65.
22. Pelletier K, Côté G, Madsen K, Chen S, Kim SJ, Chan CT, et al. Chronic kidney disease, survival and graft-versus-host-disease-free/relapse-free survival in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplant. *Clin Kidney J*. 2022; 15(8):1583-1592. doi: 10.1093/ckj/sfac091.
23. Stanke-Labesque F, Gautier-Veyret E, Chhun S, Guilhaumou R; French Society of Pharmacology and Therapeutics. Inflammation is a major regulator of drug metabolizing enzymes and transporters: Consequences for the personalization of drug treatment. *Pharmacol Ther*. 2020;215:107627. doi: 10.1016/j.pharmthera.2020.107627.
24. Le Carpentier EC, Canet E, Masson D, Martin M, Deslandes G, Gaultier A, et al. Impact of Inflammation on Midazolam Metabolism in Severe COVID-19 Patients. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;112(5):1033-1039. doi: 10.1002/cpt.2698.
25. Chen YL, Le Vraux V, Leneveu A, Dreyfus F, Stheneur A, Florentin I, et al. Acute-phase response, interleukin-6, and alteration of cyclosporine pharmacokinetics. *Clin Pharmacol Ther*. 1994;55(6):649-60. doi: 10.1038/clpt.1994.82.
26. Amigues I, Cohen N, Chung D, Seo SK, Plescia C, Jakubowski A, et al. Hepatic safety of voriconazole after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biol Blood Marrow Transplant*. 2010;16(1):46-52. doi: 10.1016/j.bbmt.2009.08.015.
27. Tverdek FP, Kofteridis D, Kontoyiannis DP. Antifungal agents and liver toxicity: a complex interaction. *Expert Rev Anti Infect Ther*. 2016;14(8):765-76. doi: 10.1080/14787210.2016.1199272.
28. Liang CK, Chou MY, Hsu YH, Wang YC, Liao MC, Chen MT, et al. The association of potentially inappropriate medications, polypharmacy and anticholinergic burden with readmission and emergency room revisit after discharge: A hospital-based retrospective cohort study. *Br J Clin Pharmacol*. 2023;89(1):187-200. doi: 10.1111/bcp.15457.
29. Rudolph JL, Salow MJ, Angelini MC, McGlinchey RE. The anticholinergic risk scale and anticholinergic adverse effects in older persons. *Arch Intern Med*. 2008;168(5):508-13. doi: 10.1001/archinternmed.2007.106.

## Appendix

**Table 2.** Ranking of drugs administered to allogeneic HSCT patients during hospitalization estimated by the frequency of patients that received the drugs, and their metabolic pathways (Informations retrieved from Drugbank (\*), and when not available retrieved from literature).

Drugs	Frequency (%)	Metabolic pathway	Reference
CICLOSPORINE	100	3A4	*
VALACICLOVIR	100	esterase	*
TRAMADOL	100	extensive CYP2D6 and CYP3A4, CYP2B6	*
ACIDE URSODEOXYCHOLIQUE	100	non CYP450	*
PHYTOMENADIONE	100	CYP4F2	*
PENTAMIDINE ISETHIONATE	100	CYP1A1	Li 2003
ONDANSETRON	100	CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4	*
NEFOPAM	100	CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6	Mittur 2018
FLUCONAZOLE	100	minimal	*
RACECADOTRIL	95	ND	*
CEFEPIME	95	minimal	*
ALPRAZOLAM	95	3A4 extensive	*
MACROGOL	95	not metabolized	*
MYCOPHENOLIQUE ACID	90	esterase	*
ALIZAPRIDE	90	ND	*
SULFAMETHOXAZOLE and TRIMETHOPRIME	90	NAT and CYP2C9 // CYP2C9, CYP3A4 and CYP1A2	*
ZOPICLONE	85	CYP3A4 and CYP2C8	Becquemont 1999
AMOXICILLINE	85	ND	*
PARACETAMOL	80	conjugation and CYP2E1	*
PHLOROGLUCINOL	55	ND	*
OXYCODONE	55	CYP3A4 and CYP2D6 extensive	*
AMLODIPINE	55	3A4	*

Drugs	Frequen- cy (%)	Metabolic pathway	Reference
VANCOMYCINE	50	almost not metabolized	*
FUROSEMIDE	50	CYP2C11, 2E1, 3A1, and 3A2	Yang 2009
METOCLOPRAMIDE	50	CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2	*
MORPHINE	50	UGT2B7	*
LANSOPRAZOLE	45	CYP3A4 and CYP2C19	*
LETERMOVIR	35	UGT1A1 and UGT1A3: Minimal	*
FILGRASTIM	35	non CYP450	*
ACICLOVIR	35	minimal, via alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase	*
CETIRIZINE	35	minor	Renwick 1999
POSACONAZOLE	30	primarily glucuronidation	*
HYDROXYZINE	30	hydrolysis and N-acetylation	*
METHYLPREDNISOLONE	30	ND	*
PANTOPRAZOLE	30	CYP2C19, sulfation and CYP3A4	*
PREDNISONE	30	ND	*
DEXCHLORPHENIRAMINE	25	CYP2D6, CYP3A4, and glucuronidation or sulfation	*
CLORAZEPATE POTASSIQUE	25	CYP 2C19 and 3A4	Riss 2008
CHLORPROMAZINE	20	CYP2D6 (major pathway), CYP1A2 and CYP3A4	*
VORICONAZOLE	15	Extensive via CYP2C19, CYP2C9 and CYP3A4	*
CASPOFUNGINE	15	independent of CYP450, hydrolysis and N-acetylation	*
NICARDIPINE	15	extensive via CYP2C8, CYP2D6, and CYP3A4	*
VALGANICICLOVIR	15	esterases	*

Li XQ, Björkman A, Andersson TB, et al. Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(5-6):429-42. doi: 10.1007/s00228-003-0636-9.

Mittur A. A Simultaneous Mixed-Effects Pharmacokinetic Model for Nefopam, N-desmethylnefopam, and Nefopam N-Oxide in Human Plasma and Urine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(4):391-404. doi: 10.1007/s13318-017-0457-3.

Bequemont L, Mouajjah S, Escaffre O, et al. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):1068-73.

Yang KH, Choi YH, Lee U, et al. Effects of cytochrome P450 inducers and inhibitors on the pharmacokinetics of intravenous furosemide in rats: involvement of CYP2C11, 2E1, 3A1 and 3A2 in furosemide metabolism. *J Pharm Pharmacol*. 2009;61(1):47-54. doi: 10.1211/jpp/61.01.0007.

Renwick AG. The metabolism of antihistamines and drug interactions: the role of cytochrome P450 enzymes. *Clin Exp Allergy*. 1999;29 Suppl 3:116-24. doi: 10.1046/j.1365-2222.1999.0290s3116.x.

Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand*. 2008;118(2):69-86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x.

**Table 3.** Ranking of drugs administered to autologous HSCT patients during hospitalization estimated by the frequency of patients that received the drugs, and their metabolic pathways (Informations retrieved from Drugbank (\*), and when not available retrieved from literature).

Drugs	Frequency (%)	Metabolic pathway	Reference
VALACICLOVIR	100	esterase	*
PENTAMIDINE ISETHIONATE	95	CYP1A1	Li 2003
NEFOPAM	95	CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6	Mittur 2018
CEFEPIME	95	almost not metabolized	*
ALIZAPRIDE	90	ND	*
ALPRAZOLAM	90	3A4 extensive	*
RACECADOTRIL	90	ND	*
ZOPICLONE	90	CYP3A4 and CYP2C8	Becquemont 1999
MACROGOL	80	not metabolized	*
PEGFILGRASTIM	80	non CYP450	*
ONDANSETRON	65	CYP1A2, CYP2D6 and CYP3A4	*
TRAMADOL	65	extensive CYP2D6 and CYP3A4, CYP2B6	*
SULFAMETHOXAZOLE and TRIMETHOPRIME	60	NAT and CYP2C9 // CYP2C9, CYP3A4 and CYP1A2	*
ACICLOVIR	50	minimal, alcohol dehydrogenase and aldehyde dehydrogenase	*
FLUCONAZOLE	50	minimal	*
MORPHINE	50	UGT2B7	*
PHLOROGLUCINOL	50	ND	*
PHYTOMENADIONE	50	CYP4F2	*
AMOXICILLINE or AMOXICILLINE/CLAVULANATE	40	ND but minimal	*

Drugs	Frequen- cy (%)	Metabolic pathway	Reference
FILGRASTIM	40	non CYP450	*
AMPHOTERICINE B	35	not metabolized	*
CHLORPROMAZINE	35	CYP2D6 (major pathway), CYP1A2 and CYP3A4	*
METOCLOPRAMIDE	25	CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2	*
DEXCHLORPHENIRAMINE	25	CYP2D6, CYP3A4, and glucuronidation or sulfation	*
LANSOPRAZOLE	25	CYP3A4 and CYP2C19	*
VANCOMYCINE	25	almost not metabolized	*
CLORAZEPATE POTASSIQUE	20	CYP 2C19 and 3A4	Riss 2008
MEROPENEM	20	almost not metabolized	*
OXYCODONE	15	CYP3A4 and CYP2D6 extensive	*
PANTOPRAZOLE	15	CYP2C19, sulfation and CYP3A4	*
PARACETAMOL	15	conjugation and CYP2E1	*
PREGABALINE	15	almost not metabolized	*
APREPITANT	10	CYP3A4 major and CYP1A2 and CYP2C19	*
VORICONAZOLE	5	CYP2C9, CYP2C19, and CYP3A4	*

Li XQ, Björkman A, Andersson TB, et al. Identification of human cytochrome P(450)s that metabolise anti-parasitic drugs and predictions of in vivo drug hepatic clearance from in vitro data. *Eur J Clin Pharmacol.* 2003;59(5-6):429-42. doi: 10.1007/s00228-003-0636-9.

Mittur A. A Simultaneous Mixed-Effects Pharmacokinetic Model for Nefopam, N-desmethylnefopam, and Nefopam N-Oxide in Human Plasma and Urine. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet.* 2018;43(4):391-404. doi: 10.1007/s13318-017-0457-3.

Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, et al. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metab Dispos.* 1999 Sep;27(9):1068-73.

Riss J, Cloyd J, Gates J, Collins S. Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurol Scand.* 2008;118(2):69-86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.x.




doi: 10.30827/ars.v65i3.30295

Artículos de revisión

## Conocimiento que tiene el paciente con Diabetes Mellitus tipo 2 sobre su enfermedad: revisión sistemática

Knowledge that patients with type 2 diabetes has about their disease: systematic review

Hermes Rodríguez-Battikh<sup>1</sup>  0000-0003-0729-9861

Elisabeth Esquivel-Prados<sup>1</sup>  0000-0002-0756-7195

Eric Conte-Valdes<sup>2</sup>  0000-0001-8169-6713

Fernando Martínez-Martínez<sup>1</sup>  0000-0002-2747-6960

José García-Corpas<sup>1</sup>  0000-0002-1250-5300

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

<sup>2</sup>Departamento de Investigación y Evaluación de Tecnologías Sanitarias, Instituto Conmemorativo Gorgas de estudios de la salud, ciudad de Panamá 0816-02593. Panamá

---

### Correspondencia

Hermes Rodríguez Battikh  
hermesrodrig@correo.ugr.es

---

**Recibido:** 01.03.2024

**Aceptado:** 26.05.2024

**Publicado:** 20.06.2024

---

### Financiación

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

---

### Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses

## Resumen

**Introducción:** Un factor de riesgo importante para conseguir el control de una enfermedad crónica es el conocimiento que el propio paciente tiene sobre dicha enfermedad. Varios estudios han mostrado la relación existente entre el conocimiento que tiene el paciente la diabetes mellitus tipo 2 (DM2) y la adherencia al tratamiento o el porcentaje de hemoglobina glicosilada. El objetivo de este estudio fue evaluar cuanto saben los pacientes con DM2 sobre su enfermedad.

**Método:** Se realizó una revisión sistemática de la literatura siguiendo las recomendaciones PRISMA 2020 en Medline, Scopus, CINAHL y PsycINFO. Se incluyeron publicaciones hasta el 1 de abril de 2024, cuyos diseños de estudios fueran ensayos clínicos aleatorizados, cuasiexperimentales, transversales y casos y control. El cribado, la extracción y la evaluación del sesgo de los estudios fue realizado por 2 investigadores independientemente.

**Resultados:** Se incluyeron 35 artículos (29 estudios transversales, 4 ensayos clínicos aleatorizados y 2 estudios cuasiexperimentales). La proporción de pacientes que tiene un conocimiento adecuado varió en función del punto de corte, pero en general, menos de 45 % de la población tenía un conocimiento adecuado sobre su DM2.

**Conclusiones:** Esta revisión sistemática identificó que la mayoría de los pacientes diabéticos tipo 2, tenían un conocimiento deficiente sobre la diabetes mellitus tipo 2, solamente 2 artículos mostraron muestras con un conocimiento adecuado.

---

**Palabras clave:** Diabetes Mellitus tipo 2; Conocimientos, Actitudes y Práctica en Salud; Evaluación Educativa

## Abstract

**Introduction:** An important risk factor to achieve an adequate control of a chronic disease is the knowledge that the patient has about his disease. Several studies have shown a relationship between the type 2 diabetes mellitus patient's knowledge and their treatment adherence or hemoglobin A1c levels. The objective of this article was to evaluate how much patients with type 2 diabetes mellitus know about their disease.

**Method:** A systematic review of the scientific literature was conducted following the 2020 Prisma statement on the databases: Medline, Scopus, CINAHL and PsychINFO. Randomized clinical trials, quasi-experimental, cross-sectional and control and case studies published until April 1 of 2024 were included. The screening, extraction, and the risk of bias assessment was done by 2 researchers independently.

**Results:** 35 articles were included (29 cross-sectional, 4 randomized clinical trials and 2 quasi-experimental). The portion of patients with adequate knowledge of type 2 diabetes mellitus varies with the tool used to assess the knowledge, but in general, less than 45 % of the patients had adequate knowledge about their disease.

**Conclusions:** This systematic review identified that most patients with type 2 diabetes mellitus have a deficient knowledge of their disease, only 2 articles showed samples with adequate knowledge.

---

**Keywords:** Diabetes Mellitus, Type 2; Health Knowledge, Attitudes, Practice; Educational Measurement

## Puntos clave

Muchos trabajos han estudiado el conocimiento que tiene el paciente sobre la diabetes mellitus tipo 2, y se ha visto que existe una relación entre esta variable y la adherencia al tratamiento o el control de la enfermedad.

Este trabajo muestra el desconocimiento mayoritario que tienen los pacientes con DM2 sobre su enfermedad.

La detección de este problema es necesaria para poder diseñar intervenciones que mejoren dicho conocimiento. Esto permitiría una mejor colaboración del paciente con el profesional sanitario para controlar su enfermedad y una mayor autogestión de la DM2 por parte del paciente.

## Introducción

La diabetes mellitus (DM) es una enfermedad crónica con una prevalencia mundial estimada de 537 millones de adultos entre 20-79 años (10,5 % de la población adulta mundial), y se prevé que este número aumente hasta 783 millones en 2045 en esta población. La Federación Internacional de Diabetes

estimó que la DM o sus complicaciones provocaron la muerte de 6,7 millones de adultos de entre 20-79 años en 2021 lo que supone, el 12,2 % de muertes por todas las causas en este grupo etario. Además, se estima que produce la muerte en 11,8 % de todas las muertes en pacientes menores de 60 años. La diabetes Mellitus tipo 2 (DM2) representa el 90 % de todos los casos de DM<sup>(1)</sup>.

Además la DM contribuye al aumento de la tasa de mortalidad de otras patologías, aumentado de 2 a 3 veces el riesgo de infarto de miocardio y siendo responsable de alrededor del 20 % de defunciones por causa cardiovascular<sup>(2)</sup>. Así mismo, la DM también es una de las principales causas de enfermedad renal crónica (ERC)<sup>(1,3)</sup>. Además, la DM causa un deterioro considerable de la calidad de vida del paciente debido a sus complicaciones asociadas (retinopatía, nefropatía, neuropatía, enfermedad cerebral coronaria o arterial periférica), y una alta mortalidad prematura.

Por otro lado, la DM tiene un alto coste económico para los sistemas de salud<sup>(1,4)</sup>. Se gastan aproximadamente 966.000 millones de dólares americanos cada año en gastos médicos directos en el mundo, sin contar con los importantes costes indirectos que genera debido el impacto sobre la calidad de vida de los pacientes y la pérdida de productividad<sup>(1,3,5)</sup>.

Por todas estas razones es de vital importancia que el paciente mantenga la glucemia y la hemoglobina glicosilada (HbA1c) dentro de los rangos que especifican las guía clínicas<sup>(4,6)</sup>. Para conseguir esto es necesario que siga las recomendaciones de los profesionales sanitarios para el cuidado de su enfermedad. Una de las recomendaciones más importantes para alcanzar este objetivo es la adherencia al tratamiento antidiabético<sup>(7)</sup>.

El conocimiento que tiene el paciente sobre la enfermedad es un factor que se ha relacionado muchas veces con la adherencia al tratamiento<sup>(8,9)</sup>. En muchos casos, los pacientes no tienen un conocimiento adecuado de su enfermedad o del tratamiento y por esta razón no siguen correctamente las indicaciones de su médico: algunos pacientes creen que la medicación se debe usar de manera temporal y suspenden el tratamiento para comprobar si lo necesitan<sup>(10,11)</sup>, otros creen que los medicamentos causan daños cuando se utilizan de manera prolongada y temen por los efectos adversos<sup>(11)</sup>. Una revisión sistemática reciente encontró que pacientes con un mayor conocimiento sobre su enfermedad y el tratamiento indicado, también eran más adherentes al tratamiento<sup>(12)</sup>. Además, en otro estudio se concluyó que las intervenciones enfocadas a mejorar el conocimiento sobre el autocuidado de la DM, conseguían una reducción significativa de la HbA1c en los pacientes<sup>(13)</sup>.

Esto justifica que se pueda considerar al conocimiento que tiene el paciente sobre su DM2 (cDM2) como una variable importante para conseguir el control de la enfermedad, sin embargo, muy pocas veces se mide en estudios relacionados con la DM2. Por esta razón no está claro cuánto conocen los pacientes sobre su enfermedad y ni cuáles podrían ser las intervenciones educativas más eficaces para mejorar el cDM2. En base a esto, el objetivo de esta revisión fue estudiar cuanto conocimiento tienen los pacientes con diabéticos DM2 sobre su propia enfermedad.

## Métodos

### Protocolo y registro

Esta revisión sistemática se realizó siguiendo la declaración PRISMA 2020 (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses)<sup>(14)</sup>. El protocolo fue registrado en el “International prospective register of systematic reviews” (PROSPERO) con el número de identificación CRD42020208182.

### Fuentes de información y Estrategia de búsqueda

La búsqueda se llevó a cabo en MEDLINE (via pubmed), Scopus, CINAHL, y PsycINFO hasta el 1 de abril de 2024. La estrategia de búsqueda principal se realizó en Medline. A partir de ella se adecuaron a las demás bases de datos (Tabla 1).

**Tabla 1.** Estrategias de búsqueda utilizadas en cada base de datos

Base de datos	Estrategia
Medline	((“Diabetes Mellitus, Type 2”[Mesh]) AND “Health Knowledge, Attitudes, Practice”[Mesh]) AND (“Surveys and Questionnaires”[Mesh])
Scopus	(( TITLE-ABS-KEY ( “Questionnaires and Surveys” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Survey Methods” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Methods,Survey” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Survey Method” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Methodology,Survey” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Survey Methodology” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Community Surveys” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Community Survey” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Survey,Community” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Surveys,Community” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Repeated Rounds of Survey” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Surveys” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Survey” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Questionnaire Design” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Design,-Questionnaire” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Designs,Questionnaire” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Questionnaire Designs” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Baseline Survey” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Baseline Surveys” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Survey,Baseline” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Surveys,Baseline” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Respondents” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Respondent” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Randomized Response Technique” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Randomized Response Techniques” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Response Technique,Randomized” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Response Techniques,Randomized” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Techniques,Randomized Response” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Questionnaires” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Questionnaire” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Nonrespondents” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Nonrespondent” ) ) ) AND ( ( TITLE-ABS-KEY ( “Diabetes Mellitus,Type 2” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Diabetes,Type 2” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Type 2 Diabetes Mellitus” ) OR TITLE-ABS-KEY ( “Diabetes Mellitus,Type II” ) ) ) AND ( TITLE-ABS-KEY ( “health knowledge, attitudes, practice” ) ) )
Psycinfo	MAINSUBJECT.EXACT.EXPLODE(“Type 2 Diabetes”) AND MAINSUBJECT.EXACT(“Health Knowledge”) AND MAINSUBJECT.EXACT(“Questionnaires”)
CINAHL	MH “Diabetes Mellitus, Type 2” AND MH “Health Knowledge” AND MH “Questionnaires+”

### Crterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión fueron los siguientes: (1) Estudios que tuviesen los siguientes diseños: ensayos clínicos aleatorizados, estudios cuasiexperimentales y estudios observacionales (casos y control, transversales y de cohortes); (2) estudios que midan el conocimiento que tienen los pacientes diagnosticados con DM2 sobre su enfermedad con cuestionarios previamente validados; (3) que fueron publicados en inglés o español (4) publicados hasta el 1 de abril de 2024.

### Selección de artículos

Tras eliminar los artículos duplicados, se llevó a cabo un proceso de selección en función del título y el abstract. En caso de duda para la inclusión, se procedió a la lectura del artículo completo. También se revisaron todas las referencias de los artículos incluidos para localizar publicaciones que pudiesen formar parte de la revisión. Este proceso se realizó por dos revisores de forma independiente (RB,H y EP,E). En caso de discrepancias, un tercer revisor (GC,JP) hizo de mediador hasta llegar a un consenso. Se midió el grado de acuerdo entre los autores para la inclusión de los artículos mediante el estadístico Kappa. Se consideró un acuerdo aceptable  $\kappa > 80\%$ .

### Extracción de datos

La extracción de datos fue llevada a cabo por 2 autores de forma independiente. Los datos extraídos incluyen: (1) título, año de publicación, autor y país donde se realizó la investigación; (2) diseño del estudio y herramienta/instrumento para medir el conocimiento sobre la DM2; (3) número de participantes, criterios de inclusión y exclusión, características generales de la población, nivel de educación; (4) Aspectos sobre el conocimiento de la DM2 (CDM2): niveles objetivos de glucosa en sangre, niveles

objetivos de HbA1c, identificación de síntomas de la hipoglicemia y como evitarlas, importancia de una alimentación adecuada, etc; (5) Aspectos relacionados con la adherencia al tratamiento.

### Riesgo de sesgo

Para los estudios transversales, se utilizó la herramienta “Quality Assessment Tool for Observational Cohort and Cross-Sectional Studies” de la National Heart, Lung, Blood Institute (NHLBI). En esta la evaluación general del sesgo se hizo tomando como base la presencia de faltas importantes en el estudio (ítems 6, 9, 11 y 14). Estos ítems evalúan si las variables se midieron con herramientas válidas y fiables, y si se consideraron factores de confusión en el análisis de datos. Si algún estudio tuvo como respuesta “high-risk” (riesgo elevado), “not reported” (no publicado) o “cannot be determined” (no se puede determinar) en algún ítem, se consideraría como alto riesgo de sesgo. Por el contrario, si el estudio tiene “low risk” (riesgo bajo) en todos los ítems, se considerará como bajo riesgo de sesgo. En los demás casos los estudios se considerarán como “fair” (aceptable).

Para los estudios cuasiexperimentales, se utilizó la herramienta Quality Assessment Tool for Before-After (Pre-Post) Studies With No Control Group de la NHLBI. Se consideró que un estudio tenía un riesgo de sesgo alto si presentaba alguna falta importante en los ítems 6, 7 o 10, que evalúan el diseño y la ejecución de la intervención, si las variables resultaron medidas adecuadamente y si los análisis estadísticos utilizados en el estudio examinan cambios antes y después de la intervención.

La evaluación de los ensayos clínicos aleatorizados se realizó con la herramienta “Revised Cochrane risk of bias tool for randomized trials” (RoB 2), donde se estudia el sesgo en 5 temas (proceso de aleatorización, desviaciones de la intervención planteada, falta de datos de resultados, medición de los resultados y selección de resultados publicados). Cada tema puede tener 3 clasificaciones (sesgo bajo, algunas preocupaciones o sesgo alto) en función de las preguntas de cada tema. La clasificación del sesgo de cada estudio también utiliza la misma clasificación de cada tema, donde se considera que un estudio tiene un “sesgo bajo” cuando tiene una calificación de “sesgo bajo” en todos los temas, un sesgo moderado cuando por lo menos uno de los temas tiene una clasificación de “algunas preocupaciones” y un sesgo alto cuando tiene por lo menos un tema con una clasificación de “alto sesgo”.

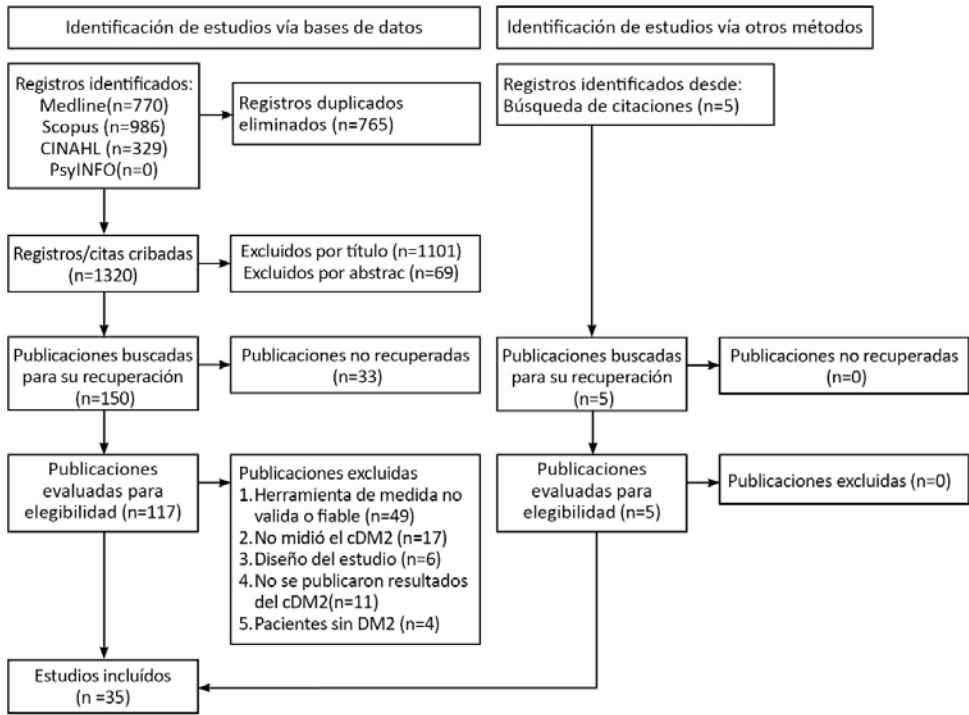
La evaluación se realizó por dos autores (RB,H y EP,E) independientemente, para identificar artículos con un riesgo elevado de sesgo. Para resolver desacuerdos entre los 2 autores, un tercer autor (GC,JP) participará en la decisión final.

## Resultados

Las estrategias de búsqueda dieron lugar a 2085 artículos potenciales, de los cuales 765 estuvieron duplicados. Tras finalizar el proceso de selección, 35 de ellos fueron incluidos en el estudio (Figura 1). El coeficiente de Kappa de concordancia entre los autores fue de 0,88.

Las principales causas de exclusión fueron: a) El estudio no presentaba datos de validez y/o fiabilidad de la herramienta de medida; b) artículos sin acceso; c) no se midió el conocimiento sobre la DM2; d) diseño del estudio.

De los artículos incluidos, 29 tuvieron un diseño transversal, 4 fueron ensayos clínicos aleatorizados y 2 tuvieron un diseño cuasiexperimental. De acuerdo con su procedencia, 14 artículos fueron realizados en América, 16 en Asia, 2 en Oceanía, 2 en África y 1 en Europa. El estudio con menor tamaño de muestra fue el de Vincent et al.<sup>(15)</sup> con 17 pacientes y el de mayor tamaño de muestra, el de Al Adsani et al.<sup>(16)</sup> con 5114 pacientes. La edad de los pacientes incluidos en los distintos trabajos estuvo entre los 50-75 años. El artículo de Souza et al.<sup>(17)</sup> fue el que contenía la muestra de mayor edad media (75.9; DE: 6.2 años) mientras que el de Nazir et al.<sup>(18)</sup> tuvo edad media más baja (50,8 ± 9,7 años) (Tabla 2).



cDM2: Conocimiento del paciente sobre la Diabetes Tipo 2.

Fuente: Page 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:n71. doi: 10.1136/bmj.n71

Figura 1. Flujo de información a través de las diferentes fases de la revisión sistemática.

Tabla 2. Caracterización de los artículos incluidos

Estudios transversales				
Autor, Año	País	N	Edad media años	Sexo (% masculino)
Cántaro, 2016 <sup>(19)</sup>	Perú	464	64,3 ± 11,2	47,5
He, 2007 <sup>(20)</sup>	China	100	55,7	55,0
Al-Qazaz, 2011 <sup>(21)</sup>	Malaysia	505	58,2 (DE: 9,2)	50,7
Nazir, 2016 <sup>(18)</sup>	Pakistán	392	50,8 ± 9,7	56,6
Bezo, 2020 <sup>(22)</sup>	Islas Salomón	140	53,4 (DE: 9,5)	52,1
Souza, 2014 <sup>(17)</sup>	Brasil	129	75,9 (DE: 6,2)	30,2
Sweileh, 2014 <sup>(23)</sup>	Palestina	405	58,3 ± 10,4	46,7
Hashim, 2016 <sup>(24)</sup>	Emiratos Árabes Unidos	165	*	12,1
Zowgar, 2018 <sup>(25)</sup>	Arabia Saudita	744	*	55,1

Kueh, 2015 <sup>(26)</sup>	Australia	291	55,8 (DE: 11,1)	66,0	
Syed, 2019 <sup>(27)</sup>	Pakistán	401	52,9	43,6	
Al-Adsani, 2009 <sup>(16)</sup>	Kuwait	5114	55,6 ± 10,4	31,8	
Rothman, 2005 <sup>(28)</sup>	EU	217	55,1 (DE: 11,8)	44	
Amaral, 2021 <sup>(29)</sup>	Brasil	412	*	30,3	
Abbasi, 2018 <sup>(30)</sup>	Malasia	386	54,2 ± 7,8	47,40	
Yeh, 2018 <sup>(31)</sup>	Taiwán	1059	57 (DE: 10,8)	50,9	
Collins, 2010 <sup>(32)</sup>	Reino Unido	99	56,8	63,0	
Shawahna, 2021 <sup>(33)</sup>	Palestina	220	57,0	46,3	
Murata, 2003 <sup>(34)</sup>	EU	180	65,4 ± 9,6	94,0	
Rupel, 2021 <sup>(35)</sup>	Eslovenia	191	74,9 ± 6,6	44,5	
Chin, 2021 <sup>(36)</sup>	EU	674	63,6 (DE: 10,1)	44,8	
Alaofe, 2021 <sup>(37)</sup>	Benín	300	54,9±11,4	29,3	
Capellari, 2020 <sup>(38)</sup>	Brasil	71	61,8 ± 14,9	52,1	
Egede, 2014 <sup>(7)</sup>	EU	201	*	*	
Reagan, 2016 <sup>(39)</sup>	EU	124	47,32 (SD= 9,46)	93,5	
Ghannadi, 2016 <sup>(40)</sup>	Irán	117	68,7 ± 9,3	64,1	
Riaz, 2023 <sup>(41)</sup>	Arabia Saudita	400	*	53.0	
Almheiri, 2024 <sup>(42)</sup>	Emiratos Árabes Unidos	350	61.0	35.7	
Wang, 2023 <sup>(43)</sup>	China	383	*	44.91	
<b>Estudios Cuasiexperimentales</b>					
Autor, Año	País	N	Edad media años	Sexo (% masculino)	Intervención educativa
Hu, 2014 <sup>(44)</sup>	USA	31	50 (SD=11)	25,0	8 sesiones semanales
Arafa, 2020 <sup>(45)</sup>	Egipto	294	53,3 ± 11,3	38,4	4 sesiones de 20-30 min
<b>Ensayos clínicos aleatorizados</b>					
Pacaud, 2012 <sup>(46)</sup>	Canadá	GI <sub>1</sub> : 29 GI <sub>2</sub> : 18 GC: 21	GI <sub>1</sub> : 54,0 ± 9,3 GI <sub>2</sub> : 52,1 ± 8,8 GC: 56,3 ± 8,1	GC: 47 GI <sub>1</sub> : 41 GI <sub>2</sub> : 55	Web estática Web interactiva
Vincent, 2007 <sup>(15)</sup>	USA	GI: 9 GC: 8	GI: 56,7 (10,6) GC: 55,3 (8,2)	GI: 11 GC: 50	8 sesiones semanales de 2 horas

García, 2001 <sup>(47)</sup>	USA	GI: 250 GC: 252	50,27 ± 12,04	36,1	Sesiones educativas semanales por 3 meses, luego sesiones de apoyo quincenal por 6 meses y luego sesiones de apoyo mensuales por 3 meses
Adam, 2018 <sup>(48)</sup>	Canadá	GI <sub>1</sub> : 10 GI <sub>2</sub> : 11	GI <sub>1</sub> : 46,8 ± 11,9 GI <sub>2</sub> : 56,2 ± 6,1	GI <sub>1</sub> : 50 GI <sub>2</sub> : 60	Educación tradicional Mapas de conversación canadiense

\*sin datos globales (muestra dividida en grupos) GI: grupo intervención; GC: grupo control

## Nivel de conocimiento sobre la DM2

Ninguna de las herramientas utilizadas para medir el conocimiento que tenía el paciente sobre la DM2 categorizó las puntuaciones obtenidas por los pacientes en “conocedores” o “no conocedores”. Sin embargo, algunos autores crearon puntos de corte para facilitar la interpretación de los datos. En los artículos donde se utilizaron 2 puntos de corte, se consideró que el paciente tenía un conocimiento adecuado o alto cuando su puntuación superaba el 75%-80%; se consideró que tenía un conocimiento moderado cuando la puntuación estaba entre el 60-75% y se consideró un conocimiento insuficiente si la puntuación no llegaba al 60%<sup>(16,18,25,30)</sup>. La distribución de los pacientes en función de su conocimiento (alto, moderado y bajo) fue similar en mayoría de los artículos. De tal forma que entre el 5% y el 20% de los pacientes tenían un conocimiento alto sobre la DM2, entre el 45% y 66% tenían un conocimiento moderado sobre la DM2, y entre el 29% y 36% tenían un conocimiento bajo sobre la DM2.

Por su parte, los artículos en donde se utilizó un único punto de corte diferían en el valor de éste para considerar si el paciente tenía un conocimiento adecuado o no. Los distintos valores para considerar que el conocimiento era adecuado fueron  $\geq 50\%$ , 53%, 60% o 75%<sup>(19,27,29,38,45)</sup>. En estos estudios entre 15.6% a 45.3% de la muestra tenían un conocimiento adecuado sobre la DM2.

En los estudios que no utilizaron puntos de corte y solo publicaron la puntuación obtenida por el paciente mostraron que sólo el 45-65% de las respuestas eran correctas (tabla 3).

El estudio de Amaral et al.<sup>(29)</sup> fue el que tuvo la mayor cantidad de pacientes (45.3% de la muestra) con conocimiento adecuado (puntuación  $\geq 53\%$ ), mientras que el estudio Cántaro et al.<sup>(19)</sup> fue en donde se encontró la mayor cantidad de pacientes (83% de la muestra) con un conocimiento inadecuado (respuestas correctas  $\leq 75\%$ ).

El nivel de conocimiento sobre la DM2 estuvo relacionado de forma estadísticamente significativa a distintas variables, como la edad (a mayor edad, menor el cDM2), Nivel educativo (a mayor nivel educativo, mayor cDM2), HbA1c (a menor HbA1c, mayor cDM2), tiempo desde diagnóstico de DM2 (a mayor tiempo, mayor cDM2), e ingresos económicos (a menores ingresos, menor cDM2) (tabla 3).

## Herramientas de medida del conocimiento sobre la DM2

Entre los trabajos incluidos se identificaron 10 cuestionarios para medir el conocimiento de los pacientes sobre la DM2, de los cuales dos también median aptitudes y prácticas en DM<sup>(31,33)</sup>. De todos ellos, el Michigan Diabetes Knowledge Test (MDKT-23)<sup>(49)</sup>, Diabetes Knowledge Questionnaire (DKQ-24)<sup>(47)</sup>, Diabetes Knowledge Assessment Scale (DNK 15)<sup>(48)</sup>, Spoken Knowledge in Low Literacy in Diabetes Scale (SKILLD)<sup>(28)</sup> y Revised Diabetes Knowledge Test (DKT2-23)<sup>(51)</sup> fueron traducidos a varios idiomas. El cuestionario más utilizado fue el (MDKT-23)<sup>(49)</sup> que también fue el que contaba con más traducciones (holandés, malasio, etíope, urdu, árabe y esloveno), seguido por el DKQ-24<sup>(47)</sup> (español, chino y urdu).



## Hemoglobina glicosilada (HbA1c)

La HbA1c solo se midió en 16 estudios. En la mayoría de los artículos solo se midió la media de la HbA1c de toda la muestra y solamente en 4 artículos se clasificaron los valores de HbA1c (en adecuado o no adecuado dependiendo del valor obtenido). De estos 4 estudios, el porcentaje de pacientes con niveles adecuados de HbA1c fueron el 20,8%<sup>(21)</sup>, 24,1%<sup>(33)</sup>, 24,5%<sup>(16)</sup> y 61,0%<sup>(20)</sup> de la muestra. En los artículos que solo se midió la media, solo 1 artículo tuvo una media de HbA1c por debajo del 7 %<sup>(15)</sup>.

## Adherencia al tratamiento

La adherencia se midió en cuatro artículos mediante los cuestionarios, Morisky Medication Adherence Scale (MMAS)<sup>(18,21)</sup>, MMAS-8<sup>(23)</sup> y un cuestionario propio<sup>(25)</sup>. Tres de ellos clasificaron a los pacientes como “adherentes” y “no adherente”<sup>(18,23,25)</sup>. El trabajo de Zowga A. et al.<sup>(25)</sup> fue el que más pacientes adherentes reportó (73,3%) y el de Nazir S. et al.<sup>(18)</sup> el que menos (28,1%). El estudio de Al-Qazaz H et al.<sup>(21)</sup> solo publicó la puntuación media obtenida por los pacientes de toda la muestra (Tabla 3).

**Tabla 3.** Variables de los artículos incluidos

Artículos transversales					
Autor, año	%HbA1c	%Adh	Medida de cDM2 (escala)	cDM2, media / nivel de cDM2 / % respuestas correctas	Variables relacionadas al cDM2 ( $p < 0.05$ )
Cántaro, 2016 <sup>(19)</sup>	---	---	DKQ-24 (0-24)	NC: Alto: 17 % Bajo: 83 % PMC: 12,9 ± 4,8	Fuentes de información: Internet: OR = 2.03 (IC 95 % 1.32 - 3.14) Otros pacientes: OR = 1.99 (IC 95 % 1.20 - 3.31) Edad: > 70: OR = 0.39 (IC 95% 0.21-0.72) Educación: Postgrado: OR = 3.66 (IC 95 % 1.21 - 11.09) Años desde diagnóstico: > 12: OR = 1.91 (IC 95 % 0.21-0.72)
He, 2007 <sup>(20)</sup>	<7 = 61 % 7 - 8 = 7 % > 8 = 22 %	---	DKN† (0-30)	PMC: 22.1 ± 3.76	Edad: r = -0.208 Ocupación: F = 5.572, d.f. = 3.96 Nivel educativo: F = 8.362, d.f. = 3.96 Familia con DM: t = 6.978 Tratamiento: F = 7.621, d.f. = 2.97
Al-Qazaz, 2011 <sup>(21)</sup>	≤ 6.5 = 20.8 % > 6.5 = 79.2 %	6.5 (IQR, 4.75-7.75)	MDKT† (0-14)	PMC: 7 (IQR, 5.0-10.0)	HbA1c: r = -0.390 Puntaje del MMAS: r = 0.456
Nazir, 2016 <sup>(18)</sup>	Media: 9 % (IQR, 8.2-10.2)	Baja adh: 71.94	MDKT† (0-14)	NC: Alto: --- Mo: 62.5% Bajo: --- PMC: 8 (IQR, 6-10)	---
Bezo, 2020 <sup>(22)</sup>	---	---	DKQ-24 (0-24)	PMC: 13.39 (SD = 3.96)	---
Souza, 2014 <sup>(17)</sup>	Media: 7.2 % (1.4)	---	SKILLD† (0-10)	PMC: 4.2 (SD=2.6)	Alfabetización funcional en salud†

Sweileh, 2014 <sup>(23)</sup>	---	Adh: 57.3 No adh: 42.7	MDKT† (0-14)	PMC: 8 (7-10)	Adherencia: OR = 0.8 (0.7 – 0.9)
Hashim, 2016 <sup>(24)</sup>	---	---	MDKT† (0-14)	PMC: 6.6 (SD=1.8)	---
Zowgar, 2018 <sup>(25)</sup>	---	Adh 73.3	DKT2† (0-23)	NC: Alto: 4.7 % Mo: 66.1 % Bajo: 29.2 %	Edad‡ Nivel educativo‡ Duración de DM‡ Familia con DM‡ Uso de glucómetro‡ Uso de zapatos médicos‡
Kueh, 2015 <sup>(26)</sup>	---	---	DKN-A (0-100)	PMC: 61.7 (SD=19.61)	Edad: r = -.155 Duración de DM: r = .205
Syed, 2019 <sup>(27)</sup>	Media: 8.66 ± 1,9 %	---	DKQ-24† (1-24)	NC: Su: 33.7 % In: 66.3 %	Residencia rural/urbana‡ Alfabetización‡ Ingresos mensuales‡
Al-Adsani, 2009 <sup>(16)</sup>	< 7 = 24.5 % 7 – 8 = 17.6 % > 8 = 57.9%	---	MDKT† (0-14)	NC: Alto: 9.7 % Mo: --- Bajo: --- PMC: 58.9 ± 22.1 %	Edad‡ Nivel educativo‡ Ingresos familiares‡ Monitorización de glucosa en Casa‡ Estatus de fumador‡ Complicaciones de la DM‡ HbA1c‡
Rothman, 2005 <sup>(28)</sup>	Media: 10.8% (2.3)	---	SKILLD (0-10)	PMC: 49.5 % (SD = 23.7)	Ingresos familiares: r = 0.22 Educación: r = 0.36 Alfabetización: r = 0.33 Duración de la DM: r = 0.30 Uso de insulina: r = 0.28 HbA1c: r = -0.16
Amaral, 2021 <sup>(29)</sup>	---	---	DKN-A† (0-15)	NC: Su: 45.3 % In: 54.7 %	Nunca haber participado de un grupo de educación: OR = 2.0 (1.2 – 3.1)* ≥ 60 años: OR = 2.2 (1.3 – 3.6)* Analfabeta o educación primaria: OR = 8.4 (2.2 – 31.7)* ≤ salario mínimo: OR = 2.4 (1.1 – 5.6)*
Abbasi, 2018 <sup>(30)</sup>	---	---	SDKT true and false†	NC: Alto: 15.45 % Mo: 47.75 % Bajo: 36.80 %	Grupos de edad: r = 0.173 Cualificaciones académicas r = 0.785 Ocupaciones: r = 0.358 Ingresos mensuales: r = 0.556 Tipo de terapia actual: r = 0.133 Educación sobre DM: r = 0.113 tener comorbilidades relacionadas al: corazón: r = 0.153 Presión arterial: r = -0.171
Yeh, 2018 <sup>(31)</sup>	Media: 7.45 % (SD = 1.25)	---	Cuestionario propio (0-25)	PMC: 16.79 (SD= 1.98, Range = 8–20)	Nivel educativo‡ Sin cuidador‡
Collins, 2010 <sup>(32)</sup>	---	---	SDKT true and false	PMC: 65 %	---

Shawahna R, 2021 <sup>(33)</sup>	< 7 = 24.1 % ≥ 7 = 75.9 %	---	Cuestionario propio	PMC: 6.0 (4.5, 7.5)	Nivel educativo: r = 0.27
Murata, 2003 <sup>(34)</sup>	Media: 8.2 ± 1.7 %	---	MDKT (0-23)	PMC: 64.9 ± 15.3 %	Edad: r = -0.296 Años de educación: r = 0.208 Duración de tratamiento: r = -0.153 MMSE score: r = 0.242
Rupel, 2021 <sup>(35)</sup>	---	---	MDKT† (0-14)	PMC: 7.96 ± 2.36	---
Chin, 2021 <sup>(36)</sup>	---	---	DKQ-24 (0-24)	PMC: 18.66 (2.94)	Edad: r = -0.11 Nivel Educativo: r = 0.18 Capacidad de procesamiento: r = 0.25 Alfabetización de la salud: r = 0.25
Alaofe, 2021 <sup>(37)</sup>	---	---	SKILLD† (0-26)	PMC: 15.52 ± 3.34	Femenino: AOR = 1.91, 95%CI = 1.9 – 3.8 Educación Formal: AOR = 1.54, 95 % CI = 1.1–2.3 Casado: AOR = 2.64, 95 % CI = 1.4 – 4.9 Funcionario público si/no: AOR = 2.21, 95%CI = 1.8 – 5.9 ≥ 10 años con DM: AOR = 4.28, 95%CI = 2.11 - 9.66
Capellari, 2020 <sup>(38)</sup>	Media: 7.5 % (6.42-8.27)	---	DKN-A† (0-16)	NC: Su: 33.8 % In: 76.2 % PMC: 8.4 ± 2.55	---
Egede, 2014 <sup>(7)</sup>	---	---	DKT(0-23)	PMC: Deprimidos 12.9 (3.3) no deprimidos 13.5 (4.2)	---
Reagan, 2016 <sup>(39)</sup>	Media: 8.17 % (SD=1.96)	---	SKILLD† (0-10)	PMC: 67.66 % (SD=18.75)	---
Ghannadi, 2016 <sup>(40)</sup>	Media: 7.02 ± 1.16 %	---	Cuestionario propio	PMC: 59.90 ± 11.23 %	Edad: r = -0.284 HbA1c: r = -0.438 FPG: r = -0.277
Riaz, 2023 <sup>(41)</sup>	---	---	DKQ-24 adaptada† (0-19)	PMC: 30.4 %	Edad‡ Nivel educativo‡ Ingresos mensuales‡
Almheiri, 2024 <sup>(42)</sup>	Media: 7.8 %	---	Cuestionario propio (0-24)	62.5 %	Edad: r = -0.14 Practicas: r = 0.123
Wang, 2023 <sup>(43)</sup>	---	---	DKN modificado (0-20)	8.81 ± 3.61	Auto eficacia: β = 0.059

Artículos cuasiexperimentales					
Hu, 2014 <sup>(44)</sup>	Media en: Baseline (95% CI): 8.1 % (7.38, 8.89) Post-interven- cion(95%CI): 7.9 % (7.15, 8.55) 1 month post-in- terven- cion(95%CI): 7.7% (7.01, 8.44)	---	SKILLD (0-10)	PMC: Baseline: 4.07 (KR-20= 3.32, 4.82) Post-interven- cion(95%CI): 9.08 (KR-20: 8.32, 9.85) 1 month post-interven- cion(95%CI): 8.62 (8.08, 9.17)	Variables significativas a la intervención Presión arterial sistólica: r = -0.684 Auto eficacia en diabetes: r = 0.129 SDSCA dieta general: r = 0.277 SDSCA dieta especifica: r = 0.083 SDSCA pruebas de azúcar en sangre: r = 0.282 Puntaje de conocimiento en diabetes: r = 0.501 SDSCA puntaje de cuidados de pies r = 0.242 Puntaje de BRFS: r = 0.060 SF-12 puntuaciones físicas: r = 0.788 SF-12 puntuaciones mentales: r = 0.599
Arafa, 2020 <sup>(45)</sup>	---	---	DKQ† (0-13)	NC: Baseline Optimal: 15.6 % Suboptimal: 84.4 % Post- intervención: Optimal: 40.1 % Suboptimal: 59.9 %	Mujer: OR = 6.6 (2.7 - 16.4) Analfabeta: OR = 8.6 (2.7 - 27.4) Residencia rural: OR = 4.1 (1.6 - 10.6)
Ensayos clínicos aleatorizados					
Pacaud, 2012 <sup>(46)</sup>	Baseline Web interac- tiva: 7.2 ± 1.8 Web estatica: 6.9 ± 1.6 Control: 7.3 ± 2.1 Post-interven- cion Web interac- tive: Masculino: 6.38 (0.77) Femenino: 6.34 (1.16) Control Masculino: 7.51 (2.11) Femenino: 6.44 (0.78)	---	MDKT (0-23)	PMC: Web interactiva: Masculino: 45.33 % (33.65) Femenino: 60.65 % (24.35) Web estatica: Masculino: 61.90 % (23.43) Femenino: 53.25 % (32.97) Control: Masculino: 25.90 % (34.04) Femenino 45.27 % Post-intervencion Web interactiva Masculino: 59.67 % (28.62) Femenino: 57.88 % (24.28) Web estática Masculino: 62.90 % (22.26) Femenino: 61.63 % (25.59) Control Masculino: 38.00 % (33.53) Femenino: 54.45 %	---

Vincent, 2007 <sup>(15)</sup>	Baseline I: 6.60 (0.9) C: 6.68 (1.2) 4 semanas Post-intervención I: 6.14 (0.5) C: 6.84 (1.3)	---	DKQ-24 (0-24)	PMC: Baseline I: 15.11 (2.6) C: 17.38 (2.1) Post-intervención I: 16.89 (3.3) C: 17.0 (2.7) 4 semanas post-intervención I: 17.67 (3.5) C: 17.63 (2.3)	---
García, 2001 <sup>(47)</sup>	---	---	DKQ-24 (0-24)	PMC: Baseline I: 13.66 ± 3.82 C: 14.00 ± 3.81 3 meses post-intervención: I: 15.71 ± 3.42 C: 14.34 ± 3.58	---
Adam, 2018 <sup>(48)</sup>	Baseline Grupo MC: 8.74 ± 2.83 Grupo ET: 8.54 ± 2.24 3 meses post-intervención: Grupo MC: 7.45 ± 1.40 Grupo ET: 7.78 ± 1.32	---	Cuestionario propio (0-20)	PMC: Baseline Grupo MC: 15.20 ± 3.43 Grupo ET: 14.73 ± 2.41 2 semanas Post-intervención: Grupo MC: 18.10 ± 1.60 Grupo ET: 16.18 ± 1.40 3 meses post-intervención Grupo MC: 17.90 ± 1.79 Grupo ET: 15.82 ± 1.60	Significativa a intervención educativa: HbA1c disminuyó

%Adh: Porcentaje de adherencia. DKN-A: Diabetes Knowledge Assessment Scales; DKQ: Diabetes Knowledge Questionnaire; DKQ-24: Diabetes Knowledge Questionnaire; DKT2: Revised Diabetes Knowledge Test; MDKT: Michigan Diabetes Knowledge Test; SDKT: Simplified Diabetes Knowledge Scale; SKILLD: Spoken Knowledge in Low Literacy in Diabetes Scale.

NC: Nivel de Conocimiento: Al (Alto), Mo (Moderado), Ba (Bajo), Su (Suficiente), In (Insuficiente); PMC: Puntuación media del cDM2;

\*Variables relacionadas a un cDM2 insuficiente

†Herramienta traducida al idioma del país de estudio

‡No se publicó los valores de r

## Riesgo de Sesgo

En los estudios transversales, cinco artículos no midieron variables confusoras en sus estudios, por tanto, la relación de las variables resultado no fue ajustada en función de las variables predictoras (ítem 14). Estos artículos se consideraron como de alto riesgo de sesgo. El resto de los artículos incluidos tenían un nivel aceptable de sesgo (Tabla 4).

**Tabla 4.** Evaluación del Riesgo de sesgo de los artículos transversales incluidos

Artículo	Ítems														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Cántaro, 2016 <sup>(19)</sup>	B	B	B	B	B	NA	NA	B	B	A	B	B	B	B	Aceptable
He, 2007 <sup>(20)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	B	B	B	Aceptable

Artículo	Ítems														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Al-Qazaz, 2011 <sup>(21)</sup>	B	B	B	B	B	NA	NA	B	B	A	B	A	ND	B	Aceptable
Nazir, 2016 <sup>(18)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	A	ND	B	Aceptable
Bezo, 2020 <sup>(22)</sup>	B	B	ND	B	A	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Souza, 2014 <sup>(17)</sup>	B	B	B	B	A	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Sweileh, 2014 <sup>(23)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	A	B	A	B	NP	B	B	Aceptable
Hashim, 2016 <sup>(24)</sup>	B	B	NP	B	B	NA	NA	B	B	A	B	NP	B	B	Aceptable
Zowgar, 2018 <sup>(25)</sup>	B	B	B	B	B	NA	NA	B	B	A	B	NP	B	A	Deficiente
Kueh, 2015 <sup>(26)</sup>	B	B	B	B	A	NA	NA	B	B	A	B	NP	NP	B	Aceptable
Syed, 2019 <sup>(27)</sup>	B	B	NP	B	B	NA	NA	A	B	A	B	A	NP	A	Deficiente
Al-Adsani, 2009 <sup>(16)</sup>	B	B	B	A	A	NA	NA	B	B	A	B	B	A	B	Aceptable
Rothman, 2005 <sup>(28)</sup>	B	B	B	B	A	NA	NA	B	B	A	B	B	A	A	Deficiente
Amaral, 2021 <sup>(29)</sup>	B	B	NP	B	B	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Abbasi, 2018 <sup>(30)</sup>	B	B	B	A	B	NA	NA	B	B	A	B	A	B	A	Deficiente
Yeh, 2018 <sup>(31)</sup>	B	B	B	A	A	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Collins, 2010 <sup>(32)</sup>	B	B	ND	B	A	NA	NA	B	B	A	B	ND	B	A	Deficiente
Shawahna, 2021 <sup>(33)</sup>	B	B	B	B	B	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Bueno
Murata, 2003 <sup>(34)</sup>	B	B	ND	B	A	NA	NA	B	B	NA	B	A	B	B	Aceptable
Rupel, 2021 <sup>(35)</sup>	B	B	ND	B	A	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Chin, 2021 <sup>(36)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Alaofe, 2021 <sup>(37)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	A	B	B	Aceptable
Capellari, 2020 <sup>(38)</sup>	B	B	ND	B	A	ND	B	B	B	A	B	A	B	A	Deficiente

Artículo	Ítems														Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	
Egede, 2014 <sup>(7)</sup>	B	B	ND	B	A	B	ND	B	B	A	B	A	B	B	Acceptable
Reagan, 2016 <sup>(39)</sup>	B	B	ND	B	B	B	ND	B	B	A	B	A	B	B	Acceptable
Ghannadi, 2016 <sup>(40)</sup>	B	B	ND	B	A	B	ND	B	B	A	B	A	B	B	Acceptable
Riaz, 2023 <sup>(41)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	ND	B	B	Acceptable
Almheiri, 2024 <sup>(42)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	ND	B	B	Acceptable
Wang, 2023 <sup>(43)</sup>	B	B	ND	B	B	NA	NA	B	B	A	B	NA	B	B	Acceptable

ND: No se puede determinar; B: Bajo riesgo; A: Alto riesgo; NA: No aplicable; NP: No publicado

Los estudios cuasi-experimentales no tuvieron ninguna falta grave y todos tuvieron una puntuación aceptable de sesgo (tabla 5). Por su parte, los ensayos clínicos aleatorizados también tuvieron un nivel de sesgo aceptable (“some concerns”) (tabla 6).

**Tabla 5.** Evaluación del riesgo de sesgo de los artículos cuasiexperimentales incluidos

Artículo	Ítem												Total
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
Hu, 2014 <sup>(44)</sup>	B	B	B	B	A	B	B	NP	B	B	B	NP	Acceptable
Arafa, 2019 <sup>(45)</sup>	B	B	B	B	A	B	B	A	A	B	A	NP	Acceptable

B: Bajo riesgo; A: Alto riesgo; NP: No publicado

**Tabla 6.** Evaluación del riesgo de sesgo de los ensayos clínicos aleatorizados

Autor (año)	PA	DIP	DRP	MR	SRR	Total
Pacaud, 2012 <sup>(46)</sup>	AP	B	B	B	B	Acceptable
Vincent, 2007 <sup>(15)</sup>	B	AP	B	B	B	Acceptable
García, 2001 <sup>(47)</sup>	AP	B	B	B	AP	Acceptable
Adam, 2018 <sup>(48)</sup>	AP	AP	B	B	AP	Acceptable

PA: Proceso de aleatorización; DIP: desviación de la intervención Planeada; DRP: Datos de los resultados perdidos; MR: Medición de resultados; SRR: Selección de los resultados reportados; AP: Algunas Preocupaciones; B: Bajo Riesgo.

## Discusión

Los resultados de esta revisión mostraron que el cDM2 es bajo en la mayoría de los pacientes con DM2, de hecho, el estudio con la mayor cantidad de pacientes con conocimiento adecuado apenas llegó a un 45% de la muestra<sup>(29)</sup>. También se observó que el cDM2 estuvo relacionado con el nivel educativo, la edad y el tiempo desde el diagnóstico de la enfermedad en la mayoría de los estudios.

En la mayoría de los artículos, aproximadamente un 70% de los pacientes no tenían un conocimiento adecuado y desconocían aspectos básicos de la DM2 (niveles adecuados de glucemia en sangre, valor adecuado de HbA1c, identificación correcta de los alimentos con mayor índice glucémico, síntomas de hiperglucemia, tratamiento de la hipoglucemia, etc...) <sup>(25,52)</sup>. Un dato a tener en cuenta fue que la cDM2 inadecuado estuvo presente tanto en países desarrollados como en desarrollo. Esto puede ser debido a la inexistencia de programas de educación respecto a esta enfermedad, a su ineficacia y en muchas ocasiones, al acceso limitado a este tipo de servicios.

Los trabajos incluidos en esta revisión que tenían una intervención educativa con el objetivo de mejorar el conocimiento y el autocuidado sobre la DM2 (ECAs) muestran que estos programas pueden ser beneficiosos para el paciente. En los de Adam L. <sup>(48)</sup> y Pacaud D. <sup>(46)</sup> se mostró una disminución estadísticamente significativa del valor de HbA1c. Los estudios de Hu J. <sup>(44)</sup> y Vincent D. <sup>(15)</sup> también mostraron una disminución del valor HbA1c aunque no fueron estadísticamente significativas probablemente por el pequeño tamaño de muestra utilizado (36 y 20 pacientes respectivamente). Estos resultados sugieren que el cDM2 puede ayudar al control de la enfermedad, pero es necesario realizar más estudios, con tamaños de muestra adecuados, con criterios de inclusión y exclusión más rigurosos que permitan establecer una relación causal real entre la formación que recibe el paciente, el cDM2 adquirido y el control de la DM2.

Al comparar todas las variables disponibles en cada estudio, no es posible identificar una relación constante entre distintas variables estudiadas y el cDM2. La hipótesis de partida de este trabajo era que cuanto mayor fuese el cDM2, más consciente sería el paciente de los problemas que podría acarrear su enfermedad y sería más adherente al tratamiento para evitar dichos problemas. De esta forma el paciente podría conseguir un valor de HbA1c adecuado según su sexo, edad y enfermedades concomitantes acorde las recomendaciones de las guías clínicas. Esto fue así en los resultados obtenidos por Rothman R. <sup>(28)</sup>, Murata GH. <sup>(34)</sup>, y He X. <sup>(20)</sup>, en donde casi un 80% de los pacientes tenían un valor de HbA1c adecuado a la vez que la media del su cDM2 fue alta. En este sentido van otros estudios como el de Souza J. <sup>(17)</sup> donde la mayoría de la muestra tenía un cDM2 deficiente y tenía la media del valor de HbA1c ligeramente elevada (7.2%). Por su parte, el estudio de Zowgar A. <sup>(25)</sup> apunta en la misma dirección ya que casi el 70% de la muestra tenían un cDM2 alto o moderado y el 73% de la muestra era adherente al tratamiento, sin embargo no aporta datos que indiquen si la relación es estadísticamente significativa o no. Todos estos estudios, aunque no son ECAs y tienen mayor riesgo de sesgo, apuntan en la misma dirección que los cuatro ECAs incluidos, por lo tanto, parece que hay una relación entre el conocimiento que tiene el paciente sobre su enfermedad y el control de la misma. Esto no ocurre solamente en la DM2, también está presente en otras enfermedades crónicas como HTA <sup>(53,54)</sup> o asma <sup>(55)</sup>. Se ha comprobado que la educación sanitaria enfocada a las necesidades de cada paciente tiene un impacto positivo en la disminución de complicaciones que puede causar la enfermedad y en la calidad de vida del paciente, de hecho, un metaanálisis reciente concluyó que los programas educativos enfocados a la DM reducían el riesgo de úlceras en pies en aproximadamente un 50% (OR= 0,54; IC95% CI 0.29, 1.00), reducían el riesgo de amputaciones (OR 0.34; IC95%: 0.13-0,88) y la HbA1c (diferencia media estandarizada fue -0.73; IC95%: -1.26 - -0.20) <sup>(56)</sup>. Así pues, debido a la complejidad del autocuidado de la DM2, donde se requiere conocimientos sobre la nutrición, uso de medicamentos, ejercicio físico y cuidados especiales (p.e: pies), es de vital importancia la implicación de distintos profesionales sanitarios en los programas educativos para brindar una atención integral al paciente. Una intervención multidisciplinaria puede proporcionar al paciente un refuerzo constante del conocimiento desde los distintos puntos de vista que afectan a la enfermedad <sup>(6,57)</sup>.

Por lo tanto, y en función de los datos obtenidos (tabla 3), el cDM2 es un punto importante relacionado con el control de la DM2. Por esta razón, es necesario diseñar e implantar programas de formación terapéutica en DM2 que permitan al paciente entender su enfermedad y la importancia de mantener sus niveles de glucemia dentro de los límites aprobados por las guías de práctica clínica, que le ayuden a entender la importancia del su tratamiento y como tomarlo adecuadamente para conseguir los objetivos terapéuticos acordados con su médico, y que muestren la importancia llevar unos hábitos de vida adecuados (dieta y ejercicio físico principalmente) para ayudar al tratamiento farmacológico. Además, estos programas deben de incluir la formación necesaria para que el paciente sea capaz de



automonitorizar su enfermedad y ayudar al profesional sanitario a tomar decisiones que ayuden a mejorar su calidad de vida.

Los resultados de este trabajo deben de interpretarse con cautela debido a la existencia de algunas limitaciones como el hecho de que la comparación de los resultados del cDM2 entre los distintos estudios fue muy difícil debido a la gran diversidad de herramientas de medida utilizadas y de formas de presentar los resultados. Para salvar este problema se incluyeron solamente estudios que utilizaran herramientas que hubiesen mostrado su validez y fiabilidad. Por otra parte, debido a que la mayoría de los estudios incluidos son de diseño transversal no es posible determinar causalidad, y por tanto si la falta de cDM2 puede ser causa de falta de adherencia o de control de la enfermedad. Además, todos los artículos incluidos tenían ligeras faltas metodológicas y aunque la mayoría obtuvieron una puntuación “aceptable” respecto al riesgo de sesgo, otros artículos incluidos mostraban un riesgo de sesgo “deficiente”. Esto debe ser tenido en cuenta.

## Conclusión

La mayoría de los pacientes diabéticos tuvieron un conocimiento deficiente sobre la DM2, no obstante, un conocimiento adecuado se ha relacionado positivamente con el control de la enfermedad. Sin embargo, es necesario aportar más evidencia que demuestre la relación causal entre el cDM2, la adherencia al tratamiento y el control de la DM2. El diseño y la implantación de programas de formación terapéutica en DM2 pueden ayudar a mejorar dicho cDM2 de forma que el paciente sea más consciente de los problemas que puede acarrear su enfermedad y pueda evitar, trabajando con los profesionales de la salud, las complicaciones de la DM2 a corto y largo plazo para mejorar su calidad de vida.

## Bibliografía

1. International Diabetes Federation. IDF Diabetes Atlas 10th Edition 2021.pdf [Monografía en internet]. [citado 27 de febrero de 2023]. Disponible en: [https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF\\_Atlas\\_10th\\_Edition\\_2021.pdf](https://diabetesatlas.org/idfawp/resource-files/2021/07/IDF_Atlas_10th_Edition_2021.pdf)
2. World Health Organization (WHO). Diabetes Fact Sheets WHO [Monografía de internet]. [citado 13 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/diabetes>
3. Organización Mundial de la Salud (OMS). Informe Mundial Sobre la Diabetes OMS.pdf [Monografía de internet]. [citado 2 de marzo de 2023]. Disponible en: <https://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/254649/9789243565255-spa.pdf;jsessionid=6CCE67F283D74B007093D6966C83DC72?sequence=1>
4. Guía ESC 2019 sobre diabetes, prediabetes y enfermedad cardiovascular, en colaboración con la European Association for the Study of Diabetes (EASD). Revista Española de Cardiología. 2020;73(5):404.e1-404.e59. doi: 10.1016/j.recesp.2019.11.024
5. Seuring T, Archangelidi O, Suhrcke M. The Economic Costs of Type 2 Diabetes: A Global Systematic Review. *PharmacoEconomics*. 2015;33(8):811-31. doi: 10.1007/s40273-015-0268-9
6. American Diabetes Association (ADA). Standards of Medical Care in Diabetes—2022 Abridged for Primary Care Providers. *Clinical Diabetes*. 2022;40(1):10-38. doi: 10.2337/cd22-as01
7. Egede LE, Gebregziabher M, Echols C, Lynch CP. Longitudinal Effects of Medication Nonadherence on Glycemic Control. *Ann Pharmacother*. 2014;48(5):562-570. doi: 10.1177/1060028014526362
8. Shams MEE, Barakat EAME. Measuring the rate of therapeutic adherence among outpatients with T2DM in Egypt. *Saudi Pharmaceutical Journal*. 2010;18(4):225-232. doi: 10.1016/j.jsps.2010.07.004
9. Orellana Cobos DF, Chacón Abril KL, Quizhpi Lazo JM, Álvarez Serrano ME. Estudio Transversal: Prevalencia de Hipertensión Arterial, Falta de Adherencia al Tratamiento Antihipertensivo y Factores Asociados en Pacientes de los Hospitales José Carrasco Arteaga y Vicente Corral Moscoso. *Rev Med HJCA*. 2016;8(3):252-258. doi: 10.14410/2016.8.3.ao.42

10. Bender BG, Bender SE. Patient-identified barriers to asthma treatment adherence: responses to interviews, focus groups, and questionnaires. *Immunology and Allergy Clinics of North America*. 2005;25(1):107-130. doi: 10.1016/j.iac.2004.09.005
11. Gascon JJ. Why hypertensive patients do not comply with the treatment: Results from a qualitative study. *Family Practice*. 2004;21(2):125-130. doi: 10.1093/fampra/cmh202
12. Jaam M, Ibrahim MIM, Kheir N, Awaisu A. Factors associated with medication adherence among patients with diabetes in the Middle East and North Africa region: A systematic mixed studies review. *Diabetes Research and Clinical Practice*. 2017;129:1-15. doi: 10.1016/j.diabres.2017.04.015
13. Chrvala CA, Sherr D, Lipman RD. Diabetes self-management education for adults with type 2 diabetes mellitus: A systematic review of the effect on glycemic control. *Patient Education and Counseling*. 2016;99(6):926-943. doi: 10.1016/j.pec.2015.11.003
14. Page 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;n71. doi: 10.1136/bmj.n71
15. Vincent D, Pasvogel A, Barrera L. A Feasibility Study of a Culturally Tailored Diabetes Intervention for Mexican Americans. *Biological Research For Nursing*. 2007;9(2):130-141. doi: 10.1177/1099800407304980
16. Al-Adsani AMS, Moussa MAA, Al-Jasem LI, Abdella NA, Al-Hamad NM. The level and determinants of diabetes knowledge in Kuwaiti adults with type 2 diabetes. *Diabetes & Metabolism*. 2009;35(2):121-128. doi: 10.1016/j.diabet.2008.09.005
17. Souza JG, Apolinario D, Magaldi RM, Busse AL, Campora F, Jacob-Filho W. Functional health literacy and glycaemic control in older adults with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open*. 2014;4(2):e004180. doi: 10.1136/bmjopen-2013-004180
18. Nazir SUR, Hassali MA, Saleem F, Bashir S, Aljadhey H. Disease related knowledge, medication adherence and glycaemic control among patients with type 2 diabetes mellitus in Pakistan. *Primary Care Diabetes*. 2016;10(2):136-141. doi: 10.1016/j.pcd.2015.09.004
19. Cántaro K, Jara JA, Taboada M, Mayta-Tristán P. Asociación entre las fuentes de información y el nivel de conocimientos sobre diabetes en pacientes diabéticos tipo 2. *Endocrinología y Nutrición*. 2016;63(5):202-211. doi: 10.1016/j.endonu.2016.01.005
20. He X, Wharrad HJ. Diabetes knowledge and glycemic control among Chinese people with type 2 diabetes. *Int Nurs Rev*. 2007;54(3):280-287. doi: 10.1111/j.1466-7657.2007.00570.x
21. Al-Qazaz HKh, Sulaiman SA, Hassali MA, Shafie AA, Sundram S, Al-Nuri R, et al. Diabetes knowledge, medication adherence and glycemic control among patients with type 2 diabetes. *Int J Clin Pharm*. 2011;33(6):1028-1035. doi: 10.1007/s11096-011-9582-2
22. Bezo BH, Huang Y, Lin C. Factors influencing self-management behaviours among patients with type 2 diabetes mellitus in the Solomon Islands. *J Clin Nurs*. 2020;29(5-6):852-862. doi: 10.1111/jocn.15139
23. Sweileh WM, Zyoud SH, Abu Nab'a RJ, Deleq MI, Enaia MI, Nassar SM, et al. Influence of patients' disease knowledge and beliefs about medicines on medication adherence: findings from a cross-sectional survey among patients with type 2 diabetes mellitus in Palestine. *BMC Public Health*. 2014;14(1):94. doi: 10.1186/1471-2458-14-94
24. Hashim M, Mustafa H, Ali H. Knowledge of diabetes among patients in the United Arab Emirates and trends since 2001: a study using the Michigan Diabetes Knowledge Test. *East Mediterr Health J*. 2016;22(10):742-748. doi: 10.26719/2016.22.10.742
25. Zowgar AM, Siddiqui MI, Alattas KM. Level of diabetes knowledge among adult patients with diabetes using diabetes knowledge test. *SMJ*. 2018;39(2):161-168. doi: 10.15537/smj.2017.2.21343
26. Kueh YC, Morris T, Borkoles E, Shee H. Modelling of diabetes knowledge, attitudes, self-management, and quality of life: a cross-sectional study with an Australian sample. *Health Qual Life Outcomes*. 2015;13(1):129. doi: 10.1186/s12955-015-0303-8

27. Syed F, Arif MA, Ramzan A, Niazi R, Musarrat S, Kayani MM. The ATONE study - assessment of diabetes knowledge in individuals with type 2 diabetes in the Pakistani population. *J Pak Med Assoc.* 2019;69(3):383-388.
28. Rothman RL, Malone R, Bryant B, Wolfe C, Padgett P, DeWalt DA, et al. The Spoken Knowledge in Low Literacy in Diabetes Scale. *Diabetes Educ.* 2005;31(2):215-224. doi: 10.1177/0145721705275002
29. Amaral VRS, Ribeiro ÍJS, Montargil Rocha R. Factors associated with knowledge of the disease in people with type 2 diabetes mellitus. *invest educ enferm.* 2021;39(1). doi: 10.1177/0145721705275002
30. Abbasi YF, See OG, Ping NY, Balasubramanian GP, Hoon YC, Paruchuri S. Diabetes knowledge, attitude, and practice among type 2 diabetes mellitus patients in Kuala Muda District, Malaysia – A cross-sectional study. *Diabetes & Metabolic Syndrome: Clinical Research & Reviews.* 2018;12(6):1057-1063. doi: 10.1016/j.dsx.2018.06.025
31. Yeh JZ, Wei C jen, Weng S fu, Tsai C yu, Shih J hui, Shih C liang, et al. Disease-specific health literacy, disease knowledge, and adherence behavior among patients with type 2 diabetes in Taiwan. *BMC Public Health.* 2018;18(1):1062. doi: 10.1186/s12889-018-5972-x
32. Collins GS, Mughal S, Barnett AH, Fitzgerald J, Lloyd CE. Modification and validation of the Revised Diabetes Knowledge Scale. *Diabetic Medicine.* noviembre de 2010; 306-310. doi: 10.1111/j.1464-5491.2010.03190.x
33. Shawahna R, Samaro S, Ahmad Z. Knowledge, attitude, and practice of patients with type 2 diabetes mellitus with regard to their disease: a cross-sectional study among Palestinians of the West Bank. *BMC Public Health.* 2021;21(1):472. doi: 10.1186/s12889-021-10524-2
34. Murata GH, Adam KD, Wendel CS, Solvas PA, Hoffman RM, Duckworth WC, et al. Factors affecting diabetes knowledge in Type 2 diabetic veterans. *Diabetologia.* 2003;46(8):1170-1178. doi: 10.1007/s00125-003-1161-1
35. Prevolnik Rupel V, Divjak M, Turk E. Changes in the level of knowledge of diabetes among elderly with diabetes in Slovenia in the period 2011–2020. *Primary Care Diabetes.* 2021;15(5):879-883. doi: 10.1016/j.pcd.2021.07.001
36. Chin J, Wang H, Awwad AW, Graumlich JF, Wolf MS, Morrow DG. Health Literacy, Processing Capacity, Illness Knowledge, and Actionable Memory for Medication Taking in Type 2 Diabetes: Cross-Sectional Analysis. *J GEN INTERN MED.* 2021;36(7):1921-7. doi: 10.1007/s11606-020-06472-z
37. Alaofè H, Hounkpatin WA, Djrolo F, Ehiri J, Rosales C. Knowledge, attitude, practice and associated factors among patients with type 2 diabetes in Cotonou, Southern Benin. *BMC Public Health.* 2021;21(1):339. doi: 10.1186/s12889-021-10289-8
38. Capellari C, Figueiredo AEPL. Conhecimento e Atitude: perfil de pessoas com diabetes em diálise. *Rev enferm UERJ.* 2020;28:e45261. doi: 10.12957/reuerj.2020.45261
39. Reagan LA, Walsh SJ, Shelton D. Relationships of illness representation, diabetes knowledge, and self-care behaviour to glycemic control in incarcerated persons with diabetes. *Intl Jnl of Prisoner Health.* 2016;12(3):157-172. doi: 10.1108/IJPH-04-2015-0010
40. Ghannadi S, Amouzegar A, Amiri P, Karbalaefar R, Tahmasebinejad Z, Kazempour-Ardebili S. Evaluating the Effect of Knowledge, Attitude, and Practice on Self-Management in Type 2 Diabetic Patients on Dialysis. *Journal of Diabetes Research.* 2016;2016:1-7. doi: 10.1155/2016/3730875
41. Almheiri A, Binjab EA, Albloushi MM, Alshamsi MT, Khansaheb HH, Zidan M, et al. Knowledge, attitude and practices of insulin therapy among patients with type 2 diabetes: a cross-sectional study. *BMJ Open.* 2024;14(3):e079693. doi: 10.1136/bmjopen-2023-079693
42. Riaz F. Factors associated with the gaps in the knowledge of diabetic patients attending primary health care center in Aseer region, KSA. *King Khalid Univ J Health Sci.* 2023;8(1):12. doi: 10.4103/KKU-JHS.KKUJHS\_35\_22

43. Wang X, Tian B, Zhang S, Li J, Yang W, Gu L, et al. Underlying mechanisms of diabetes knowledge influencing diabetes self-management behaviors among patients with type II diabetes in rural China: Based on health belief model. *Patient Education and Counseling*. 2023;117:107986. doi: 10.1016/j.pec.2023.107986
44. Hu J, Wallace DC, McCoy TP, Amirehsani KA. A Family-Based Diabetes Intervention for Hispanic Adults and Their Family Members. *Diabetes Educ*. enero de 2014;40(1):48-59. doi: 10.1177/0145721713512682
45. Arafa AE, Mohamed A, Saleh LHM. The effect of a hospital-based awareness program on the knowledge of patients with type 2 diabetes in South Egypt. *International Journal of Health Promotion and Education*. 1 de noviembre de 2020;58(6):311-9. doi: 10.1080/14635240.2019.1695528
46. Pacaud D, Kelley H, Downey AM, Chiasson M. Successful Delivery of Diabetes Self-Care Education and Follow-Up through eHealth Media. *Canadian Journal of Diabetes*. 2012;36(5):257-262. doi: 10.1016/j.jcjd.2012.08.006
47. Garcia AA, Villagomez ET, Brown SA, Kouzekanani K, Hanis CL. The Starr County Diabetes Education Study. *Diabetes Care*. 2001;24(1):16-21. doi: 10.2337/diacare.24.1.16
48. Adam L, O'Connor C, Garcia AC. Evaluating the Impact of Diabetes Self-Management Education Methods on Knowledge, Attitudes and Behaviours of Adult Patients With Type 2 Diabetes Mellitus. *Canadian Journal of Diabetes*. 2018;42(5):470-477.e2. doi: 10.1016/j.jcjd.2017.11.003
49. Fitzgerald JT, Funnell MM, Hess GE, Barr PA, Anderson RM, Hiss RG, et al. The Reliability and Validity of a Brief Diabetes Knowledge Test. *Diabetes Care*. 1998;21(5):706-710. doi: 10.2337/diacare.21.5.706
50. Dunn SM, Bryson JM, Hoskins PL, Alford JB, Handelsman DJ, Turtle JR. Development of the Diabetes Knowledge (DKN) Scales: Forms DKNA, DKNB, and DKNC. *Diabetes Care*. 1984;7(1):36-41. doi: 10.2337/diacare.7.1.36
51. Fitzgerald JT, Funnell MM, Anderson RM, Nwankwo R, Stansfield RB, Piatt GA. Validation of the Revised Brief Diabetes Knowledge Test (DKT2). *Diabetes Educ*. 2016;42(2):178-187. doi: 10.1177/0145721715624968
52. Hu J, Amirehsani KA, McCoy TP, Wallace DC, Coley SL, Zhan F. Reliability and Validity of the Spoken Knowledge in Low Literacy in Diabetes in Measuring Diabetes Knowledge Among Hispanics With Type 2 Diabetes. *Diabetes Educ*. 2020;46(5):465-474. doi: 10.1177/0145721720941409
53. Estrada D, Sierra C, Soriano RM, Jordán AI, Plaza N, Fernández C. Grado de conocimiento de la hipertensión en pacientes hipertensos. *Enfermería Clínica*. 2020;30(2):99-107. doi: 10.1016/j.enfcli.2018.11.033
54. Boateng D, Wekesah F, Browne JL, Agyemang C, Agyei-Baffour P, Aikins A de-Graft, et al. Knowledge and awareness of and perception towards cardiovascular disease risk in sub-Saharan Africa: A systematic review. Lee A, editor. *PLoS ONE*. 2017;12(12):e0189264. doi: 10.1371/journal.pone.0189264
55. Roger À, Vázquez R, Almonacid C, Padilla A, Serrano J, García-Salmones M, et al. Grado de conocimiento de las propias sensibilizaciones alérgicas en pacientes asmáticos y su repercusión en el nivel de control del asma. *Archivos de Bronconeumología*. 2013;49(7):289-296. doi: 10.1016/j.arbres.2013.02.004
56. Drovandi A, Seng L, Golledge J. Effectiveness of educational interventions for diabetes-related foot disease: A systematic review and meta-analysis. *Diabetes Metabolism Res*. 2023;e3746. doi: 10.1002/dmrr.3746
57. Arnold P, Scheurer D, Dake AW, Hedgpeth A, Hutto A, Colquitt C, et al. Hospital Guidelines for Diabetes Management and the Joint Commission-American Diabetes Association Inpatient Diabetes Certification. *The American Journal of the Medical Sciences*. 2016;351(4):333-41. doi: <https://doi.org/10.1016/j.amjms.2015.11.024>

doi: 10.30827/ars.v65i3.30072

Artículos de revisión

## Genes diferencialmente expresados en cáncer de pulmón de células pequeñas: Potenciales dianas terapéuticas

Differentially expressed genes in small cell lung cancer: Potential therapeutic targets

Luis Esteban Jiménez-Sánchez  0009-0009-2321-0274

Universidad Internacional de las Américas, Facultad de Ciencias de la Salud, Escuela de Farmacia, San José, Costa Rica.

---

### Correspondencia

Luis Esteban Jiménez Sánchez  
ljjimenezs@edu.uia.ac.cr

---

**Recibido:** 02.02.2024

**Aceptado:** 21.04.2024

**Publicado:** 20.06.2024

---

### Financiación

Universidad Internacional de las Américas

---

### Conflicto de intereses

El autor hace constar que no existe ningún tipo de conflicto de intereses con la investigación realizada en el presente artículo.

---

### Agradecimientos

Se le agradece al departamento de investigación de la Universidad Internacional de las Américas por el apoyo para la realización de esta investigación.

## Resumen

**Introducción:** El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC, por sus siglas en inglés) se caracteriza por una expectativa de vida desalentadora y una limitación en las opciones de tratamiento, por lo que la urgencia de encontrar nuevas dianas terapéuticas es considerable. En este contexto, la utilización de los análisis de expresión génica diferencial en células tumorales de SCLC ha permitido identificar genes anormalmente expresados que se asocian con el desarrollo y progresión de la enfermedad, lo cual puede contribuir al descubrimiento de potenciales dianas terapéuticas.

**Método:** Se realizó una revisión bibliográfica en las bases de datos PubMed, Science Direct, Google Scholar y Wiley, tras la cual se incluyeron 28 referencias.

**Resultados:** El análisis de la literatura reveló 37 genes diferencialmente expresados en SCLC involucrados en funciones biológicas críticas como la regulación del ciclo celular, señalización, transcripción y desarrollo embrionario. La expresión anormal de estos genes está asociada con consecuencias clínicas graves, como mal pronóstico, progresión del cáncer y resistencia a fármacos, resaltando el potencial de estos genes como posibles objetivos terapéuticos.

**Conclusión:** La comprensión detallada de la expresión génica diferencial en SCLC abre caminos prometedores para el desarrollo de terapias dirigidas y la identificación de estos genes anormalmente expresados como potenciales dianas terapéuticas representa un enfoque prometedor en la lucha contra esta forma letal de cáncer de pulmón.

---

**Palabras clave:** Carcinoma Pulmonar de Células Pequeñas; Perfilación de la Expresión Génica; Diana terapéutica.

## Abstract

**Introduction:** Small cell lung cancer (SCLC) is characterized by a discouraging life expectancy and limited treatment options, so the urgency to find new therapeutic targets is considerable. In this context, the use of differential gene expression analyses in SCLC tumor cells has made it possible to identify abnormally expressed genes associated with the development and progression of the disease, which may contribute to the discovery of potential therapeutic targets.

**Method:** A literature review was carried out in the databases PubMed, Science Direct, Google Scholar and Wiley, after which 28 references were included.

**Results:** Literature analysis revealed 37 differentially expressed genes in SCLC, involved in critical biological functions such as cell cycle regulation, signaling, transcription and embryonic development. Abnormal expression of these genes is associated with serious clinical consequences, such as poor prognosis, cancer progression, and drug resistance, highlighting the potential of these genes as potential therapeutic targets.

**Conclusion:** Detailed understanding of differential gene expression in SCLC opens promising ways for development of targeted therapies and the identification of these abnormally expressed genes as potential therapeutic targets represents a promising approach in the fight against this lethal form of lung cancer.

---

**Keywords:** Small Cell Lung Carcinoma; Gene Expression Profiling; Therapeutic target.

## Puntos clave

El cáncer de pulmón de células pequeñas (SCLC) se reconoce como una variante particularmente letal del cáncer de pulmón, caracterizado por una expectativa de vida desalentadora y una limitación en las opciones de tratamiento, por lo que la urgencia de encontrar nuevas dianas terapéuticas es considerable. En este contexto, la exploración de la expresión génica diferencial se ha revelado como un método para descubrir genes que se expresan de manera anormal y que están implicados en el desarrollo y progresión de este tipo de cáncer, apuntando a que estos genes podrían ser potenciales dianas terapéuticas y sugiriendo que los ajustes en la regulación de la expresión génica podrían ser un camino fructífero para el diseño de terapias innovadoras.

Este estudio proporciona una recopilación sobre la información disponible en lo relacionado a los genes anormalmente expresados en SCLC, explorando artículos en donde se identificaron genes cuya expresión anormal contribuye al desarrollo de la enfermedad y fueron catalogados por los autores como posibles dianas terapéuticas. Los hallazgos bibliográficos de este estudio podrían ayudar a guiar el desarrollo de nuevas terapias dirigidas para el SCLC, especialmente aquellas terapias que se centran en la modulación de la expresión génica.

## Introducción

Según datos del Global Cancer Observatory en 2018, se anticipa que el cáncer encabece la lista de causas de mortalidad a nivel mundial en el siglo XXI, siendo el cáncer de pulmón quien ocupa el lugar más prominente en términos de muerte asociada al cáncer<sup>(1)</sup>. En particular, el SCLC se distingue como la variante más agresiva de cáncer de pulmón, con un alto potencial metastásico, mal pronóstico de vida y una limitación en las opciones de tratamiento, especialmente en fases avanzadas<sup>(2)</sup>.

Este panorama se agrava al considerar la heterogeneidad intratumoral del SCLC como un factor clave en la mortalidad, en la falla de las intervenciones terapéuticas y en la resistencia a los tratamientos farmacológicos. La heterogeneidad intratumoral alude a la diversidad de tipos celulares presentes en un mismo tumor, lo que conlleva implicaciones directas en la variabilidad genética de las células tumorales. Esta complejidad celular subyacente es un factor fundamental a tener en cuenta para el avance en el desarrollo de terapias oncológicas<sup>(3,4)</sup>.

El origen genético del cáncer ya ha sido estudiado y se sabe que el desarrollo tumoral está relacionado con un desequilibrio funcional entre los genes que estimulan la proliferación celular y los genes supresores de tumores, lo que da lugar a una multiplicación celular descontrolada<sup>(5)</sup>. En el caso del SCLC, este desequilibrio funcional se da por la desregulación de los procesos de transcripción que impulsan una expresión aberrante de genes que promueven el inicio y la progresión de la enfermedad<sup>(6)</sup>. En este sentido, el análisis de la expresión de los genes en células cancerígenas se convierte en una herramienta fundamental para el descubrimiento de nuevas dianas terapéuticas y el posterior desarrollo de terapias<sup>(7)</sup>.

Utilizando perfiles de expresión génica se puede estudiar la expresión de genes en determinadas células y realizar estudios comparativos mediante el análisis de expresión diferencial, permitiendo la identificación de genes inducidos o reprimidos implicados en el desarrollo y progresión del cáncer. Esta información es extremadamente valiosa ya que sabiendo las propiedades funcionales de los genes se podría facilitar el diseño de terapias específicas basadas en la modulación de la expresión génica que puedan brindar nuevas opciones para el desarrollo de tratamientos más efectivos y personalizados<sup>(8)</sup>.

Por lo tanto, esta revisión tuvo como objetivo analizar los estudios científicos que abordan la identificación de genes diferencialmente expresados que han sido catalogados como potenciales dianas terapéuticas SCLC, con la finalidad de sintetizar información sobre la función, tipo de expresión y las implicancias clínicas de estos genes, contribuyendo así a la comprensión y desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas.

## Métodos

Para la realización de esta revisión bibliográfica se efectuó una búsqueda en las bases de datos Pubmed, Science Direct, Google Scholar y Wiley. El proceso de selección de la evidencia se rigió por criterios de elegibilidad definidos previamente con el objetivo de identificar aquellos estudios en donde se identificaron genes diferencialmente expresados que puedan funcionar como dianas terapéuticas en SCLC. Los criterios se especifican a continuación:

Criterios de inclusión:

- Estudios en donde se identificaron genes expresados diferencialmente en SCLC y fueron catalogados como posibles dianas terapéuticas por los autores.
- Investigaciones que evaluaron la expresión génica diferencial en líneas celulares tumorales humanas o datos de secuenciación de tejidos tumorales humanos de SCLC.
- Artículos de acceso abierto.
- Estudios publicados en inglés o español.

Criterios de exclusión:

- Investigaciones en las que los objetivos terapéuticos identificados no fueron descritas propiamente como genes, como por ejemplo proteínas, miARN o regiones de ADN no codificante.
- Trabajos que emplearon exclusivamente modelos animales para el análisis de expresión génica.
- Artículos que catalogaron a los genes identificados solamente como biomarcadores.
- Comentarios editoriales, cartas, capítulos de libros, y estudios de opinión o consenso.

La estrategia de búsqueda bibliográfica implementó operadores booleanos específicos para cada base de datos con el fin de aislar literatura pertinente. La sintaxis utilizada fue la siguiente:

En Pubmed, la combinación fue: (“Differential expression”[Title/Abstract] OR “Differential gene expression”[Title/Abstract]) AND (“SCLC”[Title/Abstract] OR “small cell lung cancer”[Title/Abstract]) NOT (“non small cell lung cancer”[Title/Abstract]). La búsqueda encontró 46 artículos.

En Science Direct, los términos fueron: “Differential expression” OR “Differential gene expression” en cualquier parte del texto y “therapeutic targets” y “SCLC” o “small cell lung cancer”, excluyendo “non-small cell lung cancer” en el título, resumen o palabras clave. La búsqueda encontró 66 artículos.

En Wiley, se buscaron artículos usando: “differential expression” o “differential gene expression” en cualquier parte del texto y “therapeutic targets”, “SCLC” o “small cell lung cancer” en el título, excluyendo estudios sobre “non small cell lung cancer”. La búsqueda encontró 51 artículos.

En Google Scholar la combinación de términos utilizados fue: “Differential gene expression” AND “therapeutic target in SCLC” en el título del artículo. La búsqueda resultó en 27 artículos.

A pesar de que las búsquedas arrojaron un total de 190 artículos, esta revisión incluyó finalmente 28 referencias tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión.

## Resultados

Se evaluaron en total 28 artículos científicos que identificaron genes anormalmente expresados que tienen roles cruciales en distintos aspectos del SCLC. La Tabla 1 resume la información de los genes que fueron identificados como anormalmente expresados y catalogados como posibles dianas terapéuticas, incluyendo su función, el tipo de expresión observado y las implicaciones clínicas relacionadas con su expresión anormal.



**Tabla 1.** Posibles dianas terapéuticas en SCLC identificadas mediante análisis de expresión diferencial

Gen(es)	Función	Tipo de expresión	implicación clínica de su expresión anormal	Referencia
<i>MSH2</i> <i>RAD21</i> <i>KIF11</i>	Regulación y reparación del ciclo celular	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Mao et al., 2019 <sup>(9)</sup>
<i>CCNB1</i> , <i>CCNB2</i> , <i>MAD2L1</i> , <i>CDK1</i>	Asociados a la regulación del ciclo celular	Alta	Progresión del cáncer	Ni et al., 2018 <sup>(10)</sup>
<i>PEA3</i> <i>ETV4</i> <i>ETV5</i>	Factores de transcripción	Alta	Progresión en la recaída del cáncer.	Shia et al., 2023 <sup>(11)</sup>
<i>LCP2</i>	Señalización de los receptores de células T	Alta	Progresión del cáncer	Deng et al., 2021 <sup>(12)</sup>
<i>CXCR4</i>	Receptor de quimioquinas	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Kaemmerer et al., 2015 <sup>(13)</sup>
<i>ITGAV</i>	Regula la proliferación y diferenciación adipogénica	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Tang et al., 2022 <sup>(14)</sup>
<i>CDKN2C</i>	Regulación del ciclo celular	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Li et al., 2022 <sup>(15)</sup>
<i>ISL1</i> <i>HMG2</i> <i>CDKN2C</i> <i>STMN1</i> <i>ACYP1</i>	Regulación de la proliferación celular	Alta	No especificado	Kerkentzes et al., 2014 <sup>(16)</sup>
<i>SPHK1</i>	Regulación de la expresión de MUC5AC en células epiteliales de las vías respiratorias	Baja	Involucrado en la resistencia a múltiples fármacos	Yang. 2014 <sup>(17)</sup>
<i>ATO1</i> <i>NEUROD4</i>	Especificación temprana durante la neurogénesis	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Westerman et al., 2007 <sup>(18)</sup>
<i>CD47</i>	Aumento de la concentración de calcio intracelular	Alta	Mal pronóstico de supervivencia	Lang et al., 2022 <sup>(19)</sup>
<i>SOX2</i>	Mantenimiento de la auto-renovación de las células madre embrionarias no diferenciadas	Alta	Aumento de la proliferación celular	Tenjin et al., 2020 <sup>(20)</sup> Cui, et al 2020 <sup>(21)</sup>
<i>LSD1</i>	Regulador de la transcripción	Alta	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Jotatsu et al., 2016 <sup>(22)</sup> Mohammad et al., 2015 <sup>(23)</sup> Nguyen. 2022 <sup>(24)</sup>
<i>NRBF2</i>	Regulador de la autofagia	Alta	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Shen et al., 2022 <sup>(25)</sup>
<i>FGFR1</i>	Relacionado en la reparación de tejido y mantenimiento de la homeostasis	Alta	Aumento de proliferación celular	Schultheis et al., 2013 <sup>(26)</sup>

Gen(es)	Función	Tipo de expresión	implicación clínica de su expresión anormal	Referencia
<i>FZD8</i>	Implicado en la Vía de señalización WNT	Alta	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Zhang et al., 2022 <sup>(27)</sup>
<i>RUNX1T1</i>	Factor de transcripción	Alta	No especificado	He et al., 2020 <sup>(28)</sup>
<i>TEAD4</i>	Factor de transcripción, mediador de la actividad de YAP1	Alta	Resistencia al tratamiento con inhibidores LSD1	Yan et al., 2022 <sup>(29)</sup>
<i>TP53</i> <i>RB1</i>	Relacionados a la transcripción mitocondrial (supresores de tumores)	Baja	Proliferación celular	Wang et al., 2022 <sup>(30)</sup>
<i>DLL3</i>	Regulación de la vía Notch	Alta	No especificado	Hu et al., 2021 <sup>(31)</sup>
<i>ASXL3</i>	Regulación de la transcripción	Alta	Aumento de la clonogenicidad	Shukla et al., 2017 <sup>(32)</sup>
<i>XPO1</i>	Transporte de proteínas dependiente de la señal de exportación nuclear	Alta	No especificado, aunque su inhibición sensibilizo a las células al tratamiento quimioterapéutico	Quintanal et al., 2022 <sup>(33,34)</sup>
<i>EPHA3</i>	Mediación de eventos del desarrollo embrionario, particularmente en el sistema nervioso	Baja	Resistencia al tratamiento quimioterapéutico	Peng et al., 2016 <sup>(35)</sup>
<i>PLCG1</i>	Desempeña un papel importante en la transducción intracelular de activadores de tirosina quinasa mediados por receptores	Alta	Proliferación celular	Kim et al., 2020 <sup>(36)</sup>

El análisis de la literatura reveló 37 genes diferencialmente expresados en SCLC, los cuales están involucrados en funciones biológicas críticas como la regulación del ciclo celular, señalización, transcripción y desarrollo embrionario y la expresión anormal de estos genes estuvo asociada con consecuencias clínicas graves, como mal pronóstico, progresión del cáncer y resistencia a fármacos, resaltando el potencial de estos genes como posibles objetivos terapéuticos.

## Discusión

Se ha constatado que el SCLC se caracteriza por una serie de irregularidades en la expresión génica con una importante implicación en la evolución y progresión de la enfermedad, destacando así la expresión génica como un factor clave en el desarrollo del fenotipo maligno, su agresividad y la resistencia a los tratamientos<sup>(37)</sup>. De hecho, en los últimos años la comprensión de la biología del SCLC ha llevado a la clasificación de los subtipos de SCLC basándose en su perfil de expresión génica, definido por la expresión diferencial de cuatro reguladores de transcripción: *ASCL1*, *NEUROD1*, *YAP1* y *POU2F3*<sup>(38)</sup>.

Según la literatura analizada en esta revisión, se observó que los genes asociados con la regulación y reparación del ciclo celular *MSH2*, *RAD21*, *KIF11*, *CCNB1*, *CCNB2*, *MAD2L1*, *CDK1* y *CDKN2C* mostraron una expresión elevada vinculada a un pronóstico desfavorable de supervivencia y a la progresión del cáncer, lo que los convierte en blancos importantes para terapias dirigidas, aunque los estudios sugieren una mayor validación experimental y resaltan que la vía de señalización de p53 en la cual se involucran estos genes merece una mayor investigación, con el objetivo de encontrar terapias novedosas y dirigidas<sup>(9,10)</sup>.

Además, varios factores de transcripción y genes relacionados con la señalización celular, incluyendo *PEA3*, *ETV4*, *ETV5*, *LCP2*, *CD47*, *SOX2*, *RUNX1T1*, *TEAD4* y *ASXL3*, también presentaron una alta expresión implicada en la progresión y recaída del cáncer, así como en la resistencia al tratamiento con inhibidores de la proteína LSD1 en el caso de *TEAD4*, lo que hizo que fueran catalogados por los autores como potenciales objetivos terapéuticos<sup>(11,19,20,21,28)</sup>.

Un aspecto crucial en el tratamiento del SCLC es la resistencia a la quimioterapia. Se encontró que genes como *SPHK1*, *LSD1*, *NRBF2*, *FZD8* y *EPHA3* desempeñan un papel significativo en este aspecto. Se observó que hay una baja expresión de *SPHK1* y *EPHA3* y una alta expresión de *LSD1*, *NRBF2* y *FZD8* ligada a la resistencia quimioterapéutica. Los estudios analizados sugieren que la modificación en la expresión de estos genes podría ser clave en la sensibilización de las células cancerosas a los tratamientos con quimioterapia y demostraron la utilidad del perfilado transcriptómico para identificar estados celulares transitorios y objetivos moleculares asociados con la resistencia a la quimioterapia<sup>(17,22,23,24,25,35)</sup>.

Por otro lado, genes que regulan la proliferación celular y la reparación de tejidos, como *ITGAV*, *ISL1*, *HMG2*, *STMN1*, *ACYP1*, *FGFR1* y *PLCG1* mostraron una alta expresión. Esta sobreexpresión estuvo relacionada con un mal pronóstico y un aumento en la proliferación celular<sup>(14,6,26,35)</sup>. Finalmente, genes supresores de tumores como *TP53*, *RB1*, *DLL3* y *XPO1* mostraron un papel fundamental en la oncogénesis del SCLC. La baja expresión de *TP53* y *RB1*, y la alta expresión de *DLL3* y *XPO1* resultó estar ligada al desarrollo y la progresión de esta enfermedad y los autores sugieren que la restauración de la expresión normal de estos genes es clave para el desarrollo de terapias efectivas en SCLC, además, la inhibición de la expresión de *XPO1* mostro una sensibilización de las células ante el tratamiento quimioterapéutico de segunda línea<sup>(30,31,33,34)</sup>.

Es importante tomar en cuenta que una limitación de este estudio es su naturaleza retrospectiva y la dependencia de la literatura publicada, lo que podría introducir un sesgo de publicación. Es esencial continuar con el desarrollo de estudios que analicen la expresión génica diferencial junto con el enriquecimiento funcional para proporcionar una visión más profunda de los mecanismos biológicos subyacentes involucrados en el SCLC y realizar estudios clínicos que permitan validar estas potenciales dianas terapéuticas.

## Conclusión

Los genes anormalmente expresados que fueron catalogados como posibles objetivos terapéuticos por los autores y recopilados en esta revisión, desempeñan roles esenciales en procesos biológicos como la regulación del ciclo celular, señalización, transcripción y desarrollo embrionario. La expresión anormal de estos genes implica consecuencias clínicas negativas, tales como mal pronóstico de vida, progresión del cáncer y resistencia a los medicamentos. Esto sugiere que la modulación de la expresión de estos genes podría ser una estrategia eficaz para el tratamiento de pacientes con SCLC.

Los hallazgos de esta investigación bibliográfica sugieren que la comprensión detallada de la expresión génica diferencial en SCLC abre caminos prometedores para el desarrollo de terapias dirigidas y la identificación de estos genes anormalmente expresados como potenciales dianas terapéuticas representa un enfoque prometedor en la lucha contra esta forma letal de cáncer de pulmón.

## Bibliografía

1. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin.* 2018; 68(6):394-424. Doi:10.3322/caac.21492
2. Bernabé-Caro R, Chen Y, Dowlati A, & Eason P. Current and Emerging Treatment Options for Patients With Relapsed Small-cell Lung Carcinoma: A Systematic Literature Review. *Clin lung cancer.* 2023; 24(3), 185-208. Doi: 10.1016/j.clcc.2023.01.012

- 3.** Stewart C, Gay C, Xi Y, Sivajothi S, Sivakamasundari V, Fujimoto J, et al. Single-cell analyses reveal increased intratumoral heterogeneity after the onset of therapy resistance in small-cell lung cancer. *Nature cancer*. (2020); 1, 423–436. Doi:10.1038/s43018-019-0020-z
- 4.** McGranahan N, Swanton C. Clonal heterogeneity and tumor evolution: past, present, and the future. *Cell*. 2017; 168(4):613–628. Doi:10.1016/j.cell.2017.01.018
- 5.** Shlyakhtina Y, Moran K, & Portal M. Genetic and Non-Genetic Mechanisms Underlying Cancer Evolution. *Cancers*. 2021; 13(6), 1380. Doi:10.3390/cancers13061380
- 6.** Luo H, Shan J, Zhang H, Song G, Li Q, & Xu C. Targeting the epigenetic processes to enhance antitumor immunity in small cell lung cancer. *Semin cancer biol*, (2022); 86(3): 960–970. Doi:10.1016/j.semcancer.2022.02.018
- 7.** Xue J, Liu Y, Wan L, Zhu Y. Comprehensive Analysis of Differential Gene Expression to Identify Common Gene Signatures in Multiple Cancers. *Med Sci Monit*. 2020; 26:e919953. Doi:10.12659/MSM.919953.
- 8.** Krzyszczyk P, Acevedo A, Davidoff E, Timmins L, Marrero-Berrios I, Patel M, White C, Lowe C, Sherba J, Hartmanshenn C, et al. The growing role of precision and personalized medicine for cancer treatment. *Technology*. 2019; 6:79–100. Doi:10.1142/S2339547818300020
- 9.** Mao Y, Xue P, Li L, Xu P, Cai Y, Chu X, Jiang P, & Zhu S. Bioinformatics analysis of mRNA and miRNA microarray to identify the key miRNA-gene pairs in small-cell lung cancer. *Mol med rep*. 2019; 20(3), 2199–2208. Doi:10.3892/mmr.2019.10441
- 10.** Ni Z, Wang X, Zhang T, Li L, & Li J. Comprehensive analysis of differential expression profiles reveals potential biomarkers associated with the cell cycle and regulated by p53 in human small cell lung cancer. *Exp ther med*. 2018; 15(4), 3273–3282. Doi:10.3892/etm.2018.5833
- 11.** Shia D, Choi W, Vijayaraj P, Vuong V, Sandlin J, Lu M, et al. Targeting PEA3 transcription factors to mitigate small cell lung cancer progression. *Oncogene*. 2023; 42(6), 434–448. Doi:10.1038/s41388-022-02558-6
- 12.** Deng F, Tao F, Xu Z, Zhou J, Gong X, Zhang R. Construction of Prognostic Risk Model for Small Cell Lung Cancer Based on Immune-Related Genes. *Comp math methods med*. 2022; 2022, 7116080. Doi:10.1155/2022/7116080
- 13.** Kaemmerer D, Reimann C, Specht E, Wirtz RM, Sayeg M, Baum RP, Schulz S, Lupp A. Differential expression and prognostic value of the chemokine receptor CXCR4 in bronchopulmonary neuroendocrine neoplasms. *Oncotarget*. 2015; 6(5), 3346–3358. Doi:10.18632/oncotarget.3242
- 14.** Tang Y, Li G, Li D, Tang D, Huang J, Feng H, et al. The clinical significance of integrin subunit alpha V in cancers: from small cell lung carcinoma to pan-cancer. *BMC pulm med*. 2022; 22(1), 300. Doi:10.1186/s12890-022-02095-8
- 15.** Li G, Chen G, Liu J, Tang D, Zheng J, Luo J, et al. Clinical significance of cyclin-dependent kinase inhibitor 2C expression in cancers: from small cell lung carcinoma to pan-cancers. *BMC pulm med*. 2022; 22(1), 246. Doi:10.1186/s12890-022-02036-5
- 16.** Kerkentzes K, Lagani V, Tsamardinos I, Vyberg M, Røe OD. Hidden treasures in “ancient” microarrays: gene-expression portrays biology and potential resistance pathways of major lung cancer subtypes and normal tissue. *Front oncol*. 2014; 4, 251. Doi:10.3389/fonc.2014.00251
- 17.** Yang L, Hu H, Deng Y, Bai Y. Zhongguo fei ai za zhi = Chin J lung cancer. 2014; 17(11), 769–777. Doi:10.3779/j.issn.1009-3419.2014.11.01
- 18.** Westerman B, Breuer R, Poutsma A, Chhatta A, Noorduyn L, Koolen M, et al. Basic helix-loop-helix transcription factor profiling of lung tumors shows aberrant expression of the proneural gene atonal homolog 1 (ATOH1, HATH1, MATH1) in neuroendocrine tumors. *Int J Biol Markers*. 2007; 22(2), 114–123. Doi:10.1177/172460080702200205

19. Lang C, Lantos A, Megyesfalvi Z, Egger F, Hoda M, Mosleh B, et al. Clinical and prognostic implications of CD47 and PD-L1 expression in surgically resected small-cell lung cancer. *ESMO open*. 2022; 7(6), 100631. Doi:10.1016/j.esmoop.2022.100631
20. Tenjin Y, Matsuura K, Kudoh S et al. Distinct transcriptional programs of SOX2 in different types of small cell lung cancers. *Lab Invest*. 2020; 100, 1575–1588. Doi:10.1038/s41374-020-00479-0
21. Cui F, Hao Z, Li J, Zhang Y, Li X, He J. SOX2 mediates cisplatin resistance in small-cell lung cancer with downregulated expression of hsa-miR-340-5p. *Mol genet genomic med*. 2020; 8(5), e1195. Doi:10.1002/mgg3.1195
22. Jotatsu T, Yagishita S, Tajima K, Takahashi F, Mogushi K, Hidayat M, et al. LSD1/KDM1 isoform LSD1+8a contributes to neural differentiation in small cell lung cancer. *Biochem biophys rep*. 2016; 9, 86–94. Doi:10.1016/j.bbrep.2016.11.015
23. Mohammad H, Smitheman K, Kamat C, Soong D, Federowicz K, Van Aller G, et al. A DNA Hypomethylation Signature Predicts Antitumor Activity of LSD1 Inhibitors in SCLC. *Cancer cell*. 2015; 28(1), 57–69. Doi:10.1016/j.ccell.2015.06.002
24. Nguyen E, Taniguchi H, Chan J, Zhan Y, Chen X, Qiu J, et al. Targeting Lysine-Specific Demethylase 1 Rescues Major Histocompatibility Complex Class I Antigen Presentation and Overcomes Programmed Death-Ligand 1 Blockade Resistance in SCLC. *J thorac oncol*. 2022; 17(8), 1014–1031. Doi:10.1016/j.jtho.2022.05.014
25. Shen W, Luo P, Sun Y, Zhang W, Zhou N, Zhan H, et al. NRBF2 regulates the chemoresistance of small cell lung cancer by interacting with the P62 protein in the autophagy process. *iScience*. 2022; 25(6), 104471. Doi:10.1016/j.isci.2022.104471
26. Schultheis A, Bos M, Schmitz K, Wilsberg L, Binot E, Wolf J, et al. Fibroblast growth factor receptor 1 (FGFR1) amplification is a potential therapeutic target in small-cell lung cancer. *Mod pathol*. 2014; 27(2), 214–221. Doi:10.1038/modpathol.2013.141
27. Zhang J, Zhang H, Zhang L, Li D, Qi M, Zhang L, et al. Single-Cell Transcriptome Identifies Drug-Resistance Signature and Immunosuppressive Microenvironment in Metastatic Small Cell Lung Cancer. *Adv gen*. 2022; 3(2), 2270021. Doi:10.1002/ggn2.202270021
28. He T, Wildey G, McColl K, Savadelis A, Spainhower K, McColl C, et al. Identification of RUNX1T1 as a potential epigenetic modifier in small-cell lung cancer. *Mol oncol*. 2021; 15(1), 195–209. Doi:10.1002/1878-0261.12829
29. Yan W, Chung C, Xie T, Ozeck M, Nichols T, Frey J, et al. Intrinsic and acquired drug resistance to LSD1 inhibitors in small cell lung cancer occurs through a TEAD4-driven transcriptional state. *Mol oncol*. 2022; 16(6), 1309–1328. Doi:10.1002/1878-0261.13124
30. Wang H, Wu S, Li Z, Zhang C, Shang X, Zhao C, et al. Molecular subtyping of small-cell lung cancer based on mutational signatures with different genomic features and therapeutic strategies. *Cancer sci*. 2023; 114(2), 665–679. Doi:10.1111/cas.15606
31. Hu C, Dong J, Liu L, Liu J, Sun X, Teng F, et al. ASCL1 and DLL3 expressions and their clinicopathological implications in surgically resected pure small cell lung cancer: A study of 247 cases from the National Cancer Center of China. *Thorac cancer*. 2022; 13(3), 338–345. Doi:10.1111/1759-7714.14249
32. Shukla V, Rao M, Zhang H, Beers J, Wangsa D, Buishand F, et al. ASXL3 is a novel pluripotency factor in human respiratory epithelial cells and a potential therapeutic target in small cell lung cancer. *Cancer res*. 2017; 77(22), 6267–6281. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-17-0570
33. Quintanal-Villalonga A, Taniguchi H, Hao Y, Chow A, Zhan Y, Chavan S, Uddin F, et al. Inhibition of XPO1 sensitizes small cell lung cancer to first- and second-line chemotherapy. *Cancer res*. 2022; 82(3), 472–483. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-21-2964
34. Quintanal-Villalonga A, Durani V, Sabet A, Redin E, Kawasaki K, Shafer M, et al. Exportin 1 inhibition prevents neuroendocrine transformation through SOX2 down-regulation in lung and prostate cancers. *Sci transl med*. 2023; 15(707), eadf7006. Doi:10.1126/scitranslmed.adf7006

- 35.** Peng J, Wang Q, Liu H, Ye M, Wu X, Guo L. EPHA3 regulates the multidrug resistance of small cell lung cancer via the PI3K/BMX/STAT3 signaling pathway. *Tumour biol.* 2016; 37(9), 11959–11971. Doi:10.1007/s13277-016-5048-4
- 36.** Kim K, Kim Y, Rivard C, Kim D, Park K. FGFR1 is critical for RBL2 loss-driven tumor development and requires PLCG1 activation for continued growth of small cell lung cancer. *Cancer res.* 2020; 80(22), 5051–5062. Doi:10.1158/0008-5472.CAN-20-1453
- 37.** Taniwaki M, Daigo Y, Ishikawa N, Takano A, Tsunoda T, Yasui W, et al. Gene expression profiles of small-cell lung cancers: molecular signatures of lung cancer. *Int. J. Oncol.* 2006; 29(3), 567–575. <https://doi.org/10.3892/ijo.29.3.567>
- 38.** Rudin C, Poirier J, Byers L, Dive C, Dowlati A, George J, et al. Molecular subtypes of small cell lung cancer: a synthesis of human and mouse model data. *Nature reviews. Cancer* 2019; 19(5), 289–297. Doi:10.1038/s41568-019-0133-9

---

© BY-NC-SA 4.0