

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

Ars Pharmaceutica

Vol. 65(4) · Octubre-diciembre 2024

Imagen: Basada en imágenes de un artículo *Nanobots: The future of drug delivery* generada por IA por Motu

E-ISSN 2340-9894

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

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

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

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

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

Contacto de la Redacción

Editorial Office Contact Info

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

Edita

Scientific Editor

Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada

Publica

Publisher

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

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

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

Equipo Editorial

Directores Honoríficos:

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

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

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

Director

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

Editora

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

Coordinadores de área

Atención Farmacéutica

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

Estudios clínicos

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

Farmacia Clínica

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

Fisiología y Fisiopatología experimental

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

Legislación y Gestión farmacéutica

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

Microbiología Clínica

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

Química Farmacéutica

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

Radiofarmacia

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

Salud

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

Tecnología Farmacéutica

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

Consejo Asesor

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Sumario Contents

Originales breves/ Short Articles

- 283-294 **AMBILY BALAKRISHNAN, KOTTAYATH G NEVIN, LIMNA MOL V P, SINI HARIHARAN**
 Marine Actinomycete *Streptomyces rubrogriseus* Derived Bioactives are Effective Against Clinical Strains of MRSA
Los bioactivos derivados del actinomiceto marino Streptomyces rubrogriseus son eficaces contra las cepas clínicas de SAMR
- 295-306 **BELEM ARIETH CHAN-CANCHE, ABRAHAM ARCOS-DÍAZ, KYRA ANGÉLICA ARGAEZ-OJEDA, DARWIN STALIN TORRES-ERAZO, CARMEN PATRICIA MARÍN-ALVARADO, GUSTAVO BONNABEL-BECERRA**
 Perfil de seguridad de Paxlovid® contra SARS-CoV2 en pacientes de un hospital en México
Safety profile of Paxlovid® against SARS-CoV2 in patients at a hospital in Mexico
- 307-319 **LILIANA MELIÁN-FLEITAS, ÁLVARO MOISÉS FRANCO-PÉREZ, JAVIER SANZ-VALERO, CARMINA WANDEN-BERGHE**
 La búsqueda de información y su asociación con la producción científica: Obesidad, dieta y salud laboral
The search for information and its association with scientific production: Obesity, diet and occupational health
- 320-337 **HAZEL SOLÍS-CERDAS, ALFONSO PEREIRA-CÉSPEDES**
 Efecto de la intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica, la carga viral y el conteo de linfocito-T CD4 en virus de inmunodeficiencia humana. Estudio observacional en hospital
The Effect of Pharmaceutical Intervention on Therapeutic Adherence, Viral Load, and CD4 T Lymphocyte Count in Human Immunodeficiency Virus: An Observational Study in a Hospital Setting
- 338-348 **VINÍCIUS VIEIRADA COSTA, CAMILA DE OLIVEIRA COSTA, CÁSSIA CRISTINA DE PAULA ALVES, EMÍLIA VITÓRIADA SILVA, MARGÔ GOMES DE OLIVEIRA KARNIKOWSKI, RINALDO EDUARDO MACHADO DE OLIVEIRA**
 Polypharmacy in the Elderly of an Educational Program in the Brazilian Capital: A Cross-Sectional Study
Polifarmacia en adultos mayores de un programa educativo en la capital de Brasil: un estudio transversal

- 349-362 ADELA ABELLÁN, MARÍA PILAR VALDERRAMA, ADELA BACA
Análisis bibliométrico de la revista *Ars Pharmaceutica*
Bibliometric analysis of the journal Ars Pharmaceutica
- 363-373 ELISA PAREJA-MARTÍNEZ, ELISABETH ESQUIVEL-PRADOS, FERNANDO MARTÍNEZ-
MARTÍNEZ, JOSE PEDRO GARCÍA-CORPAS
Conocimiento sobre el proceso de uso de medicamentos antihipertensivos y su
relación con la adherencia.
*Knowledge about the process of use of antihypertensive medications and its rela-
tionship with adherence.*

Notas clínicas / Clinical Notes

- 374-378 FÉLIX SÁNCHEZ BERNALDO, BEATRIZ BRAVO MANCHEÑO, ANA MARÍA ORTEGA
MORALES, MARIA BELÉN SEVILLA PÉREZ, MARIA AMELIA GÓMEZ LLORENTE
Vasculitis cutánea secundaria a tratamiento con levamisol en el síndrome ne-
frótico en pediatría
*Cutaneous vasculitis secondary to levamisole treatment in the nephrotic syn-
drome in paediatrics*

Artículos revisión / Review Articles

- 379-391 YOMIRA SALGADO MARTÍNEZ, ROSINA EUGENIA VILLANUEVA ARRIAGA, SALVADOR
GARCÍA LÓPEZ, NELLY MOLINA FRECHERO
Comparación de la estimulación por microvibración versus inhibidores de ca-
tepsina K a nivel molecular y celular: una revisión sistemática
*Comparison of microvibration stimulation versus cathepsin K inhibitors at molec-
ular and cellular level: a systematic review*
- 392-408 TADIKONDA RAMA RAO, ADITYA ANAND
Nanobots: El futuro de la entrega de medicamentos
Nanobots: The future of drug delivery
- 409-431 CARLOS OSTWALDO PAZMIÑO-CHILUIZA, MARÍA LUISA GONZÁLEZ-RODRÍGUEZ
Avances terapéuticos en el abordaje de las fisuras anales: explorando la sinergia
entre Farmacología y Nanotecnología
*Therapeutic advances in the management of anal fissures: exploring the synergy
between Pharmacology and Nanotechnology*

doi: 10.30827/ars.v65i4.31089

Artículos originales

Marine Actinomycete *Streptomyces rubrogriseus* Derived Bioactives are Effective Against Clinical Strains of MRSA

Los bioactivos derivados del actinomiceto marino *Streptomyces rubrogriseus* son eficaces contra las cepas clínicas de SAMR

Ambily Balakrishnan¹  0009-0003-4310-7326

Kottayath G Nevin^{1,2}  0000-0002-0844-9342

Limna Mol V P¹  0000-0001-8669-8734

Sini Hariharan³  0000-0002-7006-8209

¹Department of Marine Bioscience, Faculty of Ocean Science and Technology, Kerala University of Fisheries and Ocean Studies, Kochi, India.

²Centre for Bioactive Substances from Marine Organisms, Kerala University of Fisheries and Ocean Studies, Kochi, India.

³Department of Biochemistry, Government College Kariavattom, Thiruvananthapuram, Kerala, India.

Correspondence

Dr. Kottayath G Nevin
nevinkg@kufos.ac.in

Received: 18.06.2024

Accepted: 06.08.2024

Published: 20.09.2024

Funding

There are no research funding for this work.

Conflict of interests

No conflict of interest is reported in the submission of this manuscript.

Resumen

Introducción: Las comunidades microbianas naturales interactúan para desarrollar relaciones mutualistas creando un entorno competitivo que estimula la producción de metabolitos secundarios que pueden desarrollarse como un fármaco potencial contra bacterias resistentes a los medicamentos. La investigación actual profundiza en la posibilidad de cocultivar actinomicetos marinos para elevar la producción de nuevos compuestos bioactivos con actividad antimicrobiana mejorada contra *Staphylococcus aureus* resistente a la meticilina (SARM).

Método: Se aisló actinomiceto de sedimentos marinos, identificado como *Streptomyces rubrogriseus*, se cocultivó con *S. aureus*. Se extrajeron los compuestos bioactivos y se evaluó su actividad contra variantes de SARM. Los extractos que exhibieron actividad significativa se caracterizaron adicionalmente utilizando Cromatografía de gases/espectrometría de masas (GC-MS).

Resultados: El estudio demostró un aumento significativo en la producción de compuestos bioactivos en cocultivo en comparación con el monocultivo. Cuando se probaron contra cepas de SARM, las zonas de inhibición obtenidas a partir de extractos de cocultivo en acetato de etilo (40 mm) revelaron diferencias sustanciales en comparación con las de los monocultivos (CIM: 10 µg/mL). El análisis GC-MS identificó composiciones químicas únicas y posibles resultados sinérgicos en el cocultivo en lugar del monocultivo.

Conclusiones: Los hallazgos de este estudio son de suma importancia ya que ayudan en el descubrimiento de nuevos antibióticos eficaces contra SARM.

Palabras clave: *Staphylococcus aureus*; *Streptomyces rubrogriseus*, SARM; actinomicetos marinos; Compuestos bioactivos.

Abstract

Introduction: Natural microbial communities interact to develop mutualistic relationships creating a competitive environment stimulating secondary metabolite production which may be developed as a potential drug against drug-resistant bacteria. The current research delves into the possibility of co-culturing marine actinomycetes to elevate the production of novel bioactive compounds with enhanced antimicrobial activity against Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA).

Method: Actinomycete was isolated from marine sediments, identified as *Streptomyces rubrogriseus* was cocultured with *S. aureus*. The bioactive compounds were extracted and evaluated for activity against MRSA variants. The extracts exhibiting significant activity were further characterized using GC-MS.

Results: The study demonstrated a significant increase in the production of bioactive compounds in co-culture compared to the monoculture. When tested against MRSA strains, inhibition zones obtained from ethyl acetate extracts of co-culture (40mm) revealed substantial differences when compared with that of monocultures (MIC: 10 µg/mL). GC-MS analysis identified unique chemical compositions and potential synergistic outcomes in the coculture rather than monoculture.

Conclusions: The findings from this study are of paramount importance as they aid in the discovery of novel antibiotics effective against MRSA.

Keywords: *Staphylococcus aureus*; *Streptomyces rubrogriseus*, MRSA; Marine Actinomycetes; Bioactive compounds.

Highlights

It is quite hard to develop medications to combat antibacterial resistance. One possible source of a wide range of different compounds with antibiotic action is marine actinomycetes. This manuscript describes the isolation, characterization and the bioactive components from marine actinomycetes, *S. rubrogriseus* acting against MRSA. Additionally, the experiment demonstrated that co-culturing *S. rubrogriseus* and *S. aureus* resulted in a notable increase in the production of bioactive compounds.

Introduction

Marine actinomycetes, filamentous, Gram-positive bacteria found in diverse oceanic environments are known for their ability to produce a wide variety of bioactive secondary metabolites *viz.* antibiotics, antifungals, and anticancer compounds⁽¹⁻⁴⁾. Recent genome sequencing initiatives have shown that actinomycetes contain a significantly higher number of secondary metabolite-biosynthetic gene clusters

(SM-BGCs) than was previously thought⁽⁵⁾. However, a large part of the SM-BGCs in actinomycetes were reported to remain cryptic under traditional culture conditions⁽⁶⁾. Thus, innovative strategies are required to activate the intrinsic biosynthetic capabilities of these actinomycetes.

To date, numerous culture-based as well as genetic engineering-based strategies, targeted genetic manipulation techniques like promoter engineering and CRISPR-mediated gene editing and non-targeted methods like ribosome engineering and activation/ inactivation of regulatory genes have made it possible to activate cryptic SM-BGCs effectively^(7,8). But compared to the aforementioned techniques increasing the production of secondary metabolites by co-culturing microorganisms has the benefit of simplicity as it does not require prior knowledge of smBGCs or tools for genetic engineering. Coculture replicates ecological pressures, such as nutrient deprivation during interspecies competition, and led to the identification of several perfect combinations of producer and inducer that effectively promote the synthesis of novel bioactive compounds.

Co-culturing actinomycetes with other bacteria is a promising approach that is projected to produce a competitive environment that may boost the production of novel compounds⁽⁹⁾. It also enables various microorganisms to work synergistically, utilizing their distinct metabolic pathways and abilities. The synergy between these two microbes offers a unique chance to discover bioactive compounds with potent antibacterial activity that have not yet been discovered. Therefore, our study is mainly focused on an integrative exploration of co-culturing marine actinomycetes and *S. aureus* with a primary objective of enhancing the production of novel bioactive compounds and assessing their antibacterial efficacy against MRSA strains. The background of this study is rooted in the alarmingly high prevalence of MRSA infections and the declining effectiveness of traditional antibiotics. MRSA, a beta-lactam-resistant variant of *S. aureus*, has become a powerful foe in both healthcare and community settings⁽¹⁰⁾. In addition, the discovery of key compounds with strong bioactivity against MRSA strains could pave the way for creating innovative therapeutic agents and antibiotic substitutes to address the challenges posed by MRSA infections.

Methods

Collection of sediments and pretreatment

Marine sediments were collected from 5 locations along the coastal line of Kochi, Kerala. The exploration area was located between latitudes 9° 58' 0" N and longitudes 76° 14' 0" E. The sediments were collected from 5 to 15 cm below the soil surface using a Van Veen grab and were transferred to the lab in sterilized polythene bags and kept refrigerated at 4 °C for further analysis. Pre-treatment of the sediments was done by adding 10 g of the wet-weight sediment to a 250 mL Erlenmeyer flask containing 90 mL of 0.9 % sterile saline and kept for 30 minutes at 55 °C in an orbital shaker at 170 rpm.

Isolation of actinomycetes from sediment samples

From the treated soil samples, a volume of 1 mL was transferred aseptically and added to a test tube containing 9 mL of sterile physiological saline, mixed thoroughly, and further tenfold dilutions up to 10⁻⁶ were prepared. Aliquots of 1 mL from the last three dilutions were taken and spread evenly with a sterile L-rod over the three-isolation media supplemented with amphotericin (20 µg/mL) and cycloheximide (50 mg/l) as antifungal agents. The isolation media used were actinomycete isolation agar (HiMedia), Starch Casein Agar (HiMedia) and Kuster's agar (Composition: glycerol: 10 g, casein: 0.3 g, KNO₃: 2g, K₂HPO₄: 2g, NaCl: 2g, FeSO₄·7H₂O: 0.01g, MgSO₄·7H₂O: 0.05g, CaCO₃: 0.02g, agar: 16 g and filtered seawater: 1000 mL and pH: 7.0 ± 2.0). Three replicates were used for each dilution. The plates were incubated aerobically at 30 °C for up to 4 weeks while being periodically inspected. Colonies were identified by their physical and cultural characteristics, and the isolated actinomycetes strains were purified using the repeated streak plate method. The pure colonies were stored in the agar slants of the corresponding isolation medium.

Identification of potent Isolated Strain

The potential isolate (MS3) was examined for morphological characteristics such as aerial hyphae, the colour of aerial and substrate mycelia, colony morphology, and other microscopic characteristics.

Test microorganisms and culture conditions

Four clinical isolates of methicillin-resistant *S. aureus* (MRSA) and MRSA ATCC 33591 Strain collected from a nearby hospital were cultured on nutrient agar and incubated at 37 °C for 24 h. The nutrient broth was used to prepare the bacterial suspensions, which were then cultured for 3–5 hours at 37 °C on a rotary shaker (150 rpm). The dilution of bacterial suspensions adjusted to the turbidity of 0.5 McFarland standard (1.5×10^8 CFU/mL) with sterile normal saline solution (NSS).

Fermentation and extraction of the bioactive compounds

Based on the primary antimicrobial activity screening by cross streak method, an isolate MS3 with promising antibacterial activity was chosen for solid-state fermentation and extraction, and the antimicrobial activity of the extracts was subsequently evaluated.

Mono and co-cultivation of samples

Solid-state fermentation of actinomycete strain MS3 was performed by inoculating 5 mL of ISP2 medium with a single pure colony and incubating for 5 days at 30 °C. Then, the ISP2 production medium (500 mL) was prepared with 50 % seawater, aseptically seeded with 1 mL of the above inoculum, and incubated on a rotary shaker at 120 rpm for 14 days at 30 °C. For the co-cultivation, the ISP2 production medium (500 mL) with actinomycetes was prepared similarly and incubated for 3 days at 30 °C. Following that the preparation of bacterial suspension was done by inoculating, the *S. aureus* ATCC 25923 strains in 5 mL seed medium (Nutrient broth) for 24 h. The cultures were incubated at 37 °C on a rotary shaker. After 24 hrs, the sample was diluted until 10^{-3} using 0.9 % NaCl, and the medium containing actinomycetes (500 mL ISP2 medium) was inoculated with 1 mL pathogenic bacteria at 10^{-1} dilution and incubated for 14 days at 30 °C on a rotary shaker at 120 rpm.

Extraction of secondary metabolites

Following incubation, each culture was aseptically filtered using the Whatman N°1 filter paper. The broth was then centrifuged at 12000 rpm for 10 min and the supernatant was extracted with an equal volume of ethyl acetate twice (1:1, v/v) using a separating funnel. The extracts of mono and coculture were then concentrated using a rotary evaporator at 40 °C. Following that, the dried extracts were weighed and dissolved in ethyl acetate and maintained as a stock solution (10 mg/mL) for further analysis.

Antimicrobial assays

The antibacterial activity of the extracts was evaluated from the 7th to the 14th day. The extract was added onto agar plates inoculated with MRSA, and the zones of inhibition were measured to determine the antimicrobial activity by the Kirby-Bauer disc diffusion method. Ethyl acetate was used as a negative control in all the assays.

Minimum inhibitory concentration (MIC) of the ethyl acetate extract of coculture

MIC of the ethyl acetate extract of the coculture, which showed the strongest antimicrobial activity was determined using the CLSI method with slight modifications. Briefly, 100 µl of MRSA culture adjusted to 0.5 McFarland units (1.5×10^8 CFU/mL) was aseptically transferred into a 96-well microtiter plate, in which each well contained 100 µl of Mueller Hinton broth and equal volumes of two-fold serially diluted ethyl acetate extract of coculture with concentrations ranging from 5 to 1280 µg/mL. The inoculated plate was incubated at 37°C for 24 h. A control well was maintained which contained only sterile MHB and a positive control was prepared with MRSA culture in the same media without the extract. The assay was done twice with three replicates in each trial. The MIC was defined as the lowest concentration of the extract that produced no visible colour change after the incubation period.

Molecular Identification

The isolate with the most promising antibacterial activity was identified by the 16S rDNA sequence analysis and phylogenetic study. A single colony picked out from the plate was used to extract DNA us-

ing the conventional phenol-chloroform technique⁽¹¹⁾. The DNA was pelleted, repeatedly washed with 70 % ethanol, and then dried for 20–30 min at room temperature. The DNA was then dissolved in TE buffer (~30 µl) and the quality of the DNA was confirmed. DNA coding for 16S rDNA regions was amplified in a 20 µl reaction volume containing 1 µl DNA (10–50 ng), 1 µl each of forward and reverse primers (10 picomoles µl⁻¹) (27f: 5'-AGAGTTTGATC(AC)TGGCTCAG-3'; 1492r: 5'-GGTACCTTGTTACGACTT-3') and 10 µl Emerald Amp GT PCR master mix (Takara). The cycling conditions used for amplification were as follows: initial denaturation at 95°C for 2 min, followed by cycle denaturation at 95°C for 40 s, annealing at 55°C for 40 s, extension at 72 °C for 1.5 min for a total of 30 cycles and a final extension for 10 min at 72 °C. The Amplicons were analysed and confirmed by running 5µl PCR product on 1 % agarose gel (impregnated with ethidium bromide) at 120 V; for ~45min in 1X TAE Buffer. The PCR products were further treated with ExoSAP-IT PCR Product Clean-up Reagent and were then employed as a template for sequencing PCR performed with ABI PRISM Big Dye terminator ready reaction mix (Life Technologies, USA) using a high throughput DNA sequencer (Applied Biosystems ABI 3730 x l DNA). The sequences were quality-checked and trimmed using the software Sequencher V4.10.1 (Gene Codes Corporation, Ann Arbor, MI USA). Trimmed Sequences were searched in NCBI using the BLASTn tool and the identity of the sample was confirmed based on percentage similarity and query coverage of the nearest neighbors.

FTIR analysis

Following the secondary metabolite extraction, the ethyl acetate extracts of mono and coculture were subjected to Fourier transform and infrared (FT-IR) spectrum analysis using an FT-IR instrument (PerkinElmer, USA). The FT-IR spectrum of the active compound between the range 600–4000 cm⁻¹ was scanned and then the spectrum was plotted as intensity versus wave number.

GC–MS analysis of the extract

Gas chromatography and mass spectrometry (GC-MS) were performed (Thermo Fischer Scientific, Austria) to analyze the composition of ethyl acetate extracts of monoculture and co-culture. The dimensions of the HP-5MS column were 30.0 m × 0.25 m × 0.10 µm, and high-purity helium was used as the carrier gas with a flow rate of 1 mL per minute. The MS was run in the electron ionization mode at 70eV and the source temperature was kept at 200°C. Through comparison with the NIST 11 and WILEY 9 library, the constituents in the extracts were determined.

Results

Isolation of actinomycetes from sediment samples

A total of 28 morphologically distinct actinobacterial isolates were isolated from 5 different sediment samples, and preliminary screening revealed that only 6 of the isolates possessed antimicrobial activity. Among these, isolate MS3 demonstrated broad-spectrum antibacterial as well as antifungal activity and was selected for further investigation. Among the selected isolation media, most actinobacterial isolates were grown in actinomycete isolation agar (82 %), which was followed by starch casein agar (18 %).

Morphological and biochemical characterization reveals that the genus *Streptomyces*

The macroscopic appearance of isolate MS3 showed white powdery colonies in Actinomycetes isolation agar and prominent red colour pigmentation on the bottom of the colony (Fig. 1). On Gram staining the organism appeared to be Gram-positive and cocci in nature. In the carbon source utilization test, the isolate MS3 formed abundant mycelium on the media with arabinose, cellulose, glucose, fructose, mannitol, and maltose and grew poorly in the presence of inositol and sucrose as the sole carbon source. Also, the organism tested positive for urease, melanin production, and citrate utilization and negative for starch hydrolysis. The morphology of the MS3 isolate indicated that it was closely related to the genus *Streptomyces*. The morphological (colony characters and Gram's nature) and biochemical characteristics of the isolate as observed have been summarized in Table 1.

Table 1. Morphological and Biochemical characteristics of MS3 strain

Characteristics		Carbon source Utilization test	
Gram's stain	+	Arabinose	+
Aerial mycelium	White	Cellulose	+
Substrate mycelium	Red	Glucose	+
Spore chain morphology	Spiral	Fructose	+
Multicellular complex forming ability	Yes	Inositol	-
Catalase	-	Mannitol	++
Citrate utilisation	+	Maltose	+
Indole	-	Sucrose	-
Melanin	+		
Pectinase	+		
Starch hydrolysis	-		
Urease	+		

Experiments were conducted three times

Molecular and phylogenetic analysis identified the actinobacteria as *Streptomyces rubro-gresius*

Using the BLASTn tool, the 16srRNA sequence of the isolate was aligned with previously published 16S rDNA gene sequences in the NCBI GenBank database. The isolate MS3 was shown to be closely related to *Streptomyces rubrogriseus* with 99.86 % similarity, as revealed by a phylogenetic tree constructed using the neighbor-joining method in the MEGA6 software (Fig. 1C). The position of *S. rubrogriseus* among its phylogenetic neighbors is highlighted in the phylogenetic tree constructed. The 16S rRNA gene sequence data of isolate MS3 was submitted to the NCBI GenBank under the accession number OR884067 as *S. rubrogriseus*.

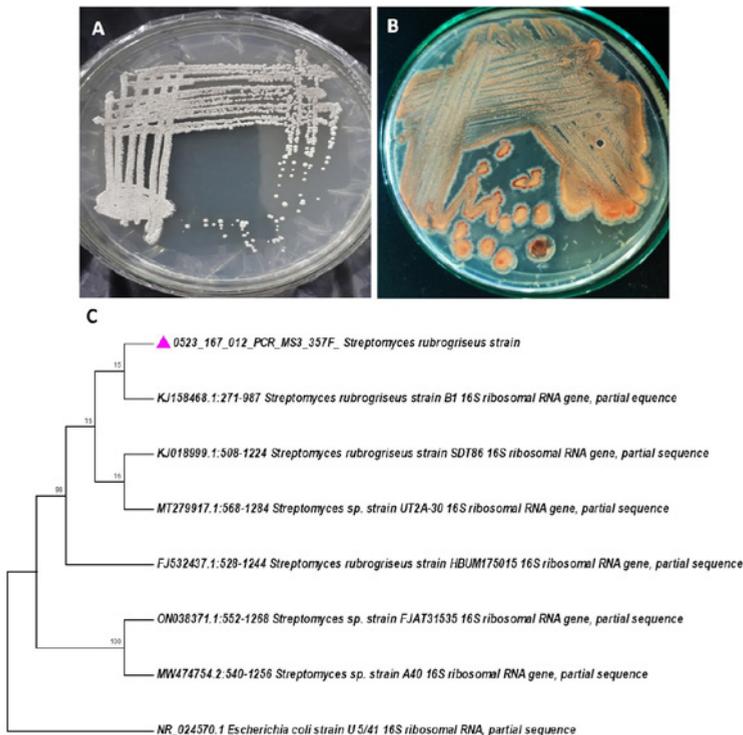


Figure 1. Morphological features and the phylogenetic tree of *S. rubrogriseus* strain using 16S rRNA analysis. A: Aerial mycelium of MS3 B: Substrate mycelium of MS3 C: Phylogenetic tree of *S. rubrogriseus*

Mono and co-cultivation of samples

The mixed fermentation was carried out for 14 days to understand the impact of the co-cultivation method on the production of secondary metabolites. The turbidity, viscosity, and colour of the medium varied over this period as a result of the interactions between the organisms. The viscosity and turbidity of the medium have increased and the colour has turned to dark red due to the production of pigments from the grown actinomycetes. The presence of actinobacteria and pathogenic bacteria was monitored and confirmed using a microscope from day 1 to day 14 and the presence of the bacteria was more difficult to detect over time in the morphological examination of the co-culture. From morphology analysis of monoculture of MS3 strain the medium remained non-turbid but the colour developed over the period as actinomycetes growth increased.

Evidence of strong antimicrobial activity

Based on the diameter of the zone of clearance when tested against 5 MRSA isolates (one ATCC reference strain and four clinical isolates), both monoculture and co-culture isolates showed inhibitory activity corresponding to a range from 31 mm to > 40mm (Fig. 2A and B) and were found to be in the susceptible range for vancomycin. The monoculture extract showed diameters of 36mm, 33mm, 33mm, 38mm, and 31mm with mean, median, and mode values of 34.2 mm, 33mm, and 33mm. Meanwhile, the coculture extract showed activity of >40mm for all the isolates. There was a substantial difference in the potential of the extracts of co-culture (5.8 %) (Fig. 2C). Additionally, the MIC indicated that the coculture extract possessed strong antimicrobial activity and the MIC of ethyl acetate extract of the coculture was found to be 10 µg/mL against MRSA strains. Besides, our study demonstrated that both mono and coculture showed maximum antimicrobial activity on the 14th day.

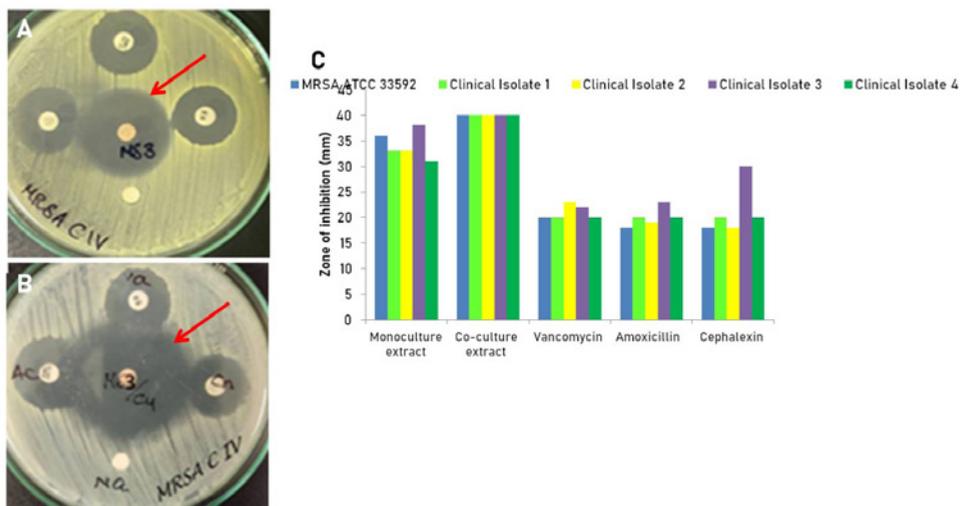


Figure 2. Antibacterial activity of the monoculture and co-culture extract using disc diffusion method against different MRSA strains. A: Effect of monoculture extract on the clinical isolate 4, B: Effect of co-culture extract on the clinical isolate 4. C: Graph showing the zone of inhibition of mono and coculture extract on MRSA ATCC 33592 strain, clinical isolate 1, clinical isolate 2, clinical isolate 3, and clinical isolate 4. The red arrow shows the extracts. Experiments were carried out three times.

FTIR analysis shows stronger absorbance for coculture extracts than from monoculture

The presence of strong absorbance peaks at 3408.92 cm^{-1} in monoculture extract and at 3374.30 cm^{-1} in coculture extracts in a Fourier-transform infrared (FTIR) spectrum is typically linked to the stretching vibration of the O-H bond. This particular peak is frequently seen in the region where the stretching

vibrations of hydrogen-bonded hydroxyl groups occur. These hydroxyl groups can be found in a variety of compounds, such as alcohols, phenols, and carboxylic acids. Alcohols often exhibit strong broad peaks in the 3200-3600 cm^{-1} range because of the O-H stretching vibration. Similarly, phenols also show strong broad peaks in this range due to the presence of hydroxyl groups. Carboxylic acids also exhibit an O-H stretching vibration peak in this region as they contain the carboxyl group (-COOH). Similarly, the absorbance peaks at 2975.80 and 2925.23 cm^{-1} in monoculture and coculture extract respectively are associated with the stretching vibration of the C-H bonds. This peak denotes the presence of alkane or alkene functional groups in the extracts. These peaks may also be produced by aromatic molecules containing C-H bonds. The distinct peaks present in the 600-1700 cm^{-1} regions are not taken into consideration as it is present in the ethyl acetate, the solvent. It is evident from the FTIR data that, despite the functional groups remaining the same, their concentration is higher in coculture than in monoculture (Fig. 3A, 3B).

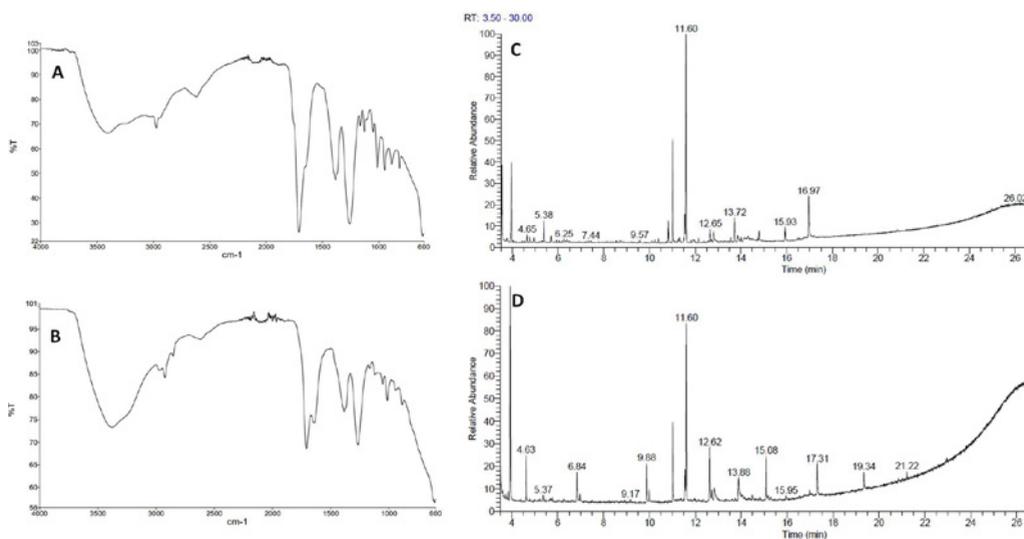


Figure 3. FTIR and GC MS analysis of mono culture and coculture extract from *S. rubrogriseus*. A: FTIR analysis of the monoculture extract. B: FTIR analysis of co-culture extract. C: GC MS TIC of of the monoculture extract. D: GC MS TIC of of the co-culture extract

GC-MS analysis shows additional compounds in coculture extract

The ethyl acetate extracts of both monoculture and co-culture were subjected to GC-MS analysis and the profiles of the fractions showed the presence of various chemical components with varying retention times and abundance (Fig. 3C, 3D). Table 2 lists the chemical components of monoculture extracts and the additional compounds present only in the coculture extracts, along with their retention time (RT), molecular weight, and molecular formula. Based on RT and peak area, the chemicals from the GC-MS study were determined. The presence of major compounds like saturated and unsaturated fatty acids, fatty acid esters, alkanes, and alkenes was confirmed in both extracts. Based on GC-MS analysis, it is evident that a higher number of compounds are present in the coculture extracts than in the monoculture of actinomycete. Ethyl acetate extracts of the co-culture of *S. rubrogriseus* and *S. aureus* showed the presence of a few additional compounds that were not present in the monoculture extracts. Also, the study confirmed the presence of a few antimicrobial compounds present only in the coculture extracts. *viz.* E-15-Heptadecenal and 10-Heneicosene (c,t). Also, GC-MS analysis unveiled the presence of

compounds with antibacterial activity which were present in both the extracts, 2,4-Di-tert-butylphenol and α -D-Galactopyranoside, methyl.

Table 2. GC-MS analysis of the ethyl acetate extracts of monoculture of *S. rubrogriseus* and the additional compounds secreted when *S rubrogriseus* and *S. aureus* was co-cultured

Sl. N°	RT (min)	Compound Name	Molecular Formula	Molecular Weight (g/mol)
1.	4.65	α -D-Galactopyranoside, methyl	C ₇ H ₁₄ O ₆	194.18
2.	5.38	2,5-Hexanedione, 3,4-dihydroxy-3,4-dimethyl-1,6-Dideoxy-3,4-di-c-methylhexo-2,5-diulose	C ₈ H ₁₄ O	174.19
3.	10.82	8,8,9-Trimethyl-deca-3,5-diene-2,7-dione	C ₁₃ H ₂₀ O ₂	208.30
4.	11.02	2,6-Di-tert-butyl-4-hydroxy-4-methylcyclohexa-2,5-dien-1-one	C ₁₅ H ₂₄ O ₂	236.36
5.	11.54	2,4-Di-tert-butylphenol	C ₁₄ H ₂₂ O	206.32
6.	11.60	Phenol, 4,6-di(1,1-dimethylethyl)-2-methyl-	C ₁₅ H ₂₄ O	220.35
7.	12.65	1-Cyclohexene-1-methanol, α ,2,6,6-tetramethyl	C ₁₁ H ₂₀ O	168.28
8.	13.72	1-(2-[3-(2-Acetyloxiran-2-yl)-1,1-dimethylpropyl]cycloprop-2-enyl) ethanone	C ₁₄ H ₂₀ O ₃	236.31
9.	13.72	4-Isopropylphenol	C ₁₂ H ₂₀ OSi	208.37
10.	13.72	2-Pentanone, 4-cyclohexylidene-3,3-diethyl-	C ₁₅ H ₂₆ O	222.37
11.	15.93	1,2-Benzenedicarboxylic acid, butyl 2-methylpropyl ester	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34
12.	16.97	Dibutyl phthalate	C ₁₆ H ₂₂ O ₄	278.34
Additional compounds				
1.	9.88	1-Tetradecene	C ₁₄ H ₂₈	196.37
2.	9.99	Tetradecane	C ₁₄ H ₃₀	198.38
3.	15.09	E-15-Heptadecenal	C ₁₇ H ₃₂ O	252.43
4.	17.31	10-Heneicosene (c,t)	C ₂₁ H ₄₂	294.55
5.	19.35	Nonacos-1-ene	C ₂₉ H ₅₂	400.72
6.	21.21	Tetracosan-10-yl acetate	C ₂₆ H ₅₂ O ₂	396.70

RT-Retention time

Discussion

Natural microbial communities, where numerous species continuously interact to develop mutualistic, symbiotic, or competitive relationships so that they share nutrients or growth factors, signal-mediated interactions, or ecological pressure which creates a competitive environment stimulating secondary metabolite production.

The present study significantly contributes to the elucidation of how co-culturing microorganisms synergistically enhance the synthesis of bioactive compounds. Lately, co-culturing microbes has been the subject of numerous studies, as it is a potent technique for boosting the production of already existing ones. Co-culturing of two actinomycetes species, *Streptomyces tanashiensis* and *Streptomyces griseus* induced the accumulation of new bioactive compounds. It was found that Desferrioxamine E, a siderophore produced by *Streptomyces griseus*, enhanced the growth and antibiotic production of *Streptomyces tanashiensis*^[12]. Similarly, when streptomyces species were co-cultured with mycolic acid-containing bacteria (MACB), several cryptic SMBGCs were activated and increased the production of compounds. Numerous antibacterial compounds like alchivemycin, prodiginine, and streptoaminals have also been found to be synthesized by co-culturing of various *Streptomyces* and MACB^[13-15]. Similarly, when *Streptomyces coelicolor* was co-cultured with the bacteria *Myxococcus xanthus*, it was

reported to overproduce actinorhodin, a powerful antibiotic⁽¹⁶⁾. Similarly, the secondary metabolism of *Streptomyces lividans* was upregulated by their interaction with the fungus *Verticillium dahlia* thereby increasing the synthesis of the antibiotic compound undecylprodigiosin⁽¹⁷⁾.

In another research, it was found that horizontal gene transfer between bacteria and actinomycetes has the potential to trigger the production of new secondary metabolites. Two antibiotics, designated rhodostreptomycin A (1) and B (2) were reported to be synthesized in competitive co-culture of *Streptomyces padanus* and *Rhodococcus fascians*⁽¹⁸⁾. Similarly, in co-culturing, cell-to-cell contact is not always necessary for the production of novel antibiotics as evident in the compounds produced by *Micromonospora sp.*, one of the microbial strains, that were partitioned by membrane filters, which were sufficient to activate the production of the novel antibiotic keyicin⁽¹⁹⁾.

Following the above studies, we observed that the co-cultivation of marine actinomycete, *S. rubrogriseus*, and *S. aureus* does promote the synthesis of potent bioactive compounds as opposed to being cultivated independently. The actinomycetes appear to mount a chemical defense in response to the interactions, which increases the synthesis of bioactive compounds. This is demonstrated by the significant difference in inhibitory zones (>40 mm) between co-culture extracts and monoculture extracts (On average 33mm). This discovery not only confirms the advantageous outcomes of co-culturing but also provides fresh insight into the potential of microbial interactions to improve biotechnological uses.

Additionally, our study effectively used GC-MS to characterize bioactive compounds, in both co-culture and mono-culture extracts offering promising prospects for further investigation into molecules with therapeutic relevance. The findings revealed unique chemical compositions and potential synergistic outcomes in the co-culture method. It is evident from our results that the presence of certain antimicrobial compounds was seen only in the co-culture extracts and could be the prime factor contributing to the enhanced antibacterial activity against MRSA strains. We have found that co-culturing has produced a few additional compounds including E-15-Heptadecenal and 10-Heneicosene (c,t). Previously E-15-Heptadecenal, isolated from the green algae *Halimeda discoidea* has proven its potency in antibacterial activity which was attributed mainly because of its potential to impede the synthesis of amino acids by bacterial cells. The compound has also demonstrated promising anti-inflammatory potential^(20,21). Besides, previous studies reported that the bioactive compound Heneicosene exhibited excellent antibacterial and antifungal activity⁽²²⁾. Even though a spectrum of active compounds with diverse activities was revealed by GC-MS analysis, approximately 12 compounds were common in both co-cultivation and monoculture extracts of actinomycetes. α -D-Galactopyranoside, methyl, and Galactopyranoside-based esters have many biological activities including α -galactosidase inhibition, antidiabetic, antioxidant, antihyperlipidemic, and weak antibacterial activities⁽²³⁾.

In *Streptomyces* species KCA1, the active metabolite that possessed antimicrobial activity was reported as 2,4-Di-tert-butylpheno[⁽²⁴⁾, which in turn was identified as a neuroprotective and an antioxidant agent⁽²⁵⁾. Generally, natural production of Phthalic acid esters from microorganisms and plants showed broad-spectrum antimicrobial activity against both Gram-positive and Gram-negative bacteria. Similar outcomes have been seen in other studies. Roy et al. reported on the bioactive compound dibutyl phthalate, which is synthesized by *S. rubrogriseus* 321.2⁽²⁶⁾.

While the study yields encouraging results for the production of bioactive compounds by co-culturing marine actinomycetes, *S. rubrogriseus* with *S. aureus*, there are certain limitations. Even though, the study found that co-cultures produced more bioactive compounds and had higher antibacterial activity than monoculture extract, the specific mechanism underlying this synergistic effect has not been thoroughly investigated. Understanding these pathways will help to optimize co-culture protocol for optimum bioactive compound synthesis. Furthermore, the characterisation of the bioactive compounds was limited to analytical techniques like GC-MS. To fully understand the chemical structure of the most potent compound/s and the possible therapeutic applications of these molecules, further studies involving more comprehensive analysis like NMR spectroscopy would be necessary.

Conclusions

Our study offers convincing evidence that co-culturing marine actinomycetes *S. rubrogriseus* with *S. aureus* increases the synthesis of bioactive compounds, potentially acting as a vital substitute for traditional antibiotics in the fight against MRSA strains. Future research directions have to focus on the comprehensive pharmacological investigations ought to assess the safety and effectiveness of the isolated compounds, bringing us one step closer to possible clinical trials and contributing to the resolution of the long-standing challenge of antibiotic resistance.

Data sharing statement. All data generated or analyzed during the present study are included in this published article. The 16srRNA sequence of the identified actinomycete is deposited in the GenBank with an accession number, OR884067. Further details are available for noncommercial purposes from the corresponding author on reasonable request.

References

1. Jagannathan S V, Manemann E M, Rowe S E, Callender, M. C., Soto, W. Marine actinomycetes, new sources of biotechnological products. *Marine Drugs*. 2021; 19(7): 365. doi: 10.3390/md19070365.
2. Mast Y, Stegmann E. Actinomycetes: The antibiotics producers. *Antibiotics*. 2019; 8(3): 105. doi: 10.3390/antibiotics8030105.
3. Keikha, N, Mousavi S A, Bonjar G S, Fouladi B, Izadi A R. In vitro antifungal activities of Actinomyces species isolated from soil samples against Trichophyton mentagrophytes. *Cur Med Mycol*. 2015; 1(3): 33-38. doi: 10.18869/acadpub.cmm.1.3.33.
4. Ngamcharungchit C, Chaimusik N, Panbangred W, Euanorasetr J, Intra B. Bioactive metabolites from terrestrial and marine actinomycetes. *Molecules*, 2023; 28(15): 5915. doi: 10.3390/molecules28155915.
5. Lee N, Kim W, Hwang S, Lee Y, Cho S, Palsson B, Cho B.K. Thirty complete Streptomyces genome sequences for mining novel secondary metabolite biosynthetic gene clusters. *Sci Data*. 2020; 7(1): 55. doi: 10.1038/s41597-020-0395-9.
6. Kim J H, Lee N, Hwang S, Kim W, Lee Y, Cho S, Cho B K. Discovery of novel secondary metabolites encoded in actinomycete genomes through coculture. *J Ind Micro Biotech*. 2021; 48(3-4):kuaa001. doi: 10.1093/jimb/kuaa001.
7. Nguyen CT, Dhakal D, Pham V T T, Nguyen H T, Sohng J K. Recent advances in strategies for activation and discovery/characterization of cryptic biosynthetic gene clusters in Streptomyces. *Microorganism*. 2020; 8(4): 616. doi: 10.3390/microorganisms8040616.
8. Liu Z, Zhao Y, Huang C, Luo Y. Recent advances in silent gene cluster activation in Streptomyces. *Front Bioeng Biotech*. 2021; 9: 632230. doi: 10.3389/fbioe.2021.632230.
9. Hoshino S, Onak, H. Abe I. Activation of silent biosynthetic pathways and discovery of novel secondary metabolites in actinomycetes by co-culture with mycolic acid-containing bacteria. *J Indus Microbiol Biotech*. 2019; 46(3-4): 363-374. doi: 10.1007/s10295-018-2100-y.
10. Alghamdi B A, Al-Johani I, Al-Shamrani J M, Alshamrani H M, Al-Otaibi B G., Almazmomi, K, Yusof NY. Antimicrobial resistance in methicillin-resistant Staphylococcus aureus. *Saudi J Biol Sci*. 2023; 30(4): 103604. doi: 10.1016/j.sjbs.2023.103604.
11. Sanbrook J, Fritsch E F, Maniatis T. Molecular cloning: a laboratory manual. Cold Spring Harbor, NY, Cold Spring Harbor Laboratory, 1989; 11: 31.
12. Yamanaka K, Oikawa H, Ogawa H O, Hosono K, Shinmachi F, Takano H, Ueda K. Desferrioxamine E produced by Streptomyces griseus stimulates growth and development of Streptomyces tanashiensis. *Microbiology*, 2005; 151(9): 2899-2905. doi: 10.1099/mic.0.28139-0.

13. Onaka H, Mori Y, Igarashi Y, Furumai T. Mycolic acid-containing bacteria induce natural-product biosynthesis in *Streptomyces* species. *Appl Environ Microbiol.* 2011; 77(2): 400-406. doi: 10.1128/AEM.01337-10.
14. Traxler M F, Watrous JD, Alexandrov T, Dorrestein PC, Kolter R. Interspecies interactions stimulate diversification of the *Streptomyces coelicolor* secreted metabolome. *MBio,* 2013; 4(4): 1010-1128. doi: 10.1128/mBio.00459-13.
15. Sugiyama R, Nishimura S, Ozaki T, Asamizu S, Onaka H, Kakeya H. Discovery and total synthesis of streptoaminals: antimicrobial [5, 5]-spirohemiaminals from the combined-culture of *Streptomyces nigrescens* and *Tsukamurella pulmonis*. *Angewandte Chemie.* 2016; 128(35): 10434-10438.
16. Pérez J, Muñoz-Dorado J, Braña A F, Shinkets L J, Sevillano L, Santamaría R I. *Myxococcus xanthus* induces actinorhodin overproduction and aerial mycelium formation by *Streptomyces coelicolor*. *Microbial Biotech.* 2011; 4(2): 175-183. doi: 10.1111/j.1751-7915.2010.00208.x.
17. Meschke H, Walter S, Schrepf H. Characterization and localization of prodiginines from *Streptomyces lividans* suppressing *Verticillium dahliae* in the absence or presence of *Arabidopsis thaliana*. *Environ Microbiol.* 2012; 14(4): 940-952. doi: 10.1111/j.1462-2920.2011.02665.x.
18. Kurosawa K, Ghiviriga I, Sambandan T G, Lessard P A, Barbara J E, Rha C, Sinskey A J. Rhodostreptomycins, antibiotics biosynthesized following horizontal gene transfer from *Streptomyces padanus* to *Rhodococcus fascians*. *J Am Chem Soc.* 2008; 130(4): 1126-1127. doi: 10.1021/ja077821p.
19. Adnani N, Chevrette M G, Adibhatla S N, Zhang F, Yu Q, Braun D R, Bugni T S. Coculture of marine invertebrate-associated bacteria and interdisciplinary technologies enable biosynthesis and discovery of a new antibiotic, keyicin. *ACS Chem Biol.* 2017; 12(12): 3093-3102. doi: 10.1021/acscchembio.7b00688.
20. Supardy N A, Ibrahim D, Sulaiman S F, Zakaria N A. Inhibition of *Klebsiella pneumoniae* ATCC 13883 cells by hexane extract of *Halimeda discoidea* (Decaisne) and the identification of its potential bioactive compounds. *J Microbiol Biotech.* 2012; 22(6): 872-881. doi: 10.4014/jmb.1111.11053.
21. Pradhan S, Dubey R C. GC-MS analysis and molecular docking of bioactive compounds of *Camellia sinensis* and *Camellia assamica*. *Arch Microbiol.* 2021; 203(5): 2501-2510. doi: 10.1007/s00203-021-02209-6.
22. Vanitha V, Vijayakumar S, Nilavukkarasi M, Punitha VN, Vidhya E, Praseetha PK. Heneicosane—A novel microbicidal bioactive alkane identified from *Plumbago zeylanica* L. *Indus Crops Prod.* 2020; 154: 112748.
23. Matin P, Hane U, Alam M S, Jeong JE, Matin M M, Rahman M R, Kim B. Novel galactopyranoside esters: Synthesis, mechanism, in vitro antimicrobial evaluation and molecular docking studies. *Molecules* 2022; 27(13): 4125. doi: 10.3390/molecules27134125.
24. Seenivasa A, Manikkam R, Kaari M, Sahu AK, Said M, Dastager S G 2, 4-Di-tert-butylphenol (2, 4-DTBP) purified from *Streptomyces* sp. KCA1 from *Phyllanthus niruri*: Isolation, characterization, antibacterial and anticancer properties. *J King Saud Uni Sci.* 2022; 34(5): 102088.
25. Choi D Y, Choi H. Natural products from marine organisms with neuroprotective activity in the experimental models of Alzheimer's disease, Parkinson's disease and ischemic brain stroke: Their molecular targets and action mechanisms. *Arch Pharm Res.* 2015; 38: 139-170. doi: 10.1007/s12272-014-0503-5.
26. Roy R N, Laskar S, Sen S K. Dibutyl phthalate, the bioactive compound produced by *Streptomyces albidoflavus* 321.2. *Microbiol Res.* 2006; 161(2): 121-126. doi: 10.1016/j.micres.2005.06.007.

doi: 10.30827/ars.v65i4.30863

Artículos originales

Perfil de seguridad de Paxlovid® contra SARS-CoV2 en pacientes de un hospital en México

Safety profile of Paxlovid® against SARS-CoV2 in patients at a hospital in Mexico

Belem Arieth Chan-Canche¹  0009-0005-7607-1563

Abraham Arcos-Díaz²  0000-0001-6094-620X

Kyra Angélica Argaez-Ojeda¹  0009-0006-8800-2159

Darwin Stalin Torres-Erazo³  0000-0001-9049-9199

Carmen Patricia Marín-Alvarado²  0000-0001-7541-0934

Gustavo Bonnabel-Becerra⁴  0009-0004-1080-1327

¹Departamento de Medicina Interna, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

²Centro Institucional de Farmacovigilancia, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

³Unidad de Enfermedades Infecciosas y Vigilancia Epidemiológica, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

⁴Subdirección de Atención Ambulatoria, Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán, Mérida, México.

Correspondencia

Belem Arieth Chan Canche
belemariethchan@gmail.com

Recibido: 15.05.2024

Aceptado: 07.07.2024

Publicado: 20.09.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

No procede.

Resumen

Introducción: Debido al incremento de contagios de la variante Ómicron de la Enfermedad por Coronavirus 2019, la autoridad sanitaria mexicana autorizó el antiviral oral Paxlovid® para el tratamiento ambulatorio de pacientes con infección leve a moderada. Contando con un perfil de seguridad limitado, el objetivo fue describir las reacciones adversas y otros problemas de seguridad relacionados con el uso, tratados en un hospital de tercer nivel en México y compararlas con las reportadas en otros países.

Método: Serie clínica semilongitudinal prospectiva realizado en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán entre 17 octubre 2022 y 10 julio de 2023. Se le dio seguimiento por llamada telefónica a los pacientes tratados con Paxlovid®, siendo cuestionados sobre las reacciones adversas presentadas durante el tratamiento.

Resultados: Se incluyeron 65 pacientes. La edad promedio fue 46,8±15,3 años. El 89,2 % (n=58) presentó una o más reacciones adversas y 13,8 % (n=9) suspendió el tratamiento debido a las mismas. Se identificaron un total de 132 reacciones adversas, 2±1 por paciente, siendo las más frecuentes de tipo leve (78 %) como sabor amargo, náuseas y cansancio. Se identificaron otras reacciones adversas no reportadas en el prospecto de Paxlovid®.

Conclusiones: Paxlovid® tiene un perfil de seguridad aceptable y equiparable con otros estudios, siendo consistente con la experiencia clínica previa y respaldando la seguridad del uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir como opción terapéutica contra la Enfermedad por Coronavirus 2019.

Palabras clave: Nirmatrelvir; Ritonavir; COVID-19; Agentes Antivirales; Pacientes ambulatorios.

Abstract

Introduction: Due to the increase in infections of the Omicron variant of Coronavirus Disease 2019, the Mexican health authority authorized the oral antiviral Paxlovid® for the outpatient treatment of patients with mild to moderate infection. Having a limited safety profile, the objective was to describe the adverse reactions and other safety problems related to the use, treated in a tertiary hospital in Mexico and compare them with those reported in other countries.

Method: Semilongitudinal and prospective clinical series developed out at the Regional High Specialty Hospital of the Yucatan Peninsula between October 17, 2022, and July 10, 2023. Patients treated with Paxlovid® were interviewed by telephone calls and were asked about any adverse reactions presented.

Results: A total of 65 patients were included. The average age was 46,8±15,3 years. 89,2 % (n=58) presented one or more adverse reactions and 13,8 % (n=9) discontinued treatment due to them. In general, 132 adverse reactions were identified, 2±1 per patient, the most frequent being mild (78 %) such as bitter taste, nausea and fatigue. Other adverse reactions not reported in the Paxlovid® package insert was identified.

Conclusions: Paxlovid® has an acceptable safety profile comparable to that of other studies, this being consistent with previous clinical experience and supporting the safety of the use of nirmatrelvir y ritonavir combination drug as a therapeutic option against Coronavirus Disease 2019.

Keywords: Nirmatrelvir; Ritonavir; COVID-19; Antiviral Agents; Outpatients.

Puntos clave

La combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) es un medicamento de carácter experimental aprobado en 2022 en México para el tratamiento ambulatorio de infección por SARS-COV-2, del cual se realizaron reportes en diferentes países sobre las reacciones adversas más frecuentes (disgeusia, cefalea, náuseas y cansancio), presentadas durante el tratamiento.

Añade información acerca de la seguridad en el uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir haciendo una comparación entre las reacciones adversas encontradas y las reportadas en el prospecto del medicamento, y en estudios similares realizados en otros países.

Busca servir al personal de salud como material de referencia para tomar precauciones al momento de administrar Paxlovid®, tanto para advertir las reacciones adversas que pudiera presentar el paciente, vigilarlas, y revisar previamente las interacciones que pudiera tener con otros medicamentos.

Introducción

Debido al repunte de contagios del Síndrome Respiratorio Agudo Severo por Coronavirus 2 (SARS-CoV-2), de la variante Ómicron, durante el periodo de 2021 al 2023, la FDA (Food and Drug Admi-

nistration) autorizó para uso emergente dos antivirales orales, el molnupiravir y la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) para el tratamiento ambulatorio de pacientes con infección por SARS-CoV-2 leve o moderada. Ambos medicamentos deben administrarse dentro de los primeros cinco días posteriores a la manifestación de síntomas de la infección, sin embargo, la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) demostró mayor reducción del riesgo de hospitalizaciones y muerte⁽¹⁾.

El nirmatrelvir es un inhibidor de la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 y, el ritonavir es un inhibidor de la proteasa del virus de inmunodeficiencia humana tipo 1 y del citocromo P450 (en concreto el CYP3A4). Al inhibir la Mpro, el SARS-CoV-2 se vuelve incapaz de replicarse, sin embargo, el ritonavir, a pesar de que no tiene ninguna acción en contra del virus, ayuda a incrementar los niveles séricos de nirmatrelvir⁽¹⁾ y durante décadas ha sido utilizado como un potenciador para los inhibidores de la proteasa⁽²⁾. El nirmatrelvir ha demostrado actividad en contra de las variantes Alfa, Beta, Gamma, Delta y Lambda del SARS-CoV-2, sin embargo, hasta el momento únicamente existen estudios con baja evidencia de su actividad contra la variante Ómicron^(1,3). La dosis recomendada de nirmatrelvir-ritonavir es de 300 mg/ 100 mg cada doce horas por cinco días, y no requiere ajustarse a una tasa de filtrado glomerular (TFG) levemente disminuida, pero si en TFG menor a 60 ml/minuto; de igual manera no requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática clase Child Pugh A y B, pero no está recomendado en pacientes con clase Child Pugh C. El nirmatrelvir es eliminado por vía renal junto con el ritonavir⁽¹⁾.

En enero de 2022 el gobierno de México autorizó, mediante un consenso de expertos, el uso de combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) como estrategia nueva de tratamiento contra la Enfermedad por Coronavirus 2019 (COVID-19)⁽⁴⁾, sin embargo, puesto que existía escasez de información postautorización de este nuevo antiviral, fue tomado como un fármaco de carácter experimental, razón por la cual, se decidió dar seguimiento a todos los pacientes tratados con Paxlovid® en el Hospital Regional de Alta Especialidad de la Península de Yucatán (HRAEPY) al ser este el centro de referencia COVID-19 a nivel Secretaría de Salud de toda la península de Yucatán, esto con el objetivo de describir las reacciones adversas (RA) y otros problemas de seguridad relacionados con el uso (PSRU) de combinación de nirmatrelvir y ritonavir, advirtiendo y vigilando las RA que pudiera presentar el paciente al momento de administrar el medicamento y comparándolas con las reportadas en otros países.

Métodos

Serie clínica semilongitudinal prospectiva que se llevó a cabo en el Centro Institucional de Farmacovigilancia (CIFV) del HRAEPY entre el 17 octubre 2022 y el 10 julio 2023. Se incluyeron en el estudio pacientes con prueba positiva a antígenos COVID-19, con inicio de síntomas en los primeros cinco días y que se presentaron para recibir tratamiento completo con la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®). La valoración clínica y la prescripción del antiviral fue realizada por un médico especialista, previo a la dispensación y seguimiento telefónico por los autores del presente artículo.

Se realizó el cálculo de tamaño de muestra para 95% confianza, considerando 78 pacientes en intención de tratar, para una respuesta del 50% de reacciones adversas y un margen de error máximo de 5% $n=N[Z\alpha/2(P*Q)]/e^2*[(N-1) +Z\alpha/2(P*Q)]$, teniendo como resultado 65 pacientes. Se consideró un muestreo simple con selección de participantes en orden de aparición, con reemplazo de los pacientes que no proporcionaron su consentimiento para el estudio hasta alcanzar 65, se eliminaron y reemplazaron aquellos que no pudieron ser contactados para ser entrevistados y quienes no concluyeron el tratamiento.

La dosis de tratamiento fue de 300 mg nirmatrelvir más 100 mg ritonavir, cada doce horas, por cinco días, conforme a la política de uso emergente autorizado en México⁽⁴⁾. La recolección de los datos demográficos como edad, sexo, esquema de vacunación contra la COVID-19 y factores de riesgo (≥ 60 años, Diabetes Mellitus tipo 2, hipertensión arterial sistémica, inmunosupresión, infección por Virus de Inmunodeficiencia Humana, sobrepeso, obesidad, Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, enfermedad renal crónica, tabaquismo y carcinoma), fueron tomadas del formato de la historia clínica, diseñado al respecto de acuerdo con las variables definidas (Anexo 1), y llenados por el médico especialista durante la valoración clínica; en el caso de las RA y otros PSRU presentados durante el tratamiento,

fueron obtenidos mediante llamadas telefónicas los días 2 y 5 después del iniciado el tratamiento, esta actividad fue realizada por el personal capacitado del CIFV.

Durante la entrevista telefónica, a todos los pacientes se les realizó un cuestionario de preguntas abiertas y centradas sobre la presencia o ausencia de sintomatología asociado con el consumo de combinación de nirmatrelvir y ritonavir. Todas las RA y PSRU fueron capturados en una base de datos electrónica y clasificados de acuerdo con el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA). Por otro lado, las RA fueron clasificados por gravedad de acuerdo con la Organización Mundial de la Salud (OMS)⁽⁵⁾. Posteriormente, los datos fueron transferidos al software Statistical Package for Social Sciences 27 (SPSS) para su análisis.

Se obtuvo la estadística descriptiva mediante la estimación de medidas de tendencia central y dispersión de las variables numéricas y frecuencias con porcentajes para las variables nominales. Para obtener las diferencias entre la prevalencia de efectos adversos entre grupos, se empleó prueba de chi-cuadrada para contrastar las variables nominales incluyendo los grupos de sexo, factores de riesgo y grupos de edad categorizados para las RA más frecuentes. En todos los casos las pruebas de hipótesis se plantearon como test de dos colas para variables independientes de dos grupos de una misma muestra con varianzas semejantes, con valor de significancia $p < 0.05$. Todos los casos de RA fueron notificados a las autoridades sanitarias mexicanas a través de la plataforma Ambiente para la Administración y Manejo de Atenciones en Salud (AAMATES), conforme a la política mexicana de uso de combinación de nirmatrelvir y ritonavir: NOM-220-SSA1-2016.

Para esta investigación se mantuvo estricto apego a las directrices éticas internacionales expresadas en la declaración de Helsinki y los principios de no maleficencia, pues en caso de presentarse una reacción adversa grave, se contempló seguir el protocolo de seguridad; de beneficencia pues la evidencia disponible al momento sugería la eficacia del medicamento; justicia, pues el medicamento y el seguimiento se proporcionaron en estricto orden cronológico sin sesgos por condición; y, finalmente, de autonomía, dado que se llevó a cabo de manera clara y transparente el proceso de consentimiento informado, el protocolo fue aprobado bajo el número 2022-017 por los comités institucionales.

Resultados

En total fueron incluidos 65 pacientes, con una edad promedio fue de $46,8 \pm 15,3$ años, edad mínima de 18 años y máxima de 85 años. El 89,2 % (58/65) de los pacientes presentaron una o más RA, así mismo, el 13,8 % (9/65) suspendieron el tratamiento debido a las RA. En la Tabla 1 se presentan los datos sociodemográficos de los pacientes.

Tabla 1. Características sociodemográficas de los pacientes encuestados y tratados con la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®).

Variable n= 65	Porcentaje
Sexo	
Femenino	60,0
Masculino	40,0
Grupo etario	
18 a 49 años	67,7
50 años o más	32,3
Factor de riesgo	
Si	58,5
No	30,8
Sin dato	10,8
Esquema de vacunación	
Si	90,8
No	1,5
Sin dato	7,7

Durante el tiempo de tratamiento fueron reportados un total 132, con un promedio de 2 ± 1 RA por paciente, [Min. 1, Max. 6]. Utilizando el término más bajo y cercano posible a la forma en que las RA fueron notificados por los pacientes, el sabor amargo, náuseas y cansancio fueron las más frecuentes, sin embargo, éste último y otros como reflujo gástrico, ardor de estómago, colitis, dolor de espalda, no se reportan en el prospecto de (Paxlovid®), ver Tabla 2. En cuanto a la gravedad de las RA, en su mayoría fueron leves y transitorias como se muestra en la figura 1.

Tabla 2. Frecuencia de las RA reportadas por los pacientes, agrupados por órganos y sistemas afectados.

Órgano/sistema y RA	n	Porcentaje
Trastornos del sistema nervioso		
Sabor amargo	47	72,3
Dolor de cabeza	3	4,6
Sabor metálico	2	3,1
Sabor extraño	2	3,1
Dolor de cabeza agravado	2	3,1
Aturdimiento	1	1,5
Pérdida de olfato	1	1,5
Pérdida del gusto	1	1,5
Mareo	1	1,5
Alteración del gusto	1	1,5
Entumecimiento facial	1	1,5
Trastornos gastrointestinales		
Náuseas	13	20,0
Diarrea	5	7,2
Vómitos	4	6,2
Reflujo gástrico	3	4,6
Ardor de estómago	3	4,6
Colitis	2	3,1
Cólico abdominal	1	1,5
Dolor de estómago	1	1,5
Molestia en el estómago	1	1,5
Gastroenteritis	1	1,5
Entumecimiento de los labios	1	1,5
Distensión abdominal	1	1,5
Gastritis	1	1,5
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Cansancio	12	18,5
Sed	1	1,5

Órgano/sistema y RA	n	Porcentaje
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Empeoramiento de la tos	2	3,1
Garganta seca	1	1,5
Molestia en la garganta	1	1,5
Congestión nasal	1	1,5
Exploraciones complementarias		
Aumento de la presión arterial	4	6,2
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	3	4,6
Calambres	1	4,6
Trastornos cardíacos		
Molestias cardíacas	1	1,5
Taquicardia	1	1,5
Trastornos psiquiátricos		
Dificultad para conciliar el sueño	1	1,5
Alteración del sueño	1	1,5
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción cutánea	1	1,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Deshidratación	1	1,5
Trastornos renales y urinarios		
Aumento de la frecuencia de la micción	1	1,5

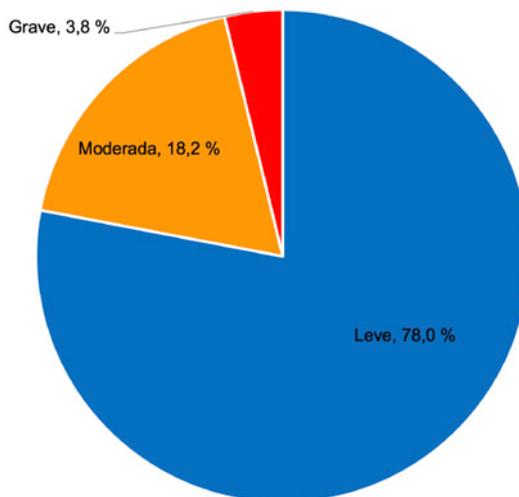


Figura 1. Clasificación de las RA de acuerdo con su gravedad.

Se observó que el dolor de cabeza es más frecuente en hombres que en mujeres, pero sin diferencia significativa ($p=0,071$). Las posibles asociaciones de las RA más reportadas en función del sexo, grupo etario y factores de riesgo se muestran en la **Tabla 3**.

Tabla 3. Prevalencia de las principales RA reportadas en función del sexo, grupo etario y factores de riesgo de los pacientes que tomaron Paxlovid®.

Reacciones Adversas	Sexo		P	Grupo etario		P	Factor de riesgo (uno o más)		P
	Masculino %	Femenino %		18 a 49 años %	50 años o más %		Si %	No %	
Sabor amargo	69,2	74,4	0,584	79,5	57,1	0,092	69,8	77,8	0,459
Náuseas	23,1	17,9	0,642	25,0	9,5	0,253	18,6	16,7	0,286
Cansancio	26,9	12,8	0,272	15,9	23,8	0,602	20,9	16,7	0,443
Diarrea	15,4	2,6	0,124	6,8	9,5	0,736	11,6	0,0	0,262
Vómitos	7,7	5,1	0,659	6,8	4,8	0,739	7,0	5,6	0,564
Aumento de la presión arterial	3,8	7,7	0,574	6,8	4,8	0,739	7,0	5,6	0,564
Dolor de cabeza	11,5	0,0	0,071	4,5	4,8	0,785	7,0	0,0	0,384
Reflujo gástrico	0,0	7,7	0,242	2,3	9,5	0,344	4,7	5,6	0,574
Dolor de espalda	7,7	2,6	0,457	4,5	4,8	0,785	4,7	5,6	0,574
Ardor de estómago	0,0	7,7	0,242	6,8	0,0	0,362	4,7	5,6	0,574

Durante el seguimiento de los pacientes, se han reportado varios PSRU de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®). Tres pacientes mayores de 50 años expresaron la percepción de “falta de eficacia” argumentando que el medicamento no estaba siendo efectivo para ellos. Además, se identificó un caso de error de medicación debido a una interacción entre Paxlovid® y Tacrolimus, que resultó en síntomas significativos de posible intoxicación por Tacrolimus en el paciente afectado. Por último, un paciente decidió automedicarse con un antihipertensivo desconocido debido a la elevación de las cifras tensionales asociada con el consumo de Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), resultando en mareos después de tomar ambos medicamentos, lo que llevó a la suspensión de ambos tratamientos.

Discusión

Con el avance de la lucha contra la COVID-19 el pasado 25 mayo 2023 la FDA aprobó el primer tratamiento antiviral oral Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®)⁽¹⁾. En muchos países, incluido México, la autorización sigue siendo para uso emergente⁽⁴⁾.

Paxlovid® está dirigido a pacientes con alto riesgo de complicaciones por COVID-19, pero su utilidad puede incluir a pacientes con y sin vacunas e incluso, puede ser útil en las reinfecciones por las nuevas variantes del coronavirus⁽⁶⁾, en las que se ha demostrado, a través de varios estudios, que la vacuna no protege ante las nuevas variantes del SARS-CoV-2^(7,8), lo que concuerda con nuestros resultados ya que el 90,8 % de nuestros pacientes tenían esquema de vacunación completo contra COVID-19 previamente.

Como sucede con todo medicamento, posterior a la administración existe el riesgo de presentar RA y la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) no es la excepción. El perfil de seguridad de Paxlovid® se basa en las RA identificados en los estudios clínicos y las notificaciones espontáneas realizadas por los profesionales de la salud y aún más importante, por los pacientes⁽⁹⁾.

De acuerdo con los resultados del estudio “Evaluación de la Inhibición de la Proteasa para el COVID-19 en pacientes de Alto Riesgo” (EPIC-HR) publicado en abril de 2022 donde se comparó la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) contra placebo, las RA fueron similares en ambos grupos 22,6 % vs 23,9 %, sin embargo, la disgeusia (5,6 %), diarrea (3,1 %), hipertensión (1%) y mialgia (1%) fueron más frecuentes en el grupo Paxlovid®, contrario al incremento de dímero D (1,9 %) y la elevación de alanina aminotransferasa (2,4 %) en el grupo placebo^(1,7,10).

Es de llamar la atención en el resultado obtenido en el presente estudio comparado con la FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) en donde se considera la disgeusia como la principal RA asociado al uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) hasta en un 17,5 %, comparado con otros fármacos para tratamiento del SARS-CoV-2, ritonavir sólo, u otros inhibidores de la proteasa⁽⁸⁾. Que contrasta con nuestros resultados con el 78,5 % de disgeusia referida por los pacientes como *sabor amargo, sabor metálico y sabor extraño*, pudiendo atribuirse por la metodología de las RA obtenidas en nuestro estudio.

En un metaanálisis realizado a principios del 2022 en donde se incluyeron ocho estudios, se determinó que el porcentaje de RA tanto en los pacientes que recibieron tratamiento como en el grupo placebo no hubo diferencia significativa, y, por lo tanto, el fármaco no provocaba la aparición de RA, pero tampoco los disminuía⁽¹¹⁾. Las principales RA asociados al uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) fueron las náuseas, diarrea, cefalea, rinorrea y mialgias, en su mayoría fueron de intensidad leve; contrario al uso de vacunas donde se observa un incremento considerable de RA como diarrea, artralgia, dolor y enrojecimiento del sitio de aplicación, y otras reacciones de gravedad como reacciones alérgicas, trombosis venosa profunda y embolismo pulmonar⁽¹¹⁾.

Para junio del 2023 se publicó un nuevo metaanálisis en donde ya se incluían 42 estudios, en el cual se evidenciaron como RA la diarrea, náuseas, cefalea, mareo y elevación de las transaminasas⁽¹²⁾.

Entre las ventajas del tratamiento con antivirales orales como la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) está la capacidad de producción a gran escala, que no requieren refrigeración, no requieren administrarse en el hospital y son mucho más económicas que las vacunas disponibles hasta ahora⁽¹¹⁾.

Un estudio multicéntrico aleatorio realizado en abril del 2023, publicado en Lancet, en el cual se incluyeron 290 pacientes con COVID-19 grave en 5 hospitales de Shanghái, China, a los cuales se administró en un grupo Paxlovid®, y en otro grupo, tratamiento estándar, se encontró que las RA en ambos grupos fueron similares, sin embargo, en dicho estudio no se especifican cuáles fueron estas RA, aunque llama la atención que del total de los pacientes que presentaron algún RA en el grupo de combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), el 3,8 % suspendió parcial o completamente el tratamiento, mientras que en el grupo con tratamiento estándar solo lo hizo el 0,8 %⁽¹³⁾. En este estudio el 13,8 % de los pacientes suspendieron el tratamiento debido a las RA.

Hasta la fecha estas RA han sido coherentes de acuerdo con diferentes trabajos publicados^(1,7,8), así como los observados en este trabajo; sin embargo, en cuanto a la frecuencia de aparición de estas, encontramos considerablemente proporciones elevadas de disgeusia, náuseas, astenia y adinamia, referida como *cansancio*. De entre las diez RA más frecuentemente reportadas por los pacientes, hubo una elevada prevalencia de cefalea reportada en el sexo masculino en comparación con el sexo femenino, y que, a pesar de no haber una diferencia significativa entre estos grupos ($p=0,071$), llama la atención el hecho de que cero pacientes del sexo femenino reportaron cefalea como RA durante el seguimiento, esta prevalencia elevada no concuerda con las estadísticas de RA reportadas, en las que la cefalea tiene una baja prevalencia⁽¹⁴⁾.

De igual manera, se observó que la prevalencia de disgeusia en los pacientes menores de 50 años fue mayor que en los pacientes mayores de 50 años, nuevamente sin diferencia significativa ($p=0,092$), pero podríamos atribuir esta disminución de la prevalencia a la pérdida progresiva de papilas gustativas que ocurre con la edad; han surgido varias teorías sobre las posibles causas de las alteraciones en la percepción del sabor presentes durante el consumo de combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), como alteraciones en la afinidad del receptor y en la transducción de señal inducidas por el medicamento, así como la excreción del metabolito del fármaco a través de la saliva, sin embar-

go, aún no se ha esclarecido la causa exacta de esta disgeusia^(15,16). Es importante resaltar que se ha evidenciado en diversos metaanálisis una disminución significativa de las tasas de hospitalización en pacientes con COVID-19 que fueron tratados con combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®), en comparación con su grupo control⁽¹⁷⁾.

El presente estudio no está exento de limitaciones, como la mayoría de los estudios con diseños observacionales que incluyen fármacos, en primer lugar, están las derivadas de la ausencia de un comparador y la falta de una asignación aleatoria del medicamento, pues ello es inherente a los diseños experimentales. Los estudios observacionales de seguridad deben tomarse con cautela e interpretarse con transparencia. En segundo lugar, la imposibilidad de poder atribuir únicamente al fármaco las reacciones adversas reportadas por los pacientes, pues en ausencia de un ensayo clínico controlado, así como en coexistencia de patologías concomitantes, los pacientes podrían referir signos y síntomas producto de la combinación de factores a los cuales se agrega el efecto del medicamento.

Conclusión

Con base en los resultados obtenidos en este estudio, se concluye que la combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Paxlovid®) tiene un perfil de seguridad aceptable y equiparable con el de estudios previos, ya que las RA reportadas por los pacientes en su mayoría fueron leves en su intensidad y desaparecieron al finalizar el tratamiento, lo cual sugiere una buena tolerabilidad del medicamento en la muestra estudiada. Este hallazgo es consistente con la experiencia clínica previa y respalda la seguridad del uso de la combinación de nirmatrelvir y ritonavir como opción terapéutica para los pacientes afectados por COVID-19, siempre bajo supervisión médica adecuada para gestionar cualquier efecto adverso potencial.

Bibliografía

1. Saravolatz LD, Depcinski S, Sharma M. Molnupiravir and Nirmatrelvir-Ritonavir: Oral COVID Antiviral Drugs. *Clin Infect Dis*. 2022;76(1). DOI: 10.1093/cid/ciac180.
2. Marzolini C, Kuritzkes DR, Marra F, Boyle A, Gibbons S, Flexner C, et al. Recommendations for the management of drug-drug interactions between the COVID-19 antiviral nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid®) and comedications. *Clin Pharmacol Ther*. 2022; 112(6). DOI:10.1002/cpt.2646.
3. Reis S, Maria-Inti Metzendorf, Kuehn R, Popp M, Ildikó Gágyor, Kranke P, et al. Nirmatrelvir combined with ritonavir for preventing and treating COVID-19. *Cochrane Libr*. 2023;2023(11). DOI: 10.1002/14651858.CD015395.pub2.
4. Lineamiento operativo en el uso de emergencia de Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (Nirmatrelvir / ritonavir) en grupos de riesgo para COVID-19, en México [Internet]. Gob.mx. [citado el 18 de septiembre de 2023]. Disponible en: https://coronavirus.gob.mx/wp-content/uploads/2023/01/Lineamientos-act_Pax_160123_vf.pdf
5. Paho.org. [citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: https://www3.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&view=download&alias=33513-buenas-pra-cticas-farmacovigilancia-ame-ricas-2010-513&category_slug=documentos-8499&Itemid=270&lang=es
6. Reina J, Iglesias C. Nirmatrelvir más ritonavir (Paxlovid) una potente combinación inhibidora de la proteasa 3CLpro del SARS-CoV-2 [Nirmatrelvir plus ritonavir (Paxlovid) a potent SARS-CoV-2 3CLpro protease inhibitor combination]. *Rev Esp Quimioter*. 2022;35(3):236-240. DOI: 10.37201/req/002.2022.
7. Blair HA. Nirmatrelvir plus ritonavir in COVID-19: a profile of its use. *Drugs Ther Perspect*. 2022;39(2):41-7. DOI: 10.1007/s40267-022-00971-1.
8. Cvancara DJ, Baertsch HC, Lehmann AE, Humphreys IM, Nyssa Fox Farrell, Marshall TB, et al. Post-marketing Reporting of Paxlovid-Related Dysgeusia: A Real-World Pharmacovigilance Study. *JAMA Otolaryngol Head Neck Surg*. 2023; 169(1): 55-61. DOI: 10.1002/ohn.278.

9. Pfizer Inc. Combinación de nirmatrelvir y ritonavir (nirmatrelvir and ritonavir) tablets: Highlights of prescribing information [Internet]. New York: Pfizer Inc.; [citado el 16 junio 2024]. Disponible en: <https://labeling.pfizer.com/ShowLabeling.aspx?id=20001>
10. Hammond J, Leister-Tebbe H, Gardner A, Abreu P, Bao W, Wisemandle W, et al. Oral Nirmatrelvir for High-Risk, Nonhospitalized Adults with Covid-19. *N Engl J Med.* 2022;386(15). DOI: 10.1056/NEJ-Moa2118542.
11. Wen W, Chen C, Tang J, Wang C, Zhou M, Cheng Y, et al. Efficacy and safety of three new oral antiviral treatment (molnupiravir, fluvoxamine and Paxlovid) for COVID-19: a meta-analysis. *Ann Med.* 2022;54(1):516–23. DOI: 10.1080/07853890.2022.2034936.
12. Tian H, Yang C, Song T, Zhou K, Wen L, Tian Y, et al. Efficacy and safety of paxlovid (nirmatrelvir/ritonavir) in the treatment of COVID-19: An updated meta-analysis and trial sequential analysis. *Rev Med Virol.* 2023;33(5). DOI: 10.1002/rmv.2473.
13. Liu J, Pan X, Zhang S, Li M, Ma K, Fan C, et al. Efficacy and safety of Paxlovid in severe adult patients with SARS-Cov-2 infection: a multicenter randomized controlled study. *Lancet Reg Health West Pac* [Internet]. 2023;0(0). DOI: 10.1016/j.lanwpc.2023.100694.
14. Paxlovid side effects [Internet]. Drugs.com. [citado el 15 de diciembre de 2023]. Disponible en: <https://www.drugs.com/sfx/paxlovid-side-effects.html>
15. Brooks JK, Song JH, Sultan AS. Paxlovid-associated dysgeusia. *Oral Dis.* 2023;29(7):2980-2981. DOI: 10.1111/odi.14312.
16. Ram S, Wada T, Sahai-Srivastava S. Neurosensory disturbances including smell and taste. In: Farah CS, Balasubramaniam R, McCullough MJ, editors. *Contemporary oral medicine.* 1st ed. Cham: Springer; 2020. p. 11-16.
17. Amani B, Amani B. Efficacy and safety of nirmatrelvir/ritonavir (Paxlovid) for COVID-19: A rapid review and meta-analysis. *J Med Virol.* 2023;95(2). DOI: 10.1002/jmv.28441.

ANEXO 1.



FORMATO DE EVALUACION INICIAL TRIAGE RESPIRATORIO HRAEPY SALUD

IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____ EDAD: _____ GÉNERO: _____
 FECHA Y HORA: _____ FECHA NACIMIENTO: _____
 DOMICILIO: _____
 VACUNACIÓN COVID 19: _____ F 1ER DOSIS: _____ F:2DA DOSIS: _____
 OCUPACION: _____ EDO. PROCEDENCIA: _____
INTERROGATORIO TELEFONO: _____ ESCOLARIDAD: _____
INICIO DE LOS SÍNTOMAS:

TOS	ARTRALGIAS	
TEMPERATURA => 37.3	MIALGIAS	
CEFALEA	ODINOFAGIA	
FEBRE PERSISTENTE 38.3°C	RINORREA	
DISNEA	CONJUNTIVITIS	
DOLOR TORACICO	DOLOR ABDOMINAL	
AUGEUSIA	ALTERACIONES NEUROLOGICAS	
ANOSMIA	DIAREA	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

EVALUACIÓN CLÍNICA

FC _____ lpm FR _____ rpm TEMP _____ °C SPO2 _____ % TA _____ mmHg

ESCALA QSOFA PUNTAJE: _____ 0 _____

- ECG MENOR DE 15 PUNTOS ()
- PAS MENOR 100 MMHG ()
- FR MAYOR 22 RPM ()

FACTORES DE RIESGO (PALOTEO):

EDAD >60 AÑOS	OBESIDAD	
DM 2	SOBREPESO	
HAS	EPOC	
INMUNOSUPRESIÓN	ERC	
VIH	TABAQUISMO	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

DIAGNOSTICO: (A+/-, B+/-, C+/-, D+/-)

- A) ENFERMEDAD LEVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
- B) ENFERMEDAD MODERADA POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
- C) ENFERMEDAD GRAVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
- D) ENFERMEDAD CRITICA POR COVID 19 ((FACTORES DE RIESGO +/-)

PLAN:

- o ALTA A DOMICILIO / HOSPITALIZACIÓN COVID-19 /INGRESO A CUIDADOS CRÍTICOS

MEDICO RESPONSABLE TRIAGE RESPIRATORIO _____

NOMBRE Y FIRMA DE PACIENTE O FAMILIAR: _____

NOMBRE DE FAMILIAR RESPONSABLE: _____ No. TELEFONO: _____



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD

FORMATO DE EVALUACION INICIAL TRIAGE RESPIRATORIO HRAEPY SALUD

IDENTIFICACIÓN

NOMBRE: _____ EDAD: _____ GÉNERO: _____
 FECHA Y HORA: _____ FECHA NACIMIENTO: _____
 DOMICILIO: _____
 VACUNACIÓN COVID 19: _____ F 1ER DOSIS: _____ F:2DA DOSIS: _____
 OCUPACION: _____ EDO. PROCEDENCIA: _____
INTERROGATORIO TELEFONO: _____ ESCOLARIDAD: _____

INICIO DE LOS SÍNTOMAS:

TOS	ARTRALGIAS	
TEMPERATURA => 37.3	MIALGIAS	
CEFALEA	ODINOFAGIA	
FEBRE PERSISTENTE 38.3°C	RINORREA	
DISNEA	CONJUNTIVITIS	
DOLOR TORACICO	DOLOR ABDOMINAL	
AUGEUSIA	ALTERACIONES NEUROLOGICAS	
ANOSMIA	DIAREA	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

EVALUACIÓN CLÍNICA

FC _____ lpm FR _____ rpm TEMP _____ °C SPO2 _____ % TA _____ mmHg

ESCALA QSOFA PUNTAJE: _____ 0 _____

- ECG MENOR DE 15 PUNTOS (_____)
 PAS MENOR 100 MMHG (_____)
 FR MAYOR 22 RPM (_____)

FACTORES DE RIESGO (PALOTEO):

EDAD >60 AÑOS	OBESIDAD	
DM 2	SOBREPESO	
HAS	EPOC	
INMUNOSUPRESIÓN	ERC	
VIH	TABAQUISMO	
OTRO	VACUNACION CONTRA INFLUENZA	

DIAGNOSTICO: (A+/-, B+/-, C+/-, D+/-)

- A) ENFERMEDAD LEVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
 B) ENFERMEDAD MODERADA POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
 C) ENFERMEDAD GRAVE POR COVID 19 (FACTORES DE RIESGO +/-)
 D) ENFERMEDAD CRITICA POR COVID 19 ((FACTORES DE RIESGO +/-

PLAN:

- o ALTA A DOMICILIO / HOSPITALIZACIÓN COVID-19 //INGRESO A CUIDADOS CRÍTICOS

MEDICO RESPONSABLE TRIAGE RESPIRATORIO _____

NOMBRE Y FIRMA DE PACIENTE O FAMILIAR: _____

NOMBRE DE FAMILIAR RESPONSABLE: _____ No. TELEFONO: _____

doi: 10.30827/ars.v65i4.31064

Artículos originales

La búsqueda de información y su asociación con la producción científica: Obesidad, dieta y salud laboral

The search for information and its association with scientific production: Obesity, diet and occupational health

Liliana Melián-Fleitas^{1,2}  0000-0003-4711-6222

Álvaro Moisés Franco-Pérez³  0000-0003-0935-6268

Javier Sanz-Valero⁴  0000-0002-8735-0075

Carmina Wanden-Berghe⁵  0000-0002-6871-5737

¹Universidad de Granada, Departamento de Nutrición y Bromatología, Granada, España.

²Gerencia de Servicios Sanitarios del Área de Salud de Lanzarote, Hospital Insular, Servicio de Geriátrica, Arrecife, España.

³Gerencia de Servicios Sanitarios del Área de Salud de Lanzarote, Centro de Salud Playa Blanca, Playa Blanca, España.

⁴Instituto de Salud Carlos III, Escuela Nacional de Medicina del Trabajo, Madrid, España.

⁵Instituto de Investigaciones Sanitarias y Biomédicas de Alicante (ISABIAL), Hospital General Universitario, Alicante, España.

Correspondencia

Liliana Melián-Fleitas
lilianamelian@hotmail.es

Recibido: 14.06.2024

Aceptado: 04.08.2024

Publicado: 20.09.2024

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.

Resumen

Introducción: Analizar la asociación entre la búsqueda de información sobre obesidad, dieta y seguridad y salud laboral a través de Google, y la producción científica sobre estas materias para conocer si el interés poblacional se relaciona con la actividad investigadora.

Método: Los datos se obtuvieron de la consulta directa, online, a Google Trends (GT) con los términos obesidad, dieta y seguridad y salud laboral y en MEDLINE (vía PubMed), utilizando los Medical Subject Headings “Obesity”, “Diet, Food, and Nutrition” y “Occupational Health”. Las variables estudiadas fueron: volumen de búsqueda relativo (VBR), VBR mensual medio (VBRm), referencias (REF), volumen de referencias relativo (VRR) y Variabilidad.

Resultados: Las tendencias obtenidas (VBRm) en GT fueron en los tres casos decrecientes: obesidad ($R^2=0,33$; $p=0,009$), dieta ($R^2=0,68$; $p<0,001$); salud laboral ($R^2=0,41$; $p=0,002$). Para los VRR obtenidos de MEDLINE fueron crecientes para obesidad y dieta ($R^2=0,85$; $p<0,001$ y $R^2=0,85$; $p<0,001$); para salud laboral la tendencia fue no significativa ($R^2=0,03$; $p=0,509$). La variabilidad obtenida para el VRR frente al VBRm (valor igual a 100) dio: obesidad -18,71, dieta -1,18 y salud laboral 63,65.

Conclusiones: Se constató un interés creciente de la comunidad científica, medido por su producción, sobre obesidad, dieta y salud laboral, mientras que el interés poblacional, sobre estos temas, fue decreciendo a lo largo del periodo estudiado, por lo que la relación producción científica versus búsquedas fue inversa. Por otro lado, se pudo observar un notorio desinterés, de la población e investigadores, en la importancia del lugar de trabajo como vector para la prevención y tratamiento de la obesidad.

Palabras clave: Acceso a la Información; Gestión de la Información; Obesidad; Dieta; Salud Laboral.

Abstract

Introduction: Analyze the association between the search for information on obesity, diet, and occupational health and safety through Google, and scientific production on these topics to determine whether the population's interest is related to the research activity.

Method: Data were obtained from direct, online consultation of Google Trends (GT) with the terms obesity, diet and occupational health and safety and from MEDLINE (via PubMed), using the Medical Subject Headings “Obesity”, “Diet, Food, and Nutrition” and “Occupational Health”. The variables studied were: relative search volume (RSV), average monthly RSV (RSVa), references (REF), relative reference volume (RRV) and Variability.

Results: The trends obtained (RSVa) in GT were decreasing in the three cases: obesity ($R^2=0.33$; $p=0.009$), diet ($R^2=0.68$; $p<0.001$); occupational health ($R^2=0.41$; $p=0.002$). For the RRVs obtained from MEDLINE, were increasing for obesity and diet ($R^2=0.85$; $p<0.001$ and $R^2=0.85$; $p<0.001$); for occupational health the trend was non-significant ($R^2=0.03$; $p=0.509$). The variability obtained for the RRV versus the RSVa (value equal to 100) gave: obesity -18.71, diet -1.18 and occupational health 63.65.

Conclusions: There was a growing interest of the scientific community, measured by its production, in obesity, diet and occupational health, while the population's interest in these topics was decreasing throughout the period studied, so the relationship between scientific production and searches was inverse. On the other hand, it was possible to observe a notorious lack of interest, from the population and researchers, in the importance of the workplace as a vector for the prevention and treatment of obesity.

Keywords: Access to Information; Information Management; Obesity; Diet; Occupational Health.

Puntos clave

La infodemiología (información + epidemiología) se está volviendo cada vez más popular, empleando métodos y enfoques innovadores para la evaluación de la salud. El uso de fuentes basadas en la Web procura información prácticamente a tiempo real que no sería accesible de otro modo y que, por los métodos tradicionales, consumirían mucho tiempo.

El estudio aporta una visión amplia sobre como los intereses de la población no siempre siguen los intereses de los investigadores, además de evidenciar que los cambios sociales influyen de forma determinante en la percepción de la enfermedad y en sus posibles soluciones.

El estudio aporta datos clave sobre el interés poblacional en los temas relacionados con la obesidad, dieta y salud laboral, aportando a gobiernos, empresas e investigadores información detallada sobre las inquietudes, barreras e intereses de la población y un mapa de ruta para la planificación de políticas, estrategias y líneas de investigación.

Introducción

En 2022, 2.500 millones de adultos de 18 años o más tenían sobrepeso, incluidos más de 890 millones que vivían con obesidad aumento notable respecto al año 2016 donde más de 1900 millones de adultos tenían sobrepeso, y de estos, más de 650 millones eran obesos⁽¹⁾. Este incremento se sustenta en una inadecuada alimentación (productos altamente calóricos y procesados), estilos de vida poco saludables y un aumento de ocupaciones sedentarias, entre otros^(2,3).

Cabe destacar que la obesidad y sus patologías asociadas, se relacionan con una mayor morbimortalidad y con una baja calidad de vida. Generando, además, costes y pérdidas millonarias para los gobiernos, la sociedad y los empleadores. De hecho, las mermas de productividad debido a las bajas por enfermedad y el presentismo, con desvinculación emocional, son incluso mayores que los costes directos de su tratamiento⁽³⁻⁵⁾.

Ante esta grave pandemia mundial⁽⁶⁾, es lógico pensar que la población buscará ayuda que pueda solucionar su problema, y a ser posible, de forma rápida y a bajo coste. De hecho, hace tiempo que buscan en la red esta información, incluso, antes de consultar con los profesionales de la salud. Las actuales redes sociales ofrecen oportunidades sin precedentes a la hora de buscar información sobre el ámbito de la salud⁽⁷⁾.

Las fuentes basadas en la Web se emplean cada vez más en el análisis, detección y pronóstico de enfermedades y en la predicción del comportamiento humano hacia los temas sobre salud⁽⁸⁾. Por tanto, el enfoque infodemiológico puede brindar oportunidades inigualables para la gestión de datos e información de salud generados por los usuarios. El uso de este potencial ya ofrece posibilidades para la evaluación de las necesidades de información de salud laboral en tiempo real⁽⁹⁾.

El campo de la infodemiología (información + epidemiología) se está volviendo cada vez más popular, empleando métodos y enfoques innovadores para la evaluación de la salud. El uso de fuentes basadas en la Web procura información prácticamente a tiempo real que no sería accesible de otro modo y que, por los métodos tradicionales, consumirían mucho tiempo⁽⁸⁾. Así, las redes sociales han cambiado sustancialmente la forma en que se pueden enfrentar los problemas de salud, incluyendo la salud laboral. Sin embargo, sigue faltando una comprensión integral de cómo los enfoques infodemiológicos han alterado las perspectivas y los métodos en la investigación de los efectos de las diferentes patologías en la salud laboral⁽¹⁰⁾.

La hipótesis de que las poblaciones proporcionan datos sobre sus gustos e incluso sobre su enfermedad, a través del comportamiento de búsqueda de información en la Web 2.0, ya ha sido demostrada y existen estudios que relacionaron los datos obtenidos de las búsquedas de información con los casos de enfermedad^(11,12). Por ende, el seguimiento de las consultas online, a través de Google, puede revelar la preocupación de las personas y evaluar los cambios de comportamiento en relación con la información sobre salud, e incluso la necesidad de la generación de conocimiento en línea con la necesidad social de este⁽¹²⁾.

Por otro lado, la misión de todo investigador, además de investigar, es también la de hacer llegar al tejido productivo los resultados de dichos estudios. La investigación contribuye sin duda a la generación del conocimiento y al desarrollo o crecimiento del entorno social, económico y productivo⁽¹³⁾. Se puede decir que la investigación culmina al ser publicada en una revista científica; solo así será conocida por la comunidad académica, sus resultados serán discutidos y su contribución formará parte del conocimiento científico universal. Pero, algunos expertos consideran que la investigación debe ir más allá, al sugerir que termina cuando el lector comprende el artículo, es decir, no basta solo con publicar, es necesario que la audiencia entienda claramente su contenido⁽¹⁴⁾.

Además, la investigación tiene un papel fundamental del cual se beneficia el conjunto de la sociedad: genera nuevos conocimientos, mejora la educación y aumenta nuestra calidad de vida. La ciencia debe responder a las necesidades de la sociedad y a los desafíos de la humanidad. De hecho, la mayoría de los investigadores consideran el compromiso social como parte de su trabajo y, en general, están a favor de la divulgación de sus trabajos⁽¹⁵⁾. La divulgación de toda investigación debe considerarse parte integral de cualquier proyecto, ya que ayuda a aumentar la visibilidad de sus resultados, la participación pública en la ciencia y la innovación y la confianza de la sociedad en la investigación. El uso de la comunicación en línea, en cualquiera de sus formatos, ayudan a llegar a la sociedad civil y a influir en la opinión pública favoreciendo el impacto de las políticas en salud y a la equidad en el acceso a la información contrastada⁽¹⁶⁾.

En consecuencia, el objetivo de este trabajo fue analizar la asociación entre la búsqueda de información sobre obesidad, dieta y seguridad y salud laboral a través de Google, y la producción científica sobre estas materias para conocer si el interés poblacional se relaciona con la actividad investigadora.

Métodos

Diseño

Estudio descriptivo, ecológico y correlacional. La metodología utilizada en este estudio se basó en el trabajo de Eysenbach^(17,18), utilizado posteriormente en investigaciones relacionadas con la salud⁽⁸⁾.

Fuente de obtención de la información

Los datos sobre búsqueda de información se obtuvieron de la consulta directa, mediante acceso online, a Google Trends (<https://trends.google.com/trends/>), y los de la producción científica a partir de MEDLINE, vía PubMed (<https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/>).

Herramienta

Google Trends (GT) es una fuente de acceso libre y gratuito que proporciona estadísticas normalizadas de las tendencias de Google para diferentes consultas desde el 1 de enero de 2004. Analiza las consultas para determinar cuántas búsquedas se realizaron con un determinado término, en comparación a la cantidad total de búsquedas realizadas en Google con ese mismo vocablo y en idéntico período de tiempo por todos los usuarios, excluyendo términos con volúmenes de búsqueda muy bajos o búsquedas duplicadas realizadas por el mismo usuario en un período de tiempo muy corto.

Además, el uso del término de búsqueda como “Tema” ofrecerá los resultados de búsqueda de los vocablos que comparten el mismo concepto en cualquier idioma. Por ejemplo: si se busca “Seguridad y Salud Laboral”, la búsqueda incluye resultados de “Salud Laboral”, “Salud Ocupacional” “Seguridad en el Trabajo”, “Comité de Seguridad” o “Salud en el Trabajo”, entre otros).

Términos y búsqueda de los datos

En GT las búsquedas se realizaron con los términos “dieta” y “seguridad y salud laboral” como Tema y “obesidad” como enfermedad (Tema). En MEDLINE se realizó la búsqueda utilizando los Medical Subject Headings (MeSH): “Obesity”[Mesh], “Diet, Food, and Nutrition”[Mesh] y “Occupational Health”-[Mesh].

Periodo a estudio

El rango temporal analizado fue desde el año 2004 (primer año en el que Google Trends ofrece los datos hasta diciembre de 2023. La fecha de consulta fue el 28 de febrero de 2024.

Obtención y almacenamiento de los datos

Los resultados obtenidos fueron descargados en formato normalizado *comma-separated values* (CSV) que permitió su almacenamiento posterior en un archivo Excel. El control de la calidad de esta información se efectuó mediante dobles tablas, corrigiendo las posibles inconsistencias mediante la consulta con la tabla original descargada.

VARIABLES A ESTUDIO

- Volumen de búsqueda relativo (VBR): resultado mensual ofrecido por GT cuyos valores se normalizan en una escala de 0 (un volumen de búsqueda relativo inferior al 1% del volumen máximo) a 100 (el volumen de búsqueda relativo alcanza su máximo). Por ejemplo, un VBR = 25, representa el 25% de la proporción de búsqueda observada más alta durante el período a estudio.
- VBR mensual medio (VBRm): Sumatorio de los VBR mensuales de un año determinado dividido por 12.
- Referencias (REF): Número de referencias bibliográficas anuales obtenidas de la búsqueda realizada en MEDLINE mediante los correspondientes MeSH (“Obesity”[Mesh], “Diet, Food, and Nutrition”[Mesh] y “Occupational Health”[Mesh]).
- Volumen de referencias relativo (VRR): Volumen de referencias, en porcentaje, referido al valor máximo anual.
- Variabilidad: Relación entre la variable VRR (variable respuesta) en relación con la variable VBRm (variable explicativa).

ANÁLISIS DE LOS DATOS

Para las variables cuantitativas (VBRm y REFm) se calculó la media y su desviación estándar, la mediana, la amplitud intercuartílica (AIQ), el máximo y el mínimo.

La evolución temporal de las tendencias de búsqueda se examinó mediante el análisis de regresión, donde se calculó el coeficiente de determinación (R^2).

Para obtener la relación entre variables cuantitativas se usó el coeficiente de correlación de Pearson.

El cálculo de la variabilidad (Var) se realizó mediante regresión y posterior aplicación de la fórmula:

$$\text{Var}_{\text{VRR}} = a + b \times \text{Var}_{\text{VBRm}}$$

Siendo a = al valor de la constante, b = al valor de la pendiente, obtenidas del cálculo de la regresión lineal, y $\text{Var}_{\text{VBRm}} = 100$.

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

Para este análisis estadístico se utilizó el programa *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS) para Windows versión 29.0.

Aspectos éticos

Conforme con la Ley 14/2007, de investigación biomédica⁽¹⁹⁾, no fue necesaria la aprobación del Comité de Ética e Investigación al utilizar datos secundarios.

Resultados

Al efectuar las búsquedas en Google Trends y en MEDLINE se pudieron obtener los resultados tanto para el VBRm como para el VRR, como muestra la **tabla 1**.

Tabla 1. Volúmenes de búsqueda relativos mensuales (VBRm), obtenidos de Google Trends, referencias totales observadas en MEDLINE y volumen de referencias relativos (VRR), para los términos Obesidad, Dieta y Salud Laboral

Año	VBRm Obesidad	VBRm Dieta	VBRm Salud Laboral	REF Obesidad	VRR Obesidad	REF Dieta	VRR Dieta	REF Salud Laboral	VRR Salud Laboral
2004	79,91	69,33	84,16	5223	32,88	23519	37,57	1074	62,58
2005	76,66	60,58	76,91	6050	38,09	25703	41,05	999	58,21
2006	69,16	57,41	69,75	6827	42,98	27695	44,24	1242	72,37
2007	65,50	55,75	63,33	7772	48,93	30269	48,35	1300	75,75
2008	61,25	53,41	58,50	8697	54,75	31930	51,00	1238	72,14
2009	60,58	56,25	55,16	9522	59,95	34003	54,31	1154	67,24
2010	59,08	57,50	52,16	10360	65,22	36875	58,90	1294	75,40
2011	57,66	58,66	49,41	11174	70,35	40618	64,88	1235	71,96
2012	57,16	59,75	48,58	12144	76,45	45736	73,06	1716	100,00
2013	56,91	61,75	50,41	14215	89,49	48452	77,39	1361	79,31
2014	58,41	60,50	50,50	14636	92,14	50239	80,25	1382	80,53
2015	61,25	58,75	47,50	14894	93,79	51205	81,79	1504	87,64
2016	60,08	53,33	48,25	15057	97,63	51267	81,89	1477	86,07
2017	52,75	44,83	51,41	14531	91,48	52819	84,37	1326	77,27
2018	59,00	49,08	56,25	14525	91,44	55950	89,37	1338	77,97
2019	61,00	49,58	62,58	14664	92,32	59486	95,02	1402	81,70
2020	62,33	48,41	58,58	15883	100,00	62600	100,00	1617	94,23
2021	63,41	42,45	48,83	15065	94,79	61477	98,20	1065	62,06
2022	58,66	39,00	46,58	15488	97,51	56320	89,96	734	42,77
2023	60,66	38,50	50,66	14791	93,12	51477	82,23	481	28,03

Los estadísticos, para todo el periodo analizado, tanto del VBR como de los VRR de los términos a estudio se pueden consultar en la **tabla 2**.

Tabla 2. Estadísticos del Volumen de búsqueda relativo mensual medio (VBRm) y del Volumen de referencias relativo (VRR), obtenidas de las búsquedas realizadas en Google Trends y MEDLINE, para los términos Obesidad, Dieta y Salud Laboral

	VBRm Obesidad	VBRm Dieta	VBRm Salud Laboral	VRR Obesidad	VRR Dieta	VRR Salud Laboral
Media	62,07	53,74	56,47	76,16	71,69	72,66
Desviación típica	6,51	8,10	10,31	22,51	20,02	16,55
Mediana	60,62	56,00	51,78	90,46	78,82	75,57
AIQ	4,67	10,93	12,61	37,57	36,3	17,66
Máximo	79,91	69,33	84,16	100,00	100,00	100,00
Mínimo	52,75	38,50	46,58	32,88	37,57	28,03

Evolución temporal

De los datos obtenidos, tanto del VBRm como del VRR, obtenidos para los tres términos a estudio, se pudo conocer su progreso a lo largo del periodo 2004 a 2023, ver **figura 1**.

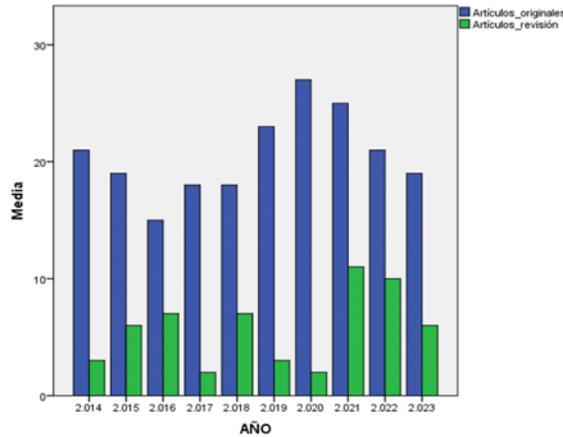


Figura 1. Evolución temporal del volumen de búsqueda relativo mensual medio (VBRm) y del volumen de referencias relativo (VRR) para los dos términos del estudio: Obesidad, Dieta y Salud Laboral

Las tendencias de búsqueda obtenidas en GT, para el periodo estudiado, fueron en los tres casos decrecientes: para el VBRm del término obesidad se obtuvo una baja progresión decreciente estadísticamente significativa ($R^2 = 0,33$; $p = 0,009$); el VBRm del término Dieta presentó un buen modelo decreciente estadísticamente significativo ($R^2 = 0,68$; $p < 0,001$); el VBRm para el término Salud Laboral fue moderadamente decreciente ($R^2 = 0,41$; $p = 0,002$).

El análisis de regresión, para los VRR obtenidos de MEDLINE, presentaron los siguientes resultados: tanto para el VRR del término Obesidad como para el VRR del término Dieta se observaron crecimientos con muy buena tendencia ($R^2 = 0,85$; $p < 0,001$ y $R^2 = 0,85$; $p < 0,001$, respectivamente); mientras que para el término Salud Laboral se constató un VRR, no significativo, con muy baja tendencia decreciente ($R^2 = 0,03$; $p = 0,509$).

Grado de relación

La asociación entre el VRR (producción científica) para el término Obesidad en relación con su VBRm (búsquedas) dio, en el periodo estudiado, un resultado inverso y significativo ($R = - 0,72$; $p < 0,001$). También se encontró relación inversa significativa cuando se analizó la correlación entre el VRR y el VBRm para el término Dieta ($R = - 0,66$; $p < 0,001$); ver **figura 2**.

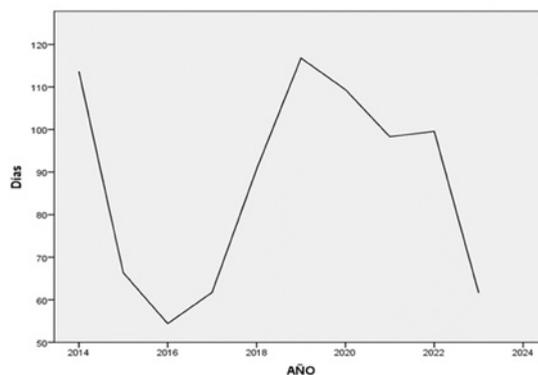


Figura 2. Relación entre el volumen de referencias relativo (VRR) -en el eje de abscisas- y volumen de búsqueda relativo mensual medio (VBRm) -en el eje de ordenadas-, de los términos Obesidad, Dieta y Salud Laboral

Por el contrario, al realizar la correlación entre los datos sobre VRR y VBRm para el término Salud Laboral no se halló una relación estadísticamente significativa ($R = -0,12$; $p = 0,611$); ver **figura 2**.

La variabilidad obtenida mediante el análisis de regresión lineal para el VRR frente al VBRm (con valor igual a 100) para cada uno de los términos estudiados, arrojó los siguientes resultados:

Variabilidad de VRR para Obesidad = - 18,71

Variabilidad para Dieta = - 1,18

Variabilidad para Salud laboral = 63,65

Discusión

El presente estudio quiso comprobar si las necesidades de información, sobre Obesidad, Dieta y Salud Laboral, presentaban algún tipo de relación con su producción científica.

Los estadísticos relacionados con los VBRm presentaron valores inferiores a los VRR en los tres términos, tanto en el valor medio como en el de la mediana. Estos primeros datos ya nos informan que los porcentajes de búsqueda están, en todos los casos, por debajo de los de la producción científica. Estos datos se confirman cuando observamos las tendencias de búsqueda a lo largo del periodo estudiado, donde se puede observar que los VBRm presentaron progresiones decrecientes, mientras que los VRR para la producción científica sobre Obesidad y sobre Dieta fueron claramente crecientes (los valores de VRR para salud laboral no fueron significativos).

El interés poblacional decreciente sobre Obesidad contrasta con los datos de un estudio de 2024 donde se muestra que más de 1000 millones de personas en el mundo conviven con la obesidad, cuya prevalencia se ha duplicado en adultos y cuadruplicado en adolescentes desde la década de 1990⁽²⁰⁾. Datos alarmantes, pero que no se reflejan en el interés de los ciudadanos, en las redes, por esta patología o, al menos, no en aquellos que disponen de conexión a Internet. En este sentido y a pesar de que la obesidad es uno de los mayores desafíos de salud y económicos a nivel global^(3,21), son varios los estudios que confirman una tendencia decreciente, en el interés en línea, por el tema⁽²²⁻²⁴⁾. O bien, que la población no está preocupada por la obesidad, no manteniendo un estilo de vida saludable.

Este desinterés informacional puede deberse a varias causas. Por un lado, se debe tener en cuenta que las encuestas de salud, entre la población con obesidad y sobrepeso, han demostrado que un número significativo de las mismas percibe su peso como normal, lo que llevó al concepto de “normalización de la obesidad”⁽²⁵⁾. Se trata de la subestimación del peso corporal excesivo y sus consecuencias para la salud que, entre otros motivos, puede verse influenciada por el incesante aumento en su prevalencia, por lo tanto, el sobrepeso y la obesidad pueden convertirse en la “nueva normalidad”⁽²²⁾. Además, esta tendencia de normalización de la obesidad, viene acompañada de un aumento en el interés de la población por los movimientos en redes que promueven la “positividad corporal” (*body positivity*) y el “amor propio” (*self-love*), fomentando la conceptualización inclusiva y positiva de la imagen corporal y apreciación de todas las formas, tamaños y apariencias del cuerpo, especialmente en mujeres, principales víctimas de los cánones de belleza predominantes en los que impera la idealización del cuerpo delgado como ideal de salud y estética^(22,26,27). Estos patrones sugieren un cambio en la visión pública sobre la obesidad, más relacionada con la imagen que con sus implicaciones en la salud y la economía.

Por otro lado, se ha observado que actualmente las búsquedas están más relacionadas con las posibles soluciones que con la patología en sí, así búsquedas como “pérdida de peso”, “obesidad abdominal” y “cirugía bariátrica” ganan en popularidad^(22,28). Estos datos se reflejan en la producción científica relacionada con el término obesidad, que indica que se encuentra ya en la tercera de las fases promulgadas por Price, en la que la producción científica pasa de un crecimiento exponencial a uno lineal (estabilización de la producción científica)^(29,30).

Otra búsqueda relacionada y que ha ganado gran popularidad, es la de “Ozempic” (que se relaciona con las búsquedas sobre “Ozempic Comprar Sin Receta”), un fármaco que mejora el control glucémico y reduce el riesgo de eventos cardiovasculares adversos importantes en adultos, además de inducir

una pérdida de peso entre otros beneficios⁽³¹⁾. Parte de su popularidad viene impulsada por la difusión de su uso por celebridades como Kim Kardashian o Elon Musk y su repercusión a través de las redes sociales, observándose un gran interés público por este medicamento y sus homólogos como son “Wegoby” y “Mounjaro”^(32,33). Y, aunque el principal objetivo de Ozempic® no es la pérdida de peso, es precisamente este efecto colateral y su empleo estético, por parte de celebridades, el que ha impulsado tanto el gran interés de la población general, como el aumento de la producción científica sobre la semaglutida (principio activo de Ozempic)^(32,33).

Es tal la repercusión que está teniendo en los medios que el 24 de mayo de 2024 se retransmitió un episodio de la serie South Park titulado “*The End of Obesity*”, donde uno de los personajes comenta que los ricos tienen Ozempic® y los pobres “*body positive*”, al percatarse que no dispone de los ahorros para permitirse comprar el fármaco. Entonces el médico le prescribe “Lizzo”, un nuevo fármaco para que le dé igual estar gordo, llamado así por la cantante Lizzo, abanderada del movimiento “*body positivity*”^(27,34-36).

En esta misma línea, si se pone el foco en “Cirugía Bariátrica”, se observa que al contrario del término “Obesidad”, éste ha experimentado un crecimiento exponencial y que puede ser un indicador indirecto de la desviación del interés poblacional desde la patología a las posibles soluciones^(37,38).

Teniendo en cuenta que una parte fundamental de la prevención y el tratamiento de la obesidad y los trastornos metabólicos se basa en la dieta, el interés poblacional sobre la dieta en general, no ha crecido a la par que la producción científica, dando señales que muestran una ligera tendencia decreciente, incluso, en su relación con la salud laboral⁽³⁹⁾. Desviando dicho interés hacia búsquedas más localizadas y enfocadas a dietas concretas, entre las que destacan por su gran crecimiento en búsquedas, el “Ayuno Intermitente”, la “Dieta Cetogénica” y la “Dieta Vegana” entre otras^(40,41). Al fin y al cabo, la nutrición es una parte integral del desarrollo económico, ya que influye en la salud y la productividad de los trabajadores⁽⁴²⁾.

Por otro lado, los VBR sobre seguridad y salud laboral mostraron una tendencia decreciente ya observada y discutida en un trabajo anterior⁽³⁹⁾. Sin embargo, no resulta menos preocupante la pérdida de interés poblacional con respecto a la seguridad y la salud laboral, pues no se debe olvidar que el lugar de trabajo y todos los factores que derivan del mismo (turnicidad, estrés, descanso, disponibilidad de alimentos, etc.) pueden propiciar entornos y hábitos obesogénicos. En este sentido, múltiples estudios y organismos han demostrado la importancia que tiene el lugar de trabajo y su relación con la alimentación y la dieta como vector fundamental para la prevención del sobrepeso y la obesidad⁽⁴³⁻⁴⁵⁾.

En relación al descenso en la producción científica en salud laboral y el escaso estudio de su relación con dieta y obesidad, estos datos están en consonancia con lo publicado por Gehanno et al.⁽⁴⁶⁾, en 2018, donde se observó un decrecimiento desde el año 1950 en adelante. Es igualmente destacable que entre los temas a estudio, los relacionados con la nutrición, enfermedad metabólica y el sistema endocrino, representaban una muy pequeña parte (apenas el 1,5% del total de la producción científica) en salud laboral, lo que confirma las tendencias observadas en este estudio. También observaron que a partir de finales de los años 90 la patología a estudio, en la salud laboral, derivó hacia el estudio de la enfermedad psiquiátrica y psicológica.

De todos modos, a pesar de los resultados observados relacionados con la búsqueda de información existe evidencia de que las metodologías de intervención implementadas para empoderar a las personas a través de tecnologías Web 2.0 son positivas en términos del problema del sobrepeso. Pero, se necesita una mayor implementación de estrategias novedosas para ayudar a las personas a superar la obesidad y, al menos en los primeros estudios, estas estrategias parecen estar logrando el cambio necesario⁽⁴⁷⁾.

Limitaciones

Hay que tener presente que, este trabajo, presenta un análisis de datos ecológicos y los hallazgos pueden no ser representativos a nivel individual; por ejemplo, las tendencias son poblacionales y no pueden concluir que solo los individuos con obesidad sean aquellos que generen todo el volumen de búsqueda.

Además, existe incertidumbre acerca de la causa de las tendencias en las búsquedas (aumento real de la enfermedad, noticias, curiosidad, etc.) y cuándo ocurren (antes o después de escuchar alguna noticia relevante)⁽¹²⁾. Como sugieren Cervellin et al.⁽⁴⁸⁾, los resultados que se obtienen en GT pueden estar influenciados por el interés de los medios. Y, se ha comprobado que los hitos se suelen alcanzar en un promedio de una a dos semanas después de que se publican noticias impactantes relacionadas con la salud⁽⁴⁹⁾.

Por otro lado, el hecho de que GT no facilite datos de uso reales (sus datos se basan en porcentajes de búsqueda) y no proporcione intervalos de tiempo más precisos puede disminuir la capacidad de pronóstico⁽⁴⁹⁾. Asimismo, los motivos que llevan a la publicación científica no siempre están causados por la existencia de una determinada enfermedad o necesidad social (por ejemplo: necesidades curriculares, satisfacción personal, etcétera)⁽⁵⁰⁾.

Conclusiones

Se constató un interés creciente de la comunidad científica, medido por su producción, sobre obesidad, dieta y salud laboral, mientras que el interés poblacional, sobre estos temas, fue decreciendo a lo largo del periodo estudiado, por lo que la relación producción científica *versus* búsquedas fue inversa.

Por otro lado, se pudo observar un notorio desinterés, de la población e investigadores, en la importancia del lugar de trabajo como vector para la prevención y tratamiento de la obesidad.

Bibliografía

1. World Health Organization (WHO). Obesity and overweight [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2024 [citado 1 de abril de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/49KniAP>
2. Wright SM, Aronne LJ. Causes of obesity. *Abdom Imaging*. 2012;37(5):730-2. DOI: 10.1007/s00261-012-9862-x
3. Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). The Heavy Burden of Obesity: The Economics of Prevention [Internet]. Paris, France: OECD; 2019 [citado 19 de marzo de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/49KBXvV>
4. Engin A. The Definition and Prevalence of Obesity and Metabolic Syndrome. *Adv Exp Med Biol*. 2017;960:1-17. DOI: 10.1007/978-3-319-48382-5_1
5. Goettler A, Grosse A, Sonntag D. Productivity loss due to overweight and obesity: a systematic review of indirect costs. *BMJ Open*. 2017;7(10):e014632. DOI: 10.1136/bmjopen-2016-014632
6. Meldrum DR, Morris MA, Gambone JC. Obesity pandemic: causes, consequences, and solutions-but do we have the will? *Fertil Steril*. 2017;107(4):833-9. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.02.104
7. Melián-Fleitas L, Franco-Pérez Á, Sanz-Valero J, Wanden-Berghe C. Population Interest in Information on Obesity, Nutrition, and Occupational Health and Its Relationship with the Prevalence of Obesity: An Infodemiological Study. *Nutrients*. 2023;15(17):3773. DOI: 10.3390/nu15173773
8. Mavragani A, Ochoa G, Tsagarakis KP. Assessing the methods, tools and statistical approaches in Google Trends research: Systematic review. *J Med Internet Res*. 2018;20(11):e270. DOI: 10.2196/jmir.9366
9. Sanz-Lorente M. Infodemiología & salud laboral. *Med Segur Trab*. 2022;68(266):6-10. DOI: 10.4321/s0465-546x2022000100001
10. Zhang Y, Cao B, Wang Y, Peng T-Q, Wang X. When Public Health Research Meets Social Media: Knowledge Mapping From 2000 to 2018. *J Med Internet Res*. 2020;22(8):e17582. DOI: 10.2196/17582
11. Orellano PW, Reynoso JI, Antman J, Argibay O. Uso de la herramienta Google Trends para estimar la incidencia de enfermedades tipo influenza en Argentina. *Cad Saude Publica*. 2015;31(4):691-700. DOI: 10.1590/0102-311x00072814

- 12.** Sanz-Lorente M, Sanz-Valero J, Castejón-Bolea R, Wanden-Berghe C. Asociación entre los datos de enfermedad y la búsqueda de información en España: el caso de la sífilis y la gonorrea. *Rev Esp Comun Salud.* 2020;11(1):34-43. DOI: 10.20318/recs.2020.4987
- 13.** Fundación Conocimiento y Desarrollo (Fundación CYD). Informe CYD; 2017 [Internet]. Barcelona, España: Fundación CYD [citado 20 de abril de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/2CCZQI8>
- 14.** Cáceres Castellanos G. La importancia de publicar los resultados de investigación. *Rev Fac Ing.* 2014;23(30):7-8.
- 15.** Fecher B, Hebing M. How do researchers approach societal impact? *PloS One.* 2021;16(7):e0254006. DOI: 10.1371/journal.pone.0254006
- 16.** Marín-González E, Malmusi D, Camprubí L, Borrell C. The Role of Dissemination as a Fundamental Part of a Research Project. *Int J Health Serv Plan Adm Eval.* 2017;47(2):258-76. DOI: 10.1177/0020731416676227
- 17.** Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance: Framework for an emerging set of public health informatics methods to analyze search, communication and publication behavior on the Internet. *J Med Internet Res.* 2009;11(1):e11. DOI: 10.2196/jmir.1157
- 18.** Eysenbach G. Infodemiology and infoveillance tracking online health information and cyberbehavior for public health. *Am J Prev Med.* 2011;40(5 Suppl 2):S154-158. DOI: 10.1016/j.amepre.2011.02.006
- 19.** Ley 14/2007, de 3 de julio, de Investigación biomédica, BOE núm. 159 [Internet]. [citado 20 de mayo de 2024]. Recuperado: <https://www.boe.es/eli/es/l/2007/07/03/14>
- 20.** NCD Risk Factor Collaboration (NCD-RisC). Worldwide trends in underweight and obesity from 1990 to 2022: a pooled analysis of 3663 population-representative studies with 222 million children, adolescents, and adults. *Lancet Lond Engl.* 2024;403(10431):1027-50. DOI: 10.1016/S0140-6736(23)02750-2
- 21.** World Health Organization (WHO). Prevalence of obesity among adults, BMI \geq 30 (crude estimate) (%) [Internet]. Geneva (Switzerland): WHO; 2024 [citado 5 de abril de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/45dlolm>
- 22.** Pawar AS, Nagpal S, Pawar N, Lerman LO, Eirin A. General Public's Information-Seeking Patterns of Topics Related to Obesity: Google Trends Analysis. *JMIR Public Health Surveill.* 2020;6(3):e20923. DOI: 10.2196/20923
- 23.** Basteris A, Mansourvar M, Kock Wiil U. Google Trends and Seasonal Effects in Infodemiology: A Use Case About Obesity. *Stud Health Technol Inform.* 2020;272:245-8. DOI: 10.3233/SHTI200540
- 24.** Tantengco OAG. Decreased global online interest in obesity from 2004 to 2021: An infodemiology study. *Obes Med.* 2022;30:100389. DOI: 10.1016/j.obmed.2022.100389
- 25.** Muttarak R. Normalization of Plus Size and the Danger of Unseen Overweight and Obesity in England. *Obes Silver Spring Md.* 2018;26(7):1125-9. DOI: 10.1002/oby.22204
- 26.** Afful AA, Ricciardelli R. Shaping the online fat acceptance movement: talking about body image and beauty standards. *J Gend Stud.* 2015;24(4):453-72. DOI: 10.1080/09589236.2015.1028523
- 27.** Griffin M, Bailey KA, Lopez KJ. #BodyPositive? A critical exploration of the body positive movement within physical cultures taking an intersectionality approach. *Front Sports Act Living.* 2022;4:e908580. DOI: 10.3389/fspor.2022.908580
- 28.** Aleman R, Milla-Matute C, Mora MF, Gomez CO, Blanco DG, Lo Menzo E, et al. Google Trends as a resource for bariatric education: what do patients want to know? *Surg Obes Relat Dis.* 2020;16(12):1948-53. DOI: 10.1016/j.soard.2020.08.007
- 29.** Price DJDS. *Little Science, Big Science.* New York, USA: Columbia University Press; 1963. DOI: 10.7312/pric91844
- 30.** Price DJDS. *Science since Babylon.* third edition. New Haven USA: Yale University Press; 1978.

31. Novo Nordisk. Frequently asked questions about Ozempic® (semaglutide) injection [Internet]. Bagsvaerd, Denmark: Novo Nordisk; 2023 [citado 28 de mayo de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/4b-K2LhL>
32. Tijerina JD, Morrison SD, Nolan IT, Parham MJ, Richardson MT, Nazerali R. Celebrity Influence Affecting Public Interest in Plastic Surgery Procedures: Google Trends Analysis. *Aesthetic Plast Surg*. 2019;43(6):1669-80. DOI: 10.1007/s00266-019-01466-7
33. Han SH, Safeek R, Ockerman K, Trieu N, Mars P, Klenke A, et al. Public Interest in the Off-Label Use of Glucagon-like Peptide 1 Agonists (Ozempic) for Cosmetic Weight Loss: A Google Trends Analysis. *Aesthet Surg J*. 2023;44(1):60-7. DOI: 10.1093/asj/sjad211
34. Morrow B. Lizzo reacts to «South Park» joke about her in Ozempic episode: «My worst fear». USA Today [Internet]. 2024 [citado 28 de mayo de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/3KBrubP>
35. Rando P. 'Naked Attraction': el emperador está desnudo. *El País* [Internet]. 2024 [citado 29 de mayo de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/3X9iDFN>
36. Beaumont-Thomas B. Lizzo reacts to South Park storyline on Ozempic: 'I showed the world how to love yourself'. *The Guardian* [Internet]. 2024 [citado 29 de mayo de 2024]. Recuperado: <https://bit.ly/4cawxvT>
37. Ozsoy Z, Demir E. The Evolution of Bariatric Surgery Publications and Global Productivity: A Bibliometric Analysis. *Obes Surg*. 2018;28(4):1117-29. DOI: 10.1007/s11695-017-2982-1
38. Dabi Y, Darrigues L, Katsahian S, Azoulay D, De Antonio M, Lazzati A. Publication Trends in Bariatric Surgery: a Bibliometric Study. *Obes Surg*. 2016;26(11):2691-9. DOI: 10.1007/s11695-016-2160-x
39. Palomo-Llinares R, Sánchez-Tormo J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Trends and Seasonality of Information Searches Carried Out through Google on Nutrition and Healthy Diet in Relation to Occupational Health: Infodemiological Study. *Nutrients*. 2021;13(12):4300. DOI: 10.3390/nu13124300
40. Modrego-Pardo I, Solá-Izquierdo E, Morillas-Ariño C. Spanish population trends in Internet searches for information on different diets. *Endocrinol Diabetes Nutr*. 2020;67(7):431-7. DOI: 10.1016/j.endinu.2019.11.003
41. Kamiński M, Skonieczna-Żydecka K, Nowak JK, Stachowska E. Global and local diet popularity rankings, their secular trends, and seasonal variation in Google Trends data. *Nutr Burbank Los Angel Cty Calif*. 2020;79-80:110759. DOI: 10.1016/j.nut.2020.110759
42. Angeles-Agdeppa I, Custodio MRS. Food Sources and Nutrient Intakes of Filipino Working Adults. *Nutrients*. 2020;12(4):1009. DOI: 10.3390/nu12041009
43. Melián-Fleitas L, Franco-Pérez ÁM, Sanz Valero J. Bibliometric and thematic analysis of scientific production on occupational health related to nutrition, food and diet, indexed in MEDLINE. *Med Segur Trab*. 2019;65(254):10-23. DOI: 10.4321/S0465-546X2019000100010
44. Gea Cabrera A, Sanz-Lorente M, Sanz-Valero J, López-Pintor E. Compliance and Adherence to Enteral Nutrition Treatment in Adults: A Systematic Review. *Nutrients*. 2019;11(11):2627. DOI: 10.3390/nu11112627
45. Melián-Fleitas L, Franco-Pérez Á, Caballero P, Sanz-Lorente M, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Influence of Nutrition, Food and Diet-Related Interventions in the Workplace: A Meta-Analysis with Meta-Regression. *Nutrients*. 2021;13(11):3945. DOI: 10.3390/nu13113945
46. Gehanno J-F, Postel A, Schuers M, Rollin L. Trends and topics in occupational diseases over the last 60 years from PubMed. *Scand J Work Environ Health*. 2018;44(6):670-7. DOI: 10.5271/sjweh.3750
47. Palomo-Llinares R, Sánchez-Tormo J, Wanden-Berghe C, Sanz-Valero J. Occupational Health Applied Infodemiological Studies of Nutritional Diseases and Disorders: Scoping Review with Meta-Analysis. *Nutrients*. 2023;15(16):3575. DOI: 10.3390/nu15163575
48. Cervellini G, Comelli I, Lippi G. Is Google Trends a reliable tool for digital epidemiology? Insights from different clinical settings. *J Epidemiol Glob Health*. 2017;7(3):185-9. DOI: 10.1016/j.jegh.2017.06.001

49. Sanz-Lorente M, Wanden-Berghe C. Tendencias temporales de los patrones de búsqueda de información sobre cuidado domiciliario “Home Care” u hospitalario “Hospital Care” a través de Google. *Hosp Domic*. 2018;2(3):93-9. DOI: 10.22585/hospdomic.v2i3.47

50. Castiel LD, Sanz-Valero J. Between fetishism and survival: are scientific articles a form of academic merchandise? *Cad Saude Publica*. 2007;23(12):3041-50. DOI: 10.1590/s0102-311x2007001200026

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i4.30874

Artículos originales

Efecto de la intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica, la carga viral y el conteo de linfocito-T CD4 en virus de inmunodeficiencia humana. Estudio observacional en hospital

The Effect of Pharmaceutical Intervention on Therapeutic Adherence, Viral Load, and CD4 T Lymphocyte Count in Human Immunodeficiency Virus: An Observational Study in a Hospital Setting

Hazel Solís-Cerdas¹  0009-0004-2280-4074

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

¹Hospital RA Calderón Guardia, Servicio de Farmacia, Consulta de Atención Farmacéutica. San José, Costa Rica.

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

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

Correspondencia

Alfonso Pereira-Céspedes

alfonso.pereiracespedes@ucr.ac.cr

Recibido: 15.05.2024

Aceptado: 07.07.2024

Publicado: 20.09.2024

Financiación

Ninguna.

Conflicto de intereses

Ninguno.

Agradecimientos

A las farmacéuticas Dra. Victoria Hall Ramírez, Dra. Marisela Guisellini Ramírez y Dra. Wendy Madriz Agüero por las aportaciones académicas para el diseño y desarrollo de este estudio.

Los resultados de este estudio se basan en el Trabajo Fin de Máster: “Fortalecimiento del servicio de atención farmacéutica de infectología del Hospital Dr. Rafael Ángel Calderón Guardia a través del análisis de los parámetros clínicos y de las intervenciones farmacéuticas realizadas a pacientes que iniciaron la terapia antirretroviral entre febrero y octubre del 2017” (Maestría Profesional en Atención. Farmacéutica, Universidad de Costa Rica).

Resumen

Introducción: Analizar el efecto de la intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica, la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4 en virus de inmunodeficiencia humana (VIH) para el fortalecimiento del papel del farmacéutico en un servicio de infectología.

Método: Estudio observacional retrospectivo. Los datos se recolectaron mediante entrevista con el cuestionario “Valoración de Factores Predictivos de Adherencia Terapéutica”. Los parámetros de carga viral (CV) y linfocitos T-CD4 se recolectaron de la historia clínica de los pacientes en el hospital.

Resultados: Se incluyeron 103 pacientes, 92 % hombres, edad media 32,30 ±10,90 años para el grupo de pacientes. Luego de la intervención farmacéutica mediante estrategias para el fomento de la adherencia: el 100 % de los pacientes aumentó el conocimiento de su enfermedad, el 62 % aumentó el conocimiento de la terapia antirretroviral (TARV), el 90 % presentó tolerancia a la TARV y un 14 % de reacciones adversas. Se reflejó en un aumento en la mediana del recuento de células linfocitos T CD4 y una disminución de la carga viral (indetectable en el 72 % de los pacientes), resultados estadística y clínicamente significativos ($p < 0,01$).

Conclusiones: Los hallazgos sugieren que la intervención farmacéutica en la adherencia terapéutica a la TARV tiene efectos beneficiosos (CD4 y CV) en el grupo de pacientes analizado. Otros estudios son necesarios.

Palabras clave: VIH; servicios farmacéuticos; cumplimiento y adherencia al tratamiento.

Abstract

Introduction: To analyze the effect of pharmaceutical intervention on therapeutic adherence, viral load (VL), and CD4 T lymphocyte count in human immunodeficiency virus (HIV) for strengthening the role of the pharmacist in an infectious diseases service.

Methods: Retrospective observational study. Data were collected through interviews using the “Assessment of Predictive Factors of Therapeutic Adherence” questionnaire. VL and CD4 parameters were collected from the patients’ medical records at the hospital.

Results: 103 patients were included, 92 % men, mean age 32.30 ± 10.90 years for the group of patients. After pharmaceutical intervention through strategies to promote adherence: 100 % of patients increased their knowledge of their disease, 62 % increased their knowledge of antiretroviral therapy (ART), 90 % showed tolerance to ART, and 4 % experienced adverse reactions. This was reflected in an increase in the median CD4 T lymphocyte count and a decrease in viral load (undetectable in 72 % of patients), statistically and clinically significant results ($p < 0.01$).

Conclusions: The findings suggest that pharmaceutical intervention in therapeutic adherence to ART has beneficial effects (CD4 and VL) in the analyzed patient group. Further studies are necessary.

Keywords: HIV; pharmaceutical services; treatment adherence and compliance.

Puntos clave

Las personas con VIH presentan problemas de adherencia terapéutica a la terapia antirretroviral como problema relacionado con medicamentos.

La intervención farmacéutica mejora la adherencia terapéutica y la alfabetización en salud, reduce la carga viral, aumenta el recuento de linfocitos T CD4 en el grupo de pacientes.

Se pretende fortalecer la integración del farmacéutico en el servicio de infectología del hospital.

Introducción

A nivel global, el virus de inmunodeficiencia Humana (VIH) es uno de los principales problemas de salud pública, especialmente en los países de ingresos bajos o medianos⁽¹⁻⁵⁾. En los últimos 40 años ha resultado en cifras de mortalidad mayores a 40 millones⁽¹⁾.

Gracias al acceso y al arsenal de la terapia antirretroviral (TARV), las personas presentan una mejora en el estado de salud. Además, se ha confirmado que el tratamiento evita la transmisión del VIH^(2-4,6).

En Costa Rica, al igual que el comportamiento a nivel mundial, se ha observado un incremento en el número de pacientes con el diagnóstico de VIH (datos publicados por el Ministerio de Sanidad del año 2002 al año 2016).

Por otra parte, la adherencia terapéutica es definida por la Organización Mundial de la Salud como “El grado de comportamiento de una persona (tomar el medicamento, seguir un régimen alimentario y ejecutar cambios del modo de vida) que corresponde con las recomendaciones acordadas de un prestador de asistencia sanitaria”⁽²⁾.

La falta de adherencia es el resultado de una compleja interacción entre el ambiente social, el paciente y los profesionales sanitarios. En general, *cuanto más complejo sea el régimen de tratamiento*, menos probable será que el paciente lo siga. La falta de adherencia a los medicamentos es común y considerado como uno de los factores principales del fracaso terapéutico; y en el caso de los antirretrovirales, podría considerarse un problema de salud pública debido a la facilidad de transmisión del VIH^(2, 6, 7).

Para valorar la adherencia existen diversos métodos, desde el método directo (concentraciones plasmáticas de fármacos antirretrovirales); así como indirectos, entre ellos, la valoración del profesional de salud, recuento de medicación y cuestionarios^(2, 6).

Desde la aparición de la TARV, se han llevado múltiples investigaciones sobre la adherencia, que han demostrado que existe una relación directa entre ella y el control de la infección por VIH (medida por la carga viral (CV)^(2, 6). Los estudios sugieren que un 45 % de los pacientes presentan problemas de adherencia terapéutica⁽⁸⁾.

En las adherencias superiores a un 90 %, los pacientes adquieren un adecuado control virológico, en 45 % a 100 % de los casos, con menos de 100 copias del virus. De tal forma, el criterio médico acordado para la adherencia al tratamiento en pacientes con VIH, es cuando este se cumple entre un 90 % a un 95 %, evidenciado en el recuento de la CV y de células linfocitos T CD4⁽⁸⁾.

Para lograr una adherencia de un 90 % o superior, el paciente no solo debe cumplir con la prescripción médica, sino que, además, debe adoptar comportamientos, rutinas y cambios a nivel del estilo de vida⁽⁹⁾. Entre ellos podemos mencionar, realización de los análisis clínicos recomendados (CV, CD4), buen manejo del estrés y emociones, prácticas de sexo seguro, alimentación balanceada, práctica de ejercicio físico, adecuada higiene y alimentación saludable. Por esta razón, el acompañamiento del profesional sanitario, incluyendo al farmacéutico, es tan importante para ayudar al paciente a mantener en el tiempo los hábitos y recomendaciones que permitan tener una buena adherencia terapéutica a la TARV^(2, 6-13).

Se destacan estudios que han evidenciado la importancia y el papel del farmacéutico para la mejora de la adherencia terapéutica, logrando una disminución de la carga viral y el aumento en el recuento de los linfocitos T CD4^(2, 6).

El Servicio de Farmacia del Hospital Dr. R.A. Calderón Guardia (de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)) cuenta con un programa de consulta de Atención Farmacéutica (AF) al paciente externo con VIH desde el año 2003.

En un inicio, el farmacéutico dedicaba a actividades de gestión administrativa del medicamento, limitando en gran medida las actividades de AF.

Fue hasta el año 2017 donde la labor de atención a esta población se reforzó con un farmacéutico dedicado exclusivamente a la AF en VIH, a través de consulta de farmacia a paciente externo, destacando el seguimiento farmacoterapéutico y la educación a los pacientes antes y después del inicio de la TARV.

Para la identificación de los factores inherentes a la adherencia terapéutica (relacionados con el paciente, el medicamento, el problema de salud y el sistema sanitario^(5, 10-14) y el poder generar planes de actuación (intervenciones farmacéuticas) la CCSS ha diseñado un cuestionario “*Valoración de Factores Predictivos de Adherencia Terapéutica de la CCSS (VFPAAT)*”⁽¹⁵⁾ en el marco de una *Política Institucional en Atención Farmacéutica*⁽¹⁶⁾ y de aplicación en el presente estudio.

De allí parte la importancia de los servicios de AF para la mejora de la calidad de vida del paciente, la mejora en los resultados clínicos y el ahorro en costos económicos para los sistemas sanitarios⁽²⁾.

El objetivo de este estudio fue analizar el efecto de la intervención farmacéutica sobre la adherencia terapéutica, la carga viral y el recuento de linfocitos T CD4 en virus de inmunodeficiencia humana para el fortalecimiento del papel del farmacéutico en un servicio de infectología.

Material y métodos

Tipo de estudio y ámbito

Estudio observacional retrospectivo en el Servicio de Infectología del Hospital RA Calderón Guardia de la CCSS (San José, Costa Rica).

Población y muestra

La población estuvo compuesta por todos los los pacientes de la consulta de AF atendidos en el Servicio de Infectología del hospital y que fueron derivados a la consulta de farmacia para recibir educación sobre el inicio de la TARV en el periodo de febrero 2017 a octubre 2017. Además, de los siguientes criterios de inclusión: edad mayor de 18 años, con analíticas de CD4 y CV con una vigencia no mayor a los tres meses previo al inicio de la TARV y que además se realizaron dichos análisis en un periodo posterior al inicio de la TARV, entre los 4 a 6 meses. Como criterio de exclusión: la ausencia de datos sobre las variables de interés.

Los pacientes fueron incluidos mediante muestreo por conveniencia.

Procedimientos de trabajo y variables de interés

Factores predictivos de la adherencia terapéutica

La información, relacionada con los factores predictivos de la adherencia terapéutica, fue recolectada, a través de una base de datos informática, de la consulta de AF. Para ello, se utilizó el cuestionario de recolección de datos, desarrollado, de aplicación en consultas de Atención Farmacéutica de hospitales y centros de atención primaria de la CCSS VFPAT. Este cuestionario se encuentra validado para población costarricense⁽¹⁵⁾. (Ver material complementario 1)

Este cuestionario permitió la recolección de variables de interés: demográficas (edad, sexo, escolaridad, empleabilidad), factores relacionados con el paciente (hábitos de vida del paciente, dificultades visuales, auditivas, alimentación, práctica de ejercicio, consumo de alcohol, tabaco o drogas de abuso), factores asociados a la enfermedad (información sobre el diagnóstico, complicaciones, analíticas), factores asociados al conocimiento sobre el tratamiento (nombre de medicamentos, dosis, pauta de administración, herramientas de apoyo a la adherencia terapéutica), factores socioeconómicos (red de apoyo al diagnóstico y tratamiento) y factores relacionados con el sistema sanitario (dispensación de medicamentos en consultas de farmacia hospitalaria o de farmacia centros de atención primaria)⁽¹⁵⁾.

El cuestionario VFPAT permite calcular el porcentaje de conocimiento sobre TARV y la enfermedad de los pacientes de acuerdo con su manual operativo⁽¹⁵⁾.

Parámetros clínicos

Los parámetros relacionados con CV y linfocitos T CD4 se obtuvieron de los registros informáticos disponibles en las bases de datos del hospital como parte de la práctica clínica asistencial. No se solicitaron parámetros séricos (análisis clínicos) adicionales.

Intervenciones farmacéuticas

Las intervenciones farmacéuticas fueron realizadas conforme a los procedimientos de trabajo de las consultas de farmacia y se llevaron a cabo de la siguiente manera:

- Primera consulta (consulta basal): Se aplica el cuestionario de VFPAT Como intervención farmacéutica se brinda educación para la salud, mediante la primera charla educativa “Módulo educativo “GAET-VIH de la CCSS” (aspectos educativos sobre generalidades del VIH y TARV). Se registra la información del paciente en la historia clínica de la consulta de farmacia y se agenda la siguiente cita de consulta.
- Segunda consulta sucesiva: Se realiza la dispensación de la TARV. Se revisa y se registra la CV y recuento de linfocitos T CD4. Se ejecuta el plan de acción diseñado para el paciente basado en los resultados del cuestionario VFPAT. Se refuerza la educación al paciente haciendo entrega de herramientas o recursos para fomentar la adherencia terapéutica (acordes a las necesidades del paciente) como son: los horarios de medicación, empleo de pictogramas y de organizadores de medicamentos. Se analizan posibles interacciones medicamentosas y se agenda la siguiente cita de consulta.
- Tercera consulta sucesiva: Se verifica el horario de medicación establecido y se ajustan, si fuese necesario, las herramientas para el fomento de la adherencia. Se identifican posibles problemas relacionados con medicamentos y se registra la información en la historia clínica de consulta de farmacia. Se agenda la siguiente cita de consulta.
- Cuarta consulta sucesiva (final): Se revisa la CV y el recuento de linfocitos T CD4, se valora la efectividad de las herramientas para el fomento de la adherencia y se modifican de ser necesario. Asimismo, de ser necesario se refuerza la educación al paciente por medio de módulos educativos. Para el caso de pacientes que cumplan con los criterios de CV < 20 copia/ml continuarán en el programa de AF (criterio propio del hospital).

Análisis estadístico

El análisis de normalidad mediante análisis gráfico y prueba Kolmogorov-Smirnov. Se realizó un análisis estadístico descriptivo para variables categóricas y cuantitativas del estudio. Las variables categóricas se representaron como distribuciones de frecuencias relativas expresadas en porcentajes. Por otra parte, las variables numerales se expresaron como media, mediana, desviación típica, rango en caso de distribución cercana a la normal. Es importante destacar que, se estableció una confianza del 95% en todas las hipótesis evaluadas, lo que garantiza una alta precisión en los resultados obtenidos. Además, de un valor de significancia $p < 0,05$.

Asimismo, para el contraste de hipótesis de variables de interés se hizo uso de la prueba exacta de Fisher y Wilcoxon signed-rank. Además, se calculó el coeficiente de correlación de Spearman.

En cuanto al paquete estadístico utilizado, se utilizó IBM® SPSS® (*Statistical Package for the Social Science*) versión 25 para Windows 10®.

Aspectos éticos

El estudio contó con las autorizaciones de los siguientes comités de ética: comité de ética de la Universidad de Costa Rica (oficio VI-3094-CEC-0241-2019), CONIS CCSS (CONIS-270-2019) y del comité de ética hospital Dr. RA Calderón Guardia. En todo momento se garantizó el cumplimiento de los principios éticos de investigación, así como la protección de datos personales. Debido al diseño del estudio, conforme a la legislación costarricense, se autorizó la exención del empleo de consentimiento informado.

Resultados

Características demográficas y clínicas de la población estudiada

Durante el periodo de estudio se incluyeron un total de 103 pacientes, cuyas edades con una media de 32,30 años y una desviación típica de 10,90 años. Las principales características se muestran en la tabla 1.

Tabla 1. Principales características del grupo de pacientes estudiado (N=103)

Característica	n	%
A. Edad		
Grupos edad		
18 a 29 años	51	49,5
30 a 39 años	29	28,2
40 a 49 años	12	11,6
50 a 59 años	8	7,8
Mayores de 60 años	3	2,9
Total	103	100
B. Sexo		
Hombre	95	92,2
Mujer	8	7,8
C. Escolaridad		
Universitaria incompleta	21	20,4
Secundaria incompleta	19	18,4
Secundaria completa	15	14,6
Primaria completa	14	13,6
Técnico medio	9	8,7
Grado, Bachillerato	8	7,8
Primaria incompleta	5	4,8
Grado, Licenciatura	6	5,8
Universitaria grado superior	2	1,9
D. Tipo de empleo		
Funcionarios o trabajadores autónomos	67	65,0
Desempleo	11	29,1
Amas de casa	9	8,7
Estudiantes	8	7,8
No respuesta	6	5,8
Jubilados	2	1,9
E. Factores inherentes a la comunicación de los pacientes que afectan la adherencia^a		
Presencia de dificultades visuales	19	18,4
Presencia de dificultades auditivas	1	1,0
Presencia de dificultades para leer	2	1,9
Presencia de dificultades para identificar números (cifras)	2	1,9
F. Factores inherentes a los hábitos del paciente que afectan la adherencia^a		
a) Consumo de otras drogas de abuso (sustancias de abuso)		
Ausencia de consumo	77	74,8
Consumo menor o igual a dos veces por semana	15	14,6
Consumo mayor de tres veces por semana	4	3,9
Problemática de dependencia a drogas	4	3,9
Otros	3	2,9
Consumo de marihuana	8	
b) Consumo de alcohol		
Ausencia de consumo (consumo nulo)	59	57,3
Consumo al menos dos veces por semana (consumo irregular)	31	30,10
Consumo mayor de tres veces por semana (consumo regular)	12	11,60
Diagnóstico de alcoholismo	1	1,0
c) Consumo de tabaco		
Ausencia (consumo nulo)	70	68,0

Característica	n	%
Consumo menor de dos veces por semana (consumo irregular)	8	7,8
Consumo mayor de tres veces por semana (consumo regular)	7	6,8
Tabaquismo positivo	15	14,6
Otros	3	2,9
d) Practica regular de ejercicios/ acondicionamiento físico		
No realiza	55	53,4
Realiza ejercicio 1 a 2 veces por semana (ocasionalmente)	23	22,3
Realiza 3 veces o más ejercicio por semana (frecuentemente)	25	24,3
e) Rutina diaria		
Presencia de rutina de vida diaria	94	91,3
Ausencia de rutina diaria	9	8,7
f) Red de apoyo (como apoyo a la adherencia terapéutica y diagnóstico)		
Presencia de red de apoyo efectiva	81	78,6
Ausencia de red de apoyo efectiva	22	21,4
g) Composición de red de apoyo (en el mismo domicilio del paciente)		
Habita con hermanos y otros parientes	30	29,1
Habita con pareja	25	24,3
Habita con padres	22	21,4
Habita en solitario	21	20,4
Habita con hijos	5	4,8
G. Factores inherentes al sistema sanitario^a		
Dispensación de TARV en consulta de farmacia hospitalaria (contexto nacional)	54	52,4
Dispensación de TARV en consultas de farmacia de centros de atención primaria (farmacia comunitaria pública) (contexto nacional)	49	47,6

^a Basado en las respuestas al cuestionario VFPAT

TARV= terapia antiretroviral

Principales comorbilidades y farmacoterapia

Las principales comorbilidades y medicamentos concomitantes se muestran en la tabla 2. Asimismo, se identificaron reacciones adversas de la terapia antirretroviral durante el periodo de seguimiento (Tabla 2).

Tabla 2. Principales comorbilidades, medicamentos concomitantes y reacciones adversas medicamentosas de la terapia antirretroviral en el grupo de pacientes estudiado (N=103).

N=103		
	n	%
A. Antecedentes patológicos [clasificación CIE-11]		
Hipertensión arterial [BA00]	3	1,0
Sarcoma de Kaposi [2B57]	3	1,0
Hiperlipoproteinemia [5C80]	3	2,9
Asma [CA23]	3	2,9
Hipotiroidismo [5A00]	2	1,9
Sífilis temprana [1A61]	2	1,9
Depresión [6A70]	2	1,9
Hepatitis [1E50]	1	1,0
Diabetes mellitus [5A11]	1	1,0

N=103		
	n	%
Migraña [8A80]	1	1,0
Candidiasis [1F23]	1	1,0
Toxoplasmosis [1F57]	1	1,0
Trastorno bipolar [6A60]	1	1,0
B. Medicamentos concomitantes [Clasificación ATC]		
trimetropin/sulfametoxazol [J01EE01]	6	5,8
salbutamol [R03AC02]	3	2,9
ácido fólico [B03B]	3	2,9
fluconazol [D01AC15]	2	1,9
Isoniazida [J04AC01]	2	1,9
levotiroxina [H03AA01]	2	1,9
metformina [A01BA02]	2	1,9
amlodipina [C08CA01]	2	1,9
gemfibrozilo [C10AB04]	1	1,0
hierro [B03AA02]	1	1,0
hidroclorotiazida [C03AA03]	1	1,0
metoclopramida [A03FA01]	1	1,0
sitagliptina [A10BH01]	1	1,0
Sulindaco [M01AB02]	1	1,0
valsartan [C09CA03]	1	1,0
venlafaxina [N06AX16]	1	1,0
beclometasona [A07EA07]	1	1,0
Suplemento vitamínico [A11A]	1	1,0
clonazepam [N03AE01]	1	1,0
fluoxetina [N06AB03]	1	1,0
dimenhidrinato [A04A]	1	1,0
Ácido acetilsalicílico [B01AC06]	1	1,0
C. Principales tipos de reacciones adversas TARV (durante el periodo de seguimiento)		
Mareos	16	15,5
Brote alérgico	9	8,7
Náuseas	5	4,8
Insomnio	4	3,9
Diarrea	3	2,9
Vértigo	2	1,9
Vómito	1	1,0
Sueños vívidos	1	1,0
Ideas suicidas	1	1,0
Dolor abdominal	1	1,0
Cefalea	1	1,0
Ataque pánico	1	1,0
Ansiedad	1	1,0
Alucinaciones	1	1,0

TARV= terapia antirretroviral

Terapia Antirretroviral

Se identificaron TARV dispensadas a través de la CCSS (listado oficial de medicamentos), a saber:

- De los tratamientos actuales utilizados como TARV en el grupo de pacientes, el tenofovir (300 mg por día) + lamivudina (150 mg cada 12 horas o 300 mg por día) + efavirenz (600 mg cada noche) fue la dosis y pauta ampliamente utilizada en la población del estudio, específicamente en 75 pacientes (72,8 %).
- Otra TARV que cabe destacar es el tenofovir (300 mg por día) + lamivudina (150 mg cada 12 horas) + lopinavir/ritonavir (400/100 mg cada 12 horas) utilizado en 9 pacientes (36,7 %).
- Otros tipos de TARV identificadas fueron: zidovudina/Lamivudina +Lopinavir/ ritonavir (6 pacientes) Abacavir + lamivudina + Efavirenz (5 pacientes), tenofovir/Efavirenz (4 pacientes), Zidovudina + Lamivudina + Efavirenz (3 pacientes) y por último, abacavir/lamivudina + efavirenz (un paciente).

Otros factores predictivos de la adherencia terapéutica

Durante el periodo de estudio se identificaron otros factores predictivos de la adherencia TARV (basado en el cuestionario VFPAT) tales como: factores inherentes al conocimiento de la enfermedad, factores dependientes de la capacidad de respuesta a los medicamentos (grado de conocimiento del tratamiento, tolerancia a medicamentos y presencia de reacciones adversas medicamentosas) (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de la adherencia terapéutica inherentes al conocimiento de la enfermedad y de la respuesta a los medicamentos (antes y después de la intervención farmacéutica)

N=103			
	Antes de la Intervención Farmacéutica (consulta basal, inicial) n (%)	Después de la Intervención farmacéutica final (tercera consulta, final) n (%)	P-valor
A. Factores inherentes al conocimiento de la enfermedad (recuerda información relacionada con su enfermedad) ^a			
0% de conocimiento relacionado enfermedad	2 (1,9)	0	
20% de conocimiento	69 (67,0)	0	
40% de conocimiento relacionado enfermedad	15 (14,6)	0	
60% de conocimiento relacionado enfermedad	8 (7,8)	0	
80% de conocimiento relacionado enfermedad	3 (2,9)	0	
100% de conocimiento relacionado enfermedad	6 (5,8)	103 (100,0)	
B. Factores dependientes de la capacidad de respuesta a los medicamentos (recuerda información relacionada con sus medicamentos) ^a :			
a) Factores inherentes al grado de conocimiento de la TARV (información de medicamentos) ^a			
0% de conocimiento	99 (96,1)	0	
20% de conocimiento	2 (1,9)	2 (1,9)	
40% de conocimiento	0	3 (2,9)	
60% de conocimiento	0	5 (4,8)	
80% de conocimiento	0	27 (26,2)	
95% de conocimiento	2 (1,94)	2 (1,9)	
100% de conocimiento	0	64 (62,1)	
b) Tolerancia a TARV			
Presencia	76 (73,8)	93 (90,3)	< 0,01
Ausencia	27 (26,2)	10 (9,7)	
c) Reacciones adversas TARV			
Presencia	44 (42,7)	14 (13,6)	< 0,01
Ausencia	59 (57,3)	89 (86,4)	

^a Basado en las respuestas al cuestionario VFPAT.

TARV= terapia antirretroviral

Recuento de linfocitos T CD4 y carga viral

Antes de la intervención farmacéutica: el recuento de linfocitos T CD4 presentó una mediana de 400 células/mm³, una media de 386,2 células/mm³ y una desviación típica de 247,2 células/mm³. Después de la intervención farmacéutica: el recuento de linfocitos T CD4 presentó una mediana de 600 (células/mm³), una media de 549,4 células/mm³ y una desviación típica de 277,1 células/mm³.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de media ($p < 0,01$) y mediana ($p < 0,01$) de recuento de linfocitos T CD4 antes y después de la intervención farmacéutica.

Por otra parte, antes de la intervención farmacéutica: el recuento de carga viral presentó una media de 227597,1 copias/mL y una desviación típica de 555436 copias/mL. Después de la intervención farmacéutica: el recuento de carga viral presentó una media de 7244,7 copias/mL y una desviación típica de 53497,7 copias/mL.

Se encontró una diferencia estadísticamente significativa entre los valores de media del recuento de carga viral antes y después de la intervención farmacéutica ($p < 0,01$).

La tabla 4 muestra el recuento de linfocitos T CD4 y carga viral (antes y después de la intervención farmacéutica) en la población estudiada.

Tabla 4. Recuento de linfocitos T CD4 y carga viral (antes y después de la intervención farmacéutica) en el grupo de pacientes.

N=103 ^a			
	Antes de la Intervención Farmacéutica (consulta basal, inicial) n (%)	Después de la Intervención farmacéutica final (tercera consulta, final) n (%)	p-valor
Recuento de linfocitos T CD4 (células/mm³)			
≥ 500	28 (27,2)	44 (42,7)	< 0,05
< 500	68 (66,0)	28 (27,2)	
No disponible	7 (6,8)	31 (30,1)	
Recuento de carga viral (copias/mL)			
> 50	103 (100,0)	29 (28,2)	< 0,01
≤ 50 (indetectable)	0	74 (71,8)	

Intervenciones farmacéuticas

En cuanto a intervenciones, se destacan: el 100 % (N=103) de los pacientes recibieron una charla inicial sobre generalidades de VIH y de la TARV en la primera consulta de farmacia (consulta basal) y además, una charla en la tercera consulta de farmacia sobre “Generalidades Adherencia Efectos secundarios y Trámites administrativos” En esta última charla se profundizaron aspectos sobre herramientas para el fomento de la adherencia, efectos adversos comunes de la TARV y trámites administrativos de las consultas de farmacia, incluyendo dispensaciones.

Además, un 75 % (77 pacientes), se les entregó herramientas para fomentar la adherencia terapéutica, a saber: elaboración de horario de medicación (39 pacientes), empleo de alarmas electrónicas (33 pacientes) y de organizadores de medicamentos (5 pacientes).

Discusión

El presente estudio analizó el impacto de la intervención farmacéutica en la adherencia terapéutica, la carga viral y el recuento de células linfocitos T CD4 en pacientes con virus de inmunodeficiencia humana, con el fin de fortalecer el papel del farmacéutico en un servicio hospitalario de infectología.

En relación con la adherencia terapéutica, se identificaron factores inherentes al paciente, como las características demográficas (con una edad media de 32 años), el sexo masculino (92 %), el nivel

educativo (20 % universitaria) y el consumo de alcohol (42 %), tabaco (32 %) y otras drogas (25 %), práctica de ejercicio físico (47 %) que coinciden como factores que fueron identificados en otros estudios^(7,10,12-14).

Estos factores del paciente relacionados a modos de proceder y y/o conducirse saludablemente (consumo de drogas, alcohol, tabaco o práctica de actividad física) afectan la adherencia terapéutica⁽¹⁴⁾.

Por otra parte, La presencia de una rutina diaria (91 %) es de suma importancia, pues ayuda al farmacéutico a determinar los tiempos óptimos del día para la administración de los medicamentos para los pacientes.

Otro factor para destacar fue la presencia de red de apoyo para el diagnóstico y tratamiento (78 %). Una red de apoyo efectiva se refiere a aquellas personas enteradas de la condición y diagnóstico del paciente, cuentan con su apoyo para recordar la dispensación de medicamentos y les ayudan a recordar y acudir a citas de farmacia o de control médico^(5,14).

Además, el grupo de estudio presentó otros factores tales como: dificultades visuales (18 %), auditivas y para reconocer números (menores al 1 %). Estos factores inherentes a la comunicación se relacionan con la capacidad del paciente para entender, recibir y transmitir el mensaje o instrucción.

La presencia de comorbilidades, medicamentos concomitantes y TARV coincide con las características propias de este tipo de pacientes y las guías de práctica clínica^(3,4) de la Organización Mundial de la Salud y de la CCSS para Costa Rica.

Asimismo, se observó que, tras la intervención farmacéutica, la totalidad de los pacientes alcanzó un 100 % de conocimiento sobre su enfermedad (capacidad de entendimiento de su enfermedad) y un 62 % alcanzó un 100 % de conocimiento sobre la TARV (capacidad de entendimiento de su tratamiento), ambos evaluados con el cuestionario VFPA.

Estos resultados concuerdan con otros estudios que evalúan el impacto de la intervención farmacéutica en la alfabetización en salud, un factor crucial para la adherencia terapéutica^(7,9).

Además, después de la intervención farmacéutica, el 90 % de los pacientes mostró tolerancia a la TARV y solo un 14 % experimentó reacciones adversas ($p < 0,01$), resultados que también se han observado en otros estudios publicados⁽⁷⁾, siendo el mareo y las reacciones alérgicas las principales identificadas en el grupo de pacientes.

Es importante destacar el papel del farmacéutico en el fomento de la adherencia terapéutica, que se reflejó en un aumento de la mediana del recuento de linfocitos T CD4 y una disminución de la CV (indetectable en el 72 % de los pacientes), resultados estadística y clínicamente significativos.

Antes de la intervención farmacéutica, la mediana del recuento de linfocitos T CD4 estaba cerca de 400 puntos, mientras que después de la intervención, se acercó a los 600 puntos. Se realizó una prueba de Fisher para evaluar la asociación entre el recuento de linfocitos T CD4 antes y después de la intervención, y se encontró un aumento significativo en los niveles altos de CD4 después de la intervención ($p < 0,01$).

Para la carga viral, se llevó a cabo una prueba de Fisher que reveló una clara disminución en los casos con niveles altos de CV después de la intervención farmacéutica en el grupo de pacientes estudiados ($p < 0,01$). Estos resultados coinciden con estudios previos^(2,8).

Sin embargo, es importante tener en cuenta las limitaciones de este estudio, propias de su diseño retrospectivo, como el subregistro de la enfermedad y las reacciones adversas, así como la posible variabilidad entre profesionales y pacientes al tratarse de un diseño observacional. Además, la falta de algunas variables que podrían influir en los resultados finales y las consideraciones sobre el tamaño y método de muestreo son aspectos para tener en cuenta.

Conclusiones

En conclusión, los hallazgos de nuestro estudio retrospectivo sugieren que la intervención farmacéutica en la adherencia terapéutica a la TARV tiene efectos beneficiosos en el grupo de pacientes analizado. Se observa un aumento significativo en la mediana (y media) del recuento de linfocitos T CD4,

así como una disminución en la media de la carga viral, alcanzando incluso condiciones indetectables (en 72 de cada 100 pacientes). Además, la intervención se asoció con una mejora en la tolerancia al tratamiento, una reducción en las reacciones adversas experimentadas y un aumento en el grado de conocimiento sobre las generalidades del VIH y su tratamiento entre los pacientes. Sin embargo, se recomienda precaución al interpretar estos resultados debido a las limitaciones inherentes a nuestro diseño retrospectivo, y se insta a realizar estudios prospectivos y controlados para validar estos hallazgos y establecer la causalidad de manera más sólida.

Bibliografía

1. Bekker L, Beyrer C, Mgodí N, Lewin SR, Delany-Moretlwe S, Taiwo B, et al. HIV infection [published correction appears in *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):48]. *Nat Rev Dis Primers*. 2023;9(1):42. doi:10.1038/s41572-023-00452-3
2. Ahmed A, Abdulelah Dujaili J, Rehman IU, Chuah LH, Hashmi FK, Awaisu A, et al. Effect of pharmacist care on clinical outcomes among people living with HIV/AIDS: A systematic review and meta-analysis. *Res Social Adm Pharm*. 2022;18(6):2962-2980. doi:10.1016/j.sapharm.2021.07.020
3. Ambrosioni J, Levi L, Alagaratnam J, Van Bremen K, Mastrangelo A, Waalewijn H, et al. Major revision version 12.0 of the European AIDS Clinical Society guidelines 2023. *HIV Med*. 2023;24(11):1126-1136. doi:10.1111/hiv.13542
4. Ryom L, De Miguel R, Cotter AG, Podlekareva D, Beguelin C, Waalewijn H, et al. Major revision version 11.0 of the European AIDS Clinical Society Guidelines 2021. *HIV Med*. 2022;23(8):849-858. doi:10.1111/hiv.13268
5. Yona S, Edison C, Nursasi AY, Ismail R. Self-awareness as the key to successful adherence to antiretroviral therapy among people living with HIV in Indonesia: A grounded theory study. *Belitung Nurs J*. 2023;9(2):176-183. doi:10.33546/bnj.2480
6. Ahmed A, Tanveer M, Dujaili JA, Chuah LH, Hashmi FK, Awaisu A. Pharmacist-Involved Antiretroviral Stewardship Programs in People Living with HIV/AIDS: A Systematic Review. *AIDS Patient Care STDS*. 2023;37(1):31-52. doi:10.1089/apc.2022.0192
7. Abadiga M, Hasen T, Mosisa G, Abdisa E. Adherence to antiretroviral therapy and associated factors among Human immunodeficiency virus positive patients accessing treatment at Nekemte referral hospital, west Ethiopia, 2019. *PLoS One*. 2020;15(5):e0232703. doi:10.1371/journal.pone.0232703.
8. Whiteley LB, Olsen EM, Haubrick KK, Odoom E, Tarantino N, Brown LK. A Review of Interventions to Enhance HIV Medication Adherence [published correction appears in *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021 Sep 15]. *Curr HIV/AIDS Rep*. 2021;18(5):443-457. doi:10.1007/s11904-021-00568-9
9. Cunha GH, Galvão MT, Pinheiro PN, Vieira NF. Health literacy for people living with HIV/Aids: an integrative review. *Rev Bras Enferm*. 2017;70(1):180-188. doi:10.1590/0034-7167-2015-0052
10. Mgbako O, Conard R, Mellins CA, Dacus JD, Remien RH. A Systematic Review of Factors Critical for HIV Health Literacy, ART Adherence and Retention in Care in the U.S. for Racial and Ethnic Minorities. *AIDS Behav*. 2022;26(11):3480-3493. doi:10.1007/s10461-022-03680-y
11. Isika AI, Shehu A, Dahiru T, Obi IF, Oku AO, Balogun MS, et al. Factors influencing adherence to antiretroviral therapy among HIV-infected adults in cross river state, Nigeria: A cross-sectional study. *Pan Afr Med J*. 2022;43:187.
12. Tafur Valderrama E, Ortiz Alfaro C, García-Jiménez E, Faus Dader M, Martínez Martínez F. Impacto de la intervención farmacéutica en la adherencia al tratamiento antirretroviral en pacientes de un hospital de Lima (Perú). *Pharm Care Esp*. 2012;14(4):146.
13. Arrieta-Martínez JA, Estrada-Acevedo JI, Gómez Carlos A, Madrigal-Cadavid J, Serna-Juan A, Giraldo PA, et al. Factores relacionados con la no adherencia a la terapia antirretroviral en pacientes con VIH/sida. *Farm Hosp*. 2022;46(6): 319-326.

14. Hadaye RS, Jambhale VB, Shastri S. Assessment of adherence and factors contributing to non-adherence among patients on anti-retroviral therapy in a tertiary care hospital: A cross sectional study. *J Family Med Prim Care*. 2020;9(4):1921-1926. doi:10.4103/jfmpc.jfmpc_1138_19

15. Caja Costarricense de Seguro Social. Instructivo para la aplicación del instrumento Valoración de Factores Predictivos de Adherencia Terapéutica. San José, Costa Rica: CCSS; 2014

16. Caja Costarricense de Seguro Social. Política institucional de Atención Farmacéutica. San José, Costa Rica: CCSS; 2012

Material complementario

Cuaderno de recogida de datos. Cuestionario de Valoración de Factores Predictivos de Adherencia Terapéutica de la Caja Costarricense de Seguro Social (CCSS)



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Programa de Atención Farmacéutica

VALORACIÓN DE FACTORES PREDICTIVOS DE LA ADHERENCIA TERAPÉUTICA

Nombre:		Fecha:	
Expediente:		Género M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/>	
Fecha de nacimiento:		Edad cumplida:	Escolaridad:
Domicilio:			
Vive con: Pareja <input type="checkbox"/> Padres <input type="checkbox"/> Hijo(a)(s) <input type="checkbox"/> Hermano (s) <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> Solo(a) <input type="checkbox"/>			
Teléfonos:		Correo electrónico:	
Ocupación:			
Servicio que refiere:		Consulta Externa <input type="checkbox"/> Hospitalizado <input type="checkbox"/>	
Referido por:		Médico tratante <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/>	
Motivo de referencia:			
Diagnóstico (s)			
Religión (optativo):		Forma de comunicación:	

RUTINA DIARIA				
HORARIOS		ENTRE SEMANA	FIN DE SEMANA	OTRO
HORARIO SUEÑO	Se levanta			
	Se acuesta			
HORARIO ALIMENTACIÓN	Desayuno			
	Merienda			
	Almuerzo			
	Merienda			
	Cena			
HORARIO TRABAJO	Entra			
	Sale			

ALIMENTACION DEL PACIENTE			
Tiempo	Consumo habitual de alimentos	Grupo Alimenticio	Frecuencia por semana
Desayuno		Carbohidratos	
		Proteínas	
Merienda		Grasas	
		Lácteos	
Almuerzo		Verduras y Legumbres	
		Líquidos (al día)	
		Frutas	
Merienda		Alimentos de Riesgo	Frecuencia por semana
		Azúcar	
Cena		Cafeína o similares	
		Comidas rápidas	
Merienda		Sal - Condimentos	
		Té verde y gaseosas	
Observaciones:			



CAJA COSTARRICENSE DE SEGURO SOCIAL
Programa de Atención Farmacéutica

3. FACTORES RELACIONADOS CON EL TRATAMIENTO	
3.1	Toma menos de cinco medicamentos
3.2	Conoce el nombre de todos sus medicamentos (completar tabla) Proporción: _____
3.3	Conoce la función de todos sus medicamentos (completar tabla) Proporción: _____
3.4	Conoce las dosis y frecuencia de todos sus medicamentos (completar tabla) Proporción: _____
3.5	Tiene horas establecidas para la administración de todos sus medicamentos (completar tabla) Proporción: _____
3.6	Tiene horas adecuadas para la administración de todos sus medicamentos (completar tabla) Proporción: _____
3.7	Manifiesta no utilizar otros productos o terapias alternativas. En caso contrario marque la terapia que utiliza: Hierbas <input type="checkbox"/> Macrobióticos <input type="checkbox"/> Homeopáticos <input type="checkbox"/> Suplementos <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> _____
3.8	Considera que todos los medicamentos prescritos que utiliza son necesarios para tratar su enfermedad
3.9	Almacena su (s) medicamento (s) en un lugar adecuado (conservación adecuada) Dónde _____
3.10	Se encuentra en condiciones de hacerse cargo de su tratamiento. En caso de discapacidad indicar el tipo: <input type="checkbox"/> Física _____ <input type="checkbox"/> Mental _____
3.11	Presenta buena actitud hacia sus medicamentos. En caso contrario marcar la opción que corresponda: Desconfianza <input type="checkbox"/> Temor <input type="checkbox"/> Vergüenza <input type="checkbox"/> Rechazo <input type="checkbox"/> Otros <input type="checkbox"/> _____
3.12	Conoce el significado de efecto secundario (paciente debe explicarlo):
3.13	Tolera los medicamentos (en caso negativo especificar efectos y medicamentos) _____ _____
3.14	El paciente se ha administrado sin interrupción su tratamiento. En caso contrario marcar el motivo de la interrupción: Característica del medicamento <input type="checkbox"/> No sentir mejoría <input type="checkbox"/> Sentirse bien <input type="checkbox"/> Intolerancia <input type="checkbox"/> Desabastecimiento <input type="checkbox"/> Falta de recursos económicos <input type="checkbox"/> Falta de seguro <input type="checkbox"/> Encomienda <input type="checkbox"/> Olvido <input type="checkbox"/> Miedo a efectos secundarios <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> _____

4. FACTORES SOCIOECONÓMICOS	
	4.1. Al menos una de las personas que conviven con el paciente conoce su (s) enfermedad (es).
	4.2. Cuenta con: Domicilio fijo <input type="checkbox"/> Agua potable <input type="checkbox"/> Electricidad <input type="checkbox"/> Servicio Sanitario <input type="checkbox"/> Refrigerador <input type="checkbox"/>
	4.3. El horario de trabajo o estudio favorece la toma de los medicamentos.
	4.4. Cuenta con red de apoyo efectiva para recordar la administración sus medicamentos.
	4.5. Cuenta con el apoyo de alguna persona para retirar tratamiento.
	4.6. Cuenta con el apoyo de alguna persona para recordar y acudir a citas.
	4.7. Cuenta con ayuda de otro tipo para recordar la administración de sus medicamentos: Alarma <input type="checkbox"/> Organizador/Pastillero <input type="checkbox"/> Horario <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> _____
	4.8. Tiene facilidad para: Asistir a sus citas <input type="checkbox"/> Retirar sus medicamentos <input type="checkbox"/> Si presenta dificultad indique el motivo (lejanía, transporte, factor económico, trabajo, estudio): _____

5. RELACIONADOS CON EL EQUIPO O SISTEMA SANITARIO	
	5.1. Asiste a un sólo centro de salud para el control de su enfermedad. En caso contrario indique cuál (es): EBAIS <input type="checkbox"/> Área de Salud <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Médico de Empresa <input type="checkbox"/> Privado <input type="checkbox"/> Lugar: _____
	5.2. Retira sus medicamentos en un solo centro de salud. En caso contrario indiquen cuáles: EBAIS <input type="checkbox"/> Área de Salud <input type="checkbox"/> Hospital <input type="checkbox"/> Privado <input type="checkbox"/> Lugar: _____
	5.3. Conoce el horario de la farmacia para: Entrega de las recetas <input type="checkbox"/> Retiro de sus medicamentos <input type="checkbox"/>

Farmacéutico: _____ Código: _____

RECUERDE QUE LAS INTERVENCIONES FARMACÉUTICAS SE BASARÁN EN AQUELLOS ITEMS QUE NO FUERON MARCADOS CON CHECK (✓) EN LA COLUMNA DE LA IZQUIERDA.

doi: 10.30827/ars.v65i4.30673

Artículos originales

Polypharmacy in the Elderly of an Educational Program in the Brazilian Capital: A Cross-Sectional Study

Polifarmacia en adultos mayores de un programa educativo en la capital de Brasil: un estudio transversal

Vinícius Vieira da Costa¹  0000-0003-0658-9760

Camila de Oliveira Costa¹  0000-0002-4658-7877

Cássia Cristina de Paula Alves¹  0000-0002-8435-6420

Emília Vitória da Silva¹  0000-0003-0664-0554

Margô Gomes de Oliveira Karnikowski¹  0000-0002-5662-2058

Rinaldo Eduardo Machado de Oliveira¹  0000-0003-1684-1456

¹University of Brasilia, Brasilia, Federal District, Brazil.

Correspondencia

Rinaldo Eduardo Machado de Oliveira
rinaldo.eduardo@unb.br

Received: 27.04.2024

Accepted: 20.05.2024

Published: 20.09.2024

Financiación

Los autores agradecen a la Fundação de Apoio à Pesquisa do Distrito Federal (FAPDF) y al Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) por el apoyo brindado a este estudio.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflictos de interés.

Resumen

Introducción: Las personas mayores corresponden al grupo más medicalizado de la sociedad. Por lo tanto, los estudios relacionados con el uso de medicamentos son importantes para mejorar las políticas que garanticen una atención integral. El objetivo de este estudio fue investigar la polifarmacia entre adultos mayores que asisten a un programa educativo en el Distrito Federal de Brasil y estimar la prevalencia y variables asociadas.

Método: Se trata de un estudio transversal con 150 adultos mayores cuyos datos fueron recolectados en el período de diciembre de 2022 a abril de 2023 mediante llamadas telefónicas.

Resultados: La prevalencia de polifarmacia se estimó en 18,7 %. Las variables que mostraron asociación positiva con la polifarmacia fueron las siguientes: salud autopercebida como mala o muy mala (RP = 8,9; IC95 % 4,78 – 16,70), tabaquismo (RP = 2,50; IC95 % 1,06 – 5,89), arterial sistémica hipertensión (RP = 3,55; IC95 % 1,40 – 9,00), diabetes mellitus (RP = 3,46; IC95 % 1,67 – 7,18), depresión (RP = 3,32; IC95 % 1,58 – 6,75), multimorbilidad (RP = 8,97; IC95 % 1,26 – 64,10) e Índice de Comorbilidad de Charlson igual o mayor a 3 (RP = 7,21; IC95 % 1,14 – 26,17).

Conclusiones: La prevalencia de polifarmacia y variables asociadas son corroboradas por otros estudios brasileños. Por lo tanto, se señala que los equipos de salud deben prestar atención a este aspecto de la farmacoterapia geriátrica para favorecer el uso responsable de los medicamentos y obtener resultados clínicos positivos.

Palabras clave: polifarmacia; envejecimiento; utilización de medicamentos; atención integral de salud; política de salud.

Abstract

Introduction: The elderly correspond to the most medicalized group in society. Therefore, studies related to the use of medicines are important to improve policies that guarantee comprehensive care. The objective of this study was to investigate the polypharmacy among elderly individuals attending an educational program in the Federal District of Brazil and estimate the prevalence and associated variables.

Method: This is a cross-sectional study with 150 elderly individuals whose data were collected in the period from December 2022 to April 2023 by means of telephone calls.

Results: The prevalence of polypharmacy was estimated in 18.7%. The variables showing a positive association with polypharmacy were the following: health self-perceived as bad or very bad (PR = 8.9; 95 % CI 4.78 – 16.70), smoking (PR = 2.50; 95 % CI 1.06 – 5.89), systemic arterial hypertension (PR = 3.55; 95 % CI 1.40 – 9.00), diabetes mellitus (PR = 3.46; 95 % CI 1.67 – 7.18), depression (PR = 3.32; 95 % CI 1.58 – 6.75), multimorbidity (PR = 8.97; 95 % CI 1.26 – 64.10) and Charlson Comorbidity Index equal to or greater than 3 (PR = 7.21; 95 % CI 1.14 – 26.17).

Conclusions: The prevalence of polypharmacy and associated variables are corroborated by other Brazilian studies. Therefore, it is pointed out that healthcare teams should pay attention to this aspect of geriatric pharmacotherapy to favour the responsible use of medications and yield positive clinical outcomes.

Keywords: polypharmacy; aging; drug utilization; comprehensive health care; health policy.

Highlights

The frequency of people aged sixty or over is increasing in Brazil. The use of medicines in this group is a priority topic for health policies. Polypharmacy can be defined as the simultaneous use of five or more medications. Thus, in this study it was found that the prevalence of polypharmacy in elderly people in an educational program in the Brazilian capital was like other national studies. Furthermore, a positive association was observed between polypharmacy and the diagnosis of chronic non-communicable diseases, as well as multimorbidity. The importance of managing geriatric pharmacotherapy in different health services is highlighted, to promote aging with quality of life.

Introduction

The aging population in association with changes in the epidemiological profile causes elderly people to belong to one of the age groups taking more medications in the society⁽¹⁾. This turns out to be a public health problem requiring great attention because it is estimated that in 2025 there will be 32 million elderly people in Brazil, representing the sixth-largest population of this age group in the world⁽²⁾.

Polypharmacy, commonly defined as the concomitant use of five or more medications, is an emerging health priority due to associations with potentially adverse events, frailty, problems related to access and adherence to medications, including specific demands in different scenarios such as health policies and social assistance⁽³⁾. In Brazil, polypharmacy among people aged 65 years old or older was estimated in 18.0% according to the National Survey on Access, Utilisation and Promotion of Rational Use of Medications (PNAUM) whose data were collected in 2014 and 2015⁽⁴⁾.

It is known that physiological changes occur during the aging process which can lead to reduction in renal and hepatic functions, ophthalmological and auditory dysfunctions, as well as problems in mobility and cognition⁽⁵⁾. Therefore, older people are more susceptible to pharmacokinetic and pharmacodynamic changes, which are relevant aspects in the establishment of the pharmacotherapeutic planning to ensure safety for this age group⁽⁶⁾.

Polypharmacy is not always considered as a risk to older people, especially among those with multiple diseases who consequently need a vast array of medications, because it can promote positive clinical outcomes when there is adequate indication and surveillance of potentially adverse events⁽⁷⁾. Therefore, investigating the occurrence of polypharmacy among the elderly contributes to the planning and execution of actions aimed at the optimisation of geriatric pharmacotherapy. In view of this, the objective of the present study is to investigate the polypharmacy among the elderly who attend the program called “University of Aging” (UniSER) at the University of Brasilia (UnB) in the Federal District of Brazil to estimate the prevalence and associated variables.

Methods

This is a cross-sectional study using data collected during December 2022 to April 2023 by means of telephone calls. The study scenario was an extension program called “University of Aging” (UniSER) at the University of Brasilia (UnB) where the course of social politics in gerontology is taught to promote educational and integrative actions for adult and elderly people. Nowadays, the course is taught across 12 administrative regions of the Federal District of Brazil⁽⁸⁾.

Individuals aged 60 years or older attending the course of social politics in gerontology and those having direct access to fixed or mobile telephone were included for study. Those elderly individuals hospitalised at the time or within 30 days before the interview or living in long-stay institutions, as well as those in bed or dependent on caregivers, were excluded.

Sample size was calculated considering that 53.1 % of the Brazilian elderly people have multimorbidity⁽⁹⁾ as the base study also sought to assess multimorbidity as an outcome. It was opted for a tolerable absolute error of 5% and a confidence coefficient of 95%. There were 245 elderly individuals attending the course of social politics in gerontology during the study planning period, which was held on an on-line basis due to the Covid-19 pandemics. Based on these data, the sample size was of 150 participants. A pilot test with 15 elderly individuals who had been excluded from the target population was carried out to assess the adequacy of the survey instrument as well as to identify operational difficulties. There were no changes in the items analyzed in the pilot test. However, the participants in this stage were not included in the final sample.

The probabilistic sample was obtained by using electronic randomization. The elderly individuals were drawn, informed, and invited to participate in the study by means of telephone call. In case of refusal, another draw was held until the final sample size is obtained.

The data collection instrument was structured into three sections according to socio-demographic, lifestyle, clinic, and medication use questions. The Research Electronic Data Capture (REDCap) is a secure web application used for creating and managing on-line surveys and databases⁽¹⁰⁾, being hosted at <https://sds.unb.br/redcap-sala-de-situacao>. The interviews were conducted by previously trained researchers and lasted an average of 15 minutes.

In this study, the outcome variable was polypharmacy, considered as being the concomitant use of five or more medications⁽³⁾. The exposure variables were the following: gender (male and female), age

group (60-69, 70-79 and 80 years or older), level of schooling (0-4, 5-8 and 9 or more years), colour/race (white and non-white), marital status (single, married), region of residence in the Federal District (centre/centre-south, south/southwest, north, east, west), private health insurance (yes or not), self-perception on health (very good/good, regular, very bad/bad), abusive consumption of alcohol (yes or not) measured by using the Alcohol Use Disorders Identification Test-C (AUDIT-C)⁽¹¹⁾, smoking (yes or not), self-reported diseases and multimorbidity, defined as the presence of two or more chronic non-communicable diseases (NDCs).

The number of drugs was divided into none, 1 or 2, 3 or 4 and equal to or greater than 5. Medications were grouped and categorised according to the Anatomical Therapeutic Chemical Classification (ATC)⁽¹²⁾. The smoking load (pack-years) of each elderly individual was calculated by considering the number of cigarettes smoked per day divided by 20 and multiplied by the number of years of smoking. The Charlson Comorbidity Index (CCI) was used to calculate the participants' morbidity as a prognosis to predict mortality^(13,14).

Distribution of the absolute and relative frequencies of the variables studied was performed for data analysis. Pearson's chi-square test was used to assess the associations. Poisson's regression model was performed for gross and adjusted analyses to identify the variables with the highest prevalence of polypharmacy. Gender and age group were the variables considered for adjusted analysis. Data were investigated by using the software R[®].

The present study was approved by the research ethics committee of the Faculty of Ceilandia of UnB according to protocol number 5.534.997 and Certification of Presentation for Ethical Appreciation number 59219622.3.0000.8093. All ethical aspects were respected, according to resolution no. 466, of 2012, of the National Health Council.

Results

Of the 150 elderly participants interviewed by telephone call, 28 (18.7 %) were on polypharmacy. Table 1 characterises the sample and shows associations between polypharmacy and the following: health self-perception, smoking, systemic arterial hypertension (SAH), diabetes mellitus (DM), depression and multimorbidity ($p < 0.05$). Among the elderly participants using simultaneously five or more medications, the average smoking load was 33 pack-years ($SD = 26.1$).

University of Aging program at the University of Brasilia, Federal District, Brazil, 2023. (n = 150).

Table 1. Characteristics of the elderly participants and prevalence of polypharmacy according to socio-demographic variables, lifestyle, and health conditions.

Variables	Total n (%)	Polypharmacy n (%)	p
Gender			0.82
Female	131 (87.3)	24 (18.3)	
Male	19 (12.7)	4 (21.0)	
Age (years)			0.16
60 to 69	121 (80.7)	19 (15.7)	
70 to 79	26 (17.3)	9 (34.6)	
80 or older	3 (2.0)	0 (0)	
Colour/race			0.94
Non-white	92 (61.3)	17 (18.5)	
White	58 (38.7)	11 (18.9)	
Marital status			1.00
Single	98 (65.3)	20 (20.4)	
Married	52 (34.7)	8 (15.4)	

Variables	Total n (%)	Polypharmacy n (%)	p
Residence region in the Federal District, Brazil			0.26
Centre/centre-south	66 (44.0)	15 (22.7)	
South/southeast	49 (32.7)	11 (22.4)	
North	20 (13.3)	1 (5.0)	
East	8 (5.3)	1 (12.5)	
West	7 (4.7)	0 (0)	
Private health insurance			1.00
Yes	97 (64.7)	20 (20.6)	
No	53 (35.3)	8 (15.1)	
Self-Perception of health			<0.01
Very good/good	103 (68.7)	15 (14.6)	
Regular	43 (28.7)	10 (23.2)	
Very bad/bad	4 (2.6)	3 (75.0)	
Abusive alcohol consumption			0.62
No	132 (88.0)	27 (20.4)	
Yes	18 (12.0)	1 (5.5)	
Smoking			0.13
No	122 (81.3)	18 (14.7)	
Yes	28 (18.7)	10 (35.7)	
Systemic arterial hypertension			<0.01
No	73 (48.7)	5 (6.8)	
Yes	77 (51.3)	22 (28.5)	
Diabetes mellitus			<0.01
No	123 (82.0)	18 (14.6)	
Yes	27 (18.0)	10 (37.0)	
Dyslipidaemia			0.32
No	90 (60.0)	12 (13.3)	
Yes	60 (40.0)	16 (26.7)	
Multimorbidity			<0.01
No	46 (30.7)	1 (2.2)	
Yes	104 (69.3)	27 (26.0)	

The number of medications used ranged from 0 to 13 in the total sample, with median equal to two. Figure 1 describes the frequency of medication use. The most frequently used medications by the elderly on polypharmacy were those for cardiovascular diseases, according to the ATC classification (Table 2). A concordance was also observed between the major array of medications used and the most frequently self-reported disease, which was SAH (78.5 %).

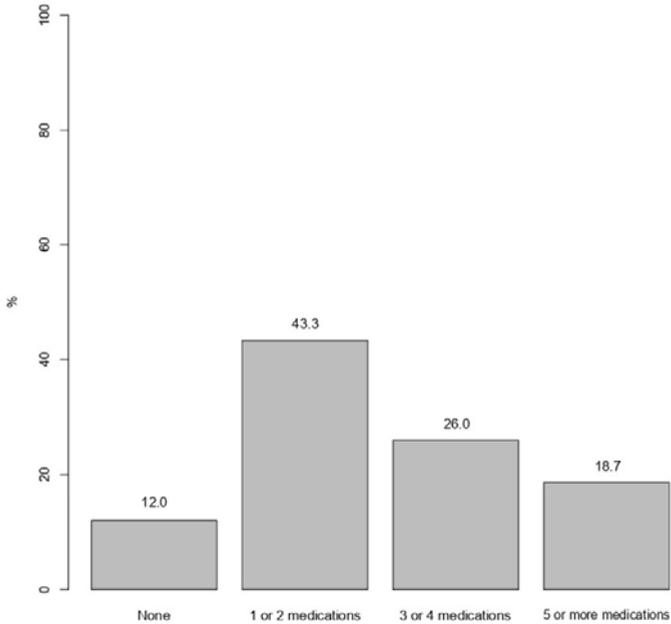


Figure 1. Frequency of the number of medications *per* elderly participants. University of Aging program at the University of Brasilia, Federal District, Brazil, 2023.

Table 2. Mediations used by the elderly participants on polypharmacy according to the anatomical group (1st level) of the Anatomical Therapeutic Chemical Classification. University of Aging program at the University of Brasilia, Federal District, Brazil, 2023.⁽¹²⁾ n=150

ATC Anatomical Group (1 st level)	n (%)
C – Cardiovascular system	58 (36.9)
N – Nervous system	33 (21.0)
A – Digestive tract and metabolism	31 (19.7)
H – Systemic hormonal replacement, except sexual one and insulin	14 (8.9)
M – Muscular-skeletal system	7 (4.5)
B – Blood and hematopoietic organs	4 (2.5)
L – Antineoplastic and immunomodulatory agents	4 (2.5)
G – Genital-urinary tract and sexual hormones	3 (1.9)
D – Dermatological medications	1 (0.6)
P – Anti-parasitic products, insecticides, repellents	1 (0.6)
R – Respiratory tract	1 (0.6)
Total	157 (100.0)

In the adjusted model, self-perceiving health as bad/very bad, smoking, and having SAH, DM, depression and multimorbidity increased the likelihood of older people being on polypharmacy (Table 3).

Table 3. Association of polypharmacy with socio-demographic, lifestyle, and clinical variables of the elderly participants. University of Aging program at the University of Brasilia, Federal District, Brazil, 2023.

Variables	Gross PR* (95%CI)	p	Adjusted PR (95%CI)	p
Gender				
Female	1.00			
Male	1.32 (0.50 – 3.47)	0.57		
Age (years)				
60 to 69	1.00			
70 to 79	2.02 (0.92 – 4.42)	0.07		
Colour/race				
Non-white	1.00		1.00	
White	1.13 (0.51 – 2.53)	0.75	1.14 (0.51 – 2.52)	0.73
Marital status				
Single	1.00		1.00	
Married	0.91 (0.40 – 2.02)	0.81	0.85 (0.34 – 2.12)	0.74
Residence region in the Federal District				
Centre/centre-south	1.00		1.00	
South/southeast	0.99 (0.44 – 2.18)	0.98	0.96 (0.43 – 2.12)	0.74
North	0		0	
East	0.57 (0.08 – 3.83)	0.56	0.59 (0.10 – 3,54)	0.57
Private health insurance				
Yes	1.00		1.00	
No	1.07 (0.43 – 2.69)	0.87	1.16 (0.47 – 2.84)	0.75
Health self-perception				
Very good/good	1.00		1.00	
Regular	1.57 (0.64 – 3.79)	0.31	1.42 (0.58 – 3.47)	0.44
Very bad/bad	7.33 (4.33 – 12.40)	<0.01	8.90 (4.78 – 16.70)	<0.01
Abusive alcohol consumption				
No	1.00		1.00	
Yes	0.44 (0.06 – 3.03)	0,40	0.48 (0.07 – 3.23)	0.45
Smoking				
No	1.00		1.00	
Yes	2.34 (1.01 – 5.40)	0.04	2.50 (1.06 – 5.89)	0.03
Systemic arterial hypertension				
No	1.00		1.00	
Yes	3.60 (1.40 – 9.19)	<0.01	3.55 (1.40 – 9.00)	<0.01
Diabetes mellitus				
No	1.00		1.00	
Yes	3.50 (1.60 – 7.22)	<0.01	3.46 (1.67 – 7.18)	<0.01
Dyslipidaemia				
No	1.00		1.00	
Yes	1.62 (0.75 – 3.50)	0.21	1.54 (0.70 – 3.34)	0.27
Depression				
No	1.00		1.00	
Yes	3.45 (1.67 – 7.12)	<0.01	3.32 (1.58 – 6.75)	<0.01
Multimorbidity				
No	1.00		1.00	
Yes	9.75 (1.35 – 70.02)	0.02	8.70 (1.26 – 64.10)	0.02

Variables	Gross PR* (95%CI)	p	Adjusted PR (95%CI)	p
CCI**				
0	1.00		1.00	
1	1.32 (0.51 – 3.60)	0.51	1.21 (0.48 – 3.32)	0.46
2	1.49 (0.72 – 4.09)	0.39	1.36 (0.64 – 3.86)	0.35
≥ 3	8.97 (1.45 – 30.10)	<0.01	7.21 (1.14 – 26.17)	<0.01

*PR: prevalence ratio. **CCI: Charlson Comorbidity Index^(13,14).

Discussion

In the present study, it was possible to estimate the prevalence of polypharmacy and associated variables in elderly individuals attending the UniSER program in the Federal District. The results were like those reported by PNAUM, which estimated a prevalence of polypharmacy of 18.0% among people older than 65 years⁽⁴⁾. However, this figure was lower than the 29.4% found among older people attending a program called “Health and Family Strategy” in Brazlândia, an administrative region of the Federal District⁽¹⁵⁾. This was also observed by studies on primary healthcare in Belo Horizonte, state of Minas Gerais⁽¹⁶⁾, and elderly individuals living in Florianópolis, state of Santa Catarina⁽¹⁷⁾, respectively 57.7% and 32.0%. On the other hand, the prevalence of polypharmacy among older people living in Rio Branco, state of Acre, was estimated in 14.9%⁽¹⁸⁾. Comparison is difficult due to the different definitions used for polypharmacy, as well as the age group delimited for the elderly.

Healthcare teams should pay attention to the polypharmacy associated with a negative health self-perception, which can lead to irresponsible use of medications and compromise the safety of the patient⁽¹⁹⁾. Thus, it is proposed to manage the pharmacotherapy of the elderly and assess the possibility of deprescription, which consists of a process of reducing or interrupting medications to minimise the potential damages and optimise the clinical results⁽²⁰⁾. A study suggested a protocol consisting of five steps: revision of pharmacotherapy and the reasons for using each medication, analysis of risk-benefits, choice of medications to be discontinued, and lastly, implementation and monitoring of the process⁽²¹⁾.

A higher prevalence of polypharmacy was identified among elderly participants who reported smoking. This finding is worrying and warns that the use of tobacco can be related to dementia and neoplasias, including worsening of diseases which may develop over aging (e.g. cardiovascular illness), which require the use of multiple medications⁽²²⁾. Therefore, health services should adopt strategies aimed at encouraging smoking cessation to enable aging with quality of life.

The positive association between diseases such as SAH and DM and polypharmacy is known since the stage of the disease may lead to the need for simultaneous and continuous use of several medications for adequate control⁽²³⁾. However, in terms of geriatric pharmacotherapy, it is recommended that such a decision should be made together with health professionals, elderly, family, and caregivers to avoid risks of physical frailty and cognitive decline, among other potentially adverse events⁽²⁴⁾.

There was a greater chance of polypharmacy among the elderly who reported the diagnosis of depression. This health condition is characterized by psychopathological alterations of varied origins that differ in terms of symptoms, severity, course, and prognosis⁽²⁵⁾. Treatment may involve changes in lifestyle, psychological support, and the use of medication⁽²⁶⁾. However, there are groups of drugs that should be avoided in the elderly, such as those that act on the central nervous system and psychotropics, such as antiparkinsonians with high anticholinergic action, benzodiazepines, first-generation antipsychotics, barbiturates, as well as first-generation antihistamines⁽²⁷⁻²⁹⁾. This is necessary to avoid possible adverse events that are capable of leading to behavioral disorders and falls^(30,31).

Unlike other studies carried out in the national context^(32,33), it was not verified that elderly people with a private health plan were more likely to use polypharmacy. It is known that facilitated access to different prescribers can lead to an increased number of medications and even therapeutic duplication.

However, in this investigation it was noticed that polypharmacy was frequent regardless of the use of public or private health services.

Polypharmacy is an indicator to be considered in the care of elderly individuals and thus highlighted in the application of clinical applications focused on the individual. Therefore, there are strategies contributing to reducing iatrogenic events, namely: to know the singularities of the elderly and their social support network; to encourage therapeutic rationale by using evidence-based practices; to instigate access to the prescribed treatment; and to increase the integration between health services to achieve continuity of care^(34,35).

About the study limitations, one can cite the recall bias. To minimise this occurrence, the interviews asked the participants to bring medical prescriptions and the package inserts of the medications used. In addition, the reasons for prescribing the drugs were not identified. Therefore, the investigation about pharmacotherapy related to health conditions was compromised. Another limitation refers to the cross-sectional design of the study, in which causalities are inferred. However, this study was conducted with a probabilistic sample of elderly participants enrolled in an educational program in the Federal District, with the findings contributing to an extended analysis of geriatric care services in different scenarios.

Conclusion

Polypharmacy in this study's sample resembles to that of the Brazilian population. Therefore, regardless of the location, polypharmacy is a frequent phenomenon and deserves to be highlighted. The elderly participants self-reported having SAH, DM and depression as well as those perceiving their health as bad/very bad, being smokers and presenting two or more NCDs were more likely to be on polypharmacy. Therefore, one can point out that healthcare teams should pay attention to this aspect of geriatric pharmacotherapy to favour the responsible use of medications and achieve positive clinical outcomes.

References

1. Kawada T. Polypharmacy, frailty and disability-free survival in older adults. *Arch Gerontol Geriatr*. 2023; 110:104983. doi: 10.1016/j.archger.2023.104983.
2. Ramos LR. Determinant factors for healthy aging among senior citizens in a large city: the Epidoso Project in São Paulo. *Cad Saúde Pública*. 2003;19(3):793–797. doi: 10.1590/S0102-311X2003000300011.
3. Linjakumpu T, Hartikainen S, Klaukka T, Veijola J, Kivelä SL, Isoaho R. Use of medications and polypharmacy are increasing among the elderly. *J Clin Epidemiol*. 2002;55(8):809-817. doi: 110.1016/s0895-4356(02)00411-0.
4. Ramos LR, Tavares NUL, Bertoldi AD, Farias MR, Oliveira MA, Luiza VL, et al. Polypharmacy and polymorbidity in older adults in Brazil: a public health challenge. *Rev Saúde Pública*. 2016; 50:9s. doi: 10.1590/S1518-8787.2016050006145.
5. Lau SR, Waldorff F, Holm A, Frølich A, Andersen JS, Sallerup M, et al. Disentangling concepts of inappropriate polypharmacy in old age: a scoping review. *BMC Public Health*. 2023;23(1):245. doi: 10.1186/s12889-023-15013-2
6. Gosselin M, Talbot D, Simard M, Chiu YM, Mésidor M, Boiteau V, et al. Classifying Polypharmacy According to Pharmacotherapeutic and Clinical Risks in Older Adults: A Latent Class Analysis in Quebec, Canada. *Drugs Aging*. 2023;40(6):573-583. doi: 10.1007/s40266-023-01028-2.
7. Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, Barneto-Soto M, González-Bueno J, Espauella-Panicot J. Improving individualized prescription in patients with multimorbidity through medication review. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):417. doi: 10.1186/s12877-022-03107-2.

- 8.** Garcia KR, Bento AP, de Oliveira AG, da Silva RA, Chiarello MD, Chariglione IPFS, et al. COVID-19 and the elaboration of personal plans in + 50: a Brazilian experience. *BMC Public Health*.2023;23(1):221. doi: 10.1186/s12889-023-15006-1
- 9.** Melo LA de, Lima KC de. Prevalência e fatores associados a multimorbidades em idosos brasileiros. *Ciênc saúde coletiva*. 2020;25(10):3869–3877. doi: 10.1590/1413-812320202510.34492018.
- 10.** Harris PA, Taylor R, Thielke R, Payne J, Gonzalez N, Conde JG. Research electronic data capture (REDCap) – A metadata-driven methodology and workflow process for providing translational research informatics support. *J Biomed Inform*. 2009; 42(2):377-381. doi: 10.1016/j.jbi.2008.08.010.
- 11.** Meneses-Gaya C, Zuardi AW, Loureiro SR, Hallak JE, Trzesniak C, de Azevedo Marques JM, et al. Is the full version of the AUDIT really necessary? Study of the validity and internal construct of its abbreviated versions. *Alcohol Clin Exp Res*. 2010;34(8):1417-1424. doi: 10.1111/j.1530-0277.2010.01225.x.
- 12.** WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology. Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) Classification Index 2023. Oslo; 2023. Available from: http://www.whocc.no/atc_ddd_index/
- 13.** Charlson ME, Pompei P, Ales KL, MacKenzie CR. A new method of classifying prognostic comorbidity in longitudinal studies: development and validation. *J Chronic Dis*. 1987;40(5):373–83. doi: 10.1016/0021-9681(87)90171-8.
- 14.** Charlson ME, Carrozzino D, Guidi J, Patierno C. Charlson Comorbidity Index: a critical review of Clinimetric Properties. *Psychother Psychosom*. 2022;91(1):8–35. doi: 10.1159/000521288.
- 15.** Costa GM da, Oliveira MLC de, Novaes MRCG. Factors associated with polypharmacy among elderly people receiving care under the family health strategy. *Rev bras geriatr gerontol*. 2017;20(4):525–533. doi: 10.1590/1981-22562017020.170005.
- 16.** Oliveira PC de, Silveira MR, Ceccato M das GB, Reis AMM, Pinto IVL, Reis EA. Prevalence and factors associated with polypharmacy among the elderly treated in Primary Healthcare in Belo Horizonte, State of Minas Gerais, Brazil. *Ciênc saúde coletiva*. 2021;26(4):1553–1564. doi: 10.1590/1413-81232021264.08472019.
- 17.** Pereira KG, Peres MA, Iop D, Boing AC, Boing AF, Aziz M, et al. Polypharmacy among the elderly: a population-based study. *Rev bras epidemiol*. 2017;20(2):335–344. doi: 10.1590/1980-5497201700020013.
- 18.** Rezende GR de, Amaral TLM, Amaral C de A, Vasconcellos MTL de, Monteiro GTR. Prevalence of polypharmacy and associated factors in older adults living in Rio Branco, Acre, Brazil: a cross-sectional population-based study, 2014. *Epidemiol Serv Saúde*. 2021;30(2):e2020386. doi: 10.1590/S1679-49742021000200013.
- 19.** Barghouth MH, Schaeffner E, Ebert N, Bothe T, Schneider A, Mielke N. Polypharmacy and the Change of Self-Rated Health in Community-Dwelling Older Adults. *Int J Environ Res Public Health*. 2023;20(5):4159. doi: 10.3390/ijerph20054159.
- 20.** Mangin D, Lamarche L, Agarwal G, Ali A, Cassels A, Colwill K, et al. Team approach to polypharmacy evaluation and reduction: feasibility randomized trial of a structured clinical pathway to reduce polypharmacy. *Pilot Feasibility Stud*. 2023;9(1):84. doi: 10.1186/s40814-023-01315-0.
- 21.** Scott IA, Hilmer SN, Reeve E, Potter K, Le Couteur D, Rigby D, et al. Reducing inappropriate polypharmacy: the process of deprescribing. *JAMA Intern Med*. 2015;175(5):827-834. doi: 10.1001/jamainternmed.2015.0324.
- 22.** Molist-Brunet N, Sevilla-Sánchez D, Puigoriol-Juventeny E, Barneto-Soto M, González-Bueno J, Espauella-Panicot J. Improving individualized prescription in patients with multimorbidity through medication review. *BMC Geriatr*. 2022;22(1):417. doi: 10.1186/s12877-022-03107-2.
- 23.** Baah-Nyarkoh E, Alhassan Y, Dwomoh AK, Kretchy IA. Medicated-related burden and adherence in patients with co-morbid type 2 diabetes mellitus and hypertension. *Heliyon*. 2023;13(9(4):e15448. doi: 10.1016/j.heliyon.2023.e15448.

24. Daunt R, Curtin D, O'Mahony D. Polypharmacy stewardship: a novel approach to tackle a major public health crisis. *Lancet Healthy Longev.* 2023;4(5):e228-e235. doi: 10.1016/S2666-7568(23)00036-3.
25. Abdoli N, Salari N, Darvishi N, Jafarpour S, Solaymani M, Mohammadi M, et al. The global prevalence of major depressive disorder (MDD) among the elderly: A systematic review and meta-analysis. *Neurosci Biobehav Rev.* 2022; 132:1067-1073. doi: 10.1016/j.neubiorev.2021.10.041.
26. Qiao Y, Liu S, Zhang Y, Wu Y, Shen Y, Ke C. Bidirectional association between depression and multimorbidity in middle-aged and elderly Chinese adults: a longitudinal cohort study. *Aging Ment Health.* 2022; 26(4):784-790. doi: 10.1080/13607863.2021.1877609.
27. American Geriatrics Society Beers Criteria® Update Expert Panel. American Geriatrics Society 2023 updated AGS Beers Criteria® for potentially inappropriate medication use in older adults. *J Am Geriatr Soc.* 2023. doi: 10.1111/jgs.18372.
28. Ishtiak-Ahmed K, Köhler-Forsberg O, Mortensen EL, Nierenberg AA, Gasse C. Concurrent use of polypharmacy and potentially inappropriate medications with antidepressants in older adults: A nationwide descriptive study in Denmark during 2015-2019. *Gen Hosp Psychiatry.* 2023; 82:66-74. doi: 10.1016/j.genhosppsy.2023.03.009.
29. Freire M de BO, Da Silva BGC, Bertoldi AD, Fontanella AT, Mengue SS, Ramos LR, et al. Benzodiazepines utilization in Brazilian older adults: a population-based study. *Rev Saúde Pública.* 2022; 56:10. doi: 10.11606/s1518-8787.2022056003740.
30. Eyigor S, Kutsal YG, Toraman F, Durmus B, Gokkaya KO, Aydeniz A, et al. Polypharmacy, physical and nutritional status, and depression in the elderly: do polypharmacy deserve some credits in these problems? *Exp Aging Res.* 2021; 47(1):79-91. doi: 10.1080/0361073X.2020.1846949.
31. Meng LC, Hsiao FY, Huang ST, Lu WH, Peng LN, Chen LK. Intrinsic Capacity Impairment Patterns and their Associations with Unfavorable Medication Utilization: A Nationwide Population-Based Study of 37,993 Community-Dwelling Older Adults. *J Nutr Health Aging.* 2022; 26(10):918-925. doi: 10.1007/s12603-022-1847-z.
32. Nascimento RCRM, Álvares J, Guerra Junior AA, Gomes IC, Silveira MR, Costa EA, et al. Polypharmacy: a challenge for the primary health care of the Brazilian Unified Health System. *Rev Saúde Pública.* 2017; 51:19s. doi: 10.11606/S1518-8787.2017051007136.
33. Marques PP, Assumpção D, Rezende R, Neri AL, Francisco PMSB. Polypharmacy in community-based older adults: results of the Fibra study. *Rev bras geriatr gerontol.* 2019; 22(5):e190118. doi: 10.1590/1981-22562019022.190118
34. Zhang L, Xu X. Construction of smart older adults care service model driven by primary health care. *Front Public Health.* 2023; 11:1157758. doi: 10.3389/fpubh.2023.1157758.
35. Oliveira REM, Ueta JM, Franco LJ. Variables associated with adherence to the treatment of type 2 diabetes mellitus among elderly people. *Diabetol Int.* 2021; 13(1):160-168. doi: 10.1007/s13340-021-00518-1.

doi: 10.30827/ars.v65i4.30964

Artículos originales

Análisis bibliométrico de la revista *Ars Pharmaceutica*

Bibliometric analysis of the journal *Ars Pharmaceutica*

Adela Abellán¹  0009-0000-3963-1457

María Pilar Valderrama²  0000-0002-5183-7973

Adela Baca³  0009-0003-8048-8834

¹Universidad de Granada, Facultad de Farmacia, Departamento de Estadística, Granada, España.

²Universidad de Granada, Facultad de Comunicación y Documentación, Departamento de Información y Comunicación, Granada, España.

³Universidad de Granada, Facultad de Odontología, Departamento de Estomatología, Granada, España.

Correspondencia

María Pilar Valderrama
Piluvb95@ugr.es

Recibido: 27.05.2024

Aceptado: 24.06.2024

Publicado: 20.09.2024

Financiación

Este trabajo se enmarca dentro del proyecto PID2020-113961GB-I00 financiado por la Agencia Estatal de Investigación del Ministerio de Ciencia, Innovación y Universidades, España.

Conflicto de intereses

No hay conflicto de intereses.

Agradecimientos

Los autores agradecen el asesoramiento prestado por el Prof. Mariano J. Valderrama, del Departamento de Estadística de la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada.

Resumen

Introducción: El objetivo principal es analizar, desde un punto de vista bibliométrico, la revista *Ars Pharmaceutica* durante intervalo temporal comprendido entre los años 2014 y 2023, dada la existencia de estudios previos anteriores a ese periodo.

Método: El estudio se ha centrado en estimar el promedio de autoría y tiempo de aceptación de un artículo, la distribución por tipología científica y por áreas temáticas de los trabajos publicados, la distribución por países e instituciones de procedencia de los trabajos e incidencia del género en la autoría. El análisis estadístico se ha basado en contrastes no paramétricos y análisis de tendencias.

Resultados: El promedio de autores por artículo es de 4, inferior al de las revistas del campo *Pharmacy & Pharmacology*, y ha permanecido estable a lo largo del periodo objeto de estudio; los ámbitos que concentran mayor número de aportaciones son Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia, Atención Farmacéutica y Farmacología; casi el 80 % de los trabajos proceden de España (45,62 %) y países iberoamericanos (33,46 %); y, finalmente, que el porcentaje de autores de género masculino es significativamente superior al de femenino ($p=0,036$).

Conclusión: *Ars Pharmaceutica* es una revista que, pese a publicar artículos mayoritariamente en español, se están consolidando como revista internacional, al aparecer desde 2018 en el *Journal of Citation Reports*, inicialmente con Journal Citation Indicator y, desde 2022, con Journal Impact Factor.

Palabras clave: Bibliometría; *Ars Pharmaceutica*; Perspectiva de género; Factor de impacto.

Abstract

Introduction: The main objective of this work is to analyze, from a bibliometric point of view, the journal *Ars Pharmaceutica* in the time interval between the years 2014 and 2023, given the existence of previous studies prior to that period.

Method: The study focuses on the estimation of average authorship and time of acceptance of an article, distribution by scientific typology and by thematic areas of the published works, distribution by countries and institutions of origin of the works and incidence of the gender in authorship. The statistical analysis has been based on non-parametric contrasts and trend analysis.

Results: The average number of authors per article is 4, lower than that of journals in the Pharmacy & Pharmacology field, and has remained stable throughout the period under study; The areas that concentrate the greatest number of contributions are Pharmaceutical Technology and Biopharmacy, Pharmaceutical Care and Pharmacology; almost 80 % of the works come from Spain (45.62 %) and Ibero-American countries (33.46 %); and, finally, that the percentage of male authors is significantly higher than that of female authors ($p=0.036$).

Conclusion: *Ars Pharmaceutica* is a journal that, despite publishing articles mostly in Spanish, is consolidating itself as an international journal, appearing since 2018 in the *Journal of Citation Reports*, initially with Journal Citation Indicator and, since 2022, with Journal Impact Factor.

Keywords: Bibliometrics; *Ars Pharmaceutica*; Gender incidence; Impact factor.

Puntos clave

En dos estudios previos sobre la revista centrados en los períodos 1960-1993 y 2001-2013 se analizó tipo de documento, idioma de la publicación, índice de productividad, periodicidad de las publicaciones e índice de colaboración. La distribución geográfica y la filiación institucional se determinaron teniendo en cuenta el *corresponding author*.

Aporta información relevante en la última década como es el promedio de autores, tiempo medio de aceptación, clasificación de artículos por tipología y área temática, distribución por países e instituciones e incidencia de género.

Al haber sido incluida *Ars Pharmaceutica* en los listados del *Journal Citation Reports*, asignándole *Journal Citation Index* en 2018 y *Journal Impact Factor* en 2022, los resultados de este artículo contribuirán a que, tanto editores como autores, se centren en aquellos aspectos aún mejorables que aseguren su consolidación en los listados.

Introducción

Ars Pharmaceutica es una revista científica editada por la Facultad de Farmacia de la Universidad de Granada desde 1960 hasta la actualidad, que fue fundada por los profesores Jesús Cabo y José María Suñé^(1,2). Es de carácter multidisciplinar y acepta trabajos originales de investigación, artículos de revisión, notas y cartas al director, de cualquier tema relacionado con la Farmacia o la Salud Pública. La revista edita 4 números al año.

En la edición de 2018 del *Journal Citation Reports* se le asignó por primera vez *Journal Citation Indicator* (JCI) cuyo valor fue de 0,02 ascendiendo hasta 0,09 en la última edición de 2022. Así mismo, este año tuvo, por primera vez, un *Journal Impact Factor* (JIF) de 0,4 dentro de *Emerging Sources Citation Index* (ESCI)^(3,4).

En un primer análisis de los artículos publicados en el periodo comprendido entre la creación de la revista y 1993, que comprendió los volúmenes del 1 al 34, se registraron diversas variables tales como el año de publicación, autores, número de firmas, áreas temáticas, número de instituciones, referencias bibliográficas y autocitas. A partir de los datos recogidos se calculó el índice de producción, el índice de transitoriedad y número de artículos por quinquenios y demás. Los indicadores de colaboración y de consumo de información, e índice de influencias entre otros también fueron calculados⁽⁵⁾.

Por otra parte, en el periodo comprendido entre 2001 y el 2013 se estudió nuevamente la revista y se analizaron diversos aspectos para comprobar el impacto que había tenido como medio de divulgación científica⁽⁶⁾, de igual forma a como se había hecho en el periodo entre 1960-1993. Para el estudio se segmentó el periodo de tiempo en tres, de tal forma que del año 2001 hasta el 2005 comprendía un tramo y del 2006 al 2009 y del 2010 al 2013 los otros dos tramos temporales a estudiar. Entre los indicadores de estudio que encontramos tenemos el tipo de documento, idioma de la publicación, índice de productividad, la periodicidad de las publicaciones e índice de colaboración. Mientras que la distribución geográfica, así como la filiación institucional, se determinaron teniendo en cuenta el autor para la correspondencia.

No fue hasta el año 2010, después de 50 años del primer número, cuando la revista pasaba a ser publicada en formato electrónico dejando atrás el formato papel como única vía de divulgación científica permitiendo así un alcance a un público mayor y en consecuencia evitando la extinción de esta. El mayor uso de la tecnología por parte del público ha generado muchos beneficios tanto en el contexto académico como investigador. Con este nuevo avance, los objetivos que se pretenden conseguir son el mantenimiento de la revista activa sumándose así al pensamiento de importantes sectores académicos, los cuales asumen que lo más relevante de la actual revolución comunicativa es, precisamente, la posibilidad histórica del libre acceso y difusión de la información, de usar internet para ir rápidamente más allá de la escala local o nacional.

Como resultado del incremento en la investigación, ha sido necesario utilizar herramientas como la Bibliometría, capaz de gestionar y evaluar los resultados de investigación, fruto del crecimiento exponencial de las publicaciones científicas. La Bibliometría se fundamenta en la búsqueda de comportamientos estadísticamente regulares a lo largo del tiempo de los diferentes elementos relacionados con la producción y el consumo de información científica⁽⁷⁾. La unidad básica de estudio son las publicaciones, un término que integra todo tipo de documentos como: libros, artículos de revistas, revisiones, actas de conferencias, cartas al editor o incluso entradas de un blog, entre otros⁽⁸⁾.

El origen de la Bibliometría se remonta al año 1873 con la edición del primer trabajo bibliométrico, publicado por el botánico suizo Alphonse de Candolle y titulado *Histoire des Sciences et des Savants Depuis Deux Siècles*. No obstante, el primer intento de aplicar la Bibliometría al estudio de las publicaciones científicas, se atribuye a William S. Campbell, quién en 1896 utilizó métodos estadísticos para analizar la dispersión temática de las publicaciones⁽⁹⁾.

Durante la primera mitad del siglo XX, la Bibliometría continuó progresando gracias a los avances de autores como Alfred Lotka⁽¹⁰⁾ o Samuel Bradford⁽¹¹⁾, que ayudaron al establecimiento de sus bases fun-

damentales. Sus trabajos conocidos popularmente como leyes de Lotka y Bradford, se centraron en la propuesta de modelos para la evaluación de la productividad académica de los investigadores y de las revistas respectivamente.

Posteriormente, a partir de la década de 1960, investigadores como Eugene Garfield e Irving Sher, centraron sus esfuerzos en recopilar e internacionalizar todo el conocimiento adquirido sobre la Bibliometría hasta la fecha⁽¹²⁾. Estos esfuerzos condujeron al establecimiento del *Institute for Scientific Information* (ISI), la cual, gracias a la inclusión de numerosas bases de datos como el *Science Citation Index* (SCI) y la creación de diversos indicadores bibliométricos como el factor de impacto, ofrecía la posibilidad de indexar y realizar análisis de citas de trabajos y publicaciones discutidos a nivel global.

En los años subsiguientes, se desarrollaron nuevos modelos de análisis bibliométricos derivados del método original de evaluación de citas. Algunos ejemplos son el análisis de co-citas propuesto por Rosengren en el año 1968 y el análisis de co-ocurrencias de palabras clave, introducido por primera vez en el año 1983 por Callon. Así mismo, durante esta época, la Bibliometría también comenzó a aplicarse en otros ámbitos más allá del campo científico, como en la evaluación de la calidad de la educación y en la gestión de la información en las bibliotecas y centros de documentación⁽¹³⁾.

Finalmente, a lo largo de las últimas décadas, el desarrollo de la tecnología y la expansión de internet ha marcado el inicio de la era moderna en la Bibliometría. La amplia variedad de herramientas computacionales y la disponibilidad de novedosos productos en línea, ha mejorado y facilitado significativamente la obtención y análisis de datos a gran escala.

Actualmente, es frecuente encontrar artículos dedicados a realizar un análisis bibliométrico de una revista, normalmente de carácter científico y, especialmente, en el campo sanitario⁽¹⁴⁾.

En la edición 2022 del JCR, a nivel del SCIE, había un total de 278 revistas indexadas con JIF en la categoría *Pharmacology & Pharmacy*, la cual contiene recursos sobre el descubrimiento y el ensayo de sustancias bioactivas, incluyendo: investigación animal, experimentación clínica y sistemas de administración y dispensación de medicamentos. Así mismo, también engloba recursos sobre la bioquímica, metabolismo y efectos tóxicos o adversos de los medicamentos. <https://mjl.clarivate.com/help-center>.

La categoría *Pharmacology & Pharmacy* se divide en dos subcategorías: *Pharmacology*, que se centra en la investigación de los efectos y los mecanismos de acción de los fármacos y *Pharmacy*, que se enfoca sobre los aspectos más relacionados con la seguridad, eficacia y calidad de los fármacos en la práctica clínica. Este método de clasificación de la categoría ha sido ampliamente criticado (ya que dificulta la realización de estudios bibliométricos precisos) por autores como Minguet *et al.*⁽¹⁵⁾, que abogan por un método de subdivisión basado en la gran heterogeneidad que caracteriza a esta área temática.

En este sentido, se argumenta que el método de clasificación actual, basado en el análisis de las citas, puede conllevar la inclusión de una revista (que puede ser una fuente de referencias bibliográficas procedentes de múltiples especialidades) en una categoría o subcategoría errónea. Debido a esta situación, se están planteando nuevas aproximaciones que permitan mapear de forma más precisa el JCR. Un ejemplo de ello es la propuesta de subdividir la categoría *Pharmacology & Pharmacy* en tres subcategorías: *Clinical Pharmacology*, *Basic Pharmacology* y *Pharmacy*, conforme al análisis de los descriptores en ciencias de la salud (MeSH). Se ha observado, que la coocurrencia de los términos MeSH en los títulos de los artículos procedentes de distintas revistas, puede ser un método más preciso para detectar aquellas revistas con un alcance similar y con potencial para englobarse dentro de una misma categoría.

Métodos

Como se ha indicado anteriormente, el periodo de estudio objeto de este trabajo ha sido el comprendido entre los años 2014 y 2023, dado que el último estudio de tipo bibliométrico sobre la revista abarcó hasta el año 2013.

Así, la primera fase para el tratamiento de los datos ha consistido en realizar un análisis descriptivo de los mismos, obteniendo para cada una de las dos variables, número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo por años en el periodo 2014-23 y número de autores de cada artículo, los siguientes estadísticos: media muestral, desviación estándar, mediana y cuartiles, mínimo y máximo valor. A continuación, también desde un punto de vista descriptivo, se realizó un recuento del número de documentos publicados por año, clasificados en función de su tipología en las siguientes categorías: artículos, revisiones, notas clínicas y editoriales.

Con objeto de agrupar los documentos en una serie de áreas temáticas, se consideraron las siguientes: Atención Farmacéutica, Bioquímica y Biología Molecular, Bromatología y Toxicología, Estadística y Biometría, Farmacología, Farmacognosia y Botánica, Fisiología, Historia y Legislación Farmacéutica, Inmunología, Microbiología, Nutrición, Parasitología, Químicas, Tecnología y Biofarmacia y Otras. A continuación, se estudió la distribución de documentos por países, considerando como tal el del *corresponding author*, y dentro de cada país, la institución (Universidad o Centro de Investigación) que contribuía en mayor medida.

Tras la fase descriptiva, se pasó a la inferencia sobre las variables, siendo el primer paso la formulación de un test de hipótesis para contrastar la normalidad de las variables, concretamente el test de Shapiro-Wilk. De manera complementaria, con objeto de visualizar las distribuciones de las dos variables en cada año estudiado, se llevaron a cabo representaciones gráficas mediante histogramas de frecuencias y diagramas de Box-Whisker (conocidos popularmente bajo el nombre de diagramas de “caja y bigotes”), mostrando estos últimos los estadísticos de posición.

Dado que en la mayoría de las situaciones se rechazó la hipótesis de normalidad, fue necesario recurrir a contrastes no paramétricos con objeto de realizar comparaciones entre años. Así, la aplicación del test de Kruskal-Wallis permitió contrastar la hipótesis de igualdad de medianas para las dos variables consideradas en el estudio⁽¹⁶⁾.

Con objeto de obtener conclusiones fiables, se analizó la tendencia en la evolución de las variables durante el periodo 2014-23, calculando el coeficiente de determinación lineal R^2 y analizando su significación. El motivo es que, puede ocurrir que alguna variable muestre diferencias de comportamiento entre los años estudiados, pero ello no responda a ningún patrón de comportamiento sino a simples fluctuaciones aleatorias (esquema de “dientes de sierra”).

Finalmente, se estudió si había diferencias estadísticamente significativas entre el género masculino/femenino del *corresponding author*, para lo cual se utilizó la prueba binomial, que es un contraste no paramétrico que compara las frecuencias observadas de las dos categorías de la variable dicotómica “género” con las frecuencias esperadas en una distribución binomial con parámetro de probabilidad 0,5.

Para elaborar el mapa de datos de palabras clave, se utilizó el programa Vosviewer 1.6.17 (Centre for Science and Technology Studies, Leiden University, The Netherlands (<https://www.vosviewer.com>)). Se cargaron las publicaciones obtenidas desde Web of Science Core Collection tomando los artículos del periodo 2014-2023. Se analizó la red con al menos dos-tres co-ocurrencias. El tamaño de los nodos representaba la frecuencia de la palabra clave. El grosor de los bordes refleja la cercanía de las interacciones entre dos nodos, mientras que sus colores indican el clúster al que pertenece.

El software utilizado en el estudio ha sido SPSS versión 28, del cual tiene licencia de uso la Universidad de Granada.

Resultados

La base de datos que contiene el número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo por años en el periodo 2014-23 y del número de autores de cada artículo figura en el Anexo de este trabajo.

La **Tabla 1** recoge los resultados de realizar un análisis descriptivo de las variables número de autores y tiempo de aceptación del artículo desde el momento de someterlo, referidos al periodo de estudio,

que comprende los años 2014 a 2023. Concretamente se han calculado los estadísticos: media muestral, desviación estándar, cuartiles, y valores máximo y mínimo.

Tabla 1. Estadísticos descriptivos del número de autores de cada artículo y del número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo

Estadístico descriptivo	Núm. autores	Núm. días
Media	4,05	89,34
Desviación estándar	2,04	76,44
Mediana	4	65,5
Cuartil inferior	2	35
Cuartil superior	6	116,25
Mínimo-Máximo	1-13	2-418

La **Tabla 2**, junto al diagrama de barras de la **Figura 1**, refleja la clasificación de los documentos por años considerando las siguientes categorías: Artículos, revisiones, notas clínicas y editoriales. De igual forma, la **Tabla 3** representa la distribución de los artículos por áreas temáticas: Galénica y Biofarmacia, Microbiología, Bioquímica, etc.

Tabla 2. Número de documentos por año clasificados en función de su tipología

Años (Volumen)	Artículos originales	Artículos de revisión	Notas clínicas	Editoriales
2014 (55)	21	3		
2015 (56)	19	6		
2016 (57)	15	7		1
2017 (58)	18	2		
2018 (59)	18	7	1	1
2019 (60)	23	3	2	1
2020 (61)	27	2		
2021 (62)	25	11		
2022 (63)	21	10	1	2
2023 (64)	19	6	1	
TOTAL (porcentaje)	206 (78,3 %)	57 (21,7 %)	5 (1,9 %)	5 (1,9 %)
TOTAL (porcentaje)	263 (100 %)			

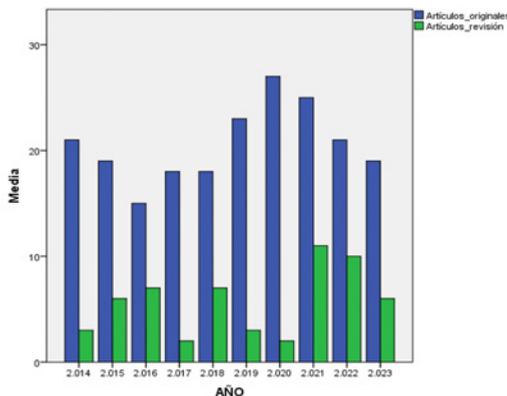


Figura 1. Diagrama de barras de la distribución de artículos por años

Tabla 3. Número de artículos clasificados en función de su área temática

Área temática	Número de artículos	Porcentaje
Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia	68	25,9 %
Atención Farmacéutica	30	11,4 %
Farmacología	26	9,9 %
Áreas Químicas	26	9,9 %
Farmacognosia y Botánica	22	8,4 %
Microbiología	16	6,1 %
Salud Pública	8	3 %
Nutrición	8	3 %
Parasitología	6	2,3 %
Bioquímica y Biología Molecular	5	1,9 %
Historia y Legislación Farmacéutica	5	1,9 %
Bromatología y Toxicología	5	1,9 %
Estadística y Biometría	4	1,5 %
Inmunología	2	0,8 %
Otras Áreas	32	12,1 %
TOTAL	263	100 %

Para conocer qué países son los que contribuyen en mayor medida a la configuración de *Ars Pharmaceutica*, se ha elaborado la **Tabla 4**. Asociado a cada país se presenta la institución que más documentos aporta.

Tabla 4. Distribución por países del número de artículos publicados en el periodo 2014-23 e institución de cada país que contribuye con más trabajos

País	Artículos	%	Institución que más aporta	Artículos
España	120	45,6	Universidad de Granada (Facultad Farmacia)	42
India	33	12,5	Amity Institute of Pharmacy	5
Cuba	23	8,7	CIDEM/IFAL	7
Brasil	18	6,8	University Center Tabosa of Almeida	3
Argentina	12	4,6	Universidad de Córdoba (Facultad de Ciencias Químicas)	3
Costa Rica	12	4,6	Universidad de Costa Rica	4
Perú	10	3,8	Universidad Nacional de la Amazonia Peruana	5
Colombia	7	2,7	Universidad de Antioquía (Facultad de Ciencias Farmacéuticas y Alimentarias)	5
Irán	7	2,7	University of Medical Science	5
México	4	1,5	Universidad Autónoma Metropolitana	1
Ucrania	3	1,1	University of Pharmacy	2
Malasia	3	1,1	UCSI University Kuala Lumpur	2
Japón	1	0,4	Departamento Farmacéutico, Ibadan	1
Venezuela	1	0,4	Universidad de los Andes	1
Arabia Saudí	1	0,4	King Khalid University	1
Polonia	1	0,4	Medical University of Silesia	1
Egipto	1	0,4	Faculty of Pharmacy	1
Nigeria	1	0,4	Faculty of Pharmaceutical Sciences	1
Bolivia	1	0,4	Instituto de Investigación Fármaco	1
Otros	4	1,5		
TOTAL	263	100		

En la **Tabla 5** figuran los valores de los coeficientes de determinación R² de la regresión lineal del número de autores de cada artículo y del número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo, así como el análisis comparativo entre años para cada una de las dos variables, que se ha realizado mediante el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, dado la falta de normalidad de las variables objeto de estudio. A su vez, la evolución temporal de ambas variables puede apreciarse de forma gráfica en la **Figura 2** y la **Figura 3**.

Tabla 5. Coeficientes de determinación lineal del número de autores y del número de días para la aceptación de un artículo y test de Kruskal-Wallis para contrastar la igualdad por años de ambas variables

	Coeficiente R ²	Significación	H de Kruskal-Wallis	Significación
Núm. autores	0,096	p=0,387	7,790	P=0,555
Núm. días	0,014	p=0,748	34,041	<0,001

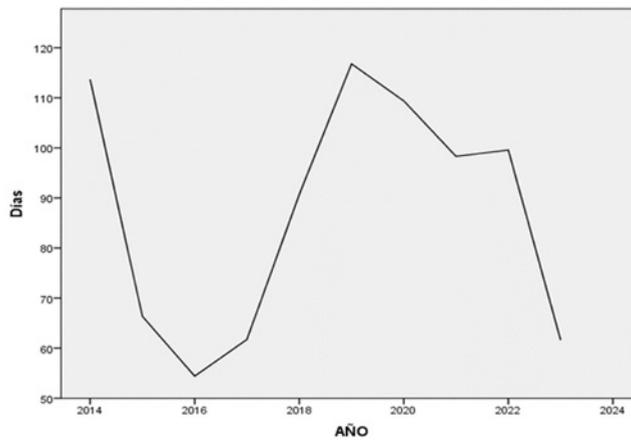


Figura 2. Evolución temporal del número medio de días para la aceptación del trabajo

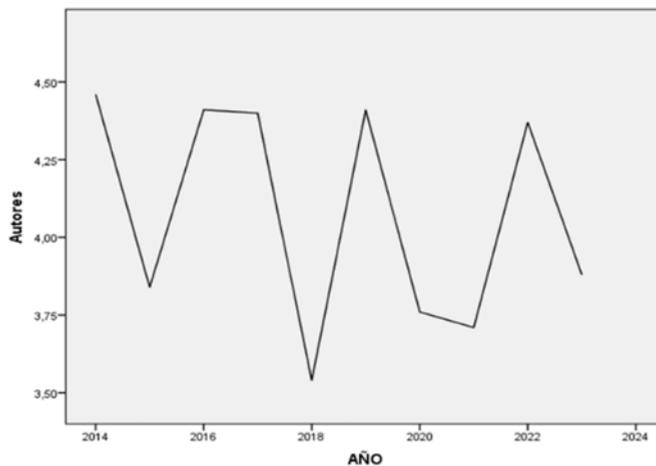


Figura 3. Evolución temporal del número medio de autores de los trabajos

Finalmente, la **Tabla 6** recoge la distribución por género del *corresponding author* de los artículos del periodo considerado, así como la significación del contraste de equidistribución de autores por género

Tabla 6. Distribución de género del *corresponding autor* y significación del test de igualdad de proporciones.

Género	Frecuencia	Porcentaje	Significación
Femenino	114	43,35 %	p=0,036
Masculino	149	56,65 %	
Total	263	100 %	

De los 306 artículos publicados entre 2014-2013 se identificaron un total de 1509 palabras clave. Tras limitar el número de palabras clave en el mapa de datos con 3 o más co-ocurrencias un total de 107 nodos se agruparon en nueve clústeres y un máximo de 468 enlaces (Figura 6). Las palabras clave con mayor frecuencia fueron “Pharmaceutical care” (n = 14), “impact” (n = 12), “stability” y “nanoparticles” (n = 11), “drug-delivery” (n = 10), “formulation”, “cancer” y “covid-19”(n = 8), “in-vitro”, “efficacy”, “community pharmacy” y “pharmaceutical services” (n = 7).

La Figura 7 muestra una red bibliométrica de palabras clave por años. Los nodos azules (palabras clave menos recientes) contiene términos como “chromatography”, “psychometric properties”, “gemcitabine”, “mcf-7”, “microspheres”, “diabetes” y “cytotoxic activity” entre otros. Los nodos en tonos verde-agua que corresponden a la mitad del período de tiempo agrupa palabras clave como “nanoparticles”, “apoptosis”, “pharmaceutical care”, “liposomes”, “parenteral nutrition”, y “skin”. Los nodos amarillos representan los términos más recientes como “covid-19”, “sars-cov-2”, “efficacy”, “resistance”, “medication adherence” and “guidelines” y “optimization”.

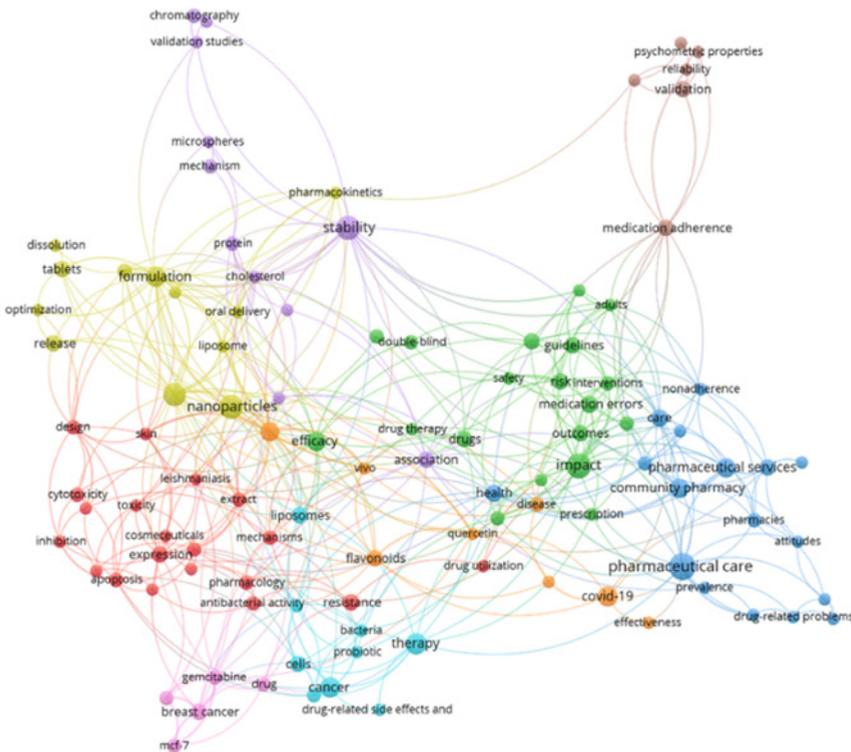


Figura 4. Mapa de datos con tres o más co-ocurrencias de palabras clave pertenecientes a los 306 artículos publicados en la revista en el período 2014-23. Un total de 107 nodos agrupados en 9 clústeres y un máximo de 468 enlaces.

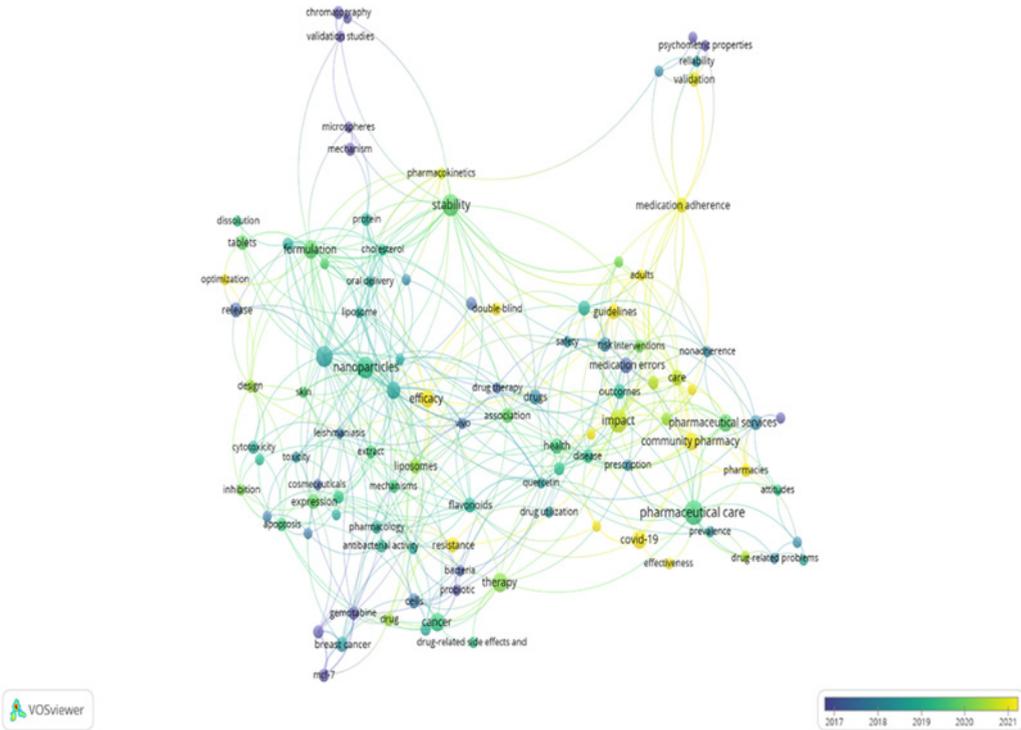


Figura 5. Visualización de la red bibliométrica con las palabras clave pertenecientes a los 306 artículos de *Ars Pharmaceutica* en el período 2014–23. Los nodos con tonos amarillos representan las palabras clave más recientes cerca de 2023, mientras que los nodos verdes-agua muestran las palabras clave más antiguas. El mapa de datos recoge de los 306 artículos 107 nodos, 9 clústeres y 468 enlaces.

En el Anexo del trabajo se incluye una tabla que muestra, de forma pormenorizada, el número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo por años en el periodo 2014-23 y del número de autores de cada artículo.

Discusión

Del análisis descriptivo de los datos se desprende que el número medio de autores firmantes de un trabajo se sitúa en 4,05 con una mediana de 4, oscilando entre un mínimo de uno y un máximo de 13. No hay ninguna norma establecida sobre el número máximo de autores para cada campo temático, pero, según Web of Science, la media de autores en artículos publicados en revistas de *Pharmacy & Pharmacology* es de 5⁽¹⁷⁾, por lo que en el caso de *Ars Pharmaceutica*, que es de 4,05, se encuentra por debajo de dicho promedio.

En cuanto al tiempo medio transcurrido desde la sumisión de un trabajo a una revista y su aceptación, no hay ningún estudio particular para el área farmacéutica, pero consideramos que un promedio de unos tres meses, como es el caso de *Ars Pharmaceutica* es razonable, si bien presenta una desviación de 76,44 días, que es elevada, con un rango de 416 días (de 2 a 418). Aunque la serie desde 2019 a 2023 es corta para poder realizar esta afirmación, se observa que dicho tiempo medio presenta una tendencia a la baja, lo que puede estar motivado por el incremento del sistema de sumisión y correspondencia electrónica.

En cuanto a la tipología de documentos publicados, predominan los artículos de investigación (78,32 %) y los de revisión (21,67 %), representando las notas clínicas y editoriales sólo el 3,80 % del total en el periodo considerado.

Por campos temáticos, el correspondiente a Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia acapara más de la cuarta parte del total de artículos publicados (25,86 %), seguido por Atención Farmacéutica (11,41 %), pese a ser relativamente reciente. Tras ellos aparecen Farmacología (9,89 %), Farmacognosia y Botánica (8,37 %), Química (7,60 %) y Microbiología (6,08 %). El resto de los campos supone el 30,80 %.

En cuanto a los países que contribuyen con trabajos a la revista, teniendo en cuenta la afiliación de *corresponding author*, destaca, como el lógico, España con el 45,62 % y, dentro de ella, la Facultad de Farmacia de la UGR, que supone más de un tercio del total. Le sigue India con el 12,54 %, Cuba, con el 8,74 % y Brasil con el 6,84 %. A continuación, hay una serie de países hispanoamericanos (Argentina, Costa Rica, Perú, Colombia, México, Venezuela y Bolivia) que suman un total 17,86 %. Y, fuera del mundo iberoamericano, aparecen Irán, Ucrania, Malasia, Japón, Arabia Saudí, Polonia, Egipto y Nigeria, que suman el 6,84 %, y otros el 1,56 % restante. Esta distribución es lógica dado que la lengua básica de publicación es el español.

En la fase de inferencia estadística, con objeto de comparar entre años las dos variables principales consideradas en el trabajo: número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo por años en el periodo 2014-23 y número de autores de cada artículo, tras aplicar el test de Shapiro-Wilk se concluyó que, en la mayoría de las situaciones, la distribución de probabilidad no era Gaussiana, por lo que fue necesario aplicar el test no paramétrico de Kruskal-Wallis, concluyendo que no ha habido cambios en cuanto al número de autores durante el periodo estudiado, aunque sí en cuanto al número de días transcurridos desde la sumisión de un artículo a la revista y su aceptación definitiva. No obstante, para analizar si esta diferencia se debía a una cierta tendencia temporal, se estimó el coeficiente de determinación lineal que resultó no significativo, por lo que se concluye que la variación se debe a simples variaciones aleatorias entre años. Sí parece observarse una tendencia a la baja desde el año 2019, si bien no se dispone de suficiente historia cronológica para poder realizar tal afirmación de forma concluyente.

La última etapa del trabajo consistió en analizar si, sobre la base del *corresponding autor*, había diferencias de género. El test estadístico, basado en la distribución binomial, dio como resultado que el porcentaje masculino es superior al de femenino ($p=0,036$), pues el 57 % de los casos la autoría era del género masculino frente a un 43 % de los casos que era femenino. Esta tendencia permanece sin cambios significativos durante el periodo estudiado.

Conclusión

Las principales conclusiones sobre la revista *Ars Pharmaceutica* a las que se ha llegado tras el estudio, en consonancia con los objetivos fijados, se sintetizan en los puntos siguientes:

El promedio de autores por artículo es de 4, que es inferior al de las revistas del campo *Pharmacy & Pharmacology*, que es de 5. En cuanto al tiempo medio de aceptación de un trabajo, se estima en 90 días, y ha permanecido estable a lo largo del periodo 2014-23, con oscilaciones de tipo aleatorio.

Por campos temáticos, Tecnología Farmacéutica y Biofarmacia, Atención Farmacéutica y Farmacología comprenden casi la mitad de los artículos publicados (47,16 %).

Las instituciones españolas son las que contribuyen en mayor medida con artículos publicados (45,62 %), mientras que el resto de los países iberoamericanos suponen un tercio del total (33,46 %).

No ha habido cambios significativos en cuanto al promedio de autores durante el periodo estudiado, aunque sí en cuanto al periodo de aceptación, si bien éste no muestra ninguna tendencia, sino variaciones aleatorias entre años.

El porcentaje de autores de género masculino es significativamente superior a los de femenino ($p=0,036$), manteniéndose esta tasa estable a lo largo del periodo objeto de estudio.

Bibliografía

1. García-López JA. Difusión científica de la Facultad de Farmacia de Granada. Estudio bibliométrico de Ars Pharmaceutica en su primera época: 1960-1993. *Ars Pharm.* 1997; 38(1): 39–51.
2. Martínez F, Dáder MJF, Ruíz-López MD. Editorial. *ArsPharm.* 2011; 52(2): 3-4. DOI: 10.30827/ars
3. Clarivate. Emerging Sources Citation Index [Internet]. Clarivate. [citado el 19 de mayo 2023]. Recuperado a partir de: <https://clarivate.com/products/scientific-and-academic-research/research-discovery-and-workflow-solutions/webofscience-platform/web-of-science-core-collection/emerging-sources-citation-index/>
4. Ruiz-Pérez R, Ruiz-Fresneda C. Integración internacional de la revista Ars Pharmaceutica. *Ars Pharm.* 2019; 60(1):47–57. DOI: 10.30827/ars.v60i1.8289
5. Gimeno E. Análisis de la pervivencia, difusión y productividad de la revista Ars Pharmaceutica. *Ars Pharm.* 2006; 47(4):403–416. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/bitstream/handle/10481/27950/Ars%20Pharm%202006%3b47%284%29403-416.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
6. Sanz-Valero J, Tomás-Gorrioz V, Morales MM. Estudio bibliométrico de la producción científica publicada por la Revista Ars Pharmaceutica en el periodo 2001 a 2013. 2014; 55(2):1-10. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/34426>
7. Ardanuy J. Breve Introducción a la Bibliometría [Internet]. Barcelona: Universitat de Barcelona; 2012. Disponible en: <http://diposit.ub.edu/dspace/>
8. Gross PL, Gross EM. College libraries and chemical education. *Science.* 1927; 66(1713):385-389.
9. Campbell F. The Theory of National and International Bibliography: With Special Reference to the Introduction of System in the Record of Modern Literature. London: Library Bureau, 1896.
10. Lotka AJ. The frequency distribution of scientific productivity. *J Wash Acad Sci.* 1926; 16: 317-323.
11. Bradford SC. Sources of information on specific subjects. *Engineering.* 1934; 137: 85-86.
12. Alfonso F. El duro peregrinaje de las revistas biomédicas españolas hacia la excelencia: ¿Quién nos ayuda? Calidad, impacto y méritos de la investigación. *Endocrinol Nutr.* 2010; 57(3):110-120. DOI: 10.1016/j.endonu.2010.02.003
13. Valderrama P. Análisis bibliométrico y evaluación de algunas variables que influyen en el impacto de una revista odontológica. 2021. Tesis doctoral. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10481/66641>
14. Valderrama P, Valderrama A, Baca P. Bibliometric analysis and evaluation of the journal Medicina Oral, Patología Oral y Cirugía Bucal (2008-2018). *Med Oral Patol Oral Cir Bucal.* 2020; 25(2):e180–e187. DOI: 10.4317/medoral.23289
15. Minguet F, Salgado TM, Santopadre C, Fernandez-Llimos F. Redefining the pharmacology and pharmacy subject category in the journal citation reports using medical subject headings (MeSH). *Int J Clin Pharm.* 2017; 39: 989–997. DOI: 10.1007/s11096-017-0527-2
16. Valderrama MJ. Manual de Estadística Farmacéutica. Madrid: Kit-book Servicios Editoriales; 2022.
17. Universidad de Murcia, Servicio de Publicaciones. Autoría y responsabilidad en la publicación científica: recomendaciones de buenas prácticas [Internet]. Murcia: Universidad de Murcia; 2012 [citado el 20 de mayo de 2023]. Recuperado a partir de: <https://digitum.um.es/digitum/bitstream/10201/28626/1/AutoriaRGASept2012.pdf>

Material suplementario

Distribución del número de días transcurridos entre la sumisión y la aceptación del trabajo por años en el periodo 2014-23 y del número de autores de cada artículo.

2014		2015		2016		2017		2018	
Núm. autores	Núm. días								
6	52	6	30	9	29	6	62	5	127
2	125	4	163	1	34	3	30	1	9
6	106	6	89	5	26	4	11	6	25
4	52	2	131	3	13	2	67	7	209
5	87	3	11	1	44	2	363	3	171
4	29	3	146	6	52	3	151	2	157
3	51	4	47	6	38	4	48	5	104
6	20	2	115	2	31	5	13	3	56
4	22	4	162	3	57	7	17	4	349
6	155	6	32	3	47	4	35	3	153
3	42	5	24	3	39	8	48	2	22
2	42	7	27	6	334	3	48	3	25
6	220	1	140	7	17	3	42	4	40
4	235	4	33	3	35	3	48	2	36
4	83	3	41	7	118	6	21	4	98
8	221	6	55	5	31	6	40	4	62
3	13	2	131	3	19	6	82	6	10
6	69	5	47	6	88	8	40	1	98
3	158	2	32	7	72	3	34	2	60
11	158	5	63	6	25	2	35	3	68
2	158	2	32	4	7			5	96
1	158	5	9	1	41			5	96
3	158	3	69					7	64
5	314	2	2					2	106
		4	28					2	64
								1	52

2019		2020		2021		2022		2023	
Núm. autores	Núm. días								
5	224	1	17	7	84	4	243	2	17
2	210	6	304	5	13	7	16	4	13
8	146	2	98	6	41	2	73	2	29
2	85	3	183	7	134	5	46	2	304
4	85	2	27	5	128	4	80	4	17
2	90	7	63	3	99	6	46	6	59
3	8	3	220	3	18	1	115	4	29
2	96	2	14	2	69	2	83	3	54
5	98	3	168	5	43	3	54	1	28
5	133	5	321	3	86	1	133	2	63
3	38	2	136	2	109	6	418	13	26
4	43	2	62	6	66	4	42	3	46
3	52	6	113	1	224	4	103	4	68
9	76	5	62	3	72	7	118	5	122
4	219	6	34	4	65	2	116	4	68
3	31	3	223	4	57	7	139	8	42
7	273	6	82	3	303	5	230	8	63
6	86	1	17	4	213	7	41	2	10
8	104	3	75	2	103	3	36	2	40
1	116	2	11	5	91	3	101	3	84
5	405	4	124	4	79	6	123	4	84
5	80	3	115	4	153	6	35	2	75
6	96	5	159	4	34	2	80	4	98
4	35	3	22	4	187	3	103	1	40
2	87	6	272	1	126	4	108		
7	31	6	60	4	61	10	30		
4	206	7	26	8	140	4	117		
		3	113	2	34	3	57		
		2	51	2	77	5	12		
				2	77	5	89		
				2	90				
				2	45				
				3	57				
				2	52				
				6	210				

doi: 10.30827/ars.v65i4.29993

Artículos originales

Conocimiento sobre el proceso de uso de medicamentos antihipertensivos y su relación con la adherencia

Knowledge about the process of use of antihypertensive medications and its relationship with adherence

Elisa Pareja-Martínez¹  0000-0002-8326-2289

Elisabeth Esquivel-Prados¹  0000-0002-0756-7195

Fernando Martínez-Martínez^{1,2}  0000-0001-8247-1751

Jose Pedro García-Corpas^{1,2}  0000-0002-1250-5300

¹Universidad de Granada. Cátedra María José Faus Dáder de Atención Farmacéutica. Granada. España

²Universidad de Granada. Grupo de Investigación en Atención Farmacéutica (CTS-131). Granada. España

Correspondencia

Elisa Pareja-Martínez
elisapama@hotmail.com

Recibido: 22.01.2024

Aceptado: 05.07.2024

Publicado: 20.09.2024

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

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

Resumen

Introducción: La adherencia a la medicación antihipertensiva (Adh-MHTA) se ve influida por el conocimiento del paciente sobre la hipertensión arterial (HTA) y los medicamentos prescritos para tratarla. Pocos estudios han evaluado cómo influye el conocimiento del paciente sobre el proceso de uso de los medicamentos antihipertensivos (CUMA) en la Adh-MHTA. El objetivo fue evaluar la relación entre el CUMA y la Adh-MHTA, y la propuesta de un cuestionario para medir el CUMA (CUMA-Q).

Método: Se realizó un estudio observacional descriptivo transversal en 95 pacientes que acudían a retirar su medicación antihipertensiva (MHTA) a 5 farmacias comunitarias del área metropolitana de Granada (España). Se calculó el porcentaje de adherencia a los MHTA (%Adh-MHTA) en base al registro de dispensación del sistema prescripción electrónica (SPE) del Sistema Andaluz de Salud (SAS). Se realizó una regresión logística multivariante para estudiar la relación entre el CUMA y la Adh-HTA. Se estudió la validez y fiabilidad de CUMA-Q.

Resultados: Se incluyeron 95 pacientes (56,8 % mujeres). La edad media fue 68,1 (DE: 10,0) años. Sólo el 17,9 % tenían un IMC < 25 kg/m². Considerando un %Adh-MHTA mínimo del 80 %, el 30,5 % no fue adherente. El análisis multivariante que existía mayor riesgo de ser no adherente si no se conoce el proceso de uso del medicamento de forma estadísticamente significativa.

Conclusiones: Este estudio pone de manifiesto que, si el paciente sabe identificar sus MHTA y conoce la dosis y pautas prescritas, es más probable que su adherencia a dicha medicación sea adecuada. El CUMA-Q presentó propiedades psicométricas aceptables en la muestra estudiada.

Palabras clave: Conocimiento del paciente sobre su medicación; Medicamentos antihipertensivos; Adherencia y cumplimiento terapéutico.

Abstract

Introduction: Adherence to antihypertensive medication (Adh-MHBP) is influenced by the patient's knowledge about high blood pressure (HBP) and the medications prescribed to treat it. Few studies have evaluated how patient knowledge influences the process of using antihypertensive medications (CUMA) in Adh-MHBP. The objective was to evaluate the relationship between CUMA and Adh-MHBP, and to propose a questionnaire to measure CUMA (CUMA-Q).

Method: A cross-sectional descriptive observational study was carried out on 95 patients who came to pick up their antihypertensive medication (MHBP) at 5 community pharmacies in the metropolitan area of Granada (Spain). The percentage of adherence to MHTA (%Adh-MHBP) was calculated based on the dispensing record of the electronic prescription system (SPE) of the Andalusian Health System (SAS). A multivariate logistic regression was performed to study the relationship between CUMA and Adh-MHBP. The validity and reliability of CUMA-Q was studied.

Results: 95 patients were included (56.8 % women). The mean age was 68.1 (SD: 10.0) years. Only 17.9% had a BMI < 25 kg/m². Considering a minimum %Adh-MHBP of 80 %, 30.5 % were non-adherent. The multivariate analysis showed that there was a greater risk of being non-adherent if the process of using the medication is not known in a statistically significant way.

Conclusions: This study shows that if the patient knows how to identify their MHTA and knows the prescribed dosage and guidelines, it is more likely that their adherence to said medication will be adequate. The CUMA-Q presented acceptable psychometric properties in the sample studied.

Keywords: Patient medication knowledge; Antihypertensive agents; Treatment Adherence and Compliance.

Puntos clave

La falta de conocimiento que tiene el paciente sobre la HTA y/o sus medicamentos para tratarla ha sido descrita como uno de los factores responsables de la falta de adherencia y del mal uso del medicamento. Esto conlleva a un control insuficiente de la enfermedad. Son pocos los estudios que han estudiado el CUMA en pacientes españoles.

Este trabajo aporta evidencia de la relación existente entre el CUMA y la Adh-MHTA. Además aporta datos sobre la validez y la fiabilidad del cuestionario diseñado para estudiar el CUMA (CUMA-Q).

Dada la relación estadísticamente significativa entre el CUMA y la Adh-MHTA, este estudio pone de manifiesto la importancia de que el paciente sea informado de cómo debe usar sus medicamentos. Además, el uso del CUMA-Q en la práctica clínica puede ayudar al personal sanitario a desarrollar intervenciones dirigidas a mejorar la Adh-MHTA.

Introducción

La hipertensión arterial (HTA) sigue siendo la principal causa de enfermedad cardiovascular (ECV) y muerte a nivel mundial y en Europa^(1,2). En 2019, la prevalencia promedio global de HTA estandarizada por edad en adultos de 30 a 79 años era del 34 % en hombres y del 32 % en mujeres⁽³⁾.

Además, según el estudio realizado en España por Menéndez et al. sólo están en tratamiento farmacológico el 88,3 % de los hipertensos diagnosticados y de éstos, solo el 30 % tiene la presión arterial (PA) controlada⁽⁴⁾.

Estos datos son preocupantes ya que la HTA tiene una elevada probabilidad de derivar en ECV, con la consiguiente disminución de la calidad de vida del paciente y aumento de los costes directos e indirectos para el sistema sanitario.^(3,5)

Para alcanzar cifras de PA dentro de los valores recomendados por las guías clínicas, la OMS incide en la importancia de mejorar la adherencia a los medicamentos antihipertensivos⁽⁶⁾ (Adh-MHTA), ya que aproximadamente uno de cada tres o cuatro pacientes hipertensos no cumple con el tratamiento antihipertensivo^(3,7,8).

La Adh-MHTA se ve influenciada por las creencias y el conocimiento que tiene el paciente sobre la HTA y su tratamiento farmacológico⁽⁹⁻¹³⁾. Algunos estudios han evaluado cómo se relaciona el conocimiento sobre la enfermedad con la Adh-MHTA⁽¹⁴⁻¹⁶⁾. Otros han informado sobre el nivel inadecuado de conocimiento que tiene el paciente sobre medicamentos en otras patologías⁽¹⁷⁻¹⁹⁾. No obstante, son pocos los que han estudiado como afecta el conocimiento que tiene el paciente sobre el proceso de uso de los medicamentos antihipertensivos (CUMA) a la Adh-MHTA⁽²⁰⁻²²⁾.

Si el paciente no sabe identificar qué medicamentos tiene prescritos para la HTA, la pauta o dosis correcta de cada uno de ellos y hasta cuándo debe tomarlos, difícilmente podrá ser adherente, lo que puede conducir a un mal control de la enfermedad. Por tanto, es necesario cuantificar de alguna forma el CUMA con el fin de poder diseñar estrategias e intervenciones adecuadas que ayuden al paciente a ser adherente a la estrategia terapéutica prescrita por el médico. Por esta razón el objetivo de este estudio fue evaluar la relación entre el CUMA y la Adh-MHTA del paciente en base al registro de dispensaciones del sistema prescripción electrónica (SPE) en la farmacia comunitaria (FC) del área metropolitana de Granada (España) y la propuesta de un cuestionario para medir el CUMA.

Métodos

Estudio observacional descriptivo transversal realizado desde mayo de 2017 hasta diciembre de 2019, en 5 FC del área metropolitana de Granada (España) que aceptaron participar de forma voluntaria. Se incluyeron pacientes mayores de 18 años, que estuviesen tomando al menos un medicamento antihipertensivo durante un mínimo de tres meses de la inclusión en el estudio, y que acudían a la FC a retirar su medicación mediante registro el sistema prescripción electrónica (SPE) del Sistema Andaluz de Salud (SAS). Se excluyeron pacientes con problemas cognitivos, pacientes con dificultades con el idioma, mujeres embarazadas, y aquellos que estaban participando en algún programa de adherencia.

La selección de la muestra se llevó a cabo mediante muestreo consecutivo durante 2 meses en cada farmacia participante, tiempo suficiente para que cada paciente que tuviese que retirar sus MHTA pudiese ser invitado a entrar en el estudio. Esta selección fue llevada a cabo por el personal, que previamente había sido formado, de cada FC.

El tamaño de muestra se calculó en el supuesto de muestreo aleatorio simple, para una prevalencia esperada del 50 % de pacientes no adherentes, con un intervalo de confianza del 95 % (IC95 %) y con un error de la estimación del 10 %. Con estas condiciones la muestra mínima necesaria fue de 97 personas.

Este estudio fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Biomédica de Andalucía (0056-N-15).

Una vez firmado el consentimiento informado se le citaba al paciente para llevar a cabo la entrevista.

VARIABLES RESULTADOS

Adherencia a los medicamentos antihipertensivos (Adh-MHTA)

El %Adh-MHTA se estimó en base al registro de las dispensaciones del SPE del SAS^(7,23). Se utilizó la “Proporción de días cubiertos” (PDC), definida como la proporción de comprimidos que el paciente retiraba de la farmacia respecto al número de comprimidos necesarios para cumplir con la terapia prescrita por el médico en un tiempo determinado⁽²⁴⁾.

Donde el número de comprimidos necesarios (CN) era el número de comprimidos que el paciente tenía prescritos en un día (CD) por el número de días del intervalo de dispensación. El intervalo de dispensación (ID) fue el número de días que hay entre dos retiradas consecutivas de medicamento:

$$CN = CD \times \text{días de ID}$$

Posteriormente se calculó la media de todos los ID revisados. A cada paciente se revisaron sus ID desde la fecha de inclusión en el estudio hasta un máximo de dos años hacia atrás. Se consideró que el paciente era “adherente al tratamiento antihipertensivo” si retiraba una media $\geq 80\%$ de cada uno los medicamentos prescritos para tratar la HTA^(7,25). También se estudió el punto de corte $\geq 70\%$ y $\geq 60\%$ con el fin de comprobar diferencias entre los puntos de corte.

Conocimiento que tiene el paciente sobre proceso de uso del MHTA (CUMA):

Para medir este conocimiento se diseñó un cuestionario (CUMA-Q) con preguntas referentes a como se debe de usar el MHTA (posología, pauta, duración del tratamiento, y forma de administración). Además, al paciente se le preguntó por el nombre del medicamento, y si sabía identificarlo de alguna forma (por ejemplo color del envase y/o color y/o forma del comprimido), para asegurar que el paciente sabía exactamente qué medicamento se estaba evaluando.

Posteriormente se contrastaron las respuestas dadas por los pacientes con una “información de referencia” que consistía en los datos de posología y pauta para el uso correcto del medicamento incluidos por el médico en el SPE y en los datos de la ficha técnica del medicamento. Si la respuesta del paciente era adecuada se puntuó con un punto y en caso contrario con cero puntos. Por tanto, con estas 6 preguntas se obtiene una escala que va desde 0 (puntuación mínima) hasta 6 (puntuación máxima) para cada medicamento. Se consideró que el CUMA era óptimo si el paciente alcanzaba 6 puntos en cada uno de sus medicamentos.

Recogida de datos

Tras la captación del paciente en la FC, el paciente fue citado para la entrevista con el investigador principal. Además de las variables principales se recogieron los datos sociodemográficos, hábitos de vida y datos clínicos de cada paciente. Se registraron los MHTA y la posología que utilizaban, el número de medicamentos crónicos prescritos totales (NMT) y el tiempo en tratamiento desde el diagnóstico de HTA. Se extrajeron del SPE las fechas en que el paciente había retirado cada MHTA hasta un máximo de 2 años atrás. Por último, el paciente respondió a las preguntas del CUMA-Q referidas a cada MHTA prescrito.

Análisis de los datos

Para la caracterización de la muestra respecto a la Adh-HTA se utilizaron medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación estándar) para las variables cuantitativas y un análisis de frecuencias para las variables cualitativas.

La relación entre el CUMA y la Adh-MHTA se estudió mediante un análisis de regresión logística binaria multivariante ajustado por el resto de las variables recogidas.

Se comprobó la capacidad de inferencia de los resultados del CUMA-Q a la muestra de estudio. Para ello, primero se estudió la frecuencia de endose y la capacidad discriminante de los ítems mediante un análisis de frecuencias y mediante la correlación ítem-total. Después, se estudió la validez de constructo mediante un análisis factorial de componentes principales exploratorio (AFCP) con rotación Varimax

donde se consideraron los autovalores mayores de uno para la extracción de factores. Para comprobar si el AFPC era un método adecuado se utilizó la el test de esfericidad de Bartlett y si se estudió la adecuación de la muestra mediante la prueba de Kaiser-Meyer-Oklin (KMO)⁽²⁶⁾. Posteriormente, se testó la fiabilidad. Para ello se estudió la homogeneidad (alfa de Cronbach) y estabilidad temporal (coeficiente de correlación intraclase).

Resultados

Un total de 95 pacientes fueron incluidos en el estudio. 54 (56,8 %) fueron mujeres y la edad media fue 68,1 (DE: 10,0) años. 62 (65,3 %) pacientes habían sido hipertensos durante más de 5 años y 45 (47,4 %) sólo tomaban un medicamento para controlar su PA. Sólo el 17,9% tenían un IMC inferior a 25kg/m². Además, 51,6 % pacientes tuvieron una actividad física baja, y 51,6 % indican que no habían fumado nunca. (Tabla 1). Resultaron no ser adherentes a los MHTA el 30,5 % de los pacientes cuando se consideraba que el paciente retiraba menos del 80% de la medicación prescrita.

Tabla 1. Características de la población de estudio (n=95) respecto a la adherencia al tratamiento antihipertensivo.

	Total N=95	No adherentes n=29 (30,5 %)	Adherentes n=66 (69,5 %)	p-valor
Género; n (%)				0,817
Hombres	41 (43,2)	12 (43,9)	29 (41,4)	
Mujeres	54 (56,8)	17 (56,1)	37 (58,6)	
Edad(años); media (DS)	68,1 (10,0)	66,2 (12,0)	69,0 (8,8)	0,264
Estado civil; n (%)				0,461
Soltero	3 (3,2)	-	3 (4,5)	
Casado	60 (63,2)	19 (65,5)	41 (62,1)	
Divorciado	7 (7,4)	1 (3,4)	6 (9,1)	
Viudo	25 (26,3)	9 (31,1)	16 (24,2)	
IMC (Kg/m ²);media(DS)	28,6 (4,7)	29,7 (4,0)	28,1 (7,8)	0,115
Nivel de estudios; n (%)				0,591
Sin estudios	6 (6,3)	3 (10,3)	3 (4,5)	
Educación primaria	56 (58,9)	15 (51,7)	41 (62,1)	
E. secundaria/FP	25 (26,3)	9 (31,0)	16 (24,2)	
E. Universitarios	8 (8,4)	2 (6,9)	6 (9,1)	
Hábito tabáquico; n (%)				0,351
Nunca	49 (51,6)	14 (28,6)	35 (53,0)	
Ex fumador > 1 año	27 (28,4)	11 (37,9)	16 (24,2)	
Ex fumador <1 años	4 (4,2)	-	4 (6,1)	
Fumador	15 (15,8)	4 (13,8)	11 (16,7)	
Actividad Física; n (%)				0,740
Alta	39 (41,1)	11 (37,9)	28 (42,4)	
Media	7 (7,4)	3 (10,3)	4 (6,1)	
Baja	49 (51,6)	15 (51,7)	34 (51,4)	
Infarto de miocardio; n (%)				0,636
No	90 (94,7)	27 (93,1)	63 (95,5)	
Sí	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (4,5)	
Angina de pecho; n (%)				0,243
No	92 (96,8)	29 (100,0)	63 (95,5)	
Sí	3 (3,2)	-	3 (4,5)	
Insuficiencia cardiaca; n (%)				0,915
No	92 (96,8)	28 (96,6)	64 (97,0)	
Sí	3 (3,2)	1 (33,3)	2 (3,0)	
Arritmia; n (%)				0,648
No	81 (85,3)	24 (82,8)	57 (70,4)	
Sí	14 (14,7)	5 (17,2)	9 (64,3)	

	Total N=95	No adherentes n=29 (30,5 %)	Adherentes n=66 (69,5 %)	p-valor
Ictus; n (%)				0,636
No	90 (94,7)	27 (93,1)	63 (95,5)	
Sí	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (4,5)	
Insuficiencia renal; n (%)				0,141
No	90 (94,7)	26 (89,7)	64 (97,0)	
Sí	5 (5,3)	3 (10,3)	2 (3,0)	
*IAP; n (%)				0,385
No	68 (71,6)	19 (65,5)	49 (74,2)	
Sí	27 (28,4)	10 (34,5)	17 (25,8)	
*TVP; n (%)				0,636
No	90 (94,7)	27 (93,1)	63 (95,5)	
Sí	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (4,5)	
Diabetes Mellitus; n (%)				0,088
No	71 (74,7)	25 (86,2)	46 (69,7)	
Sí	24 (25,3)	4 (13,8)	20 (30,3)	
Dislipemias; n (%)				0,258
No	54 (56,8)	19 (65,5)	35 (53,0)	
Sí	41 (43,2)	10 (34,5)	31 (47,0)	
Asma; n (%)				0,907
No	88 (92,6)	27 (93,1)	61 (92,4)	
Sí	7 (7,4)	2 (6,9)	5 (7,6)	
*EPOC; n (%)				0,723
No	87 (91,6)	27 (93,1)	60 (90,9)	
Sí	8 (8,4)	2 (6,9)	6 (9,1)	
Ansiedad; n (%)				0,498
No	73 (76,8)	21 (72,4)	52 (78,8)	
Sí	22 (23,2)	8 (27,6)	14 (21,2)	
Depresión; n (%)				0,370
No	83 (87,4)	24 (82,8)	59 (89,4)	
Sí	12 (12,6)	5 (17,2)	7 (10,6)	
Hipertiroidismo; n (%)				0,253
No	84 (88,4)	24 (82,8)	60 (90,9)	
Sí	11 (11,6)	5 (17,2)	6 (9,1)	
Hipotiroidismo; n (%)				0,915
No	92 (96,8)	28 (96,6)	64 (97,0)	
Sí	3 (3,2)	1 (3,4)	2 (3,0)	
Años diagnóstico HTA; n (%)				0,008
1 año	10 (10,5)	2 (6,9)	8 (6,9)	
1-5 años	23 (24,2)	13 (44,8)	10 (15,2)	
>5 años	62 (65,3)	14 (48,3)	48 (77,4)	
*NMT; mean (SD)	5,6 (3,8)	5,9 (3,8)	5,5 (3,8)	0,630
*PAS; mean (SD)	131,3 (16,1)	127,8 (15,7)	132,9 (16,2)	0,142
*PAD; mean (SD)	77,1 (8,2)	76,0 (8,3)	77,5 (8,2)	0,814
*N-HTA; n (%)				0,668
1	45 (47,4)	12 (41,4)	33 (50,0)	
2	31 (32,6)	9 (31,0)	22 (33,3)	
3	14 (14,7)	6 (20,7)	8 (12,1)	
4	5 (5,3)	2 (6,9)	3 (3,2)	

(*)EPOC: Enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IAP: Insuficiencia arterial periférica; IBM: Índice de masa corporal; N-HTA: Número de medicamentos antihipertensivos prescritos; NMT: Número de medicamentos totales prescritos. PAD: Presión arterial diastólica; PAS: Presión arterial sistólica; TVP: Trombosis venosa profunda.

Se analizó el CUMA sobre los 169 MHTA que tomaban los pacientes incluidos en el estudio. La respuesta “Sí Conoce” fue mayoritaria en todas las preguntas variando su porcentaje desde 59,8% en la pregunta

“¿Sabe hasta cuándo tiene que tomar éste medicamento?” hasta el 91,1% en la pregunta: “En cada vez, ¿sabe cuanta cantidad debe tomar?”. Por su parte, la correlación ítem-total fue moderada en todas las preguntas (>0,3) excepto en “¿Sabe cómo debe de tomar este medicamento: antes, durante o después de la comida?” que fue baja (0,118). En el estudio de la validez de constructo, el AFCP mostraba la existencia de dos factores. El primero incluyó las preguntas 2, 3 y 4, que podrían considerarse relacionadas con el “acto de toma de MHTA”; y el segundo factor incluyó las preguntas 1, 5 y 6 más relacionadas con “otros conocimientos sobre aspectos que no influyen en el acto de toma de la MHTA” (Tabla 2).

Tabla 2. Frecuencias de endose, correlación ítem total y factores según la matriz de componentes rotados del Análisis Factorial de Componentes Principales del CUMA-Q.

CUMA-Q	n (% Sí)	Correlación ítem-total	Factores	
			1	2
¿Conoce el nombre del medicamento para la HTA?	111 (65,7)	0,422	0,234	0,760*
¿Sabe identificar de alguna forma su medicamento para la HTA?	149 (88,2)	0,596	0,613*	0,545
¿Sabe en qué momentos del día debe tomar éste medicamento?	152 (89,9)	0,385	0,872*	-0,061
En cada vez, ¿sabe cuánta cantidad debe tomar?	154 (91,1)	0,504	0,891*	0,098
¿Sabe hasta cuándo tiene que tomar éste medicamento?	101 (59,8)	0,352	0,395	0,426*
¿Sabe cómo debe de tomar éste medicamento: antes, durante o después de la comida?	104 (61,5)	0,118	-0,222	0,675*

*Saturación en el factor correspondiente.

Los dos factores resultantes explicaron un el 61,915% de la varianza total de los datos. El test de esfericidad de Bartlett mostró que la realización del AFCP era apropiado ($\chi^2= 263,86$; $p<0,005$). Por su parte, la adecuación de la muestra fue suficiente (KMO=0,659).

Respecto a las pruebas de fiabilidad, la consistencia interna medida mediante alfa de Cronbach fue 0,629 y la estabilidad temporal fue excelente (CCI: 0,942; IC95%: 0,922-0,957).

En cuanto a cómo se distribuye el CUMA se observó que de los 169 MHTA, en 121 (71,6%) casos el paciente no conocía el proceso de uso del medicamento mientras que en 48 (28,4%) si lo hacía (Tabla 3).

Tabla 3. Distribución del CUMA en función de la adherencia al tratamiento antihipertensivo según prescripción electrónica.

	Adh-80 ^b n (%)			p-valor ^a
	No	Sí	Total	
CUMA				0,001*
No conoce	47 (38,8)	74 (61,2)	121 (100 %)	
Conoce	6 (12,5)	42 (87,5)	48 (100 %)	
	Adh-70 ^c n (%)			p-valor ^a
	No	Sí	Total	
CUMA				0,002*
No conoce	37 (30,6)	84 (69,4)	121 (100 %)	
Conoce	4 (8,3)	44 (91,7)	48 (100 %)	
	Adh-60 ^d n (%)			p-valor ^a
	No	Sí	Total	
CUMA				0,016
No conoce	30 (24,8)	91 (75,2)	121 (100 %)	
Conoce	4 (8,3)	44 (91,7)	48 (100 %)	

^ap-valor de la prueba Chi-cuadrado.

^bAdh-80: “No adherente” es aquel que retira menos del 80% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^cAdh-70: “No adherente” es aquel que retira menos del 70% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^dAdh-60: “No adherente” es aquel que retira menos del 60% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

La distribución del CUMA en función de la Adh-MHTA se presenta en la tabla 4.

Tabla 4. Análisis bivariante: Relación entre CUMA y adherencia al tratamiento antihipertensivo según prescripción electrónica.

Adh 80 % ^a	OR cruda	IC95 %	p-valor
CUMA: Conoce, No conoce	Ref. 4,446	1,754-11,271	0.002*
Adh 70 % ^b	OR cruda	IC95 %	p-value
CUMA: Conoce, No conoce	Ref. 4,845	1,754-11,271	0.002*
Adh 60 % ^c	OR cruda	IC95 %	p-value
CUMA: Conoce, No conoce	Ref. 3,626	1,203-10,934	0.022*

^aAdh-80: "No adherente" es aquel que retira menos del 80% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^bAdh-70: "No adherente" es aquel que retira menos del 70% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^cAdh-60: "No adherente" es aquel que retira menos del 60% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

En el análisis multivariante se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de pacientes adherentes y el CUMA (tabla 5). Existe mayor riesgo de ser no Adherente (OR (80%)= 5,292; IC 95 %: 2,011-13,922, p=0,001; OR (70 %)= 6,291 IC 95 %: 1,987-19,923, p=0,002 y OR (60 %)= 3,768; IC 95 %: 1,221-11,632, p=0,021) si no se conoce el proceso de uso del medicamento.

Tabla 5. Análisis multivariante: Relación entre CUMA y la adherencia al tratamiento antihipertensivo según la prescripción electrónica.

Adh-80 ^d	OR ajustada	IC95%	p-valor ^a
CUMA: Conoce, No conoce	ref. 0,941	2,011-13,922	0,001*
Género: Hombres, Mujeres	ref. 0,941	0,641-1,921	0,867
Edad (años)	0,944*	0,908-0,980	0,003*
NMT ^e	1,385	0,960-1,997	0,082
Adh-70 ^e	OR ajustada	IC95%	p-valor ^b
CUMA: Conoce, No conoce	ref. 6,291*	1,987-19,923	0,002*
Género: Hombres, Mujeres	ref. 0,785	0,359-1,720	0,546
Edad (años)	0,927*	0,888-0,967	<0,001*
NMT ^e	1,505*	1,009-2,249	0,045*
Adh-60 ^f	OR ajustada	IC95%	p-valor ^c
CUMA: Conoce, No conoce	ref. 3,768*	1,221-11,632	0,021*
Género: Hombres, Mujeres	ref. 1,978	0,856-4,568	0,110
Edad (años)	0,978	0,937-1,020	0,292
NMT ^e	1,769*	1,169-2,267	0,007*

^aHosmer-Lemeshow: chi cuadrado= 12,924 p=0,114.

^bHosmer-Lemeshow: chi cuadrado= 11,371 p=0,182.

^cHosmer-Lemeshow: chi cuadrado= 16,382 p=0,037.

^dAdh-80: "No adherente" es aquel que retira menos del 80% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^eAdh-70: "No adherente" es aquel que retira menos del 70% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^fAdh-60: "No adherente" es aquel que retira menos del 60% de la medicación prescrita según prescripción electrónica.

^eNMT: Número de medicamentos totales prescritos.

Discusión

El CUMA mostró estar relacionado de forma estadísticamente significativa con la Adh-MHTA en base al registro de dispensaciones del SPE en la FC, independientemente de cuál fuese el punto de corte para considerar la "falta de adherencia". De hecho, dependiendo del punto de corte elegido, es de 3,77 a 6.29 veces más probable ser no adherente cuando no se conoce el proceso de uso del MHTA. Estos re-

sultados fueron totalmente independientes del sexo pero no de la edad. Al parecer la edad es un factor protector de tal forma que cuanto más mayor es el paciente más adherente es. Este resultado coincide con el obtenido por Gavrilova (2019), en el que los pacientes de mayor edad, y que más tiempo llevaban en tratamiento eran los más adherentes⁽²⁰⁾.

El número de medicamentos también resultó ser un factor de riesgo cuando los puntos de corte para definir al paciente no adherente fueron 60% (OR=1,769; IC95: 1,169-2,677) y 70% (OR= 1,505; IC95%: 1,009-2,249).

Hasta donde sabemos, hay pocos trabajos que hayan estudiado el CUMA. Karaeren et al.⁽²¹⁾ hallaron una relación significativa entre: conocer el tiempo de uso del medicamento (OR= 6,822; IC 95 %: 1,478-31,241, $p= 0,075$), el motivo de uso (OR= 2,828; IC 95 %: 1,445-5,542, $p= 0,018$), la causa de la HTA (OR= 3,447; IC 95 %: 1,889-6,290, $p= 0,037$) y el control de la PA (OR= 12,859; IC 95 %: 5,045-32,640, $p< 0,001$) que aumentaron significativamente las tasas de adherencia.

Otros estudios como el realizado en Polonia en 2021, demostró que un mejor conocimiento sobre la enfermedad mejora la adherencia y como consecuencia el control de las cifras de PA⁽¹²⁾ prophylaxis, and complications of arterial hypertension. The study also assessed the effect of such knowledge on hypertension treatment adherence and efficacy. Patients and Methods: The survey included 488 patients (250 female and 238 male. Y un estudio realizado en Nigeria en 2020 halló que la probabilidad de adherencia al medicamento entre los sujetos con buen conocimiento es 2 veces (OR = 2,320, IC 95 % = 1,164; 4,626) mayor que entre los sujetos con poco conocimiento⁽²⁷⁾. En China, se realizó un estudio similar a éste, y se halló una relación significativa el grado de educación acerca de la medicación y la adherencia a la medicación antihipertensiva⁽²⁸⁾.

Por otra parte, fue obligado comprobar previamente que el CUMA-Q podía obtener resultados válidos y fiables en la muestra de estudio. Para ello la unidad de análisis utilizada, fue el MHTA. Es decir, si un paciente tenía tres MHTA, se realizaron todas las preguntas por cada uno de ellos. Por tanto, no era posible decir que el paciente conocía sus MHTA de una forma general, sino que cada uno de ellos era conocido o no por el paciente. De esta forma era posible diferenciar si el paciente que conoce muy bien algunos de sus MHTA pero no conoce otros.

El AFCP arrojó dos factores que explicaban casi un 62 % de la varianza. Este dato indica que es necesario estudiar a que se debe el otro 38 % de dicha varianza.

La correlación ítem-total indicaba que todas las preguntas discriminaban suficientemente bien menos las 6. Es posible que esta pregunta no fuese bien entendida y deba ser reformulada.

Respecto a la fiabilidad las preguntas mostraron una consistencia aceptable^(26,29) ($\alpha=0,629$) y la estabilidad temporal fue excelente (CCI: 0,942; IC95 %: 0,922-0,957).

Por todo lo anterior, el CUMA-Q resultó tener unas propiedades psicométricas aceptables para medir el CUMA.

Los resultados de este estudio deben ser interpretados con cautela por varias razones. En primer lugar, el tamaño de muestra fue reducido, ya que el reclutamiento de pacientes en la FC fue complicado. Además, pudo aparecer un sesgo de selección debido a que: a) no se incluyeron pacientes no habituales y pacientes que retiraban sus medicamentos con prescripciones distintas a las del SAS; b) es posible que tuviesen mayor tendencia a participar aquellos pacientes más preocupados por su estado de salud. Por otra parte, el método de medida de la Adh-MHTA (registro de dispensaciones del SPE) asume que todo medicamento retirado es consumido por el paciente de forma ideal.

Conclusión

Este estudio pone de manifiesto que, si el paciente sabe identificar sus MHTA y conoce la dosis y pautas prescritas, es más probable que su adherencia a dicha medicación sea adecuada, independientemente del punto de corte elegido para considerar la falta de Adh-MHTA medida mediante el registro de retirada en la FC. Por tanto, es conveniente que los pacientes sean informados por el personal sanitario

sobre cada uno de sus medicamentos para tener la seguridad de que conocen cómo usarlos, especialmente en pacientes que inician un nuevo tratamiento y los polimedcados, cuyo riesgo de no poseer un conocimiento óptimo es mayor.

El CUMA-Q presenta propiedades psicométricas aceptables para medir el CUMA, lo cual lo hace interesante para usar fácilmente en el ámbito asistencial. Además, en la práctica clínica puede ayudar al personal sanitario a desarrollar intervenciones eficaces que mejoren la Adh-MHTA.

Bibliografía

1. Williams B, Mancia G, Spiering W, Agabiti Rosei E, Azizi M, Burnier M, et al. 2018 ESC/ESH Guidelines for the management of arterial hypertension. *Eur Heart J*. 2018; 39(33):3021-3104. DOI: 10.1093/eurheartj/ehy339
2. Carey RM, Muntner P, Bosworth HB, Whelton PK. Prevention and Control of Hypertension: JACC Health Promotion Series. *J Am Coll Cardiol*. 2018; 72(11):1278-1293. DOI: 10.1016/j.jacc.2018.07.008
3. Worldwide trends in hypertension prevalence and progress in treatment and control from 1990 to 2019: a pooled analysis of 1201 population-representative studies with 104 million participants. *Lancet* 2021; 398:957–980. DOI: 10.1016/S0140-6736(21)01330-1
4. Menéndez E, Delgado E, Fernández-Vega F, Prieto MA, Bordiú E, Calle A, et al. Prevalence, Diagnosis, Treatment, and Control of Hypertension in Spain. Results of the Di@bet.es Study. *Rev Espanola Cardiol Engl Ed*. 2016; 69(6):572-578. DOI: 10.1016/j.rec.2015.11.034
5. Kingston A, Comas-Herrera A, Jagger C, MODEM project Forecasting the care needs of the older population in England over the next 20 years: estimates from the population ageing and care simulation (PACSim) modelling study. *Lancet Public Health* 2018; 3:e447–55. DOI: 10.1016/S2468-2667(18)30118-X
6. Whitworth JA, World Health Organization, International Society of Hypertension Writing Group. 2003 World Health Organization (WHO)/International Society of Hypertension (ISH) statement on management of hypertension. *J Hypertens*. 2003; 21(11):1983-1992. DOI: 10.1097/00004872-200311000-00002
7. Baena-Díez JM, Gómez-Fernández C, Vilató-García M, Vázquez-Lazo EJ, Byram AO, Vidal-Solsona M. [A prescription register incorporated into computerized medical records for patients with hypertension: a new instrument to evaluate medication adherence]. *Aten Primaria*. 2011; 43(7):336-342. DOI: 10.1016/j.aprim.2010.04.018
8. Poulter NR, Borghi C, Parati G, Pathak A, Toli D, Williams B, et al. Medication adherence in hypertension. *J Hypertens*. 2020; 38(4):579-587. DOI: 10.1097/HJH.0000000000002294
9. Buitrago F. Therapeutic adherence. How difficult it is to comply!. *Atencion Primaria Soc Esp Med Fam Comunitaria*. 2011; 43(7):343-344. DOI: 10.1016/j.aprim.2011.05.002
10. Gadkari AS, McHorney CA. Unintentional non-adherence to chronic prescription medications: how unintentional is it really? *BMC Health Serv Res*. 2012; 12:98. DOI: 10.1186/1472-6963-12-98
11. AlGhurair SA, Hughes CA, Simpson SH, Guirguis LM. A systematic review of patient self-reported barriers of adherence to antihypertensive medications using the world health organization multidimensional adherence model. *J Clin Hypertens Greenwich Conn*. 2012; 14(12):877-886. DOI: 10.1111/j.1751-7176.2012.00699.x
12. Paczkowska A, Hoffmann K, Kus K, Kopciuch D, Zaprutko T, Ratajczak P, et al. Impact of patient knowledge on hypertension treatment adherence and efficacy: A single-centre study in Poland. *Int J Med Sci*. 2021; 18(3):852-60. DOI: 10.7150/ijms.48139
13. Mårdby AC, Akerlind I, Jörgensen T. Beliefs about medicines and self-reported adherence among pharmacy clients. *Patient Educ Couns*. 2007; 69(1-3):158-164. DOI: 10.1016/j.pec.2007.08.011

14. Jankowska-Polanska B, Uchmanowicz I, Chudiak A, Dudek K, Morisky DE, Szymanska-Chabowska A. Psychometric properties of the Polish version of the eight-item Morisky Medication Adherence Scale in hypertensive adults. *Patient Prefer Adherence*. 2016; 10: 1759-1766. DOI: 10.2147/PPA.S101904
15. Ghembaza MA, Senoussaoui Y, Tani M, Meguenni K. Impact of Patient Knowledge of Hypertension Complications on Adherence to Antihypertensive Therapy. *Curr Hypertens Rev*. 2014; 10(1):41-8. DOI: 10.2174/157340211001141111160653
16. Fanelli E, Ravetto Enri L, Pappaccogli M, Fasano C, Di Monaco S, Pignata I, et al. Knowledge on arterial hypertension in general population: Results from a community pharmacy screening program. *Nutr Metab Cardiovasc Dis*. 2021; 31(4):1081-1086. DOI: 10.1016/j.numecd.2021.01.004
17. Zheng F, Ding S, Luo A, Zhong Z, Duan Y, Shen Z. Medication literacy status of outpatients in ambulatory care settings in Changsha, China. *J Int Med Res*. 2017; 45(1):303-309. DOI: 10.1177/0300060516676726
18. Zhong Z, Zheng F, Guo Y, Luo A. Medication Literacy in a Cohort of Chinese Patients Discharged with Acute Coronary Syndrome. *Int J Environ Res Public Health*. 2016; 13(7):720. DOI: 10.3390/ijerph13070720
19. Cordina M, Hämeen-Anttila K, Lauri J, Tabone S, Enlund H. Health and medication literacy and the desire to participate in pharmacotherapy decision making - comparison of two countries. *Res Soc Adm Pharm RSAP*. 2018; 14(9):817-823. DOI: 10.1016/j.sapharm.2018.06.009
20. Gavrilova A, Bandere D, Rutkovska I, Šmits D, Mauriņa B, Poplavska E, et al. Knowledge about Disease, Medication Therapy, and Related Medication Adherence Levels among Patients with Hypertension. *Med Kaunas Lith*. 2019; 55(11). DOI: 10.3390/medicina55110715
21. Karaeren H, Yokuşoğlu M, Uzun S, Baysan O, Köz C, Kara B, et al. The effect of the content of the knowledge on adherence to medication in hypertensive patients. *Anadolu Kardiyol Derg AKD Anatol J Cardiol*. 2009; 9(3):183-188. PMID: 19520651
22. Amado Guirado E, Pujol Ribera E, Pacheco Huergo V, Borrás JM; ADIEHTA Group. Knowledge and adherence to antihypertensive therapy in primary care: results of a randomized trial. *Gac Sanit*. 2011; 25(1):62-7. DOI: 10.1016/j.gaceta.2010.09.015.
23. Márquez-Contreras E, López García-Ramos L de, Martell-Claros N, Gil-Guillen VF, Márquez-Rivero S, Pérez-López E, et al. Validation of the electronic prescription as a method for measuring treatment adherence in hypertension. *Patient Educ Couns*. 2018; 101(9):1654-1660. DOI: 10.1016/j.pec.2018.04.009
24. Prieto-Merino D, Mulick A, Armstrong C, Houlst H, Fawcett S, Eliasson L et al. Estimating proportion of days covered (PDC) using real-world online medicine suppliers' datasets. *J Pharm Policy Pract*. 2021;14(1):113. doi: 10.1186/s40545-021-00385-w.
25. Krousel-Wood M, Islam T, Webber LS, Re RN, Morisky DE, Muntner P. New medication adherence scale versus pharmacy fill rates in seniors with hypertension. *Am J Manag Care*. 2009; 15(1):59-66. PMID: PMC2728593
26. Nunally, J.C., Bernstein, I.H. *Psychometric Theory*. United States of América: McGraw-Hill; 1994.
27. Ayodapo AO, Elegbede OT, Omosanya OE, Monsudi KF. Patient Education and Medication Adherence among Hypertensives in a Tertiary Hospital, South Western Nigeria. *Ethiop J Health Sci*. 2020; 30(2):243-250. DOI: 10.4314/ejhs.v30i2.12
28. Shi S, Shen Z, Duan Y, Ding S, Zhong Z. Association Between Medication Literacy and Medication Adherence Among Patients With Hypertension. *Front Pharmacol*. 2019; 10:822. DOI: 10.3389/fphar.2019.00822
29. Martínez González MA, Sánchez-Villegas A, Faulín Fajardo J. *Bioestadística amigable*. Madrid (España): Díaz de Santos; 2009. 936 p.

doi: 10.30827/ars.v65i4.30958

Notas clínicas

Vasculitis cutánea secundaria a tratamiento con levamisol en el síndrome nefrótico en pediatría

Cutaneous vasculitis secondary to levamisole treatment in the nephrotic syndrome in paediatrics

Félix Sánchez Bernaldo¹

Beatriz Bravo Mancheño²  0000-0001-9932-2680

Ana María Ortega Morales³  0000-0003-0861-9265

María Belén Sevilla Pérez⁴  0000-0002-2159-9249

María Amelia Gómez Llorente^{1,5}  0000-0002-6662-8939

¹Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Granada, España.

²Unidad de Reumatología Pediátrica. Hospital Materno-Infantil. Granada, España

³Unidad de Nefrología Pediátrica. Hospital Clínico Universitario San Cecilio. Granada, España.

⁴Unidad de Reumatología Pediátrica Hospital Clínico Universitario San Cecilio Granada España

⁵Instituto de Investigaciones Biosanitarias ibs GRANADA Granada España

Correspondencia

María Amelia Gómez-Llorente
mamegollo@gmail.com

Recibido: 27.05.2024

Aceptado: 07.07.2024

Publicado: 20.09.2024

Agradecimientos

Los autores agradecen a los padres y a los niños su participación

Financiación

Sin financiación.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no hay conflicto de interés

Resumen

Introducción: El síndrome nefrótico (SN) es un enfermedad glomerular frecuente en la infancia, siendo la forma más frecuente el SN idiopático (SNI). El tratamiento con levamisol es eficaz en el SNI de recaídas frecuentes y corticoide dependiente. Los estudios describen efectos secundarios leves y en raras ocasiones graves, remitiendo tras la retirada del tratamiento.

Resultados: Se describen dos casos clínicos de SNI de recaídas frecuentes tratados con levamisol que presentaron vasculitis con anticuerpos anti-citoplasma del neutrófilo positivos. En ambos casos se presentaron lesiones cutáneas que tras la retirada del fármaco desaparecieron, evitando el uso de otros tratamientos como corticoides, inmunomoduladores e incluso amputaciones por necrosis cutánea.

Conclusiones: Es importante conocer las posibles complicaciones del tratamiento con levamisol en pacientes pediátricos con SNI para proceder a la retirada del fármaco para su resolución.

Palabras clave: Síndrome nefrótico; Levamisol; Vasculitis cutánea

Abstract

Introduction: Nephrotic syndrome (NS) is a common childhood glomerular disease. The most common presentation in paediatric population is the idiopathic syndrome (INS). Treatment with levamisole is effective in frequent relapsing and corticosteroid-dependent NS. Studies have reported mild and rarely severe side effects, which subside after treatment withdrawal.

Results: We describe two clinical cases of frequently relapsing INS treated with levamisole that presented with cutaneous vasculitis with positive anti-neutrophil cytoplasmic antibodies. Both cases had skin lesions that disappeared after withdrawal of the drug, avoiding the use of other treatments with corticosteroids, immunomodulators and even amputations due to skin necrosis.

Conclusions: It is important to know the possible complications of levamisole treatment in paediatric patients with INS to proceed with drug withdrawal for resolution.

Key words: Nephrotic syndrome; levamisole; cutaneous vasculitis

Introducción

El síndrome nefrótico, (SN), es la enfermedad glomerular más frecuente en la infancia. Presenta una incidencia estimada de 2,92 casos nuevos por cada 100.000 niños por año con un rango entre 1,4-61,1 por 100.000 niños por año en función de las características étnicas existiendo una incidencia significativamente menor en países occidentales⁽¹⁾.

Las causas secundarias son poco frecuentes en la infancia siendo la forma más frecuente de presentación el SN Idiopático (SNI) con histología de cambios mínimos en el 90% de los pacientes entre 1-10 años. La etiopatogenia del SNI no está bien establecida, pero existen datos clínicos y analíticos que hacen sospechar la participación del sistema inmunitario, como son la respuesta a tratamiento con corticoides (CTC) e inmunoreguladores entre otros factores⁽²⁾.

El SNI clínicamente se define por la triada de proteinuria en rango nefrótico, hipoalbuminemia y edema. Cursa con episodios de recaídas. El tratamiento de primera línea son los CTC a dosis altas y según la evolución fármacos ahorradores de CTC para evitar los efectos secundarios de los mismos. El SNI de recaídas frecuentes se define por la presencia de más de 2 recaídas en los 6 meses siguientes al debut o más de 3 recaídas a lo largo de un año. Es en esta circunstancia donde el levamisol tiene su indicación⁽³⁾.

El levamisol es un fármaco inmunomodulador que se ha mostrado eficaz como agente de primera línea en el tratamiento del SNI de recaídas frecuentes y corticoide-dependiente, permitiendo ahorrar tratamiento corticoideo y espaciar la frecuencia de las recaídas con menos efectos secundarios y menor coste que otros inmunomoduladores^(1,2). La mayoría de los estudios describen efectos secundarios leves y en raras ocasiones efectos graves, todos ellos reversibles tras la retirada del^(2,3).

Presentamos dos casos de SNI de recaídas frecuentes tratados con levamisol que presentaron como efecto secundario una vasculitis con anticuerpos (Ac) anti-citoplasma del neutrófilo (Ac-ANCA) positivos diagnosticadas en los años 2013 y 2019.

Casos clínicos

El primer caso se trata de una niña caucásica de 7 años con diagnóstico de SNI corticoide-dependiente en tratamiento con levamisol en el último año. De forma súbita presenta fiebre y lesiones progresivas equimóticas palpables, no pruriginosas ni dolorosas en extremidades superiores, pabellones auriculares y extremidades inferiores (Figura 1). En la analítica realizada destaca: neutropenia grave (RAN 180 / mm³) e hipoalbuminemia (2,7 g/dL). En el estudio etiológico destacan serologías negativas e inmunología positiva con Ac anti-nucleares (Ac-ANA) 1/320 con patrón homogéneo, y Ac-ANCA positivos con especificidad anti-mieloperoxidasa (Anti MPO) y anti-proteinasa 3 (Anti PR3). Tras retirada de levamisol desaparecen las lesiones cutáneas a lo largo del mes siguiente junto a negativización de los Ac salvo persistencia de positividad leve para Ac Anti-MPO.



Figura 1: Lesiones equimóticas en cara y pabellones auriculares del primer caso clínico

El segundo caso se trata de una niña caucásica de 10 años con diagnóstico de SNI con recaídas frecuentes en tratamiento con levamisol en el último año y medio. Inicia lesiones cutáneas purpúricas palpables no dolorosas ni pruriginosas en pabellones auriculares, brazos, glúteos y piernas (Figura 2). La analítica realizada destaca positividad para Ac-ANA y P-ANCA con Anti-MPO y Anti elastasa. Tras retirada de levamisol desaparecen las lesiones cutáneas en 3 semanas. A los 2 años presenta Ac-ANA negativos persistiendo positividad para Ac Anti-MPO en títulos bajos hasta 6 años después de suspender tratamiento.



Figura 2: Lesiones equimóticas en brazo del segundo caso clínico

Discusión

La vasculitis asociada a levamisol ha sido descrita en dos grupos distintos de pacientes, aquellos con levamisol como tratamiento inmunomodulador y con frecuencia niños con SNI; y por otro lado adultos consumidores de cocaína adulterada con levamisol. La frecuencia de presentación es mayor en el segundo grupo, siendo una complicación poco frecuente en el primero⁽⁴⁾. Rongioletti y colaboradores encontraron una prevalencia del 3% en niños con SNI tratados con levamisol⁽⁵⁾. Histológicamente se ha descrito la presencia de una vasculitis leucocitoclástica pudiendo encontrarse vasculopatía trombótica sin vasculitis⁽⁴⁾. Las manifestaciones clínicas más severas descritas en la literatura se asocian a vasculitis secundarias al consumo de cocaína adulterada con levamisol tanto a nivel cutáneo, con lesiones necrotizantes que pueden llevar a la necesidad de amputaciones, como mayor frecuencia de afectación de órganos como riñón y pulmón⁽⁶⁾.

La manifestación clínica más frecuente en niños es la cutánea en forma de lesiones purpúricas, con predominio en cara, cuello y característicamente pabellones auriculares, pudiendo también afectar miembros y tronco. En menor porcentaje presentan afectaciones hematológicas como leucopenia, neutropenia, plaquetopenia y anemia⁽⁴⁾. En niños es muy infrecuente la presencia de manifestaciones clínicas de mayor gravedad existiendo comunicaciones aisladas y con respuesta favorable a la retirada del fármaco⁽²⁾. El intervalo entre la introducción del levamisol y la aparición de los síntomas puede variar entre 1 y 44 meses aproximadamente⁽⁵⁾. Inmunológicamente se caracteriza por presentar en la mayoría de los casos Ac-ANCA de predominio perinuclear mediante estudio por inmunofluorescencia. En cuanto a la especificidad de estos, estudiada mediante ensayo ELISA (*enzyme linked immunosorbent assay*), predominan los anti-MPO frente a los anti-PR3, al igual que en los dos casos presentados. Del mismo modo, puede aparecer otros Ac como los ANA, antifosfolípido y Ac típicos del lupus, observándose en algunos casos alteraciones en el complemento y en las inmunoglobulinas⁽⁴⁾.

El tratamiento en los pacientes pediátricos con SNI consiste en la retirada del fármaco. Tras la misma desaparecen las manifestaciones clínicas⁽²⁾ en un periodo de tiempo variable de pocas semanas al igual que ocurrió en nuestras pacientes sin necesidad de asociar otro tipos de tratamientos como CTC, inmunomoduladores, antibióticos e incluso amputaciones quirúrgicas por necrosis cutánea, si descritos en adultos con consumo de cocaína adulterada⁽⁴⁾.

Conclusión

La vasculitis cutánea es una complicación rara y generalmente leve en el contexto de pacientes pediátricos con SN en tratamiento con levamisol. Es importante conocerla para proceder a la retirada del fármaco para su resolución.

Bibliografía

1. Veltkamp F, Fensma LR, Bouts AHM. Incidence and relapse of idiopathic nephrotic syndrome: meta análisis. *Pediatrics*. 2021; 148:e202002949. Doi: 10.1542/peds.2020-029249
2. Vivarelli M, Gibson K, Sinha A, Boyer O. Childhood nephrotic syndrome. *Lancet*. 2023; 402: 809-24. Doi: 10.1016/S0140-6736(23)01051-6.
3. Trautmann A, Boyer O, Hodson E, Bagga A, Gipson DS, Samuel S et al. IPNA clinical practice recommendations for the diagnosis and management of children with steroidsensitive nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol* .2022, 38: 877-919. Doi:10.1007/s00467-022-05739-3
4. Gruppen MP, Bouts AH, Jansen-van der Weide MC, Merkus MP, Zurowska M, Maternik M. et al. A randomized clinical trial indicates that levamisole increases the time to relapse in children with steroid-sensitive idiopathic nephrotic syndrome. *Kidney Int*. 2018, 93(2):510–518. Doi:10.1016/j.kint.2017.08.011

5. Mühlig AK, Young LJ, Kemper MJ, Kronbichler A, Won Yang J, Lee JM, et al. Levamisole in Children with Idiopathic Nephrotic Syndrome: Clinical Efficacy and Pathophysiological Aspects. *J Clin Med*. 2019, 8:860. Doi: 10.3390/jcm8060860
6. Barbano G, Ginevri F, Ghiggeri GM, Gusmano R. Disseminated autoimmune disease during levamisole treatment of nephrotic syndrome. *Pediatr Nephrol*. 1999, 13:602–3 doi:10.1007/s004670050753
7. Dartel A, Chaigne B, Moachon L, Grenier F, Dupin N, Guillevin L, et al. Levamisole-induced vasculopathy: A systematic review. *Semin Arthritis Rheum*. 2019, 45: 921-6. doi: 10.1016/j.semarthrit.2018.07.010
8. Rongioletti F, Ghio L, Ginevri F, Bleidl D, Rinaldi S, Edofonti A, et al. Purpura of the ears: a distinctive vasculopathy with circulating autoantibodies complicating long-term treatment with levamisole in children. *Br J Dermatol*. 1999, 140: 948-51. Doi: 10.1046/j.1365-2133.1999.02833.x

© BY-NC-SA 4.0

doi: 10.30827/ars.v65i4.30321

Artículos de revisión

Comparación de la estimulación por microvibración versus inhibidores de catepsina K a nivel molecular y celular: una revisión sistemática

Comparison of microvibration stimulation versus cathepsin K inhibitors at molecular and cellular level: a systematic review

Yomira Salgado Martínez¹  0000-0002-7161-4822

Rosina Eugenia Villanueva Arriaga¹  0000-0002-0552-0158

Salvador García López¹  0000-0003-1391-738X

Nelly Molina Frechero¹  0000-0002-0435-053X

¹Universidad Autónoma Metropolitana, Maestría en Ciencias Odontológicas, CDMX, Ciudad de México, México.

Correspondencia

Yomira Salgado Martínez
yomismtz@hotmail.com

Recibido: 05.03.2024

Aceptado: 28.08.2024

Publicado: 20.09.2024

Agradecimientos

Universidad Autónoma Metropolitana

Financiación

Consejo Nacional de Humanidades, Ciencias y Tecnologías

Conflicto de intereses

Los autores no presentan conflictos de interés

Resumen

Introducción: El hueso está en remodelación constante para mantener la estructura del tejido óseo que lo compone. Este es susceptible a cambios que pueden ser tanto favorables como perjudiciales, marcados por ciertas variables como lo son la edad, sexo, enfermedades, alteraciones hormonales, traumas, entre otras

Método: Debido a lo anterior se planteó la idea de estudiar que tratamiento es mejor en la regeneración del tejido óseo, comparando tratamientos farmacológicos (inhibidores de la catepsina K) contra tratamiento de estimulación micro-vibratoria o no farmacológicos.

Objetivo: Realizar una revisión sistemática de tratamientos con microvibraciones e inhibidores de la catepsina K en relación con la remodelación ósea. Para realizar una comparación entre la efectividad del tratamiento basado en micro-vibraciones y con inhibidores de la catepsina K, se realizó una revisión sistemática en nueve bases de datos (Wiley Online Library, Pubmed, Google Academic, Scopus, Science Direct, Scielo, Medline, EBSCO y SpringerLink).

Resultados: En este estudio se incluyeron 20 artículos, los cuales demostraron que ambos tratamientos mejoran el proceso de remodelado óseo.

Conclusiones: Tomando en consideración la revisión sistemática realizada, se ha determinado que el tratamiento de micro-vibraciones de baja intensidad alta frecuencia incrementa la cortical externa, sin embargo, el uso de inhibidores de la catepsina k, promete tratamientos innovadores en la regeneración del tejido óseo, no obstante, se requiere de más estudios en ambos tipos de tratamientos a nivel celular y molecular para determinar su mecanismo de acción.

Palabras clave: hueso; osteoclasto; osteoporosis; enzima; catepsina; tratamiento.

Abstract

Introduction: Bone is constantly remodeling to maintain the structure of the bone tissue that composes it. This is susceptible to changes that can be both favorable and harmful, marked by certain variables such as age, sex, diseases, hormonal alterations, trauma, among others.

Method: Due to the above, the idea was raised to study which treatment is better in the regeneration of bone tissue, comparing pharmacological treatments (cathepsin K inhibitors) against micro-vibratory stimulation or non-pharmacological treatment.

Objective: To carry out a systematic review of treatments with microvibrations and cathepsin K inhibitors in relation to bone remodeling. To make a comparison between the effectiveness of treatment based on micro-vibrations and with cathepsin K inhibitors, a systematic review was carried out in nine databases (Wiley Online Library, Pubmed, Google Academic, Scopus, Science Direct, Scielo, Medline, EBSCO and SpringerLink).

Results: Twenty articles were included in this study, which demonstrated that both treatments improve the bone remodeling process.

Conclusions: Taking into consideration the systematic review carried out, it has been determined that the treatment of low-intensity, high-frequency micro-vibrations increases the outer cortex; however, the use of cathepsin k inhibitors promises innovative treatments in tissue regeneration.

Keywords: bone; osteoclast; osteoporosis; enzyme; cathepsin; treatment.

Puntos clave

Las enfermedades sistémicas, traumas, edad y trastornos genéticos actúan en el comportamiento de la osteogénesis o formación del tejido óseo. Estas afecciones producen una pérdida masiva de masa ósea regulado por hormonas, citocinas, enzimas, entre otros factores. La actividad física ha mostrado que ejerce micro-vibraciones en el cuerpo, destinándose al hueso, donde la señal se reconoce y se estimula la expresión de factores de crecimiento para incrementar la densidad ósea, tal principio, permitió estimular al hueso por medio de la micro-vibración, tratamiento que mostró remodelación y aumento de la cortical externa (periostio o recubrimiento del tejido óseo) en el esqueleto de los pacientes.

Las micro-vibraciones son una estrategia no farmacológica, segura, que ha demostrado favorecer la regeneración ósea, aumentado la dimensión mineral ósea. Los tratamientos con inhibidores no han sido implementados en humanos, pero el amplio estudio de estos ayudara a la creación de apósitos que al

ser colocados localmente apoyaran en la terapia ósea de los tratamientos odontológicos. Estos inhibidores siguen en estudio para descartar efectos secundarios, debido a su administración sistémica.

En cuanto al tratamiento con micro-vibraciones, que es menos invasivo ha mostrado resultados positivos en tratamientos de ortodoncia. Al momento estos tratamientos requieren más estudios para poder implementarse en humanos y en todas las áreas de la odontología, la investigación y desarrollo de estos fármacos será de gran apoyo en las ciencias odontológicas.

Introducción

El término de tratamientos con micro vibraciones óseas, fue introducido a la odontología con el objeto de acelerar el movimiento dentario y terminar en menor tiempo el tratamiento ortodóntico⁽¹⁾.

Se ha planteado que en el proceso de remodelado óseo participan células, proteínas, citocinas y enzimas, en los últimos años se le ha prestado atención a la catepsina K, una enzima secretada por el osteoclasto, su función principal es la resorción de la matriz orgánica y cuya función se centra en la destrucción de las proteínas de matriz, como los colágenos tipo I y II⁽²⁾.

Por lo tanto, es importante conocer el proceso de remodelado óseo a nivel molecular y celular, debido a los nuevos descubrimientos implicados en este proceso como la catepsina K, además de conocer los beneficios y efectos adversos que estos tratamientos puedan ocasionar.

Métodos

Se realizó una revisión sistémica siguiendo los criterios PRISMA, 2020⁽³⁾, El protocolo de búsqueda se centró en la pregunta de investigación realizada acorde a la metodología PICO⁽⁴⁾.

P: Degradación la matriz orgánica del hueso

I: Estimulación por micro vibraciones o usando inhibidores de la catepsina K

C: Tratamiento de micro vibración e inhibidores de la catepsina K

O: Asociación entre el tratamiento con micro-vibración e inhibidores de la catepsina K

Se incluyeron estudios del 2011-2022, donde haya realizado algún tratamiento con estimulación vibratoria y farmacológica y este presentara un efecto en la catepsina K en idioma inglés o español y realizadas en ratas o ratones. En cuanto a los criterios de exclusión se tomaron en cuenta todos los artículos que no estudiaran el hueso o la catepsina k, estudios realizados en humanos u otra especie de animal.

La búsqueda se realizó en 9 bases de datos (Wiley Online Library, Pubmed, Google Academic, Scopus, Science Direct, Scielo, Medline, EBSCO, Springer-Link), con la siguiente estrategia de búsqueda:

TI (Vibration Or vibratory Or Inhibitory or Inhibition) AND AB (Cathepsin k OR catk) AND AB/TX(Bone).

La evaluación de la calidad metodológica de los artículos se realizó con la escala Jadad⁽⁵⁾, también conocida como sistema de puntuación de la calidad de Oxford. Fue descrita en 1996 por Alex Jadad. Para la evaluación del sesgo de los artículos se tomaron se utilizaron los criterios de Cochrane⁽⁶⁾, para la realización de las gráficas en le herramienta *ROBVIS (ROB-2)*⁽⁷⁾.

Resultados

La búsqueda bibliográfica acorde a los criterios PRISMA, 2020, arrojó 165 artículos, de los cuales 20 cumplieron los criterios de selección acordados para el análisis final, explicado en el diagrama PRISMA (figura 1.)

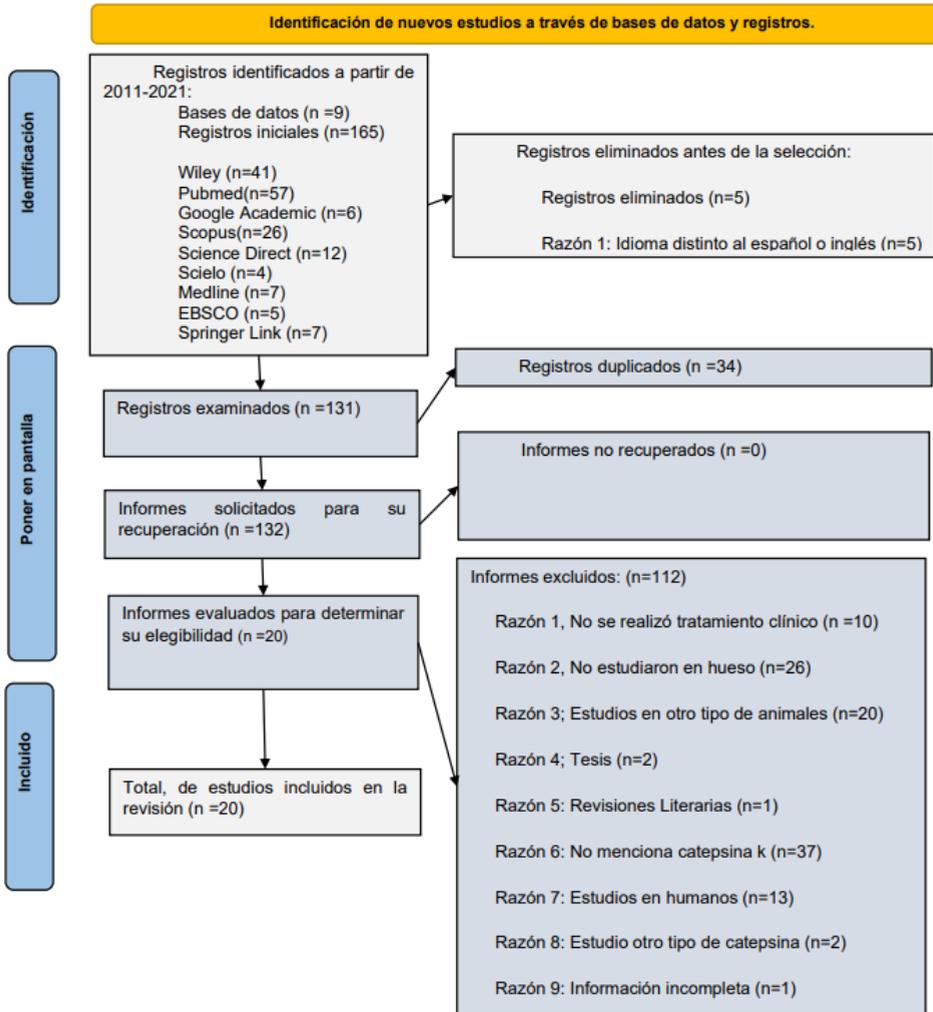


Figura 1. Diagrama PRISMA

Los resultados de la evaluación de riesgo a sesgo de los artículos demuestran como hay mayor riesgo a sesgo en la manera de medir los resultados, seguida de la manera en la que expresaron sus resultados, el sesgo es bajo es el proceso de selección y desviaciones en las intervenciones, el riesgo a sesgo va de bajo a moderado en datos de resultados faltantes. (Figura 2).

	Riesgo a sesgo					Overall
	D1	D2	D3	D4	D5	
Zhang W y cols, 2021	+	+	+	+	+	+
Garcia-Lopez S y cols, 2020	+	+	+	+	+	+
Higashi Y y cols, 2020	+	+	+	+	-	+
Cai J y cols, 2020	+	+	+	+	-	+
Alkhani M y cols, 2019	+	+	+	+	-	+
Li X y cols, 2019	+	+	+	+	+	+
Liu H y cols, 2018	+	+	+	+	+	+
Yamashita T y cols, 2018	+	+	-	+	X	-
Pawar P y cols, 2017	+	+	+	+	+	+
Yoshioka Y y cols, 2017	+	+	-	+	X	-
Ren Z y cols, 2015	+	+	+	+	+	+
Hao L y cols 2015	+	+	+	+	+	+
Yu N y cols, 2015	+	+	+	+	X	-
Suzuki N y cols, 2015	+	+	+	+	X	-
Zhou J y cols, 2014	+	+	+	+	+	+
Araújo AA y cols, 2014	+	+	+	+	+	+
Shi X y cols, 2014	+	+	-	+	+	-
Ochi Y y cols, 2013	+	+	+	+	X	-
Wu S y cols, 2012	+	+	+	+	+	+
Yamaguchi M y Cols, 2010	+	+	+	+	+	+

D1: Sesgo en el proceso de selección
 D2: Sesgo debido a desviaciones en la intervención
 D3: Sesgo debido a datos de resultado faltantes
 D4: Sesgo en la medición del resultado
 D5: sesgo en la selección de resultados informados

Judgement
 X Sesgo alto
 - Sesgo moderado
 + Sesgo bajo

Figura 2. Gráfica de semáforo de riesgo a sesgo

Una vez analizado el tratamiento y descripción que dio cada autor al tratamiento, se procedió a analizar la metodología utilizada y sus resultados expresados en las tablas 1 y 2 respectivamente.

Tabla 1. Metodología utilizada por los investigadores

Metodología utilizada por los autores que experimentaron con estimulación vibratoria													
Autor/País	Estudio	Aparato utilizado	Tipo de vibración	Población	Especie	Genero	Edad	Lugar de carga	Forma	Magnitud	Frecuencia	Tiempo de carga	Días de carga
García-López, 2020 ⁽⁸⁾ México	<i>in vitro</i>	Aparato acelerador (ortho accel, eua)	LMHFV	No específica	BALB / c	No específica	Neonatales	Pocillos	Vertical	0.25 N	30 hz	20 minutos	3 días
Higashi, 2020 ⁽⁹⁾ Japón	<i>in vitro</i>	Exposición a ultrasonidos	LIPUS	No específica	Murinos	No específica	Neonatales	Pocillos	Vertical y oscilación	30, 40, 60 mw/cm ²	1.5 hz	10, 20 y 30 minutos	3 veces 3 días
Cai 2020 ⁽¹⁰⁾ China	<i>in vivo</i>	Plataforma vibratoria	PEMF Y LMHFV	64	Sprague-Dawley	No específica	5 y 20 meses	Cuerpo entero	Vertical	0.5 g	45 hz	60 minutos	24 días
Alikhani, 2019 ⁽¹¹⁾ USA	<i>in vivo</i>	Dispositivo de aceleración de alta frecuencia	HFA	144	Sprague-Dawley	No específica	16 semanas	Molares	Medial-lateral, anteroposterior y vertical	0.3 g	120 hz	5 minutos	28 y 56 días
Li, 2019 ⁽¹²⁾ China	<i>in vivo/in vitro</i>	Carga Mecánica	CM	No específica	C57bl/ 6	Hembra	6 semanas	Columna	Vertical	4 N	10 hz	5 minutos	14 días
Wu, 2012 ⁽¹³⁾ China	<i>in vitro</i>	Plataforma vibratoria	LMHFV	No específica	Murinos	No específica	Neonatales	Pocillos	Vertical	0.3 g	45 hz	15 minutos	1 día
Zhou, 2014 ⁽¹⁴⁾ China	<i>in vivo</i>	Agujas de acupuntura y estimulador terapéutico SDZ-V	Electroacupuntura	70	Sprague-Dawley	Hembras	3 meses	Puntos SP6 (san-yinjiao) y ST36 (zusanli)	Vertical y oscilante	1 ma	3 hz	30 minutos	5 días en 12 semanas
Yamaguchi, 2010 ⁽¹⁵⁾ Japón	<i>in vivo</i>	Irradiación con Laser de Diodo	LD	50	Wistar	Machos	6 semanas	Molares	Multi-direccional	14 J	100 mW	3 minutos	1 vez al día 8 días

Metodología utilizada por los autores que experimentaron con tratamientos Inhibidores de la catepsina k

Autor	Estudio	Población	Especie	Genero	Edad	Peso	Estudio Histológico	Vía de administración	Dosis de administración
Panwar, 2017 ⁽¹⁶⁾ Canadá	<i>in vivo/in vitro</i>	42	C57bl6 / j	Hembra	3 meses	25 g	Plasma, médula ósea y lumbar (L5)	Oral	40 mg/ kg / d
Liu, 2018 ⁽¹⁷⁾ China	<i>in vivo</i>	27	Sprague-Dawley	Hembra	No menciona	220 ± 10 g	Suero, útero, fémures bilaterales	Oral	5 g / kg/d

Yamashita, 2018 ⁽¹⁸⁾ Japón	<i>in vivo</i>	55	Sprague-Dawley	Hembra	7 meses	278-410 g	Extremidades	Oral	15 mg / kg / d
Shi, 2014 ⁽¹⁹⁾ China	<i>in vivo</i>	72	Sprague-Dawley	Hembra	No menciona	No menciona	Tibia	Oral	0.216, 0.108 y 0.054 g / kg/d
Ochi, 2013 ⁽²⁰⁾ China	<i>in vivo</i>	70	F344 / nslc	Hembra	24 semanas	No menciona	Tibia	Oral	3 mg / kg / d
Yu, 2015 ⁽²¹⁾ Australia	<i>in vivo/in vitro</i>	No menciona	C57bl6 / j	Hembra	8-10 semanas	18,6 g	Extremidades	Oral	25 mg / kg / d
Suzuki, 2015 ⁽²²⁾ Japón	<i>in vivo</i>	12	Wistar	No menciona	6 semanas	No menciona	Mandíbulas	Oral	150 mg / kg / d
Yoshioka, 2017 ⁽²³⁾ Japón	<i>in vivo</i>	35	Wistar	Hembra	No menciona	No menciona	Mandíbulas	Oral	1,8 mg / kg / d
Araújo, 2014 ⁽²⁴⁾ Brasil	<i>in vivo</i>	10	Wistar	Macho	No menciona	180-220 g	Maxilares	Oral	1, 5, 20 mg / kg/d
Hao, 2015 ⁽²⁵⁾ Alemania	<i>in vivo</i>	75	BALB / cJ	Hembra	8 semanas	No menciona	Maxilares	Oral	3.606 mg / kg/s
Zhang, 2021 ⁽²⁶⁾ China	<i>in vitro</i>	No menciona	Wistar	No menciona	No menciona	No menciona	Maxilares	Pocillos	1 µL
Ren, 2015 ⁽²⁷⁾ Francia	<i>in vitro</i>	6	C57bl6 / j	No menciona	6 días	No menciona	Cráneo	Pocillos	100 nMCKI

Tabla 2. Artículos mostrados por autores sobre la DMO, osteoclastos y Catepsina K

Tratamientos con Microvibraciones						
Autor	Tratamiento	Especifique tratamiento	Tipo de estudio	DMO	Osteoclastos	Catepsina K
Cai, 2020 ⁽¹⁰⁾	Micro vibración	Campos electromagnéticos pulsados y Vibración de cuerpo entero (WBV) con baja intensidad y la alta frecuencia	<i>in vivo</i>	+	-	-
Alikhani, 2019 ⁽¹¹⁾		Dispositivo de aceleración de alta frecuencia	<i>in vivo</i>	+	-	-
Li, 2019 ⁽¹²⁾		Carga Mecánica	<i>in vivo</i>	+	=	-
			<i>in vitro</i>		-	-
Zhou, 2014 ⁽¹⁴⁾		Electro acupuntura	<i>in vivo</i>	+	-	-
Yamaguchi, 2010 ⁽¹⁵⁾		Laser de Diodo	<i>in vivo</i>	=	+	+
García-López, 2020 ⁽⁸⁾		Vibración de alta frecuencia de baja magnitud (LMHFV)	<i>in vitro</i>		=	+
Higashi, 2020 ⁽⁹⁾		Ultrasonido pulsado de baja intensidad (LIPUS)	<i>in vitro</i>		+	+
Wu, 2012 ⁽¹³⁾		Vibración de alta frecuencia de baja magnitud (LMHFV)	<i>in vitro</i>		-	-

Tratamiento con Inhibidor de la Catepsina K					
Autor	Tratamiento	Inhibidor	Actividad de los osteoclastos	DMO	Catepsina k
Panwar, 2017 ⁽¹⁶⁾	Inhibidores In vivo	Tanshinone IIA	-	+	-
Liu, 2018 ⁽¹⁷⁾		Radix Salviae miltiorrhizae	=	+	-
Yamashita, 2018 ⁽¹⁸⁾		ONOKK1300-01	-	+	-
Shi, 2014 ⁽¹⁹⁾		ONOKK1300-01 + colágeno	-*	+	-
		Drynaria dosis alta	=	+	-*
		Drynaria dosis media	=	+	-
		Drynaria dosis baja	=	+	-
		Estrógenos	=	+	-**
Ochi, 2013 ⁽²⁰⁾		ONO-KK1-300-01	=	=	-
		ONO-KK1-300-01 + Hormona paratiroidea	=	+	-
		Hormona paratiroidea	-	+	-
		Alendronato (Bifosfonato)	-	=	-
		Alendronato + Hormona paratiroidea	=	=	-
Yu, 2015		L006235	=	+	-
		rhBMP-2	=	+	-
Suzuki, 2015 ⁽²²⁾		NC-2300	-	-	+
Yoshioka, 2017 ⁽²³⁾		Odanacatib	-	=	-
Araújo AA, 2014 ⁽²⁴⁾		Alizartan 1 g	-	+	-
		Alizartan 5 g	-	+	-
		Alizartan 10 g	-	+	-
Hao L, 2015 ⁽²⁵⁾	Odanacatib	+	+	-	
	Alendronato (Bifosfonato)	-	+	-	
Panwar, 2017 ⁽¹⁶⁾	Inhibidores in vitro	Tanshinone IIA	=		-
Yu, 2015 ⁽²¹⁾		L006235	=		-
		rhBMP-2	=		-
Ren, 2015 ⁽²⁷⁾		Alizartan CKI-13	-		-
		Alizartan CKI-8	-		-
Zhang, 2021 ⁽²⁶⁾		Odanacatib	-		-

El signo -, muestra una disminución de la actividad o número, el signo + un aumento de la actividad o número y finalmente el signo = representa que no hubo cambios. El signo * indica que en comparación el dato señalado tuvo mayores resultados.

Discusión

En el estudio de Wu⁽¹³⁾, LMHFV inhibió directamente la diferenciación de osteoclastos inducida por RANKL (Receptor Activator for Nuclear Factor κ B Ligand) en células RAW264.7, debido a que un aumento de la fase de resorción ósea dentro del proceso de la remodelación ósea desequilibra completamente esta.

García-Lopez⁽⁶⁾, mostró que la LMHFV, puede aumentar la regulación de IL-4 e IL-13, encargadas de la homeostasis ósea de los osteoclastos, al aumentar estas Interleucinas también aumento la expresión de osteoprotegerina (OPG) en los osteoblastos, decodificador natural de RANKL. OPG, es la encargada de la apoptosis de los osteoclastos. Aunque la catepsina K se incrementó en los osteoclastos estimu-

lados por la micro vibración, el número de osteoclastos fue menor en el grupo experimental que en el grupo de control, la catepsina K, además de cumplir su función degradando la matriz orgánica activa TRAP, que incrementa su actividad en la degradación del colágeno de la matriz orgánica.

El tratamiento con ultrasonido (LIPUS), utilizado por Higashi⁽⁹⁾ inhibe la cascada de proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK, Mitogen-activated protein kinase, por sus siglas en inglés) por su vía extracelular ERK. Activada la cascada MAPK-ERK, se activa el proto-oncogén “c-fos”, el cual participa en la homeostasis tisular y desarrollo normal⁽²⁸⁾. Posteriormente se activará NFATC1 (Nuclear factor of activated T-cells cytoplasmic), NFAT en su familia C1 1 es un factor de transcripción importante que es fundamental para la selección de linajes en la diferenciación de células T, la morfogénesis de válvulas cardíacas, el desarrollo del endotelio linfático, la diferenciación de osteoblastos y la osteoclastogénesis⁽²⁹⁾.

Li⁽¹²⁾ demostró que la carga espinal es eficaz para elevar la dimensión mineral ósea regulando los osteoblastos y los osteoclastos, así como las células progenitoras endoteliales en la médula ósea, actuando como estimulador en la remodelación ósea como en la angiogénesis. Debido a que el mecanismo de los efectos de carga está relacionado con Wnt3a. Se ha propuesto la vía de señalización de Wnt como un regulador del desarrollo, promoviendo la diferenciación de osteoblastos e inhibe la apoptosis de osteoblastos, inhibe la diferenciación de osteoclastos⁽³⁰⁾.

Alikhani⁽¹¹⁾ demostró que los efectos anabólicos de la aceleración de alta frecuencia (HFA, High Frequency Acceleration por sus siglas en inglés) no se limitaron huesos osteoporóticos también actuó sobre huesos sanos. Aquí la aplicación de micro vibración de manera local aumentó la diferenciación de células mesenquimales en osteoblastos, sin tener efectos secundarios sistémicos.

Zhou⁽¹⁴⁾, exploró como la electroacupuntura (EA) tratamiento que funciona para la osteoporosis en ratas con ovariectomía. En este estudio, el nivel de β -estradiol sérico fue bajo en ratas con ovariectomía. El estradiol y su relación con la remodelación ósea, es un factor importante que contribuye a evitar la pérdida ósea porque sus valores endógenos están relacionados con los de OPG circulantes, los cuales podrían reflejar la actividad de la OPG sobre el hueso⁽³¹⁾.

Cai⁽¹⁰⁾, se basó en la triada OPG / RANKL / RANK como una vía esencial en la diferenciación y activación de osteoclastos⁽³²⁾. Se demuestra en su estudio un aumento de RANKL / RANK y una disminución de OPG en el grupo con ovariectomía, simulando así el hueso osteoporótico. La vibración local disminuyó la expresión de RANKL / RANK y aumentó la expresión de OPG, obteniendo así una menor cantidad de osteoclastos en el hueso alveolar.

En el estudio de Li⁽¹²⁾, la microvibración producida por la carga espinal eleva el número de osteoblastos en la superficie del hueso trabecular del fémur, *in vitro*. En sus estudios *in vivo* con células derivadas de la médula ósea se estimuló la diferenciación y la mineralización de los osteoblastos.

Yamaguchi⁽¹⁵⁾, estudió como la irradiación láser de baja energía estimula la velocidad del movimiento dental a través del receptor activador del factor nuclear kappa B (RANK-L) y el factor estimulante de colonias de macrófagos (M-CSF) y su receptor (c-Fms)⁽³³⁾.

Panwar⁽¹⁶⁾, estudió un derivado de Tanshinona, DHT1, que puede bloquear selectivamente la actividad colagenasa de la catepsina K sin inhibir su actividad proteasa⁽³⁴⁾. En específico uso Tanshinone IIA sulfónico sódico (T06), que mostró la mayor potencia entre 31 tanshinonas. T06 se une a un sitio esteroide del dominio L de la catepsina K. T06 bloqueó el colágeno y degradación de este. La catepsina K podría estar involucrada en la degradación intra y extracelular del factor de crecimiento transformante beta 1 (TGF- β 1, Transforming growth factor beta 1 por sus siglas en inglés). Los fibroblastos segregan catepsina K en los medios de cultivo, lo que puede explicar una contribución en la degradación extracelular de TGF- β 1⁽³⁵⁾.

Yu⁽²¹⁾, utilizó L002365, para aumentar la formación ósea inducida por rhBMP-2. Basándose en otro componente de alta viscosidad la carboximetilcelulosa y acetato de sacarosa isobutirato (SAIB)⁽³⁶⁾. Yu describe un método para generar nano esferas de ácido poliláctico-co-glicólico (PLGA) encapsulan el inhibidor.

Zhang⁽²⁶⁾ encuentra que la deficiencia de catepsina K podría regular la regeneración del hueso alveolar promoviendo la proliferación y diferenciación de células madre mesenquimales de la médula ósea de la mandíbula regulando positivamente la glucólisis.

Las catepsinas debido a su terminación tiol, se conocen como polares e hidrófilas. Se han desarrollado azadipéptidos nitrilos terapéuticamente relevantes con las que forman aductos de isotiosemicarbárida reversibles para la inhibición de la catepsina K. Ren⁽²⁷⁾ sintetizó dos series de inhibidores de azanitrilo ya estudiados contra la actividad de catepsina K humana *in vitro*⁽³⁷⁾. CKI-13 con notable selectividad sobre las catepsinas B y S; y CKI-8, con selectividad a la catepsina K. En sus resultados tanto CKI-8 como CKI-13 inhibieron catepsina K en extractos de osteoclastos diferenciados de RAW 264.7, estos inhibidores no mostraron toxicidad hasta 1000 nM en la línea celular Saos-2 similares a osteoblastos, pero resultaron tóxicos cuando sus concentraciones superaron los 100 nM en osteoclastos por lo que podrían afectar la movilidad de los osteoclastos y sus funciones⁽³⁸⁾.

Yamashita⁽¹⁸⁾, utilizó ONO-KK1-300-0, los parámetros de resorción ósea fueron menores en los grupos que utilizó el inhibidor que el control. ONO-5334 ha mostrado una potente inhibición selectiva de la catepsina K *in vitro* y ha dado como resultado una mejora en la dimensión mineral ósea en modelos de osteoporosis.

El objetivo de la investigación Ochi⁽²⁰⁾ fue examinar los efectos del inhibidor KK1-300 en combinación con hormona paratiroidea en ratas con ovariectomía, donde KK1-300 aumentó el hueso trabecular y cortical, y la combinación con hormona paratiroidea tuvo un efecto de aumento en la dimensión mineral ósea mayor que al usar KK1-300 solo.

Yoshioka⁽²³⁾ compara en sus resultados que las características del material del hueso mandibular recién formado en las ratas que se trataron con Odanacatib fueron diferentes de las de las ratas no tratadas. No se ha informado de osteonecrosis como efecto secundario al uso de los inhibidores de la catepsina K.

Hao⁽²⁵⁾ relaciona la catepsina K y con los receptores tipo Toll (TLR), demostrando que, al inhibir la catepsina K, reduce el número de macrófagos, osteoclastos activos, TLR4, TLR5 y TLR9 en la inflamación periodontal experimental. La catepsina K participa en la respuesta inmune innata al ADN del patógeno.

T06 utilizado por Panwar⁽¹⁶⁾ inhibe fuertemente la actividad de resorción ósea de los osteoclastos. El tratamiento con 40 mg / kg / d de T06 no tuvo ningún efecto sobre la formación de osteoclastos. Estos datos sugieren que no hay efecto de T06 sobre osteoclasto génesis. El aumento del número de osteoblastos y las concentraciones de P1NP (Propéptido amino terminal del procolágeno tipo I), indican la formación de hueso nuevo durante el tratamiento con T06. P1NP es un marcador de formación ósea que se altera en afecciones óseas tales como la osteoporosis⁽⁴²⁾.

Araújo⁽²⁴⁾ utilizó azilsartán un antihipertensivo, para disminuir la catepsina K, así afirma que dentro de la enfermedad periodontal hay una marcada pérdida ósea, causada por el aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-1 β), mediada por aumentos de citocinas antiinflamatorias como la IL-10 también conocida como factor de inhibición de la síntesis de citocinas⁽⁴³⁾.

Liu⁽¹⁷⁾ utilizó salvia (*Radix salviae miltiorrhizae*, RSM), también conocido como Danshen en China, se ha empleado en combinación con otras hierbas para tratar enfermedades esqueléticas⁽⁴⁴⁾. Panwar⁽¹⁶⁾, se demostró que la Tanshinona IIA, ingrediente activo de la RSM, inhibe la catepsina K y aumenta la densidad mineral ósea.

En la investigación de Suzuki⁽²²⁾, NC-2300 suprimió eficazmente la expansión de las lesiones periapicales. Los osteoclastos en las lesiones periapicales están mediados por los mediadores proinflamatorios como lo son la IL-1 e IL-6. La IL-1 está ampliamente involucrada en la resorción ósea de lesiones periapicales, especialmente la IL-1 α ⁽⁴⁵⁾.

Para Yu⁽²¹⁾, esperaba que los grupos de inhibidor de la catepsina K por nano partículas se tuviera una liberación sostenida durante todo el estudio de 3 semanas sin embargo la implantación de nanopartículas podría exponerlas a enzimas hidrolíticas adicionales que podrían acelerar la descomposición, lo que podría reducir o anular completamente su eficacia.

Shi⁽¹⁹⁾ utilizó drynaria flavonoides, que son los principales componentes de rhizoma drynariae (fármaco chino), estudiando sus efectos en osteoclastos, la expresión del ARNm de la catepsina K mediante la reacción en cadena de la polimerasa cuantitativa (PCR) en tiempo real. Los flavonoides totales de drynaria se extraen de los rizomas secos de drynaria fortunei y han demostrado funciones, como aumentar la masa ósea, mejorar la calidad del hueso, promover la proliferación y diferenciación de osteoblastos, promover la formación ósea, intensificar mineralización ósea, mejorando los trastornos de las hormonas reguladoras óseas e inhibiendo la resorción ósea.

Conclusión

El uso de tratamientos farmacéuticos (inhibidores de la catepsina K) ha sido la solución para diversas enfermedades; sin embargo, en patologías óseas se han reportado efectos secundarios. Debido a esto, los tratamientos no farmacéuticos, como la estimulación por micro vibraciones, están convirtiéndose en la opción preferida, aunque aún faltan estudios para comprender completamente cómo actúan estos tratamientos.

El diseño de tratamientos farmacéuticos (inhibidores de la catepsina K) en la regeneración ósea ha surgido de los conocimientos moleculares sobre la comunicación entre las células óseas (osteoclastos y osteoblastos), así como de las vías de señalización, ligandos, receptores y dianas utilizadas en el proceso de remodelación ósea. Todos estos factores se han convertido en objetivos terapéuticos para inhibir la resorción ósea patológica y estimular la formación de hueso.

Bibliografía

1. Aristizábal J. Ortodoncia acelerada y ortodoncia de transito expreso (OTE)[®], un concepto contemporáneo de alta eficiencia. CES odontol. 2014; 27(1): 56-73.
2. Kafienah W, Bromine D. Human Cathepsin k cleaves native type I and II collagens at the N-terminal end of the Triple Helix. Biochem J. 1998; 33(3): 727-732 doi: 10.1042/bj3310727.
3. Page M, McKenzie J. La declaración PRISMA 2020: una guía actualizada para informar revisiones sistemáticas. BMJ. 2021; 372: n71. doi: 10.1136 / bmj.n71.
4. da-Costa-Santos C. The PICO strategy for the research question construction and evidence search. Rev Lat Am Enfermagem. 2007; 15(3): 508-511 Doi: 10.1590/s0104-11692007000300023.
5. Jadad AR. "Assessing the quality of reports of randomized clinical trials: Is blinding necessary?" Controlled Clinical Trials. 1996; 17(1): 1-12 doi:10.1016/0197-2456(95)00134-4.
6. Higgins J. Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions version 6.2 (updated February 2021). Cochrane. 2021; www.training.cochrane.org/handbook.
7. McGuinness L, Higgins J. Risk-of-bias VISualization (robvis): An R package and Shiny web app for visualizing risk-of-bias assessments. Res Syn Meth. 2020; 1- 7. doi: 10.1002/jrsm.1411.
8. García-López S, Villanueva R, Massó-Rojas F. Micro-vibrations at 30 Hz on bone cells cultivated in vitro produce soluble factors for osteoclast inhibition and osteoblast activity. Arch Oral Biol. 2020; 110(104594): 1-9 doi: 10.1016/j.archoralbio.2019.104594.
9. Higashi Y. Effect of low intensity pulsed ultrasound on osteoclast differentiation. Orthod Waves. 2020; 74(4): 163-169 doi: 10.1080/13440241.2020.1843354.
10. Cai J, Shao X. Differential skeletal response in adult and aged rats to independent and combinatorial stimulation with pulsed electromagnetic fields and mechanical vibration. FASEB J. 2020; 34(2): 3037-3050 doi: 10.1096/fj.201902779R.
11. Alikhani M. Therapeutic effect of localized vibration on alveolar bone of osteoporotic rats. PLoS ONE. 2019; 14(1): e0211004 doi: 10.1371/journal.pone.0211004.

12. Li X, Liu D, Li J. Wnt3a involved in the mechanical loading on improvement of bone remodeling and angiogenesis in a postmenopausal osteoporosis mouse model. *FASEB J.* 2019; 33(8): 8913-8924 doi: 10.1096/fj.201802711R.
13. Wu S, Zhong Z, Chen J. Low-magnitude high-frequency vibration inhibits RANKL-induced osteoclast differentiation of RAW264.7 cells. *Int J Med Sci.* 2012; 9(9): 801-807 doi: 10.7150/ijms.4838.
14. Zhou J, Li X, Liao Y, Feng W. Effects of electroacupuncture on bone mass and cathepsin K expression in ovariectomised rats. *Acupunct Med.* 2014; 32(6): 478-485 doi: 10.1136/acupmed-2014-010577.
15. Yamaguchi M, Hayashi M. Low-energy laser irradiation facilitates the velocity of tooth movement and the expressions of matrix metalloproteinase-9, cathepsin K, and alpha(v) beta(3) integrin in rats. *Eur J Orthod.* 2010; 32(2): 131-139 Doi: 10.1093/ejo/cjp078 .
16. Panwar P, Xue L. An Ectosteric Inhibitor of Cathepsin K Inhibits Bone Resorption in Ovariectomized Mice. *J. Bone Miner. Res.* 2017; 34(4): 777-778 doi:10.1002/jbmr.3227.
17. Liu H, Zhu R. Radix Salviae miltiorrhizae improves bone microstructure and strength through Wnt/ β -catenin and osteoprotegerin/receptor activator for nuclear factor- κ B ligand/cathepsin K signaling in ovariectomized rats. *Int. j. phytother. Res.* 2018; 32: 2487– 2500 doi: 10.1002/ptr.6188.
18. Yamashita T, Hagino H, Hayashi I. Effect of a cathepsin K inhibitor on arthritis and bone mineral density in ovariectomized rats with collagen-induced arthritis. *Bone.* 2018; 9: 1-10 doi:10.1016/j.bonr.2018.05.006.
19. Shi X, Li C. Drynaria total flavonoids decrease cathepsin K expression in ovariectomized rats. *Genet Mol Res.* 2014; 13(2): 4311-4319 doi: 10.4238/2014.June.9.17.
20. Ochi Y, Yamada H, Mori H. ONO-5334, a cathepsin K inhibitor, improves bone strength by preferentially increasing cortical bone mass in ovariectomized rats. 0542-x . *J. Bone Miner. Metab.* 2013; 13(6): 645–652 doi:10.1007/s00774-013-0542-x.
21. Yu N, Fathi A, Murphy C. Local co-delivery of rhBMP-2 and cathepsin K inhibitor L006235 in poly(D,L-lactide-co-glycolide) nanospheres. *J Biomed Mater Res Part B.* 2015 2015:00B:000–000.; 00(B): 0-8 Doi:10.1002/jbm.b.33481.
22. Suzuki N, Takimoto K, Kawashima N. Cathepsin K Inhibitor Regulates Inflammation and Bone Destruction in Experimentally Induced Rat Periapical Lesions. *J Endod7.* 2015; 41(9): 1474–1479 doi: 10.1016/j.joen.2015.04.013.
23. Yoshioka Y, Yamachika E, Nakanishi M. Cathepsin K inhibitor causes changes in crystallinity and crystal structure of newly-formed mandibular bone in rats. *Br J Oral Maxillofac Surg.* 2017; 56(8): 732-738 doi.org/10.1016/j.bjoms.2018.08.003.
24. Araújo AA. Azilsartan Increases Levels of IL-10, Down-Regulates MMP-2, MMP-9, RANKL/RANK, Cathepsin K and Up-Regulates OPG in an Experimental Periodontitis Model. *PLoS ONE.* 2014; 9(5): e96750 doi:10.1371/journal.pone.0096750.
25. Hao L, Zhu G, Lu Y. Deficiency of cathepsin K prevents inflammation and bone erosion in rheumatoid arthritis and periodontitis and reveals its shared osteoimmune role. *FEBS Letters.* 2015; 589(12): 1331–1339. doi:10.1016/j.febslet.2015.04.008.
26. Zhang W, Dong Z, Li D, Li B, Liu Y. Cathepsin K deficiency promotes alveolar bone regeneration by promoting jaw bone marrow mesenchymal stem cells proliferation and differentiation via glycolysis pathway. . *Cell Prolif.* 2021; 54(7): e13058 doi: 10.1111/cpr.13058.
27. Ren Z, Machuca-Gayet I. Azanitrile Cathepsin K Inhibitors: Effects on Cell Toxicity, Osteoblast-Induced Mineralization and Osteoclast-Mediated Bone Resorption. *PLOS ONE.* 2015; 10(7): e0132513 doi: 10.1371/journal.pone.0132513.
28. Bullitt EE. Expression of c-fos-like protein as a marker for neuronal activity following noxious stimulation in the rat. *J Comp Neurol.* 1990; 296(4): 517-530.

29. Zhao Q, Wang X, Liu Y, He A, Jia R. NFATc1: Functions in osteoclasts. *Int J Biochem Cell Biol.* 2010; 42(5): 576–579. doi:10.1016/j.biocel.2009.12.018.
30. Khosla S, Westendorf J, Oursler M. Building bone to reverse osteoporosis and repair fractures. *J Clin Invest.* 2008; 118(2): 421–428.
31. Rogers A, Saleh G, Hannon R, Greenfield G, Eastell R. Circulating estradiol and osteoprotegerin as determinants of bone turnover and bone density in postmenopausal women. *J Clin Endocrinol Metab.* 2002; 87: 4470–4475.
32. Wada T, Nakashima T, Hiroshi N, Penninger JM. RANKL–RANK signaling in osteoclastogenesis and bone disease. *Trends in Molecular Medicine.* 2006; 12(1): 17–25. doi:10.1016/j.molmed.2005.11.007.
33. Fujita S, Yamaguchi M, Utsunomiya T, Yamamoto H, Kasai K. Low-energy laser stimulates tooth movement velocity via expression of RANK and RANKL. *Orthod Craniofac Res.* 2008; 11(3): 143–155. doi: 10.1111/j.1601-6343.2008.00423.x. PMID: 18713151.
34. Panwar P. A novel approach to inhibit bone resorption: exosite inhibitors against cathepsin K. *British Journal of Pharmacology.* 2015; 173(2): 396–410. doi:10.1111/bph.13383 .
35. Hou W, Li W, Keyszer G, Weber E. Comparison of cathepsins K and S expression within the rheumatoid and osteoarthritic synovium. *Arthritis Rheum.* 2002; 46(3): 663–674. doi: 10.1002/art.10114.
36. Cheng T, Murphy C, Cantrill L. Local delivery of recombinant human bone morphogenetic proteins and bisphosphonate via sucrose acetate isobutyrate can prevent femoral head collapse in Legg-Calve-Perthes disease: a pilot study in pigs. *International Orthopaedics.* 2014; 38(7): 1527–1533.
37. Ren X. Highly selective azadipeptide nitrile inhibitors for cathepsin K: design, synthesis and activity assays. *Org Biomol Chem.* 2013; 11: 1143–1148.
38. Suda T, Nakamura I, Jimi E, Takahashi N. Regulation of osteoclast function. *J Bone Miner Res.* 1997; 12(6): 869–879.
39. Ventura-Orriols E, Biosca-Adzet C. Utilidad del propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP) como marcador de remodelado óseo en el paciente sometido a trasplante renal. *Rev del Lab Clin.* 2009; 2(2): 80–86.
40. Garlet G. Destructive and Protective Roles of Cytokines in Periodontitis: A Re-appraisal from Host Defense and Tissue Destruction Viewpoints. *J Dent Res.* 2010; 89(12): 1349–1363.
41. Guo Y, Li Y, Xue L, Severino R, Gao S, Niu J. Salvia miltiorrhiza: an ancient Chinese herbal medicine as a source for anti-osteoporotic drugs. *J Ethnopharmacol.* 2014; 155(3): 1401–1416.
42. Wang C, Stashenko P. The role of interleukin-1 alpha in the pathogenesis of periapical bone destruction in a rat model system. *Oral Microbiol Immunol.* 1993; 8(1): 50–56.

doi: 10.30827/ars.v65i4.31068

Artículos de revisión

Nanobots: El futuro de la entrega de medicamentos

Nanobots: The future of drug delivery

Rama Rao Tadikonda¹  0000-0003-1746-2167

Anand Aditya¹  0000-0001-8106-4097

¹Department of Pharmaceutics, CMR College of Pharmacy, Hyderabad, Telangana, India

Correspondence

Tadikonda Rama Rao
tadikondarao7@gmail.com

Received: 16.06.2024

Accepted: 29.08.2024

Published: 20.09.2024

Funding

This investigation did not receive any funding.

Conflict of interests

The authors have no conflict of interest.

Resumen

Introducción: Desde la introducción de la nanorobótica, la disciplina de la química medicinal ha experimentado un desarrollo exponencial en los usos de la nanotecnología. Uno de los usos más potenciales de la nanotecnología es la creación de nanobots, que se pueden aplicar a una variedad de industrias como la entrega de medicamentos, imágenes médicas e incluso los beneficios de los nanobots incluyen su pequeño tamaño, peso ligero, gran flexibilidad, alta sensibilidad y gran relación empuje-peso. Los nanobots tienen varios usos y están siendo investigados en muchos ámbitos. El objetivo de esta revisión es proporcionar una visión general del campo en rápido desarrollo de la nanorobótica de la química medicinal y sus posibles aplicaciones en la detección, el tratamiento y la prevención de enfermedades.

Método: Se consideran y utilizan varios artículos y boletines como referencia para recopilar información sobre nano y microbots y se redactó una breve información de acuerdo con su uso en la entrega de medicamentos.

Resultados: Se tuvieron en cuenta varios artículos de revisión para proporcionar un conocimiento profundo sobre la utilización de nano y microrobots en la administración de fármacos y el tratamiento de varias enfermedades.

Conclusiones: Las partes principales de los robots y los muchos tipos de nanobots se tratan por separado. La perspectiva futura y las iniciativas que pueden ayudarnos a hacer realidad nuestros sueños de crear pequeños robots que puedan moverse dentro de nuestros cuerpos, administrar medicamentos con una precisión antes inalcanzable, localizar y eliminar células infectadas y, lo más importante, hacer realidad la ciencia ficción.

Palabras clave: Nanotecnología; Nanobots; Entrega de medicamentos; Precisión; Células infectadas

Abstract

Introduction: Since the introduction of nanorobotics, the discipline of medicinal chemistry has seen an exponential development in the uses of nanotechnology. One of the most potential uses of nanotechnology is in the creation of nanobots, which can be applied to a variety of industries such as medicine delivery, medical imaging, and even the benefits of nanobots include their small size, light weight, great flexibility, high sensitivity, and big thrust-to-weight ratio. Nanobots have several uses and are being investigated in many domains. This review's objective is to provide an overview of the rapidly developing field of medicinal chemistry's nanorobotics and its potential applications in disease detection, treatment, and prevention.

Method: Several articles and newsletters are considered and used as a reference to collect information regarding nano and microbots and a brief information was written in accordance to use in medicine delivery.

Results: Various review articles were taken into consideration to provide a deep knowledge on the utilization of nano and microbots in drug delivery and treatment therapy of several diseases.

Conclusions: The main parts of the robots and the many kinds of nanobots are covered separately. The future perspective and initiatives that can help us realize our dreams of creating small robots that can move around inside our bodies, administering medication with previously unattainable precision, locating and eliminating infected cells, and most importantly making science fiction, a reality is finally covered.

Keywords: Nanotechnology; Nanobots; Medicine delivery; Precision; Infected cells

Highlights

Nanobots are novel inventions utilized to deliver drugs to the patients with less side effects and toxicity. These bots prove to be very useful and fast acting in delivery of drugs, as well as treatment of some diseases. Nanobots are in extensive research for the incorporation into the human body to treat any lethal disease by delivering specific drugs and also held some part of work in neural regeneration and cure of some particular diseases.

The main contribution of this review is to determine the lack of information and research that are available in the use of nanobots as drug delivery and also about the types and design utilized for the development of nanobots.

Hence, this review could be the base for future research, to identify various types of nano and microbots. So, it can be a noticeable alternative for the delivery of drugs with faster onset of action and cure.

Introduction

Drug delivery systems (DDS) are methods for delivering medicinal substances, including topical, injectable, and oral methods. DDSs address complex biotechnology-based treatments by incorporating various drug formulations and delivery systems^(1,2). Nanotechnology, which manipulates matter at the atomic and molecular level, has enormous potential across various industries, including electronics, construction, and healthcare^(3,4). The medical sciences have made significant scientific strides due to nanotechnology, with nano oncology emerging as a result of its application in oncology^(5,6).

Nanotechnology is used to create diagnostic systems, and nanomedicine is the branch of medicine that uses it to diagnose and treat illnesses. Nanoscale material measurement is made possible by technologies like electrochemiluminescence, and cellular imaging using nanoprobes can be used for medical diagnosis^(7,8). Nanotechnology also aids in the development of pharmaceuticals, enhances their dispersion throughout the body, and targets specific therapeutic sites. The creation of nanobots, controlled nanoscale devices, was prompted by the rapid expansion of robot technology's use in health and medical science⁽⁹⁾. Nanobots are accurate, versatile, and flexible, consisting of sensors and motors that undergo conformational changes to release a chemical that acts against trouble-causing intruders. The development of nanobot drug delivery systems is the result of developments in bioinformatics, robotics, nano structuring, medicine, and computing⁽¹⁰⁾.

Nanobots come in various forms, including reciprocate, microbivore, surgical, and cellular repair nanobots. Carbon is the most suitable element for nanobots due to its strength and inertness, and atomic force microscopy (AFM) and scanning electron microscopy (SEM) are used to create a haptic and visual interface for studying their molecular structure. However, the creation and control of these nanobots pose the biggest development challenges^(11,12).



Figure 1. Nanobots in blood vessels⁽¹²⁾

Objectives of Nanobots⁽¹³⁾:

- Variable physical-chemical characteristics.

- High volume and surface area to enable controlled distribution of a large medication payload.
- Simple surface functionalization using biomolecules and targeted ligands.
- Ongoing observation of the body and feedback.
- To change physiological capacities, heal tissues, and clean blood vessels and airways.
- To function as an independent on-site surgeon within the human anatomy.
- Able to maintain a smooth bloodstream circulation while carrying a larger payload than a tiny molecule.
- Mechanism of propulsion of the nanorobot.
- Smaller dimensions lead to improved binding and accumulation at particular locations.
- Keep a close eye on the patient's health and be able to spot cancer and other illnesses early on.

Ideal characteristics of Nanobots⁽¹⁴⁾:

1. Nanorobots need to be between 0.5 and 3 microns in size, with 10 nm components.
- b. Greater than mentioned nanobot sizes will obstruct capillary flow.
- c. Because of its passive diamond exterior, it will shield itself from immune system attacks.
- d. It will use carrier wave frequencies of 1-100 MHz to encode messages to acoustic signals in order to communicate with the doctor.
- e. It may replicate itself several times to replace deteriorated units; this is known as self-replication.

Advantages of Nanobots⁽¹⁴⁾:

- The primary benefits of the bots are their durability and speed.
- Reducing unwanted side effects by keeping the drug inactive in regions where therapy is not required.
- Because it's a less invasive approach, little care is needed.
- One of the key benefits of nanorobots is their longevity; theoretically, they can continue to function for several years, decades, or even centuries.
- One advantage of nanorobots is their ability to eradicate pathogens that enter the body and spread silently.

Disadvantages of Nanobots⁽¹⁴⁾:

- Upon introducing distinct nanorobots to treat varying ailments, the body may develop clusters inside them.
- Installation cost is quite high.
- Since every nanorobot is unique in its attributes and features, so too are their effects, and as a result, they could all be extremely detrimental to human health.
- Foreign nanobots have the potential to do significant harm to our bodies, just as our own nanobacteria can. Therefore, caution must be used to get over this obstacle.
- If nanobots multiply themselves, a dangerous variant of the bots might be produced.
- Inability to communicate with a biological system.

Types of robots

Microbots:

Microbots have shown a great deal of promise for carrying out a number of crucial tasks, including medication delivery, cell manipulation, microassembly, and biosensing via manual methods. For instance, magnetotactic bacteria were exhausted under gradients of direct current (DC) magnetic fields to establish tailored delivery. Numerous studies have demonstrated how microbots can use magnetic

fields to move target materials like chemicals and cells. Furthermore, a novel system called micro-electromechanical systems has been used to create micro grippers for microrobots; this technology may be used to increase the functionality of microrobots. Motion control is achieved by premeditating the kinematic models of established microrobots. Using separate motion plans, the biological and non-biological microrobots have been guided into the human body for the treatment of various diseases^(15,16,17).

Pharmacyte: Pharmacyte is a medicinal nanorobot that has a 1-2 μm diameter and a 1-3 μm medication retention capacity in its reservoirs, as shown in Figure 2. Mechanical systems are used to organize and regulate categorization pumps.

Chemotactic sensors or molecular markers, which guarantee the accuracy of the targeting mechanism, are used to distribute them. The limited settings—intestinal fluid, blood, and cytosol—are where power, glucose, and oxygen are extracted for the on-panel supply. After completing the work, nanorobots can be removed or recovered using centrifuge nanopheresis^(15,18).

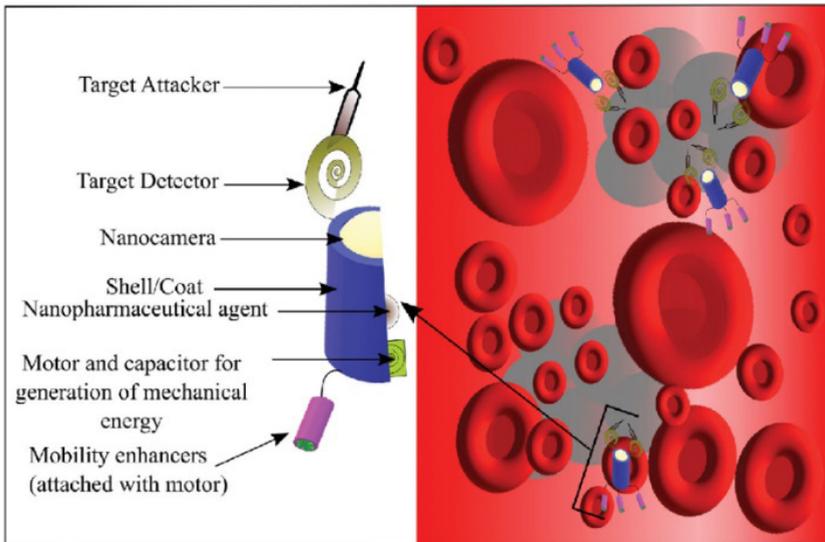


Figure 2. Fictional Pharmacyte⁽¹⁵⁾

Microchips:

Human molecules overlap microchips carried by nanorobots; when the molecules identify an illness, the chip transmits electrical impulses. For instance, the unique sensor nanobots can detect illnesses and verify blood contents by being injected under the skin. Additionally, they can be used to report blood sugar levels. The advantages include being easy to use and having a low yield charge. Nanorobots utilized for blood vessel imaging and diagnostics are depicted in Figure 3^(15,19).

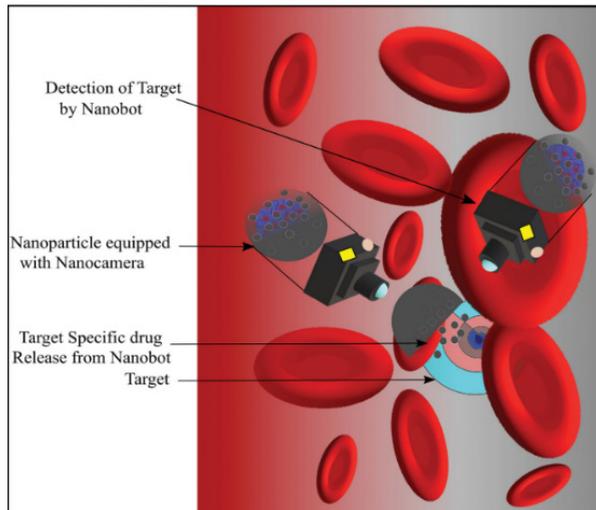


Figure 3. Nanorobots inside a blood vessel (Microchips)⁽¹⁵⁾

Respirocyte:

Respirocytes are microscopic mechanical devices known as nanomachines, which function at the molecular level. The diameter of each respirocyte ranges from 0.2 to 2 microns. Respirocytes have three chambers: an oxygen vessel that holds oxygen gas, a carbon dioxide vessel that stores carbon dioxide, and a water ballet that aids in buoyancy. Respirocytes serve as artificial red blood cells, transporting oxygen and carbon dioxide molecules through the blood cells. For the purpose of controlling the intake and release of carbon dioxide and oxygen, there are dedicated rotors. Additionally, a rotor permits glucose to enter the apparatus, where it combines with oxygen from the internal storage tank to provide energy needed for respirocyte function. This particular kind of nanorobot functions as an oxygen-carrying artificial red blood cell. The endogenous serum glucose provides the power. Compared to red blood cells (RBCs), these artificial cells can supply tissues with 2366 times more oxygen per unit volume and direct acidity. Figure 4 shows a respirocyte^(15,20).

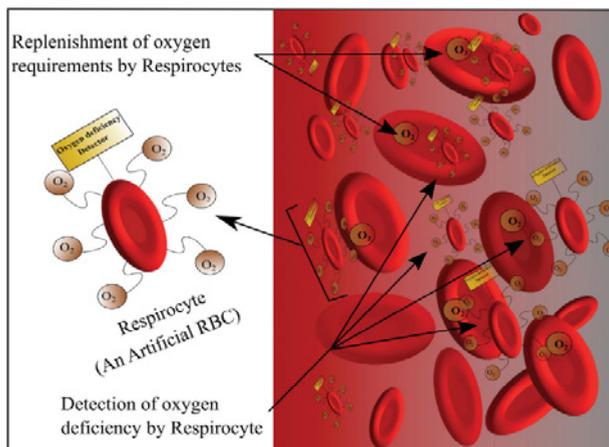


Figure 4. Respirocyte⁽¹⁵⁾

Microbivores:

With a diameter of $2.0\ \mu\text{m}$ on the minor axis and $3.4\ \mu\text{m}$ along the main axis, this flat, spheroidal device is intended for use in nanomedicine. The Figure 5 nanorobot can be used continuously at $200\ \text{pW}$; it is used to break down microorganisms that have become trapped. Its phagocytic ability, which is over 80 times more proficient than that of other macrophages in terms of (volume/sec digested) per unit volume of a phagocytic agent, is another distinctive feature^(15,21).

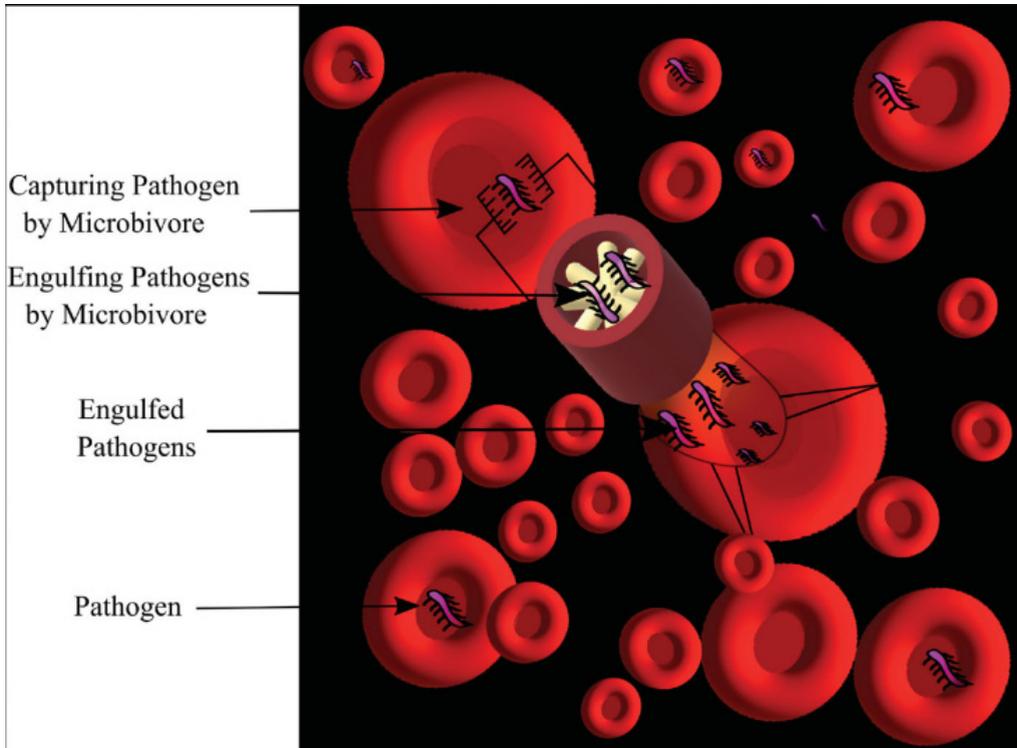


Figure 5. Microbivore⁽¹⁵⁾

Clottocytes:

Clottocytes, also known as artificial mechanical platelets, possess a unique biological property that allows for “instant” haemostasis. Additionally, platelets are roughly two micrometres in size, coarsely spherical blood cells without a nucleus, that adhere to a bleeding site and aid in clotting blood vessels to halt bleeding. They also carry materials that help the coagulation process along⁽¹⁵⁾.

Chromalloyte:

In order to correct genetic abnormalities and other long-term impairments to the genetic composition, chromalloytes would replace entire chromosomes in individual cells, hence eliminating aging. A repair machine for a cell will first evaluate its state by examining its constituent materials, functions, and interactions on a molecular and structural level. These machines are able to completely revamp a cell. Figure 6 depicts a diamondoid-shaped nanorobot (cell-repair)⁽¹⁵⁾.

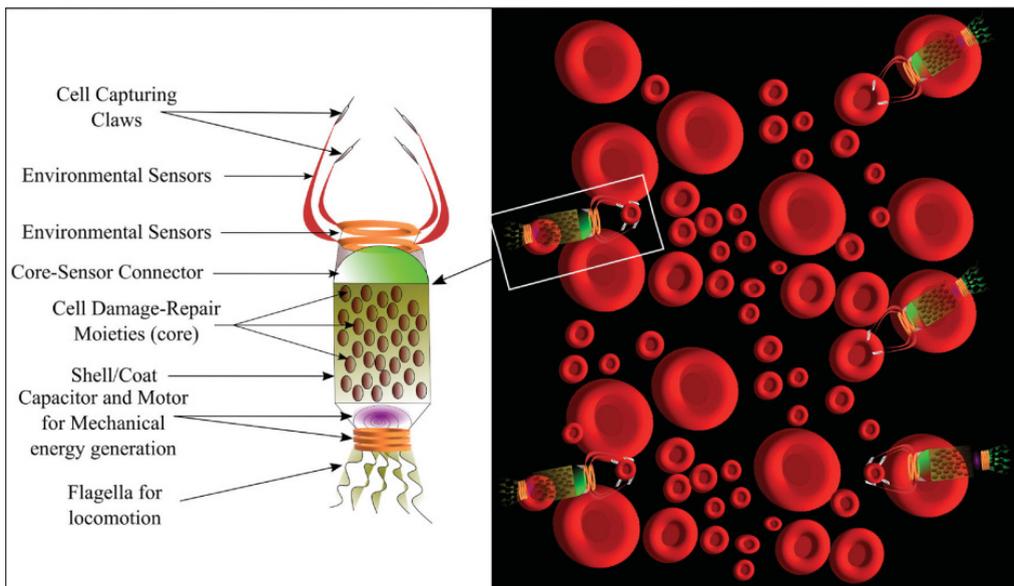


Figure 6. Diamond type of cell repair nanobots⁽¹⁵⁾

Design of Nanobots

Design strategy is crucial in micro- and nanorobotics research, with many types created by shrinking macroscale mechanical structures to micro- or nanoscale scales. Bionics, biosynthetic, and mechanical structure modelling are used to create micro/nanomachines, which can be used as prototypes for nanoscale motors. The study of microscopic or nanoscopic signal transmission in biomedicine is growing, with mechanical devices based on molecules or nanocomponents helping. Biomimetics, or imitation of biology, is growing in popularity in the design of micro and nanorobots. Biohybrid or biosynthetic robots, combining living and non-living systems, have gained attention for their practical uses. Two types of microrobots have been proposed, with sperms incorporating microtubules for mobility and helical structures for motility and immotility⁽²²⁻²⁶⁾.

Composition of Nanobots⁽¹⁴⁾:

Biochip:

In order to enable the necessary manufacturing technology for nanorobots for common medical applications, such as surgical instrumentation, diagnosis, and drug delivery, it is best to combine the use of nanoelectronics, photography, and new biomaterials. Therefore, practical nanorobots should be integrated as nanoelectronics devices, which will allow teleoperation and advanced capabilities for medical instrumentation.

Bacteria based:

This method suggests using biological microorganisms, such as bacteria called *Escherichia coli*. Therefore, the model's means of propulsion is a flagellum. Despite its restricted uses, electromagnetic fields are typically used to control the mobility of this type of biologically integrated equipment.

Nubots:

Nubot is an abbreviation for “nucleic acid robot”. They are organic molecular machines at the nanoscale. Biological circuit gates are based on DNA materials, which have been engineered as molecular machines to allow in-vitro drug delivery for the targeted region.

Positional nano assembly:

Positional nano assembly is a process whereby nano-elements are guided into ordered patterns by means of external forces. It may entail picking up, moving, and positioning molecules one at a time using computer-controlled robot arms the size of molecules.

Established in 2000 by Robert Freitas and Ralph Werkle, the Nano Factory Collaboration is a targeted, continuous endeavor aimed at creating positionally-controlled diamond mechanosynthesis and a diamondoid nano factory, which would enable the construction of diamondoid medical nanorobots.

Method

A non-systematic assessment of scientific literature on the development of Nanobots was conducted, emphasizing the role of nanotechnology and the significance of its working as a drug delivery carrier. In order to achieve this, a bibliographic search was conducted mostly in the last ten years using several databases, including ScienceDirect and PubMed, though in certain instances, earlier references had to be consulted. Combining keywords such as Nanobots and Nano drug delivery or treatment of various diseases with nanobots systems (nanoparticle, nanotechnology, nanocarrier) led to the beginning of the search. Among all the papers discovered, those relevant to the review's subject were chosen as an inclusion or exclusion criterion.

The next step involved focusing on targeting strategies of Nanobots, navigation of nanobots, mechanism and biocompatibility. At last the article ended with the conclusion of application and future perspective of nanobots.

Result and discussion

Targeting strategies of nanobots:

Passive targeted drug delivery:

The primary mechanism of action for passively targeted drug delivery systems (PTDDSs) in cancer therapy is the enhanced photochemical reaction (EPR) effect, which is primarily dependent on the distinct pathophysiological features of tumors, the properties of nanomaterials, and the parameters of blood circulation (for example, circulation time, phagocytosis, etc.). To achieve the therapeutic effect, researchers create a variety of passive drug carriers based on the physiological and nanomaterial parameters that influence the EPR effect⁽²⁷⁾. Tumours typically exhibit the four primary pathophysiological traits listed below: 1) Profound angiogenesis; 2) impaired lymphatic drainage/recovery system; 3) markedly elevated permeability mediator production; 4) aberrant vasculature with poorly aligned endothelial cells, impaired angiotensin II receptor function, impaired lymphatic system, and absence of smooth muscle layer. Scientists leverage these distinct characteristics of tumours to enhance the effectiveness of targeted drug delivery systems (TDDSs). In addition, surface charge, surface wettability, size, and shape are important factors in drug distribution⁽²⁸⁾.

Active targeted drug delivery:

The basis of active targeted drug delivery systems (ATDDs) is the interaction of cognate receptors with attached high-affinity ligands, which have the ability to bind to target cell receptors in a specific way. ATDDSs have employed a wide range of ligands, including the previously listed macromolecules (like peptides) and small molecules (like Ferulic Acid). Therefore, they may also be thought of as target-

ing nanocarriers mediated by ligands. ATDDSs can increase the bioavailability of chemotherapy drugs while lowering off-target effects. More significantly, when exposed to endogenous stimuli (such as pH, hypoxia, etc.) and exogenous stimuli (such as ultrasound, light, heat, and magnetic field), some advanced active drug carriers can achieve environment-responsive drug delivery or controllable drug delivery and deliver nanocarriers to the target sites⁽²⁹⁾. The benefits listed above demonstrate that ATDDSs have garnered a lot of interest and have been the subject of in-depth research. Nanomaterial-based TDDSs are a newly developed cancer treatment technique. Because of their focused alterations, high surface-to-volume ratios, attractive drug release profiles, and nanoscale sizes, nanocarriers have the potential to deliver medications more steadily and controllably into target tumour tissues. Nonetheless, there are still certain issues and difficulties with the conventional targeted medication delivery methods. First off, the shapes, sizes, surface characteristics, and charges of biological fluids (like blood serum) and components (like proteins) that are present in the bioenvironment may interact with nanocarriers. This could have a negative impact on the effectiveness of nanomedicine. The second difficulty is accurately assessing the toxicity of nanocarriers due to numerous factors that impede characterization, including material, size, shape, porosity, surface area, surface charge, and hydrophobicity. Real-time detection of their position and dissemination presents the third challenge.

Further impeding their clinical translation are biostability, clearance rate of nanocarriers, and body tolerance. More crucially, due of their passive diffusion and short-range recognition (<0.5 nm) targeting strategies, the generated PTDDSs and ATDDSs only exhibit a low tumour targeting efficiency (0.7 %, median) and lack the ability to propel themselves^(28,29).

Navigation and propulsion of nanobots:

Exogenous power driven Nanobots:

The drug delivery robot system must overcome Brownian motion in order to achieve autonomous mobility in complicated bodily fluids because it is only micro- or nanoscale in size. In order to propel the particles, an external power source is typically utilized to regulate and synchronize the actions of the micro/nanorobot (as shown in Figure 7). In drug carriers, external powers such as heat, light, acoustic waves, magnetic fields, and electric fields are commonly employed. Multiple driving modes are frequently combined during the actual design phase to create micro/nanorobots that can perform a variety of tasks⁽³⁰⁾.

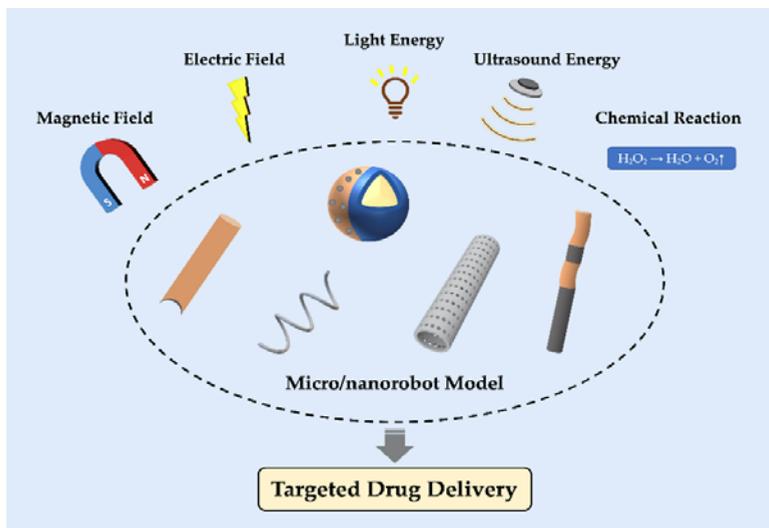


Figure 7. Navigation of Nanobots⁽⁴⁾

Optical navigation/propulsion:

Optical tracking is the initial and most widely applied technique. It needs exact system calibration to use optical tracking for nanorobot localization. Optical tracking systems have several benefits, including excellent spatial resolution, low cost, low equipment complexity, and real-time observation. Nonetheless, it is difficult to localize microrobots in three dimensions using optical tracking. Noise or other contaminants in the workspace can easily distort the image. This indicates that transparent surroundings are the only ones in which optical tracking devices can be employed. These systems have shown encouraging results in the localization of nanorobots^(31,32).

Magnetic field propulsion:

The medical imaging method known as magnetic resonance imaging (MRI) was created in the 1980s. MRI is a non-invasive method of obtaining images from biological tissue. It may produce images with great spatial resolution that are incredibly delicate and precise. When combined with electromagnetic waves of radiofrequency (RF) and magnetic field gradients, a massive magnet produces a very strong magnetic field. Because MR imaging makes it easy to distinguish between healthy and malignant tissue, it is frequently employed in neurosurgery. Functional magnetic resonance imaging, or fMRI, has shown promise in studying brain function over the past ten years. Recently, MRI has been utilized to track and locate nanorobots in vivo^(31,33).

X-Ray navigation:

An established imaging method is X-ray. Numerous methods, including as radiography, fluoroscopy, and CT scans, are based on X-ray imaging. The most effective method for localizing nanorobots among these approaches appears to be fluoroscopy. In research involving animals, it has been utilized for visual serving and needle orientation control. X-ray fluoroscopy has several benefits, including high sensitivity, real-time imaging, excellent material density discrimination, and deep penetration of the human body. Radiation that causes cancer is the primary drawback of X-rays^(31,34).

Ultrasound energy propulsion/navigation:

The basis of ultrasonic imaging is how sound waves interact with human tissue. Ultrasound imaging is frequently utilized in medical contexts due to its non-invasive nature. It is inexpensive, offers real-time imaging, and has little negative health impacts. Nanorobot manipulation is possible via ultrasound imaging. Ultrasound imaging has several difficulties and drawbacks, such as its inability to move through the air and its propensity to disperse easily from bones. Ultrasound imaging technologies have a very small scanning area and can only go a few centimeters into the human body. Ultrasound pictures have poor resolution and are hardly useful for controlling or visually serving nanorobots. Some researchers employed this technique for localization^(31,35).

Light energy propulsion:

For in vitro research, this technology is recommended due to its speed and ability to give real-time imaging. While it offers very high sensitivity and resolution in 2D, 3D nanorobot localization can be difficult. This approach typically necessitates additional surface modification of nanorobots and has a restricted depth of penetration into the human anatomy. Nanorobots have been tracking in vivo using this technique for a long time through adjusting the propagation direction, intensity, polarization, and frequency of light⁽³¹⁾.

Electric field propulsion:

Magnetic and electric energy can be combined and separated depending on certain circumstances. An external high-frequency electric field is used by a Janus colloidal system to enable autonomous mobility and cargo pickup in a common electric field-driven micro/nanorobot. Under an electric field, a rotating nanomotor device made of carbon nanotubes has demonstrated extremely high-speed movement and quick response. When an electric field and light energy are combined, nanoparticles can move in all directions. Using a combination of direct current and alternating current electric fields, a Pt-based bimetallic nanorod motor was able to achieve movement in various directions and at varying speeds.

Electric field regulation enables precise pickup and release of Au nano porous templates. These investigations establish a strong basis for drug administration *in vivo* by confirming the superior capabilities of micro/nanorobots for extracting, delivering, and releasing cargos *in vitro*. In practical applications, electric field intensity is increased since electric energy penetration is not as great as magnetic field penetration^(30,36).

Endogenous power driven Nanobots:

The primary source of the endogenous power that drives nanorobots to propel themselves forward is a chemical or biological response. Usually asymmetric, these micro/nanorobots are covered in catalysts to continuously harvest chemical energy from their surroundings. Redox reaction-based nanorobot driving force conversion from chemical energy is a widely used concept. In particular, the most often employed technique was a hydrogen peroxide breakdown process. Because of its weak chemical link, hydrogen peroxide is quickly broken down into oxygen and water by a variety of catalysts, including metals, enzymes, and an alkaline environment. Additionally, it was extensively used in nanorobots as vesicular polymers, Janus particles, bimetallic nanorods, and other forms⁽³⁰⁾. A comparison profile of exogenous and endogenous power of nanobots is given in Table 1.

Table 1. Comparison of exogenous and endogenous power driven Nanobots⁽³⁰⁾

Type	Energy	Penetration	Move Ability	Persistence	Safety
Exogenous Power	Magnetic fields	Good, can work under a relative weak magnetic field.	Precise 3D-navigation in fluids under rotating magnetic fields.	Good, nanorobots can keep moving with the guidance of external forces.	The magnetic field used is within safe range; metal materials will bring potential harm to human body.
	Electric energy	Relatively weak, need to increase the electric field intensity.	Directional movement under the combination of electric energy and other energy.		Strong electric field intensity may affect human body; metal materials will bring potential harm to human body.
	Light energy	The transmittance of different light (visible light, UV, NIR, etc.) is different.	Usually function as a trigger for other reactions, can achieve directional movement.		Ultra-violet light is harmful, other lights are basically safe.
	Ultrasound energy	Good, with a strong penetration ability.	Usually combined with magnetic field, can achieve directional movement.		Ultra-sound might cause oxidative stress in cells (affect normal cells); metal materials will bring potential harm to human body.
Endogenous power	Chemical energy	Not applicable	With the movement ability, but still need to be positioned by external forces (such as magnetic attraction).	Not so good; chemical energy can run out and the micro/nanorobots' ability to move can also be compromised when this happens gradually.	The safety of fuel needs to be considered, H ₂ O ₂ is noxious, glucose and urea are non-toxic fuels.

Mechanism of nanobots

Proximity sensors on nanorobots detect obstructions in their path, both moving and stationary. Nanorobots follow a predefined route, navigating by determining the shortest path between barriers every 0.5 mm. Nanorobots wait 0.0025 milliseconds to choose a different course to navigate if impediments are in their way. Once at the desired location, nanorobots use both internal and external resources to deliver medications. The human excretory system will be used to eliminate them from the body after the goal has been reached. They may also be eliminated in specific circumstances by active scavenger systems, sometimes referred to as nano terminators⁽¹³⁾.

These installed nanobots can be eliminated from the body by some of the techniques given below:

1. Natural excretion: Numerous nanobots are made to naturally exit the body through the excretory systems, including feces or urine. The ability of the nanobots to enter the digestive system or kidneys must frequently be maintained for this procedure to work efficiently⁽¹³⁾.
2. Biodegradation: Certain nanobots are constructed from materials that the body's biological processes can degrade. These substances are broken down into innocuous metabolites by enzymes and other biochemical processes⁽¹³⁾.
3. Targeted removal: More sophisticated nanobots may have capabilities that enable them to be targeted and extracted from the body. External triggers or systems that cause the nanobots to self-destruct or gather by specialized equipment could be involved in this technique⁽¹³⁾.
4. Medical intervention: Medical methods may be required in some circumstances to remove nanobots, particularly if they are not made to break down or expel themselves naturally. Endoscopic or surgical methods may be used for this technique.⁽¹³⁾

Biocompatibility of Nanobots

Researchers are still unsure of the exact interaction between nanorobots and living systems due to the complexity of interactions between biological matter and materials used to build nanorobots. This has led to a lack of adequate identification of potential risks and hazards. Experiments have shown that particles made of the same material may behave differently due to surface coating variations. Other factors to consider include material, size, form, surface coating, actuation and sensing mechanisms, and the working environment. Efforts have been made to identify potential targets in the human body, such as the lung, liver, heart, and brain, and key entrance channels⁽³¹⁾.

Challenges of Nanobots

Nanobots, a form of robot with multipurpose functions, have been beneficial in nanotechnology, robotics, biomedicine, and electromechanical science. They can move rapidly in biological environments, haul cargo, and perform in vivo functions. However, they face challenges like changing physical laws and combining multiple operations. Smart nanobots require signal detection, acquisition, processing, and transmission. Biomedical nanobots are needed for soft tissues, physiological changes, and unexpected biological events. However, nanoparticles' ability to transcend biological boundaries raises ethical concerns, including access to knowledge, fundamental rights, and responsible use of nanomedicine⁽³⁾.

Application of Nanobots in medicine

Cancer detection and treatment:

If caught in its early stages, cancer is treatable. Due to the ability of its nano sensors to identify tumour-producing cells early on, nanorobots aid in the early diagnosis of cancer. Chemotherapy has side effects because the anticancer drug delivery systems that are now in use lack inherent navigation for tissue penetration, lengthy circulation times, targeting, and localized drug delivery. Because nanorobots are self-navigating, they may target specific cells, penetrate tissues, and provide the greatest amount of therapeutic benefit⁽³⁷⁾.

Nanobots in surgery:

Surgeons are always searching for new approaches to treat patients, aiming to do minimally invasive techniques during surgery since patients recover more quickly from less trauma. There are often few post-operative problems because the procedures are minimally invasive. The early detection, diagnosis, prevention, or treatment of disease at the cellular or subcellular level will be the main goals of using nanorobots in surgery. Surgical nanorobots let surgeons execute procedures precisely at the nano, micro, and macro scales. Surgical nanorobots are inserted into the human body's circulatory system via micro syringes and catheters. Surgical nanorobots function inside the human body as a semi-autonomous on-site surgeon and are programmed or directed by a human surgeon⁽³⁸⁾.

Nanobots in Gene therapy:

Gene therapy has the possibility to heal or cure genetic problems by altering an individual's genes. In order to treat an illness, gene therapy involves either inserting a new or altered gene into the body to replace the disease-causing gene with a healthy copy, inactivating the disease-causing gene that isn't working correctly, or both. Gene delivery is facilitated by nanorobots, which administer gene therapy to specific target areas. Through blood circulation, nanorobots are able to reach target areas, infiltrate tumour cells, and turn off aberrant genes. Because of their small size and efficient interaction with biomolecules at the cell surface, nanorobots are able to transfer genetic materials to target cells with great ease⁽³⁹⁾.

Nanobots in cell therapy:

Human cells can be renewed with the aid of regenerative medicine to return to normal function. Stem cells are used in regenerative medicine treatments to promote tissue growth. Magnetically directed nanorobots transport stem cells to specific body locations by acting as a carrier system. These uses show that nanorobots are important for targeted medication delivery and will help with cell therapy and regenerative medicine in the future⁽⁴⁰⁾.

Nanobots in Dentistry:

Nanorobotic dentifrices are being used in dental preparations to break down harmful bacteria and provide analgesics. These nanorobots penetrate sublingual surfaces and use motility processes to inject a colloidal suspension into the patient's gingival region. They can penetrate the pulp, regulate nerve perception, and aid in quick and painless tissue healing and tooth alignment. The analgesic produced by nanorobots is a quick-acting, reversible aesthetic with no adverse effects⁽⁴¹⁾.

Nanobots in wound healing:

Chronic wound healing is challenging due to poor healing mechanisms or insufficient coagulation factor levels. Nanorobots can help promote efficient wound healing by delivering growth factors and clotting factors to the wound site. These nanorobots, loaded with tissue plasminogen activator, can break up blood clots by accelerating thrombolysis by increasing interaction between the tissue plasminogen activator and blood clot interface⁽⁴²⁾.

Future perspectives of Nanobots

More focused research studies are needed to enhance the usefulness and dependability of small-scale robot systems, which are still quite novel and in their infancy. It has been demonstrated that a number of intelligent medical micro and nanorobots hold promise for precision cancer treatment and drug delivery that targets tumours. In this work, we examined recent advancements in drug delivery using micro- and nanorobots as well as other medicinal applications. Although micro/nanorobots can be used in deep tissue for real-time control and monitoring as well as complex task performance, there are a number of obstacles to overcome. These include the inability to control nanorobots, difficulties in locating and removing them from the body, communication issues, ease of preparation, increased drug delivery efficiency, unwanted immune reactions, and biocompatibility and biodegradability. Coordinated efforts should be made to standardize the procedures and parameters that are used to describe

the actions of the devices, such as the treatment of diseases, the delivery of medications and cells with precision, and the employment of diagnostic agents⁽¹⁵⁾. Recent studies of nanobots in drug delivery is given in Table 2.

Table 2. Recent studies of Nanobots in pharmaceutical drug delivery.

Animal models	Nanobots used	Loaded drug	Targeted region	Key findings	References
Mice	Gold Nanobots	Doxorubicin	Tumour	Enhanced drug delivery Tumour shrinkage.	(43)
Rats	Magnetic Nanobots	Paclitaxel	Blood Stream	Improved efficacy and drug circulation.	(44)
Rabbits	Polymer Nanobots	Methotrexate	Joints	Reduced inflation & Targeted therapy.	(45)
Guinea pigs	Lipid Nanobots	Insulin	Gastrointestinal	Controlled insulin release & Controlled efficacy.	(46)
Monkey	DNA Nanobots	Anti – Viral drug.	Brain	Enhanced brain drug delivery.	(47)

Conclusion

Micro/nanorobots are a revolutionary advancement in pharmaceutical drug delivery, offering personalized medicine and reducing side effects. These nanoscale machines can optimize treatment regimens, reduce side effects, and enhance therapeutic outcomes. They can cross biological barriers, enabling treatments for conditions previously considered inaccessible. They enable multimodal therapies, delivering multiple drugs or agents simultaneously, potentially enhancing treatment efficacy and reducing drug resistance. Encouraging investment in nanorobotics research, fostering collaborations, and establishing safety and efficacy standards through regulatory bodies are crucial steps towards a healthier future in medicine.

Bibliography

1. T Das, S Sultana. Multifaceted applications of micro/ nanorobots in pharmaceutical drug delivery systems: a comprehensive review. *Futur J Pharm Sci.* 2024; 10(2): 1-10. Doi: 10.1186/s43094-023-00577-y.
2. Vargason AM, Anselmo AC, Mitragotri S (2021) The evolution of commercial drug delivery technologies. *Nat Biomed Eng* 5(9):951–967. Doi: 10.1038/s41551-021-00698-w.
3. Parida S, Bari AR. Nanobots for Medicinal Applications. *Austin J Nanomed Nanotechnol.* 2023; 11(1): 1067.
4. Jain KK. Advances in the field of nanooncology. *BMC Med.* 2010; 8: 83. Doi: 10.1186/1741-7015-8-83.
5. Misra R, Acharya S, Sahoo SK. Cancer nanotechnology: application of nanotechnology in cancer therapy. *Drug DiscovToday.* 2010; 15: 842-850. Doi: 10.1186/1741-7015-8-83.
6. Bharali DJ, Mousa SA. Emerging nanomedicines for early cancer detection and improved treatment: current perspective and future promise. *Pharmacol Ther.* 2010; 128: 324-335. Doi: 10.1016/j.pharmthera.2010.07.007.
7. Matsue T. Bioimaging with micro/nanoelectrode systems. *Anal Sci.* 2013; 29: 171-9. Doi: 10.2116/analsci.29.171.
8. Chi X, Huang D, Zhao Z, Zhou Z, Yin Z, et al. Nanoprobes for in vitro diagnostics of cancer and infectious diseases. *Biomaterials.* 2012; 33: 189-206. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.09.032.

9. Choi YE, Kwak JW, Park JW. Nanotechnology for early cancer detection. *Sensors (Basel)*. 2010; 10: 428-55. Doi: 10.3390/s100100428.
10. Sivasankar M, Durairaj RB. Brief Review on Nano Robots in Bio Medical Applications. *J of Advanced Robot Automat*. 2012; 1: 101. Doi: 10.4172/ 2168-9695.1000101 .
11. Mehra P, Nabhi K. A Nanorobotics - The Changing Face of Dentistry. *IJSR*. 2016; 5: 192-197.
12. Nandkishor K, Swapnil P, Rajeshwar K, et al. Review on application of nanorobots in health care. *World J pharmacy and pharmaceutical sciences*. 2014; 3: 472-480.
13. Mahesh Kumar P, Shreya K, Nikhil A, Amber M. Nanorobotics based drug delivery system: Recent developments and future prospects. *IJCRT*. 2023; 11(1): c630- c640.
14. Sanjay S. Patel, Poojan N. Patel. A Brief Review on Nanorobotics Applications in Medicine and Future Prospects. *Asian Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2023; 13(1):19-8. Doi: 10.52711/2231-5659.2023.00004.
15. M Suhail, A Khan, M Abdur Rahim, A Naeem, M Fahad, S F Badshah, A Jabar & Ashok Kumar J. Micro and nanorobot-based drug delivery: an overview. *Journal of Drug Targeting*. 2022; 30(4): 349-358. Doi: 10.1080/1061186X.2021.1999962.
16. Chen W, Sun M, Fan X, et al. Magnetic/pH-sensitive doublelayer microrobots for drug delivery and sustained release. *Appl Mater Today*. 2020;19:100583.
17. Nguyen HV, Faivre V. Targeted drug delivery therapies inspired by natural taxes. *J Control Release*. 2020;322: 439-456.
18. Sachdeva S, Mani A, Mani SA, et al. Nano-robotics: the future of health and dental care. *IP Int J Periodontol Implantol*. 2021;6(1):6-10.
19. Znidarsic A, Baggia A, Werber B. Attitudes toward microchip implant in groups pro and con its insertion for healthcare purposes. 2020. BLED 2020 Proceedings 1; [cited 2021 Oct 28]. Available from: <https://aisel.aisnet.org/bled2020/1>.
20. Kumar JP, Sankaranarayanan R, Sujana JA, et al. Nanomedicine manufacturing and applications: advantages and disadvantages of nanodevices. Amsterdam: Elsevier; 2021.
21. Manjunath A, Kishore V. The promising future in medicine: nanorobots. *Biomed Sci Eng*. 2014;2(2):42-47.
22. Schalley CA, Beizai K, Vogtle F. On the way to rotaxane-based molecular motors: studies in molecular mobility and topological chirality. *Acc Chem Res*. 2001;34(6):465-76. Doi: 10.1021/ar000179i.
23. Bhushan B. Biomimetics: lessons from nature—an overview. *Philos Trans A Math Phys Eng Sci*. 2009;367(1893):1445-86. Doi: 10.1098/rsta.2009.0011, PMID 19324719.
24. Cho KJ, Koh JS, Kim S, Chu W, Hong Y, Ahn S. Review of manufacturing processes for soft biomimetic robots. *Int J Precis Eng Manuf*. 2009;10(3):171-81. Doi: 10.1007/s12541- 009-0064-6.
25. Chu WS, Lee KT, Song SH, Han M, Lee J, Kim H. Review of biomimetic underwater robots using smart actuators. *Int J Precis Eng Manuf*. 2012;13(7):1281-92. Doi: 10.1007/s12541- 012-0171-7.
26. Ghosh A, Fischer P. Controlled propulsion of artificial magnetic nanostructured propellers. *Nano Lett*. 2009;9(6):2243-5. Doi: 10.1021/nl900186w.
27. Zhang D, Liu S, Guan J and Mou F, “Motile-targeting” drug delivery platforms based on micro/nanorobots for tumor therapy. *Front. Bioeng. Biotechnol*. 2022 ; 10:1002171. Doi: 10.3389/fbioe.2022.1002171.
28. Dai, L., Liu, J., Luo, Z., Li, M., and Cai, K. (2016). Tumor therapy: targeted drug delivery systems. *J. Mat. Chem. B* 4 (42), 6758–6772. Doi: 10.1039/C6TB01743F.
29. Wicki, A., Witzigmann, D., Balasubramanian, V., and Huwyler, J. Nanomedicine in cancer therapy: Challenges, opportunities, and clinical applications. *J. Control. Release*. 2015; 138–157. Doi: 10.1016/j.jconrel.2014.12.030.

30. Mengyi Hu, Xuemei Ge, Xuan Chen, Wenwei Mao, Xiuping Qian, Wei-En Yuan. Micro/Nanorobot: A Promising Targeted Drug Delivery System. *Pharmaceutics*. 2020; 12(7): 665. Doi: 10.3390/pharmaceutics12070665.
31. Gautham G, Y Maddahi, K Zareinia. A Brief Review on Challenges in Design and Development of Nanorobots for Medical Applications. *Applied science*. 2021; 11: 10385. Doi: 10.3390/app112110385.
32. Ammi, M.; Frémont, V.; Ferreira, A. Automatic camera-based microscope calibration for a telemicro-manipulation system using a virtual pattern. *IEEE Trans. Robot.* 2009; 25(1): 184–191. Doi: 10.1109/TRO.2008.2006866.
33. Wang, B., Zhang, Y., Zhang L. Recent progress on micro- and nano-robots: Towards in vivo tracking and localization. *Quant. Imaging Med. Surg.* 2018; 8, 461. Doi: 10.21037/qims.2018.06.07.
34. Azizian, M.; Najmaei, N.; Khoshnam, M.; Patel, R. Visual servoing in medical robotics: A survey. Part II: Tomographic imaging modalities—techniques and applications. *Int. J. Med Robot. Comput. Assist. Surg.* 2015; 11: 67–79. Doi: 10.1002/rcs.1575.
35. Flückiger, M.; Neild, A.; Nelson, B.J. Optimization of receiver arrangements for passive emitter localization methods. *Ultrasonics* 2012, 52, 447–455. Doi: 10.1016/j.ultras.2011.03.012.
36. Liang, Z.; Teal, D.; Fan, D.E. Light programmable micro/nanomotors with optically tunable in-phase electric polarization. *Nat. Commun.* 2019; 10: 5275. Doi: 10.1038/s41467-019-13255-6.
37. R. Maheswari, S. Sheeba Rani, V. Gomathy, P. Sharmila, Cancer detecting nanobot using positron emission tomography. *Procedia computer science*. 2018;133: 315-322. Doi: [https://doi: 10.1016/j.procs.2018.07.039](https://doi.org/10.1016/j.procs.2018.07.039).
38. S. Mali. Nanotechnology for surgeons. *Indian journal of surgery*. 2013; 75(6):485-492. Doi: 10.1007/s12262-012-0726-y.
39. Y. Zhang, Y. Zhang, Y. Han, X. Gong. Micro nanorobots for medical diagnosis and disease treatment. *Micromachines*. 2022; 13(5): 648. Doi: 10.3390/mi13050648.
40. A. Pedram, H.N. Pishkenari, Smart micro nanorobotic systems for gene delivery. *Curr Gen Ther.* 2017; 17(2): 73-79. Doi: 10.2174/1566523217666170511111000.
41. N.J. Shetty, P. Swati, K. David, Nanorobots: Future in dentistry. 2013; 25(2): 49-52. Doi.
42. Y. Feng, M. An, Y. Liu, MT. Sarwar, H. Yang,. Advances in chemically powered micro/nanorobots for biological applications: A review. *Advanced functional materials*. 2022. Doi: 10.1002/adfm.202209883.
43. Elbially NS, Fathy MM, Khalil WM. Doxorubicin loaded magnetic gold nanoparticles for in-vivo targeted drug delivery. *Int J Pharm.* 2015; 490(1–2):190–199. Doi: 10.1016/j.ijpharm.2015.05.032.
44. Dilnawaz F, Singh A, Mewar S, Sharma U, Jagannathan NR, Sahoo SK. The transport of non-surfactant based paclitaxel loaded magnetic nanoparticles across the blood brain barrier in a rat model. *Biomaterials*. 2012; 33(10):2936–2951. Doi: 10.1016/j.biomaterials.2011.12.046.
45. Ha Y-J, Lee S-M, Mun CH, Kim HJ, Bae Y, Lim J-H et al. Methotrexateloaded multifunctional nanoparticles with near-infrared irradiation for the treatment of rheumatoid arthritis. *Arthritis Res Therapy*. 2020; 22(1):1. Doi: 10.1186/s13075-020-02230-y.
46. Mohammadpour F, Kamali H, Gholami L, McCloskey AP, Kesharwani P, Sahebkar A. Solid lipid nanoparticles: a promising tool for insulin delivery. *Expert Opin Drug Deliv.* 2022; 19(12):1577–1595. Doi: 10.1080/17425247.2022.2138328.
47. Hu Y. Self-assembly of DNA molecules: towards DNA nanorobots for biomedical applications. *Cyborg Bionic Syst.* 2021. Doi: 10.34133/2021/9807520.

doi: 10.30827/ars.v65i4.30928

Artículos de revisión

Avances terapéuticos en el abordaje de las fisuras anales: explorando la sinergia entre Farmacología y Nanotecnología

Therapeutic advances in the management of anal fissures: exploring the synergy between Pharmacology and Nanotechnology

Carlos Ostwaldo Pazmiño-Chiluza^{1,2}  0000-0003-0821-3732

María Luisa González-Rodríguez¹  0000-0002-2450-1622

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

²Laboratorio Neofármaco. Avda Atahualpa y Noboa y Caamaño, Ambato. Ecuador

Correspondencia

María Luisa González-Rodríguez
malugoro@us.es

Recibido: 21.05.2024

Aceptado: 30.08.2024

Publicado: 20.09.2024

Agradecimientos

A los médicos de familia por su colaboración.

Financiación

Los autores no han recibido financiación alguna para el presente trabajo.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no tienen intereses financieros o relaciones personales que pudieran haber influido en el trabajo en el presente trabajo.

Resumen

Introducción: La fisura anal es una patología proctológica frecuente, crónica, caracterizada por la presencia de lesiones dolorosas ocasionadas por la hipertonia del músculo liso del esfínter anal interno. A pesar de su impacto, los tratamientos convencionales disponibles pueden ser limitados en términos de reproducibilidad, eficacia y tolerabilidad a largo plazo. Debido a ello, la exploración de nuevas terapias farmacológicas, en sincronía con nanovehículos que permitan su direccionamiento específico al lugar de acción, ofrecen una alternativa potencial para mejorar su tratamiento.

Método: Se plantea como un estudio de tipo retrospectivo y longitudinal.

Resultados: Se aplican diferentes abordajes terapéuticos, desde medidas higiénico-sanitarias, tratamientos farmacológicos no invasivos, hasta la cirugía, la mayoría de ellos dirigidos a disminuir la hipertonia. Los fármacos habituales a nivel hospitalario son lidocaína, diltiazem, nifedipino, nimodipino, nitrato de isosorbide y la toxina botulínica. Aprovechando las ventajas de la nanotecnología farmacéutica en la mejora de la eficacia terapéutica, disminuyendo los efectos adversos generados en la administración sistémica y aumentando la tasa de curación, se han encontrado estudios sobre la aplicación de nanopartículas poliméricas, vesiculares y micro-nano emulsiones para vehicular fármacos para el tratamiento sintomático de la fisura anal. Algunas formulaciones cuentan con autorización sanitaria y otras se encuentran en fase de investigación.

Conclusiones: Se ha evidenciado que las nuevas formulaciones, especialmente aquellas basadas en nanotecnología, muestran un potencial significativo para mejorar la cicatrización de las fisuras en comparación con los tratamientos convencionales. No obstante, son necesarios estudios sobre el uso seguro de estos sistemas antes de su implementación clínica generalizada.

Palabras clave: Fisura Anal; Farmacología; Nanotecnología

Abstract

Introduction: Anal fissure is a common proctological condition characterized by painful lesions caused by hypertonia of the internal anal sphincter smooth muscle. Despite its impact, conventional treatments available may be limited in terms of reproducibility, efficacy, and long-term tolerability. Therefore, exploring new pharmacological therapies, in sync with nanocarriers enabling their specific targeting to the site of action, offers a potential alternative to improve its treatment.

Method: This study adopts a retrospective and longitudinal approach.

Results: Different therapeutic approaches are applied, ranging from hygienic-sanitary measures and non-invasive pharmacological treatments to surgery, most of them aimed at reducing hypertonia. The most commonly used drugs in hospitals are lidocaine, diltiazem, nifedipine, nimodipine, isosorbide nitrate, and botulinum toxin. Leveraging the advantages of pharmaceutical nanotechnology to enhance therapeutic efficacy, reduce adverse effects from systemic administration, and increase healing rates, studies have been found on the application of polymeric nanoparticles, vesicular nanoparticles, and micro-nano emulsions to deliver drugs for the symptomatic treatment of anal fissure. Some formulations are already authorized for use, while others are still under research.

Conclusions: It has been demonstrated that new formulations, especially those based on nanotechnology, show significant potential in improving the healing of fissures compared to conventional treatments. However, further studies on the safe use of these systems are necessary before their widespread clinical implementation.

Keywords: Anal fissure; Pharmacology; Nanotechnology

Introducción

Las fisuras anales son lesiones dolorosas producidas en la mucosa del canal anal, debido a un incremento en el tono de la musculatura lisa del esfínter anal interno, lo que dificulta la deposición normal. Esto conlleva a que el paciente ejerza una sobrepresión con ruptura de la mucosa, generando sangrado activo de lenta cicatrización^(1,2). Además de esta causa, existen otras como son los procesos agudos de disentería, parto vaginal y estreñimiento crónico⁽²⁾. El sangrado que se produce a menudo es confundido con hemorroides, por lo que su diagnóstico oportuno y acertado es de gran importancia para el tratamiento eficaz y disminución de su persistencia. Esta patología afecta a un porcentaje significativo de la población población uno de cada mil personas la padece⁽²⁰⁾, provocando malestar y deterioro en

la calidad de vida de los pacientes. A pesar de los avances en el tratamiento, la gestión efectiva en el abordaje de estas fisuras continúa siendo un desafío clínico^(3,4).

La etiopatogenia de las fisuras anales es multifactorial e involucra una combinación de factores anatómicos, fisiológicos y ambientales. La caracterización de este proceso proporciona una comprensión más profunda de cómo se desarrollan y persisten estas lesiones dolorosas en el canal anal.^(4,5)

En primer lugar, la causa principal de las fisuras anales suele ser un trauma o una lesión en la mucosa del canal anal (Figura 1). Este trauma puede ser el resultado de la defecación difícil o de la presión excesiva durante el paso de las heces, especialmente en personas con estreñimiento crónico. Además, el parto vaginal en mujeres y los traumatismos directos en la zona anal también pueden desencadenar la formación de fisuras.⁽⁶⁾

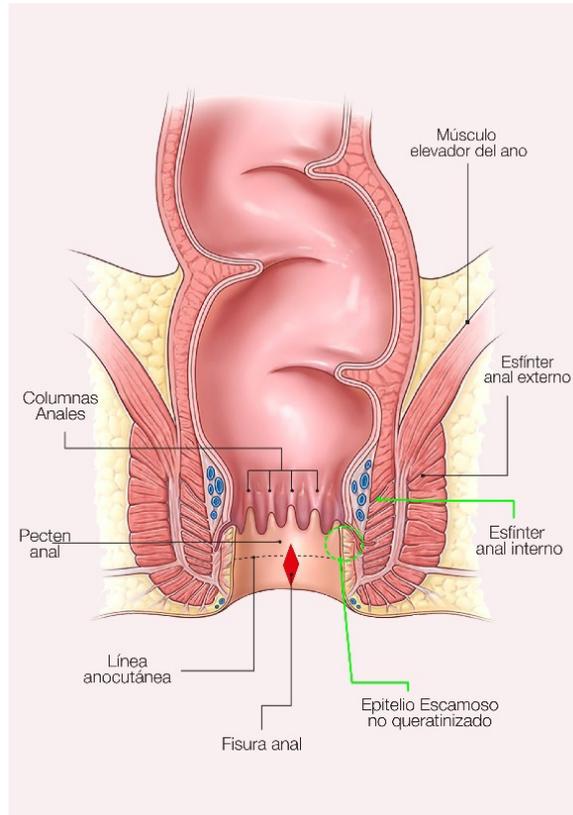


Figura 1. Representación esquemática de la localización anatómica de la fisura anal en el recto. (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

A nivel anatómico, las características del esfínter anal interno, el cual es un engrosamiento de la capa muscular lisa circular del recto, desempeñan un papel importante en la etiopatogenia de las fisuras anales. Se ha observado que la hipertonicidad o la contracción excesiva de este músculo pueden contribuir al desarrollo y persistencia de las fisuras, ya que aumentan la presión en la zona afectada y dificultan la cicatrización.⁽⁷⁾

Otros factores fisiológicos que pueden predisponer a las fisuras anales incluyen trastornos gastrointestinales como la enfermedad inflamatoria intestinal y las infecciones anales, que pueden alterar la integridad de la mucosa anal y aumentar la susceptibilidad a las lesiones.⁽⁷⁾ Además, ciertos factores

ambientales y de estilo de vida, como una dieta pobre en fibra, el consumo excesivo de alcohol y el tabaquismo, pueden aumentar el riesgo de desarrollar fisuras anales al contribuir al estreñimiento y a la irritación de la mucosa anal.⁽⁸⁾

La fisiopatología de la fisura anal implica una serie de procesos complejos que conducen a la formación y persistencia de esta lesión dolorosa en el canal anal.⁽⁹⁾ A continuación, se describen las características principales de la fisura anal, así como los mecanismos subyacentes involucrados en su desarrollo:

- Lesión en la mucosa anal. La fisura anal es una ruptura o laceración en la mucosa del canal anal, generalmente ubicada en la línea media posterior.^(10,11) Esta lesión puede ser el resultado de la defecación difícil, el traumatismo directo, el parto vaginal o el paso de heces de gran tamaño y duras.^(12,13)
- Dolor intenso. Uno de los síntomas característicos de la fisura anal es el dolor intenso, especialmente durante y después de la defecación.^(11,13) Este dolor puede ser agudo y punzante, y puede durar varios minutos o incluso horas después de la evacuación intestinal.
- Sangrado. La fisura anal puede provocar sangrado leve, que se presenta como manchas de sangre brillante en el papel higiénico o en las heces.⁽¹¹⁾ Este sangrado generalmente es mínimo, pero puede aumentar si la fisura se agrava o se infecta.
- Espasmo del esfínter anal. Como respuesta al dolor, el esfínter anal interno tiende a contraerse de manera excesiva, lo que provoca espasmos musculares involuntarios. Estos espasmos pueden aumentar la presión sobre la fisura y dificultar su cicatrización.⁽¹³⁾
- Prurito anal. Algunos pacientes pueden experimentar picazón o irritación alrededor del área anal, debido a la inflamación y la irritación causadas por la fisura y los espasmos musculares.⁽¹⁴⁾
- Cicatrización retardada. Aunque las fisuras anales tienen el potencial de cicatrizar espontáneamente, en algunos casos la cicatrización puede ser incompleta o retardada. Esto puede deberse a la persistencia de factores predisponentes, como el espasmo del esfínter anal, el estreñimiento crónico o la presencia de infecciones locales.⁽¹⁵⁾

La histopatología de las fisuras anales ofrece una visión detallada de los cambios que ocurren en el tejido anal afectado. Entre los hallazgos más significativos destaca el agrandamiento de las papilas dérmicas en el margen de la fisura, lo que contribuye a los síntomas experimentados por los pacientes.⁽¹⁶⁾ Este agrandamiento e hipertrofia sugiere una respuesta del tejido a la lesión y puede desempeñar un papel en la persistencia de la fisura.⁽¹⁷⁾ Además, se observa un infiltrado inflamatorio crónico en la dermis subyacente, compuesto por linfocitos, células plasmáticas y mastocitos. Esta respuesta inflamatoria puede contribuir al dolor y la irritación asociados con las fisuras anales.⁽¹⁸⁾

Otro hallazgo común es la presencia de ulceración lineal en la piel del canal anal.⁽¹⁹⁾ Esta ulceración, junto con el engrosamiento e hiperqueratosis en el epitelio adyacente a la fisura, sugiere cambios patológicos en la región afectada. La extravasación de eritrocitos en la dermis papilar también es un hallazgo característico, indicando la presencia de sangrado asociado con las fisuras anales.⁽²⁰⁾ Estos cambios en el tejido anal pueden ser más pronunciados en el caso de fisuras crónicas, donde se observa una mayor inflamación y fibrosis en comparación con las fisuras agudas.⁽¹⁶⁾

Además, se ha observado la posible trombosis venosa en fisuras anales crónicas, lo que puede contribuir a la sintomatología y dificultar la cicatrización.⁽²¹⁾ La hiperplasia de las glándulas anales en la base de la fisura sugiere una respuesta patológica local a la lesión. Finalmente, el uso de técnicas de inmunohistoquímica ha permitido identificar diferentes tipos de células inflamatorias en las fisuras anales, lo que proporciona una comprensión más detallada de los procesos patológicos involucrados y abre nuevas oportunidades para el diagnóstico y tratamiento de esta afección.⁽²²⁾

Las fisuras anales constituyen una afección común en todo el mundo, pero la prevalencia puede variar según la región y otros factores demográficos.^(23,24) A nivel mundial, se estima que alrededor del 10 % de la población general puede experimentar fisuras anales en algún momento de su vida.⁽²⁵⁾ Sin embargo, es importante tener en cuenta que estas cifras pueden variar considerablemente según la población estudiada y los criterios utilizados para el diagnóstico.^(24,26)

En cuanto a la distribución por género, se observa un ligero predominio en las mujeres en comparación con los hombres, con una proporción de aproximadamente 2 a 1.⁽²⁰⁾ Esto puede atribuirse, en parte, a factores como el parto vaginal, que puede aumentar el riesgo de desarrollar fisuras anales en las mujeres.⁽²⁷⁾

En términos de edad, las fisuras anales pueden afectar a personas de todas las edades, desde niños hasta adultos mayores.⁽²⁸⁾ Sin embargo, la incidencia tiende a aumentar con la edad, con una mayor prevalencia en adultos de mediana edad y mayores.⁽²⁹⁾ Esto puede estar relacionado con cambios en la estructura y la función del canal anal con el envejecimiento, así como con un mayor riesgo de afecciones asociadas como el estreñimiento crónico.⁽³⁰⁾

En el abordaje terapéutico de esta enfermedad, se dispone de medidas higiénico-sanitarias, así como tratamientos farmacológicos, por vía oral y tópica, o a través de preparaciones magistrales a nivel hospitalario. Los fármacos de mayor relevancia han sido nifedipino, diltiazem, nitroglicerina y la toxina botulínica. El tratamiento médico específico está dirigido a la reducción reversible del tono del esfínter anal (ya que el espasmo del esfínter es responsable de la persistencia y/o aparición de la fisura anal), favoreciendo de esta manera una mejor vascularización del anodermo, que es esencial para el proceso de curación.^(31,32)

Sin embargo, los desafíos relacionados con la biodisponibilidad, la administración localizada y la minimización de efectos secundarios persisten en muchos casos.⁽³³⁾ Por otro lado, la nanotecnología ofrece herramientas innovadoras para abordar estas limitaciones al permitir el direccionamiento de fármacos a las áreas afectadas, la mejora de la solubilidad y la estabilidad de los medicamentos, además la reducción de la toxicidad sistémica.⁽³⁴⁾ La capacidad de diseñar nanomateriales con propiedades específicas, como los liposomas o las nanopartículas poliméricas, permite una liberación controlada y sostenida de los fármacos, optimizando su eficacia terapéutica. Asimismo, se presentan nanomateriales para mejorar la detección temprana de las afecciones.⁽³⁵⁾

Por esta razón, el objetivo de la presente revisión es explorar los avances terapéuticos y nanotecnológicos aplicados en el manejo de las fisuras anales ofreciendo soluciones innovadoras y efectivas para el tratamiento de la enfermedad.^(2,36)

Métodos

El presente trabajo se planteó como un estudio de tipo retrospectivo y longitudinal.⁽³⁷⁾ Se aplicó el método prisma para identificar los artículos de revisión así como estudios clínicos existentes sobre la temática, los mismos que fueron agrupados por el sentido de sus resultados y se discutieron a la luz de los aspectos de inclusión y exclusión con relación al tema.⁽³⁸⁾

Como criterios de inclusión se establecieron:

- Estudios clínicos: investigaciones clínicas que evalúen tratamientos para fisuras anales, incluyendo ensayos clínicos controlados, estudios observacionales y ensayos clínicos aleatorizados.
- Terapias farmacológicas: estudios que investiguen el uso de medicamentos para el tratamiento de fisuras anales, como pomadas, supositorios, entre otros.
- Nanotecnología aplicada: investigaciones que examinen el uso de la nanotecnología en el tratamiento de fisuras anales, incluyendo nanopartículas para la administración de fármacos, nanosensores para diagnóstico temprano, o nanorobots para intervenciones específicas.
- Evaluación de eficacia: estudios que informen sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas en el manejo de fisuras anales, utilizando medidas como la tasa de cicatrización, reducción del dolor, mejoría en la calidad de vida, entre otros.
- Publicaciones recientes: investigaciones publicadas en los últimos diez años para garantizar la relevancia actualizada de los avances terapéuticos.
- Idioma: artículos disponibles en inglés, español u otros idiomas principales para asegurar la accesibilidad y comprensión.

Como criterios de exclusión se especificaron:

- Estudios preclínicos: investigaciones que se limiten a modelos animales o estudios *in vitro* sin aplicación clínica directa en humanos.
- Revisión de literatura: revisiones sistemáticas, metaanálisis o revisiones narrativas que no presenten datos originales.
- Estudios no relacionados: estudios que aborden temas no relacionados con el manejo terapéutico de fisuras anales o que no involucren intervenciones farmacológicas o de nanotecnología.
- Datos insuficientes: artículos que carezcan de información relevante sobre los criterios de interés o que no proporcionen resultados claros sobre la eficacia de las intervenciones terapéuticas.
- Publicaciones antiguas: investigaciones publicadas hace más de diez años, a menos que proporcionen información fundamental para el contexto histórico o el desarrollo de terapias actuales.
- Idioma restringido: artículos que estén únicamente disponibles en idiomas que no sean inglés, español u otros idiomas habituales, lo que podría limitar la accesibilidad y comprensión del estudio.

Para el estudio, se tomó como fuente de datos primarios las búsquedas en la base de datos de revistas: *The New England Journal of Medicine*, Elsevier, SciELO.org, OMS, OPS, Shilder.

Como fuente de datos secundarios se seleccionaron aquellos documentos escritos anteriormente sobre el tema en cuestión, analizados en nuestro trabajo de investigación que se encuentren reflejados en la introducción, justificación y desarrollo del documento para complementar el análisis.

Aplicando esta metodología, se obtuvo la información que queda recogida en el siguiente diagrama de flujo (Figura 2).

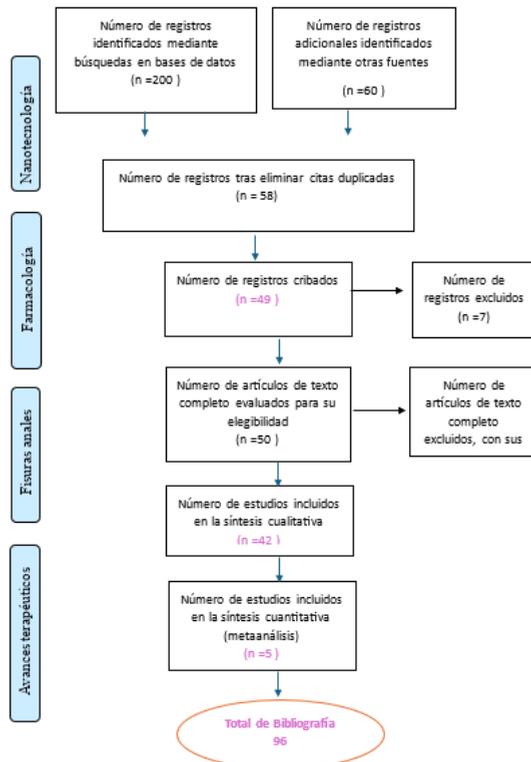


Figura 2. Diagrama de flujo de las investigaciones evidenciadas.

Resultados

Tratamiento Farmacológico

Es importante tener en cuenta que la eficacia y la eficiencia de los fármacos empleados en el tratamiento de la fisura anal pueden variar según la respuesta individual de cada paciente y la gravedad de la misma. Además, siempre se recomienda consultar a un profesional de la salud para determinar el tratamiento más adecuado en cada caso específico y evaluar los riesgos y beneficios de cada opción terapéutica.⁽³⁹⁾

La evaluación de la efectividad se basa en dos conceptos clave: eficacia y eficiencia. La eficacia se refiere a la capacidad de un medicamento para lograr el efecto terapéutico deseado, como la reducción o eliminación de la fisura anal y la prevención de recaídas. Por otro lado, la eficiencia se relaciona con la relación entre los recursos empleados y los resultados obtenidos, considerando el coste del medicamento, el tiempo de administración, los efectos secundarios y su impacto en el sistema de salud. Al seleccionar un tratamiento farmacológico para la fisura anal, es fundamental evaluar tanto la eficacia como la eficiencia para garantizar una atención óptima y sostenible.⁽⁴⁰⁾

El tratamiento y manejo de la fisura anal requieren un enfoque integral que aborde tanto los síntomas agudos como las posibles causas subyacentes de la afección.⁽¹⁸⁾ En primer lugar, las medidas conservadoras desempeñan un papel fundamental en el alivio del dolor y la promoción de la cicatrización. Se recomienda una dieta rica en fibra y líquidos para ablandar las heces y reducir la irritación durante la defecación, al tiempo que se evita el esfuerzo excesivo.⁽⁴¹⁾ Además, los baños de asiento tibios pueden proporcionar alivio sintomático y ayudar a relajar el músculo esfínter anal.⁽⁴²⁾

En casos donde el dolor persiste a pesar de las medidas conservadoras, se pueden emplear medicamentos tópicos para aliviar los síntomas y promover la curación. Los grupos terapéuticos comúnmente utilizados en el tratamiento de las fisuras anales, y sus aspectos farmacológicos más relevantes, se recogen en la Tabla 1 y en la Figura 3.

Tabla 1. Medicamentos tópicos utilizados en el tratamiento de la fisura anal.

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Eficacia	Eficiencia	Ventajas	Desventajas
Anestésicos locales ^(12,43,44) (Lidocaína, benzocaína)	Inhibición de canales de sodio dependientes de voltaje	Alta (alivio rápido del dolor)	Moderada (puede causar irritación local y no actúa sobre la etiología)	Alivio rápido del dolor durante la defecación	Puede causar irritación local en algunos casos. No es curativo. Alivio sintomático
Relajantes musculares ^(12,43-45) (Nifedipino, nimodipino, diltiazem)	Inhibidores de los canales de calcio de células musculares	Moderada (promueve la relajación del esfínter anal)	Moderada (posibles efectos secundarios por vía oral)	Promueven la relajación del esfínter anal interno	Posibles efectos secundarios como mareos o hipotensión. Sí es por vía oral. Sí es curativo
Antiinflamatorios no esteroideos ^(2,12,46,47) (AINEs)	Inhibidor de la ciclooxigenasa COX 1, COX 2	Moderada (reduce la inflamación y el dolor)	Moderada (riesgo de irritación gástrica)	Reducción de la inflamación y alivio del dolor	Pueden causar irritación gástrica y riesgo de sangrado gastrointestinal. En uso oral. Alivio sintomático no curativo
Corticosteroides tópicos ^(2,48,49) (Hidrocortisona, betametasona)	Inhibidores de la fosfolipasa A2	Alta (reduce la inflamación y promueve la cicatrización)	Moderada (riesgo de atrofia cutánea)	Reducción de la inflamación y promoción de la cicatrización	Posible riesgo de atrofia cutánea con el uso prolongado. Alivio sintomático no curativo

Grupo terapéutico	Mecanismo de acción	Eficacia	Eficiencia	Ventajas	Desventajas
Antibióticos ^(43,50-52) (Mupirocina, metronidazol, neomicina)	Inhibidores de la síntesis proteica	Alta (trata infecciones bacterianas)	Variable (riesgo de resistencia bacteriana)	Tratan infecciones bacterianas secundarias	Riesgo de resistencia bacteriana y efectos secundarios sistémicos. Curativo a las infecciones generadas
Agentes vasodilatadores ^(2,53,54) (Nitroglicerina, sildenafil, minoxidil)	Promotores de la liberación de NO e inhibidores de la fosfodiesterasa. Aumento de cGMP.	Moderada (aumenta el flujo sanguíneo)	Moderada (posibles efectos secundarios)	Aumentan el flujo sanguíneo y promueven la cicatrización	Posibles efectos secundarios como cefalea y mareos. Curativo
Agentes cicatrizantes ^(2,55) (Óxido de zinc, dexpanthenol)	Humectantes	Moderada (promueve la cicatrización)	Moderada (puede tardar en mostrar resultados)	Promueven la cicatrización y protegen la piel circundante	Puede tardar en mostrar resultados y requerir aplicación frecuente
Analgésicos opioides ^(43,56,57) (Codeína, tramadol)	Agonista de los receptores opioides de tipo μ . Bloquean la recaptación de serotonina y noradrenalina	Alta (alivio del dolor severo)	Baja (riesgo de dependencia)	Proporcionan alivio del dolor severo	Riesgo de dependencia, efectos secundarios graves y sobredosis. No curativo. Alivio sintomático
Agentes hemostáticos ^(2,58) (Adrenalina, trombina)	Agonista α y β adrenérgico. (Adrenalina) Activador del factor XIII de coagulación (Trombina)	Alta (controla el sangrado)	Moderada (puede causar irritación local)	Controlan el sangrado asociado con la fisura anal	Pueden causar irritación local y reacciones alérgicas. Sintomático no curativo. Alivio sintomático
Toxina Botulínica ⁽⁵⁹⁻⁶¹⁾	Denervación química inhibidor de la liberación de acetilcolina	Alta (Disminuye la contracción del esfínter anal interno)	Moderada (Técnica invasiva, alto coste, ocasiona sensibilización en uso prolongado)	Control del sangrado y el dolor asociado a la fisura anal	Técnica invasiva, Alto coste, Sensibilización a largo plazo. Curativa y sintomática

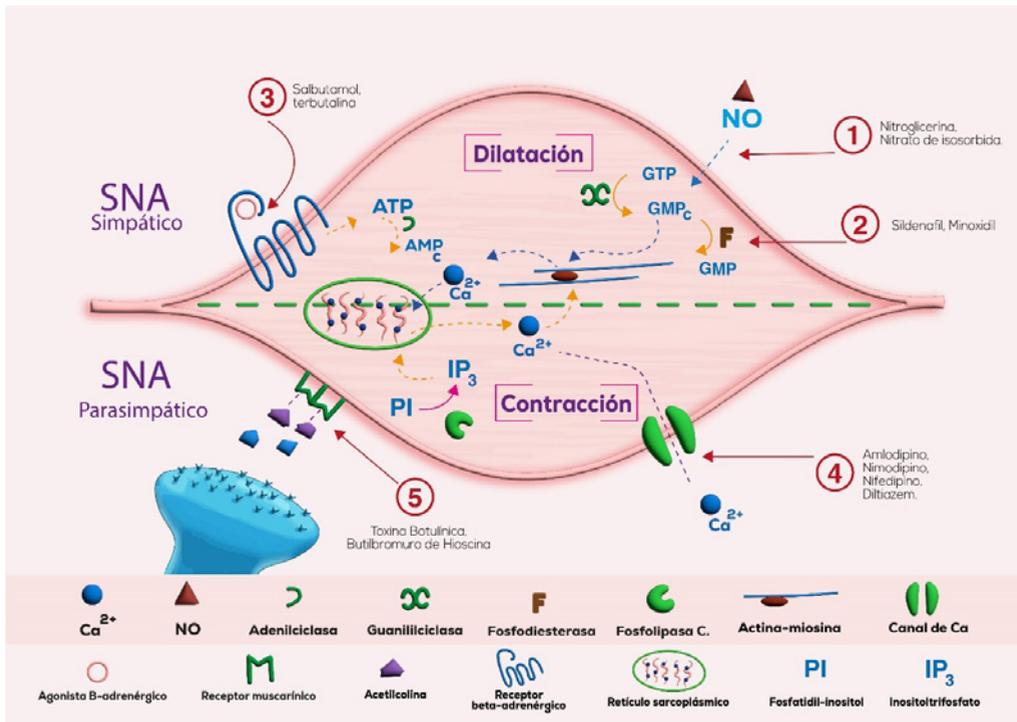


Figura 3. Mecanismos de acción de los principales fármacos empleados en la terapéutica de la fisura anal. (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

Las cremas o ungüentos que contienen agentes anestésicos, antiinflamatorios o relajantes musculares se aplican directamente en el área anal después de la evacuación para reducir la incomodidad y favorecer la recuperación del tejido afectado.⁽²⁰⁾

En situaciones donde persiste la fisura anal crónica y no responde a las intervenciones conservadoras o médicas, se puede considerar la opción quirúrgica.⁽¹⁾ Las intervenciones quirúrgicas se clasifican principalmente en dos tipos: la esfinterotomía lateral interna y la esfinterotomía química.

La esfinterotomía lateral interna es un procedimiento quirúrgico en el cual se realiza una incisión controlada en el esfínter anal interno con el objetivo de reducir la presión sobre la fisura anal. Esta reducción de presión facilita la cicatrización de la fisura y ayuda a aliviar el dolor asociado. Esta opción busca abordar la causa subyacente de la fisura al disminuir la tensión en el área afectada.⁽⁶²⁾

Por otro lado, la esfinterotomía química implica la inyección de toxina botulínica en el esfínter anal interno.⁽⁶³⁾ La toxina botulínica actúa relajando temporalmente el músculo esfínter interno por bloqueo del neurotransmisor acetilcolina, lo que disminuye la presión sobre la fisura, reduce el dolor, facilita la cicatrización de la herida y favorece su curación. Este método busca proporcionar alivio del dolor y promover la cicatrización de la fisura sin necesidad de una intervención quirúrgica invasiva.⁽⁶⁴⁾ En casos graves, la toxina botulínica puede ser una opción de tratamiento, la cual se inyecta en el esfínter anal interno.⁽⁵⁹⁾

Estudios han demostrado que la toxina botulínica es eficaz en la cicatrización de la fisura anal crónica. Un estudio demostró la cicatrización completa en el 78 % de los casos. Es generalmente segura cuando se administra por un profesional médico. Los efectos secundarios son leves y transitorios, como dolor local, hematomas y molestias rectales. En raras ocasiones se han reportado complicaciones más graves.⁽⁶⁰⁾

Las ventajas de la toxina incluyen su eficacia, seguridad, el hecho de ser un procedimiento ambulatorio y el rápido alivio del dolor. Las desventajas incluyen el coste, los efectos secundarios y la necesidad de reinyección.⁽⁶¹⁾

Ambos tipos de intervenciones quirúrgicas tienen como objetivo común reducir la presión sobre la fisura anal y facilitar su cicatrización. Sin embargo, cada uno presenta sus propias ventajas y consideraciones.⁽⁶⁴⁾ La esfinterotomía lateral interna es un procedimiento más invasivo, pero ofrece resultados duraderos, mientras que la esfinterotomía química es menos invasiva pero puede requerir tratamientos repetidos debido a su efecto temporal. La elección entre estas alternativas dependerá de la gravedad de la fisura, la preferencia del paciente y la evaluación del cirujano.⁽⁶²⁾

Aportes de la nanotecnología

La nanotecnología es la explotación de las propiedades únicas de los materiales a nanoescala y ha ganado popularidad en multitud de sectores, ya que ofrece productos más inteligentes y mejor contruidos. La aplicación de la nanotecnología en la medicina y la atención sanitaria se conoce como nanomedicina y se ha utilizado para combatir algunas de las enfermedades más comunes, incluidas las cardiovasculares y el cáncer.^(35,65)

No hay duda de que la nanomedicina ha contribuido a mejorar la calidad de vida de los pacientes y ha permitido proporcionar importantes avances en las industrias biotecnológica, médica y farmacéutica. Existe un impulso constante para crear y desarrollar nanomateriales novedosos capaces de mejorar el diagnóstico y el tratamiento de enfermedades de manera específica, precisa, potente y duradera, con el objetivo final de hacer que las prácticas médicas sean más personalizadas, más baratas y más seguras.^(36,66)

El horizonte de la nanomedicina reside en utilizar los nanomateriales adecuados y reducir sus posibles efectos nocivos. Es importante señalar que, al igual que con cualquier otro producto, se requieren evaluaciones de riesgos antes de la aprobación de nuevos productos nanoestructurados para uso clínico y comercial. Se requiere, por tanto, una evaluación del ciclo de vida completo para determinar con mayor precisión la sostenibilidad y seguridad de su uso a largo plazo.^(36,67)

Otra aplicación interesante está basada en el desarrollo de biomateriales nanoestructurados para la reparación de tejidos. Estos biomateriales pueden diseñarse para simular las propiedades de los tejidos naturales y promover la cicatrización, en nuestro caso, de la fisura anal, de manera más efectiva.⁽⁶⁸⁾ Además, la nanotecnología permite la incorporación de factores de crecimiento y otras moléculas bioactivas en los biomateriales, lo que puede estimular la regeneración tisular y acelerar el proceso de cicatrización.⁽⁶⁹⁾

Además, la nanomedicina también ofrece la posibilidad de desarrollar técnicas de diagnóstico más precisas y no invasivas para evaluar la gravedad y la extensión de la fisura anal. Por ejemplo, se están investigando nanopartículas de contraste para mejorar la visualización de la fisura en imágenes médicas, lo que podría facilitar un diagnóstico más preciso y un seguimiento más efectivo del tratamiento.⁽⁶⁵⁾

Finalmente, la nanotecnología permite la implementación de terapias predictivas y basadas en inteligencia artificial, lo que representa un avance prometedor en la medicina personalizada y de precisión.⁽⁷⁰⁾

Evaluar la seguridad y la optimización de la administración de medicamentos mediante la aplicación de la nanotecnología es de suma importancia en la investigación biomédica y farmacéutica.⁽⁷¹⁾ Por tanto, además de tener en cuenta sus ventajas es crucial realizar una evaluación exhaustiva de la seguridad de estos sistemas nanométricos, ya que pueden plantear desafíos únicos, como la posible toxicidad de los nanomateriales o la interacción inesperada con el organismo.⁽³⁶⁾

En resumen, la aplicación de estrategias nanotecnológicas para optimizar los tratamientos convencionales deben abordar varios aspectos, como la selección adecuada del fármaco de interés con sus atributos de calidad fisicoquímicos más relevantes como son la solubilidad, permeabilidad y margen terapéutico. Además, es imprescindible conocer el tipo de nanomateriales o nanopartículas que se

utilizarán para vehiculizarlo, la optimización de las propiedades físicas y químicas de las nanopartículas sintetizadas y la comprensión de su comportamiento en el organismo a través de ensayos *in vitro*, *in vivo*, preclínicos y clínicos. Asimismo, es importante considerar la estabilidad a largo plazo de los sistemas de administración de medicamentos nanoestructurados y su capacidad para mantener la actividad terapéutica del fármaco durante su almacenamiento y distribución.^(72,73)

Entre las nanopartículas más utilizadas para el tratamiento tópico, y que podrían ser útiles en la fisura anal, se encuentran (Figura 4):

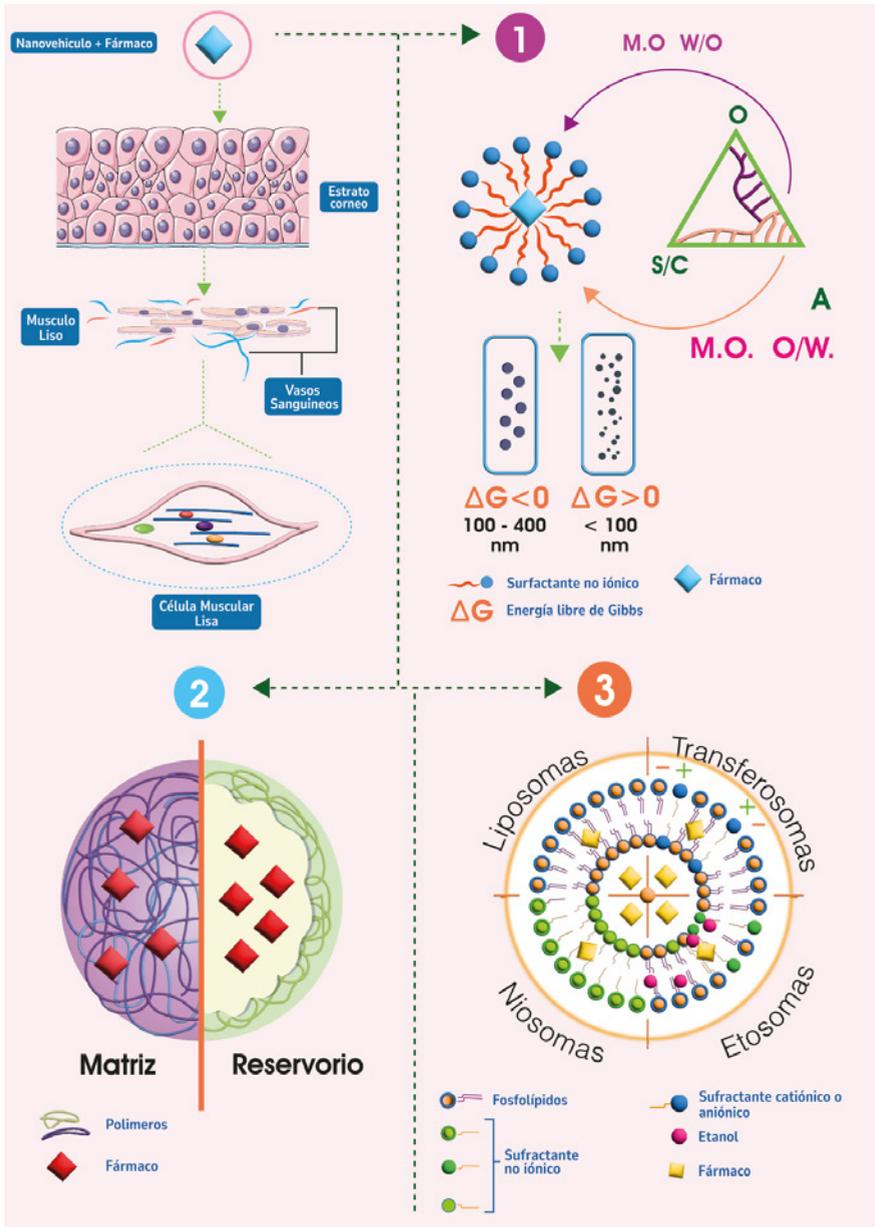


Figura 4. Nanosistemas útiles en la terapia de la fisura anal. 1) Micro y nanoemulsiones. 2) Nanosferas y nanocápsulas. 3) Nanovesículas. (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

- **Micro y nanoemulsiones.** Las microemulsiones (M.O.) representadas en la figura 4 son sistemas dispersos muy finos, en el orden de 100 a 400 nm, isotrópicos y termodinámicamente estables cuya energía libre de Gibbs (ΔG) es menor a cero, formadas de manera espontánea, por la interacción de componentes principales como son los surfactantes de tipo no-iónico (preferentemente), co-surfactantes, fase oleosa y fase acuosa. Del grado de afinidad que tenga el fármaco con una de las fases dependerá el tipo de surfactante, su composición química y su HLB elegido, determinando de esta manera el sentido de la microemulsión, que puede ser o/w (HLB>10) o w/o (HLB<10). Debido a sus características de estabilidad termodinámica, capacidad de solubilización de fármacos tanto hidrofóbicos como hidrofílicos y su tamaño, las microemulsiones permiten una mejor administración de fármacos a través de la piel y, con ello, la focalización del efecto farmacológico sobre un sitio diana determinado. Por otro lado, las nanoemulsiones son sistemas coloidales dispersos pero termodinámicamente inestables, determinadas por su valor positivo de energía libre de Gibbs para su formación; su característica principal es su tamaño de gotícula inferior a 100 nm. Para su formación interactúan una fase oleosa, acuosa, uno o varios surfactantes y co-surfactantes, requiriendo adicionalmente procesos físicos externos para su estabilización y disminución del tamaño.⁽⁷⁴⁾ Algunos productos tales como naproxeno, anfotericina B, ibuprofeno, celecoxib, ácido retinoico, propranolol, curcumina, cariofileno, tacrólimus, metotrexato, resveratrol, quercetina, coenzima Q10, 5-fluorouracilo, entre otros, se encuentran en la literatura formando estos sistemas.⁽⁷⁵⁾

- **Nanopartículas poliméricas.** En la figura 4 (2) se ilustra la estructura tridimensional de las nanopartículas poliméricas. En este grupo se engloban las nanocápsulas y las nanoesferas. Las nanocápsulas son partículas de tipo reservorio que contienen en su núcleo componentes de tipo oleoso u acuoso en el que se encuentra disuelto o disperso el fármaco de interés. A este núcleo lo rodea una cobertura polimérica de naturaleza biodegradable en combinación con un surfactante o mezcla de surfactantes de diferente polaridad y HLB en una concentración entre el 0,2 al 2 %. Por otro lado, las nanoesferas son estructuras de tipo matricial polimérico en el que se encuentra atrapado o adherido el fármaco. Los principales polímeros usados para su formulación han sido: alginatos, gelatina, ácido poliláctico, quitosano, ciclodextrinas, poliláctico-co-glicólico, policaprolactonas y derivados de la celulosa como hidroxietilcelulosa, hidroxipropilmetilcelulosa, etilcelulosa, etc. Su aplicación a nivel tópico registra su uso para vehicular fármacos como indometacina, dehidroepiandrosterona, ketoprofeno, naproxeno, diclofenaco, nimodipino, capsaisina, gemcitabina, entre otros.⁽⁷⁶⁾

- **Nanovesículas.** Finalmente, en la figura 4 (3) se han resumido los diferentes tipos de nanovesículas lipídicas investigadas en el presente trabajo. En esta categoría se encuentran los nanovehículos basados en lípidos tales como liposomas, niosomas y vesículas elásticas representadas como etosomas y transferosomas. La característica básica de estos sistemas coloidales es su capacidad para vehicular a nivel molecular al fármaco en su espacio hidrofílico o hidrofóbico, transportarlo a través del estrato córneo de la piel y liberarlo una vez que ha llegado a la dermis permitiendo la liberación del activo, pero sin causar una modificación irreversible a la epidermis.⁽⁷⁷⁾

Los **liposomas** son nanovesículas estructuradas, compuestas por una o varias bicapas lipídicas (unilamelares y multilamelares) constituidas por fosfolípidos naturales o sintéticos derivados de la lecitina, colesterol, modificadores de carga tales como desoxicolato, DOTMA (1,2-di-O-octadecenil-3-trimetilamonio propano), DOTAP (1,2-dioleoil-3-trimetilamonio-propano), entre otros y una solución acuosa con pH regulado por diferentes sales como soluciones de Heps, fosfatos, citratos, etc. Sus dominios hidrófobo (bicapa) e hidrofílico (núcleo) han permitido su versatilidad para transportar una serie de fármacos tras ser administrados por vía tópica debido a que pueden interactuar con el estrato córneo de la piel y facilitar su transporte a través de la misma. Entre los fármacos comúnmente vehiculizados en liposomas para uso tópico se encuentran clindamicina, ácido retinoico, peróxido de benzoilo, curcumina, resveratrol, paclitaxel, tretinoína, tamoxifeno, cianocobalamina, meloxicam, etc.⁽⁷⁸⁾

Los **niosomas** son nanovesículas compuestas por una bicapa lipídica y un núcleo hidrofílico. A diferencia de los liposomas, la bicapa de los niosomas está constituida por tensioactivos no iónicos (Span[®], Brij[®], Poloxamer[®], derivados del alcohol cetílico y otros de HLB entre 6 a 10), colesterol, modificadores de carga y un medio acuoso tamponado, dependiendo del fármaco, su vía de administración y su vida útil. En muchos casos, el uso de los niosomas está desplazando al de los liposomas debido a su mayor

estabilidad frente a la peroxidación de la bicapa, así como su menor coste y facilidad de elaboración. Los niosomas actúan mejorando la permeabilidad del fármaco a través de la piel debido a las propiedades de sus tensioactivos. Se han vehiculizado algunos fármacos en forma de niosomas tales como tazaroteno, ácido retinoico, N-acetilglucosamina, ácido gálico, ácido ferúlico, entre otros.⁽⁷⁹⁾

Las **nanovesículas flexibles** son estructuras liposomales modificadas en su composición con co-surfactantes como el etanol, limoneno, cineol, fenchona, citral, etc., y/o surfactantes como Span® 80, Tween® 80, deoxicolato sódico, glicerilrizinato dipotásico, dibutil adipato, PEG-32 laurato de glicerilo, bromuro de didodecildimetilamonio, cetiltrimetilamonio, entre otros. Estas moléculas actúan activando la bicapa lipídica alterando el potencial zeta de la misma, permitiendo al liposoma deformarse al momento de pasar a través del espacio intersticial de la epidermis sin que ello genere su destrucción y liberación no intencionada del fármaco antes de llegar a la dermis. De esta manera, han mostrado en varios estudios una buena aplicabilidad como vehículos para aplicaciones tópicas para los siguientes fármacos: ácido azelaico, vitamina C, dapsona, tretinoína, ácido retinoico, dimetil fumarato, lamivudina, etc.⁽⁷⁷⁻⁷⁹⁾

Con estos antecedentes, el tratamiento de la fisura anal con nanotecnología representa un enfoque innovador y prometedor en el campo biomédico.⁽⁶⁵⁾ Estas nanopartículas pueden mejorar la administración no invasiva, la solubilidad, permeabilidad y estabilidad física y química de los fármacos, favoreciendo la permeación y penetración de los medicamentos antes citados para el tratamiento profiláctico y control, a través de la zona de transición anal conformada por epitelio escamoso estratificado no queratinizado, aumentando su contacto con los estratos celulares, su paso a través de tejido conectivo de la dermis, su absorción en el sitio diana (esfínter anal interno) y aumento de su eficacia terapéutica (relajación muscular).⁽⁸⁰⁾

En la tabla 2 se describen las aplicaciones actuales para el abordaje terapéutico de las fisuras anales. En ella se proporciona una comparación detallada entre diferentes formulaciones tópicas convencionales y de nanopartículas y nanovesículas utilizadas en el tratamiento de esta patología.

Tabla 2. Comparación de formulaciones tópicas comerciales, preparaciones magistrales de uso hospitalario y nanosistemas para el tratamiento de la fisura anal.

Producto	Composición	Tipo	Fármaco	Tamaño	Aplicación	Ventajas
Cicatridina®	Centella asiática, caléndula, aloe vera, maleleuca, glicéridos semisintéticos, BHT	Supositorios ⁽⁸¹⁾	Ácido hialurónico	n/a	Aplicación tópica para fisura anal	Liberación controlada del activo, hidratación profunda de la piel, cicatrización
Rectogesic®	Propilenglicol, lanolina, sesquioleato de sorbitán, parafina	Pomada ⁽⁸²⁾	Trinitrato de glicerilo 4 mg/g	n/a	Aplicación tópica para fisura anal	Reduce la presión anal y aumenta el flujo sanguíneo, lo que reduce la sensación de dolor
Titanorein®	Óxido de cinc, palmitoestearato de polioxietilenglicol, glicéridos poliglicósilados saturados, dimeticona, celulosa microcristalina, propilenglicol, metilparahidroxibenzoato, propilparahidroxibenzoato, sorbato potásico y agua purificada	Crema ⁽⁸³⁾	Lidocaína 2 % Dióxido de titanio 2% Carragenan 2,5 %	n/a	Aplicación tópica para fisura anal	Alivio sintomático del dolor, picor, escozor e irritación

Producto	Composición	Tipo	Fármaco	Tamaño	Aplicación	Ventajas
Botox®	Albúmina humana, Cloruro de sodio	Polvo liofilizado para reconstituir ⁽⁸⁴⁾	Toxina botulínica Tipo A 50 Unidades	1512 nm	Inyección especializada en el esfínter anal interno	Cicatrización y alivio de los síntomas
Lambda-lina®	Agua purificada Propilenglicol Lecitina de soja hidrogenada Alcohol bencílico Polisorbato 80 Carbómero 940 Trolamina Colesterol	Liposomas ⁽⁸⁵⁾	Lidocaína 4 %	n/a	Aplicación tópica anestésica	Mayor penetración del fármaco en la piel, reducción del dolor local ⁽¹⁰¹⁾
Proctosteroïd®	Cera emulsionante, macroglicéridos de caprilcaproilo, polisorbato 20, propilenglicol, parahidroxibenzoato de metilo, fosfato disódico, ácido cítrico anhidro, agua purificada y 1,1,1,2-tetrafluoretano	Espuma rectal ⁽⁸⁶⁾	Triamcinolona diacetato 10 mg/aplicación	n/a	Aplicación tópica rectal	Antiinflamatorio de la mucosa rectal
Hospitalaria	Metilcelulosa Agua	Gel ^(12,87)	Nifedipino 0,2 %-0.5 %	n/a	Aplicación tópica para la fisura anal	Remisión de la fisura anal
Hospitalario	Propilenglicol, hidroxietilcelulosa, agua	Gel ⁽¹²⁾	Diltiazem 2 %	n/a	Aplicación tópica para la fisura anal	Reduce la presión anal y aumenta el flujo sanguíneo, lo que reduce la sensación de dolor. Menos efectos adversos que nitroglicerina
Hospitalario	Carbopol Agua	Gel ⁽⁸⁸⁾	Dinitrato de isosorbida 0,2 %	n/a	Aplicación tópica para la fisura anal	Remisión de la fisura anal
Microemulsión	Tween® 80 y Labrasol® como surfactantes, Capriol® 9 como co-surfactante, Labrafac®, Lipofil® WL y Transcutol® P como fase oleosa, agua	Microemulsión ⁽⁸⁹⁾	Dexametasona 0,1 %	5-150 nm	n/a	n/a
Micropartículas	Eudragit® RS100, metilcelulosa y Poloxamer® 407	Microesponja ⁽⁹⁰⁾	Diltiazem HCl 2 %	60-80 µm	Aplicación tópica mucosa anal <i>ex vivo</i>	Liberación prolongada del fármaco, alta adhesión a la mucosa
Nanovesículas	Span® 80, colesterol, propilenglicol, Carbopol 974P, NaOH, y agua	Niosomas ⁽⁹¹⁾	Nitrato de isosorbida	200-300 nm	Aplicación transdérmica con iontoforesis	Incremento de la biodisponibilidad
Nanovesículas	L-α- fosfatidilcolina y colesterol	Liposomas multilaminares ⁽⁹²⁻⁹⁴⁾	Toxina botulínica	1363 nm	Aplicación tópica. Hiperhidrosis	Incremento de la efectividad

Producto	Composición	Tipo	Fármaco	Tamaño	Aplicación	Ventajas
Nanovesículas	Fosfatidilcolina, propilenglicol y etanol	Etosomas ⁽⁹⁵⁾	Nimodipino	80-100 nm	Tópica <i>in vivo</i> modelo animal	Liberación controlada del fármaco. Potencial aplicación cardiovascular
Micropartículas	Poliestireno	Microagujas ⁽⁹⁶⁾	Lidocaína	35 a 635 µm	Tópica <i>ex vivo</i>	n/a

Las nanopartículas y nanovesículas son sistemas de liberación de fármacos que presentan características únicas, como un tamaño reducido y una gran área de superficie, lo que les permite una penetración más eficiente en la piel y una liberación controlada de los principios activos. Estas formulaciones pueden vehicular una variedad de moléculas terapéuticas, como agentes analgésicos, antiinflamatorios o cicatrizantes, destinadas a aliviar los síntomas y promover la cicatrización de la fisura anal.^(12,31)

En cuanto a la composición, las nanopartículas suelen estar compuestas de materiales biocompatibles como polímeros sintéticos o naturales, mientras que las nanovesículas pueden ser liposomales o niosomales, elaboradas a partir de lípidos. Estas diferencias en la composición pueden influir en la estabilidad y la capacidad de carga de los principios activos, así como en su liberación en el sitio de acción.⁽⁷⁸⁾

En términos de tamaño, las nanopartículas suelen tener un tamaño inferior a 100 nanómetros, lo que les permite penetrar fácilmente en la piel y alcanzar las capas más profundas donde se encuentra la fisura anal. Por otro lado, las nanovesículas pueden variar en tamaño dependiendo de su composición y método de fabricación, pero también son lo suficientemente pequeñas como para garantizar una buena penetración en la piel.^(78,90)

La aplicación tópica de estas formulaciones ofrece varias ventajas, como una mayor concentración del fármaco en el sitio de acción, reduciendo de esta manera los efectos secundarios sistémicos. Además, la aplicación tópica proporciona comodidad al paciente y facilita el seguimiento del tratamiento en comparación con otras vías de administración más invasivas.⁽⁷²⁾

Discusión

La fisura anal es una patología ambulatoria que tiene una prevalencia similar en ambos sexos. Debido al contexto social, esta patología no es correctamente abordada y cuando ya existe su diagnóstico efectivo, la enfermedad tiene un avance negativo en el paciente debido a que ha dejado de presentarse como una afección de tipo agudo y se ha transformado en crónica, lo que dificulta el abordaje profiláctico y termina derivando en la intervención quirúrgica como único tratamiento efectivo.

La nanotecnología y su aplicación en farmacología ha demostrado ser una herramienta innovadora con múltiples ventajas que van desde la liberación de fármacos hasta el diagnóstico y tratamiento de enfermedades. Su capacidad para manipular la materia a escala nanométrica ha revolucionado la forma en que abordamos los desafíos médicos, ofreciendo soluciones más precisas y efectivas.

En este sentido, en esta revisión hemos presentado las principales moléculas utilizadas en el tratamiento a nivel ambulatorio y hospitalario de la fisura anal. Entre ellas, destacan como de mayor efectividad los inhibidores de los canales de calcio, como nimodipino y diltiazem en el abordaje agudo, así como el uso de la toxina botulínica para tratamientos de tipo crónico.

Así mismo, se ha evaluado la importancia de sincronizar los avances en el ámbito tecnológico a través de las nanopartículas vesiculares, micro y nanoemulsiones como promotores de la absorción focalizada de fármacos. Esta estrategia tecnológica ha permitido crear una sinergia entre los tratamientos convencionales y la nanotecnología para aumentar la efectividad farmacológica de las moléculas utilizadas en el tratamiento de esta enfermedad.

De este modo, la sinergia entre farmacología y nanotecnología pretende mejorar la estabilidad y liberación de los fármacos usados para el tratamiento de la fisura anal. De manera esquemática esta sincronía se visualiza en la figura 5 que se presenta a continuación.

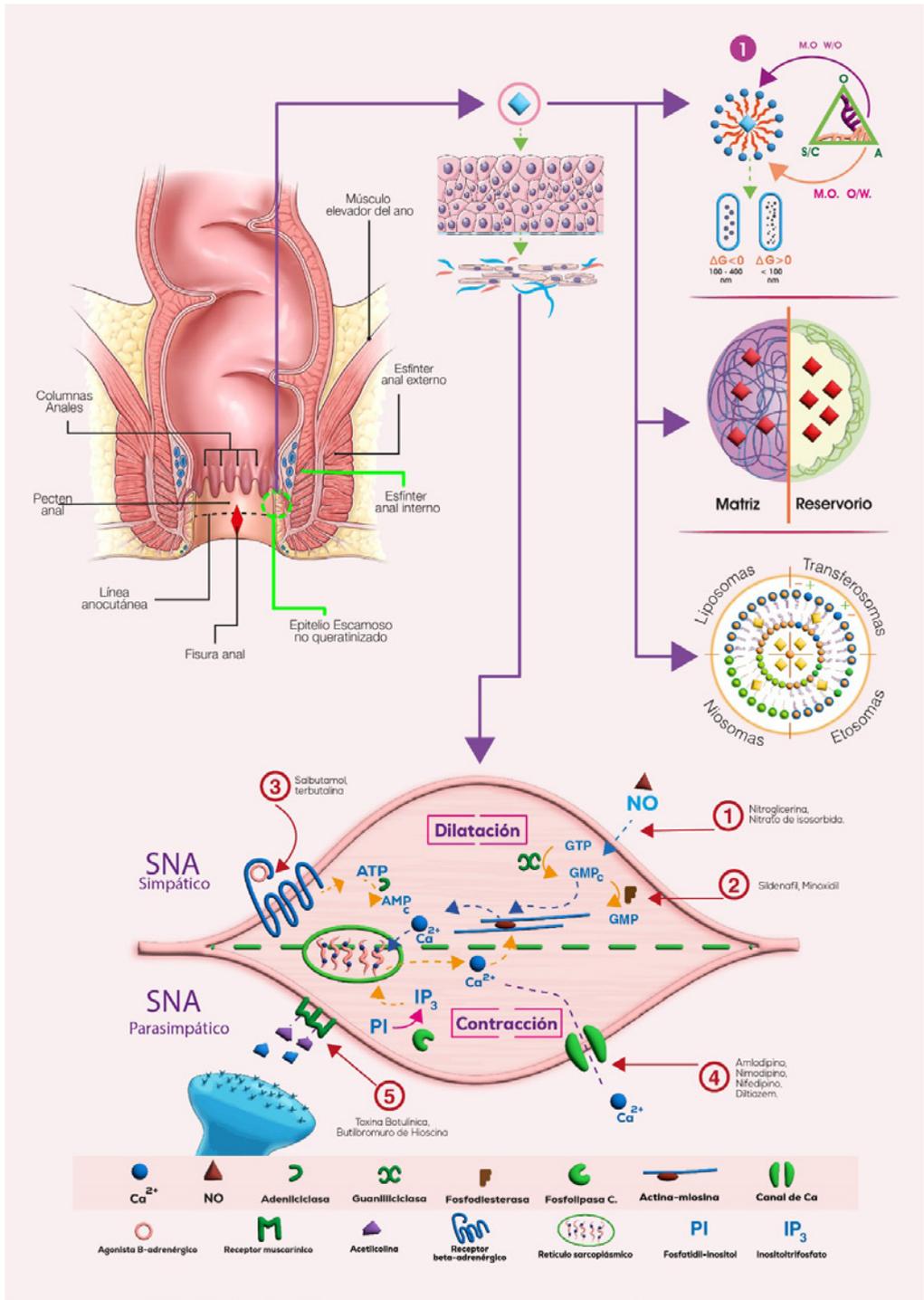


Figura 5. Representación esquemática de la aplicación de nanovehículos para el tratamiento de la fisura anal (Elaboración propia Pazmiño et al, 2024).

Esta ilustración propone explicar de manera gráfica como podría ser el paso y la acción de los nanosistemas una vez que interactúen con las células del músculo liso del esfínter anal interno. Aquí se puede apreciar cómo las características anatómo-patológicas de la fisura anal pueden desencadenar en la aparición de una laceración del canal anal mediado principalmente por la hipertensión del músculo liso del esfínter anal interno. Y cómo la potencial aplicación de nanovehículos poliméricos, vesiculares y/o microemulsiones facilitaría el transporte eficiente de los fármacos a través del estrato córneo no queratinizado de la piel en la zona anal. De esta manera podrá ser posible su liberación y acción sobre las 5 dianas farmacológicas que desencadenan la relajación de las fibras de actina y miosina en el músculo liso del esfínter anal interno. La ilustración de la figura 5 permite poner en evidencia y de manera resumida cómo los fármacos utilizados para el abordaje de la hipertensión controlan la reabsorción del calcio citoplasmático al interior del retículo sarcoplásmico, así como limitan el ingreso de calcio extra celular.

En este contexto la vehiculización de fármacos a través de nanosistemas representa una innovadora y prometedora área de investigación en el campo de la medicina, ya que ofrece diversas ventajas en términos de eficacia terapéutica y comodidad de aplicación. Sin embargo, como podemos visualizar en la Tabla 2, el estado del arte de estos nanosistemas aún se encuentran en etapa de investigación *in-vitro*, *ex-vivo* y preclínica por lo que es importante continuar los estudios clínicos que permitan evaluar su eficacia y seguridad a largo plazo en pacientes con esta afección.

Conclusiones

El presente estudio permitió disponer de evidencia científica actualizada sobre la etiopatogenia de la fisura anal y los diferentes abordajes farmacológicos utilizados en el tratamiento de la enfermedad a nivel hospitalario y ambulatorio así como la potencial aplicación de la nanotecnología para mejorar la efectividad tópica, administración focalizada y minimización de efectos adversos en el tratamiento de la fisura anal.

Además, se ha evidenciado que las nuevas formulaciones, especialmente aquellas basadas en nanotecnología, muestran un potencial terapéutico significativo para ser aplicados en el abordaje de esta enfermedad debido a que los resultados obtenidos a través de ensayos *in-vitro*, *ex-vivo* y preclínicos han sido prometedores. El análisis de los mecanismos de acción y la tolerabilidad de los sistemas nanotecnológicos ha revelado su potencial capacidad para proporcionar una liberación focalizada de fármacos en el lugar de la lesión, lo que puede mejorar la eficacia y seguridad del tratamiento

Hasta el momento, existen diferentes tratamientos de tipo farmacológico no invasivos, para las etapas agudas de la enfermedad, siendo los bloqueantes de los canales de calcio los que prometen una mayor eficiencia terapéutica. De ahí la importancia de fusionarlos con nanotecnología para generar la sinergia en su acción terapéutica disminuyendo la reincidencia de síntomas y efectos adversos y aumentando el grado de cumplimiento terapéutico de modo que sea factible su comercialización a un coste asequible. Sin embargo, es importante tener en cuenta que la aplicación de la nanotecnología en el tratamiento de fisuras anales plantea desafíos únicos, por lo cual se requiere realizar los estudios correspondientes, que permitan demostrar su seguridad y eficacia frente a los medicamentos tópicos convencionales

Bibliografía

1. Ebinger SM, Hardt J, Warschkow R et al. Operative and medical treatment of chronic anal fissures-a review and network meta-analysis of randomized controlled trials. *J Gastroenterol*. 2017; 52(6):663–676. doi: 10.1007/s00535-017-1335-0
2. Arroyo A, Montes E, Calderón T, Blesa I, Elía M, Salgado G, et al. Treatment algorithm for anal fissure. Consensus document of the Spanish Association of Coloproctology and the Coloproctology Division of the Spanish Association of Surgeons. *Cirugía Española*. 2018 96(5):260–7. doi: 10.1016/j.ciresp.2018.02.007

3. Martinena Padiál E, Pozuelos Estrada J, Fernández Díaz J y Marín Lencero L. Las fisuras anales. *Med Integral* [internet]. 2001; 37(4):170-191. [citado 26 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.el-sevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-las-fisuras-anales-10021659>
4. Opazo J. Estudio de la fisiología del esfínter anal interno porcino y de la rata, y de la fisiopatología de las alteraciones de la motilidad del esfínter anal interno en pacientes con fisura anal. 2012 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/101090>
5. Latif JA, Sánchez Zuazo I y Rodríguez Martín JA. Fisura anal, opciones terapéuticas actuales. *Rev Argent Coloproctol* [Internet]. 2008;1-12. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-574118>
6. Godeberge P. Fisuras anales. *EMC - Tratado Med* [internet]. 2022; 26(3):1-6. doi: 10.1016/S1636-5410(22)46830-9
7. Fernández MC. Prevalencia de cirugía coloproctológica en el Hospital Salvador B. Gautier, República Dominicana, del 2000-2010. [Internet]. Universidad Nacional Pedro Henríquez Ureña; 2013 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://repositorio.unphu.edu.do/handle/123456789/4939>
8. Schlichtemeier S y Engel A. Anal fissure. *Aust Prescr*. 2016;39(1):14-17. doi: 10.18773/austprescr.2016.007.
9. Ramos MZV, Ruiz GMB, Naspud GAU, Nicolalde LCP y Cruz EYÁ. Urgencias proctológicas, su abordaje en áreas de emergencia. *Tesla Rev Científica* [Internet]. 2023; 3(2):e235-e235 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/235>
10. Hornez E, Desfemmes FR, Werkoff G et al. Principios del tratamiento quirúrgico de los traumatismos anorrectales y de los órganos genitales. *EMC - Téc Quirúrgicas - Apar Dig*. 2016; 32(4):1-15. doi: 10.1016/S1282-9129(16)80544-9.
11. Van Outryve M. Physiopathology of the anal fissure. *Acta Chir Belg*. 2006; 106(5):517-518. doi: 10.1080/00015458.2006.11679942
12. Furusho JKY, Adame EC, Elizondo GV y Troche JMR. Neurogastroenterología y motilidad gastrointestinal CMG 3. Editorial Alfil; 2023. 334 p.
13. Basany EE. Manejo de la fisura anal [Internet]. *Butlletí d'informació terapèutica*. 2014; 25(6). [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: https://scientiasalut.gencat.cat/bitstream/handle/11351/958/BIT_2014_25_06_cas.pdf?sequence=9&isAllowed=y
14. Ortiz Agustín JJ. Concordancia entre el diagnóstico de envío y definitivo en la consulta externa de cirugía de colon y recto de CMN Puebla entre el periodo 2016-2018. 2019 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://hdl.handle.net/20.500.12371/14515>
15. Jiménez-Ruz A. Repercusión del proceso del parto en la salud sexual de la mujer. Impact of the birth process on the sexual health of women [Internet]. 2021 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <http://helvia.uco.es/xmlui/handle/10396/21429>
16. Brown AC, Sumfest JM y Rozwadowski JV. Histopathology of the internal anal sphincter in chronic anal fissure. *Dis Colon Rectum*. 1989; 32(8):680-683. doi:10.1007/BF02555773
17. Pizzorno JE, Murray MT y Joiner-Bey H. 68 - Proctologic conditions. *The Clinician's Handbook of Natural Medicine*, 3ª ed. [Internet]. Edinburgh: Churchill Livingstone; 2016.pp.843-853. doi:10.1016/B978-0-7020-5514-0.00077-4
18. Kent I, Gilshtein H, Wexner SD, Kent I, Gilshtein H y Wexner SD. Fisura anal: anatomía, patogenia y tratamiento. *Rev Argent Cir* [Internet]. 2020; 112(4):388-397. doi: 10.25132/raac.v112.n4.anwex.
19. Rovelo JMC. Cirugía gastrointestinal. Guía práctica. Editorial Alfil; 2023. 378 p.
20. Mapel DW, Schum M y von Worley A. The epidemiology and treatment of anal fissures in a population-based cohort. *BMC Gastroenterol*. 2014; 14(1). doi: 10.1186/1471-230X-14-129

- 21.** Rintala RJ y Pakarinen MP. Other Disorders of the Anus and Rectum, Anorectal Function. *Pediatr Surg.* 2012; 2:1311–1320. doi: 10.1016/B978-0-323-07255-7.00104-5.
- 22.** Hequera JA, Obregón G, Banchemo L y Arece S. Adenocarcinoma mucinoso primario de glándulas anales. *Rev Mex Coloproctol* [Internet]. 2007; 13(2):66-71. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=12883>
- 23.** Carro García V. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con fisura anal crónica y esfinterotomía lateral interna. 2008 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/15901>
- 24.** Piedra J, Samaniego Vallejos F, Valenzuela W, Medina W y Macías ZJ. Prevalencia y tratamiento de fisura anal en el Hospital Provincial de Cotopaxi. 1997; s/f. 16(16). Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/lil-297188>
- 25.** Vera Quiñonez FA y Zambrano Mendoza CA. Patologías anorrectales más frecuentes en pacientes VIH/sida [Internet]. 2022 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/68245>
- 26.** Alonso-Coello P, Marzo-Castillejo M, Mascort JJ et al. Clinical practice guidelines on the management of hemorrhoids and anal fissure (updated 2007). *Gastroent Hepat.* 2008; 31(10):668–681. doi: 10.1016/S0210-5705(08)75815-1
- 27.** Carro García V. Evaluación de la calidad de vida en los pacientes con fisura anal crónica y esfinterotomía lateral interna. 2008 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10550/15901>
- 28.** Oumar T, Diarra AS, Tembiné K et al. Epidemiological and clinical profile of primary anal fissures in the hospital of Sikasso. *PAMJ-Clin Med.* 2022; 10(6). doi: 10.11604/pamj-cm.2022.10.6.35453
- 29.** Tovar Martínez E. Eficacia de la electroacupuntura en pacientes geriátricos con estreñimiento [Internet]. 2019 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://eprints.uanl.mx/18691/>
- 30.** Llorca Cardeñosa S. Estudi dels mecanismes fisiopatològics de la incontinència fecal. 2012 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://ddd.uab.cat/record/102004>
- 31.** Salati SA. Anal Fissure - an extensive update. *Pol Przegl Chir.* 2021; 93(4):46-56. doi: 10.5604/01.3001.0014.7879
- 32.** Wong UR. Fisura anal: Alternativas de tratamiento farmacológico. *Rev Hosp Juárez México* [Internet]. 2008; 75(2):122-125 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumenl.cgi?IDARTICULO=42184>
- 33.** Aguirre D, Archila PE, Carrera J et al. Consenso Colombiano de Enfermedad Inflamatoria Intestinal. *Rev Colomb Gastroenterol* [Internet]. 2012; 27:s1-44 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0120-99572012000500001&lng=en&nrm=iso&tlng=es
- 34.** Narváez CEQ, Erazo AMG, Torres KER et al. Abordaje Integral de la Enfermedad Inflamatoria Intestinal: Cirugía y Medicina Interna en Sintonía. *Tesla Rev Científica* [Internet]. 2023; 3(2):e274-e274. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://tesla.puertomaderoeditorial.com.ar/index.php/tesla/article/view/274>
- 35.** Gogoi P, Kaur G y Singh NK. Nanotechnology for colorectal cancer detection and treatment. *World J Gastroenterol.* 2022; 28(46):6497. doi: 10.3748/WJG.V28.I46.6497
- 36.** Huang Y, Guo X, Wu Y et al. Nanotechnology's frontier in combatting infectious and inflammatory diseases: prevention and treatment. *Signal Transduct Target Ther.* 2024; 9(1):34. doi: 10.1038/s41392-024-01745-z
- 37.** Jordi C, Laia F y Climent F. Investigación cualitativa longitudinal. CIS- Centro de Investigaciones Sociológicas. 2014. 154 p.

- 38.** Izcara Palacios SP. Manual de investigación cualitativa [Internet]. 2014 [citado 25 de mayo de 2023]. Disponible en: <https://repositorio.minedu.gob.pe/handle/20.500.12799/4613>
- 39.** Pérez Peña J. Eficiencia en el uso de los medicamentos. *Rev Cuba Farm* [Internet]. 2003 [citado 27 de febrero de 2024];37(1):0-0. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0034-75152003000100004&lng=es&nrm=iso&tlng=es
- 40.** Bobkiewicz A, Francuzik W, Krokowicz L et al. Botulinum Toxin Injection for Treatment of Chronic Anal Fissure: Is There Any Dose-Dependent Efficiency? A Meta-Analysis. *World J Surg*. 2016; 40(12):3064-3072. doi: 10.1007/s00268-016-3693-9.
- 41.** Munilla GM. Factores alimentarios y farmacológicos que influyen en la prevalencia de constipación en adultos mayores que concurren al Hogar Geriátrico Municipal Nuestra Señora del Huerto durante los meses de Octubre a Diciembre del año 2018 [Internet]. Tesis Doctoral. Universidad de Concepción del Uruguay. 2019 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <http://repositorio.uca.edu.ar/xmlui/handle/522/127>
- 42.** hoja-para-el-paciente-de-jama-140319.pdf [Internet]. [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://sites.jamanetwork.com/spanish-patient-pages/2014/hoja-para-el-paciente-de-jama-140319.pdf>
- 43.** Salati S. Anal Fissure – an extensive update. *Pol J Surg*. 2021; 93(4):46-56. doi: 10.5604/01.3001.0014.7879.
- 44.** Salem AE, Mohamed EA, Elghadban HM y Abdelghani GM. Potential combination topical therapy of anal fissure: Development, evaluation, and clinical study. *Drug Deliv*. 2018; 25(1):1672–1682. doi: 10.1080/10717544.2018.1507059
- 45.** Katsinelos P, Kountouras J, Paroutoglou G et al. Aggressive treatment of acute anal fissure with 0.5 % nifedipine ointment prevents its evolution to chronicity. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2006; 12(38):6203-6206 doi: 10.3748/wjg.v12.i38.6203.
- 46.** Ghlichloo I y Gerriets V. Nonsteroidal Anti-Inflammatory Drugs (NSAIDs). En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK547742/>
- 47.** Newman M y Collie M. Anal fissure: Diagnosis, management, and referral in primary care. *Br J Gen Pract*. 2019; 69(685):409–410. doi:10.3399/bjgp19X704957
- 48.** Coloma M, Duffy LL, White PF, Kendall Tongier W y Huber PJ. Dexamethasone Facilitates Discharge After Outpatient Anorectal Surgery. *Anesth Analg*. 2001; 92(1). doi: 10.1097/00000539-200101000-00017.
- 49.** Gabros S, Nessel TA y Zito PM. Topical Corticosteroids. En: *StatPearls* [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2024 [citado 11 de marzo de 2024]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK532940/>
- 50.** Karapolat B. Could local antibiotics be included in the treatment of acute anal fissure? *Turk J Surg*. 2018; 34(4):286–289. doi: 10.5152/turkjsurg.2018.3988
- 51.** Mert T. The importance of topical metronidazole in the treatment of acute anal fissure: a double-blind study controlled for prospective randomization. *Ann Coloproctol*. 2023; 39(2):31–138. doi: 10.3393/AC.2021.00675.0096
- 52.** Bandyopadhyay D. Topical Antibacterials in Dermatology. *Indian J Dermatol*. 2021; 66(2):117-25. doi: 10.4103/ijd.IJD_99_18.
- 53.** Shrestha SK, Thapa PB, Maharjan DK y Tamang TY. Effectiveness of 0.2 % Glyceryl Trinitrate and 0.5 % Nifedipine in the Treatment of Chronic Anal Fissure. *J Nepal Med Assoc*. 2017; 56(205):149-152. doi: 10.31729/jnma.2990

- 54.** Tranqui P, Trottier DC, Victor C y Freeman JB. Nonsurgical treatment of chronic anal fissure: nitroglycerin and dilatation versus nifedipine and botulinum toxin. *Can J Surg.* 2006; 49(1):41-45. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3207506/>
- 55.** Ågren MS, Phothong N, Burian EA, Mogensen M, Haedersdal M y Jorgensen LN. Topical Zinc Oxide Assessed in Two Human Wound-healing Models. *Acta Derm Venereol [Internet].* 2021; 66(2):117-125. doi: 10.2340/00015555-3829.
- 56.** Higuero T. Update on the management of anal fissure. *J Visc Surg.* 2015; 152(2):S37-S43. doi: 10.1016/j.jviscsurg.2014.07.007
- 57.** Paul AK, Smith CM, Rahmatullah M et al. Opioid Analgesia and Opioid-Induced Adverse Effects: A Review. *Pharmaceuticals.* 2021; 14(11):1091. doi: 10.3390/ph14111091.
- 58.** Shaw JR, Castellucci LA, Siegal D y Carrier M. DOAC-associated bleeding, hemostatic strategies, and thrombin generation assays - a review of the literature. *J Thromb Haemost.* 2023; 21(3):433-52. doi: 10.1016/j.jth.2022.11.029
- 59.** Witmanowski H y Błochowiak K. The whole truth about botulinum toxin – a review. *Adv Dermatol Allergol Dermatol Alergol.* 2020; 37(6):853-861. doi: 10.5114/ada.2019.82795.
- 60.** Soltany S, Hemmati HR, Toussy JA, Salehi D y Toosi PA. Therapeutic properties of botulinum toxin on chronic anal fissure treatment and the patient factors role. *J Fam Med Prim Care.* 2020; 9(3):1562-1566. doi: 10.4103/jfmpc.jfmpc_944_19.
- 61.** Radwan MM, Ramdan K, Abu-Azab I y Abu-Zidan FM. Botulinum toxin treatment for anal fissure. *Afr Health Sci.* 2007; 7(1):14-17. doi: 10.5555/afhs.2007.7.1.14.
- 62.** Altomare DF, Binda GA, Canuti S, Landolfi V, Trompetto M y Villani RD. The management of patients with primary chronic anal fissure: A position paper. *Tech Coloproctol.* 2011; 15(2):135-141. doi: 10.1007/s10151-011-0683-7
- 63.** Guglielmo MD y Sardiñas CE. Comparación de la inyección de toxina botulínica o la aplicación tópica de mononitrato de isosorbide como tratamiento de primera línea de la fisura anal crónica. *Vitae [Internet].* 2015 (64):1-12 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: http://saber.ucv.ve/ojs/index.php/rev_vit/article/view/24856
- 64.** Barbeiro S, Atalaia-Martins C, Marcos, P et al. Long-term outcomes of Botulinum toxin in the treatment of chronic anal fissure: 5 years of follow-up. *United Eur Gastroenterol J.* 2017; 5(2):293-297. doi: 10.1177/2050640616656708
- 65.** Haleem A, Javaid M, Singh RP, Rab S y Suman R. Applications of nanotechnology in medical field: a brief review. *Glob Health J.* 2023; 7(2):70-77. doi: 10.1016/j.glohj.2023.02.008
- 66.** Afzal O, Altamimi ASA, Nadeem MS et al. Nanoparticles in Drug Delivery: From History to Therapeutic Applications. *Nanomaterials [Internet].* 2022; 12(24):4494. doi: 10.3390/nano12244494
- 67.** Bharathala S, Sharma P. Biomedical Applications of Nanoparticles. *Nanotechnology in Modern Animal Biotechnology: Concepts and Applications.* 2019 ;113-32. doi: 10.1016/B978-0-12-818823-1.00008-9
- 68.** Romero G y Sarahí V. Polímeros de impresión molecular para la liberación de antibióticos. 2022 [citado 27 de febrero de 2024]; Disponible en: <https://repositorioinstitucional.uaslp.mx/xmlui/handle/i/7937>
- 69.** Ortega Oller I. Bio-nanotecnología aplicada a la regeneración ósea mediante el transporte de biomoléculas usando nanopartículas poliméricas: estudio in vitro [Internet]. 2021 [citado 27 de febrero de 2024]. Disponible en: <https://digibug.ugr.es/handle/10481/68568>
- 70.** Savaliya R, Shah D, Singh R, Kumar A, Shanker R, Dhawan A y Singh S. Nanotechnology in Disease Diagnostic Techniques. *Curr Drug Metab [Internet].* 2015; 16(8):645-661. doi: 10.2174/1389200216666150625121546

- 71.** Guerra-Morillo MO, Rabasco-Álvarez AM y González-Rodríguez ML. Fibrosis quística: tratamiento actual y avances con la nanotecnología. *Ars Pharm* [Internet]. 2020; 61(2):81-96. doi: 10.30827/ars.v61i2.11358.
- 72.** Elnaggar YSR, El-Refai WM, El-Massik MA y Abdallah OY. Lecithin-based nanostructured gels for skin delivery: an update on state of art and recent applications. *J Control Release*. 2014;180:10-24. doi: 10.1016/j.jconrel.2014.02.004
- 73.** Sim S y Wong NK. Nanotechnology and its use in imaging and drug delivery. *Biomed Rep* [Internet]. 2021; 14(5):42. doi: 10.3892/br.2021.1418
- 74.** Nikolaev B, Yakovleva L, Fedorov V, Li H, Gao H y Shevtsov M. Nano- and Microemulsions in Biomedicine: From Theory to Practice. *Pharmaceutics*. 2023;15:1989. doi: 10.3390/pharmaceutics15071989.
- 75.** Souto EB, Cano A, Martins-Gomes C, Coutinho TE, Zielińska A y Silva AM. Microemulsions and Nanoemulsions in Skin Drug Delivery. *Bioeng*. 2022; 9(4):158. doi: 10.3390/bioengineering9040158.
- 76.** Elmowafy M, Samy A, Abdelaziz AE, Shalaby K, Salama A, Raslan MA, et al. Polymeric nanoparticles based topical gel of poorly soluble drug: Formulation, ex-vivo and in vivo evaluation. *J Basic Appl Sci*. 2017;6(2):184–91. doi: 10.1016/j.bjbas.2017.03.004
- 77.** Cristiano MC, Froiio F, Mancuso A et al. In vitro and in vivo trans-epidermal water loss evaluation following topical drug delivery systems application for pharmaceutical analysis. *J Pharm Biomed*. 2020;186:113295. doi: 10.1016/j.jpba.2020.113295
- 78.** González-Rodríguez ML y Rabasco AM. Charged liposomes as carriers to enhance the permeation through the skin. *Expert Opin Drug Deliv*. 2011; 8(7): 857-871. doi: 10.1517/17425247.2011.574610
- 79.** Mancuso A, Cristiano MC, Fresta M, Paolino D. The challenge of nanovesicles for selective topical delivery for acne treatment: Enhancing absorption whilst avoiding toxicity. *Int J Nanomedicine*. 2020; 15:9197–210. doi: 10.2147/IJN.S237508
- 80.** Gupta S, Bansal R, Gupta S, Jindal N y Jindal A. Nanocarriers and nanoparticles for skin care and dermatological treatments. *Indian Dermatol J*. 2013; 4(4):267-272. doi: 10.4103/2229-5178.120635.
- 81.** CicatridinaSupposte (ES) F.I.ai. (n.d.). Disponible en: <https://www.laboratoriosrubio.com/producto/cicatridina/>
- 82.** Ficha técnica de RECTOGESIC 4 mg/g POMADA RECTAL. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/68286/P_68286.html
- 83.** Ficha técnica de TITANOREIN LIDOCAINA CREMA RECTAL. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/62408/FT_62408.html
- 84.** Ficha técnica de BOTOX 50 UNIDADES ALLERGAN, POLVO PARA SOLUCIÓN INYECTABLE. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/70602/P_70602.html
- 85.** Ficha técnica de LAMBDA LINA 40 mg/g CREMA. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/69789/P_69789.html
- 86.** Ficha técnica de PROCTOSTEROID 10 MG ESPUMA RECTAL. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. [fecha de consulta: 8 de abril de 2024]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/dochtml/p/55845/P_55845.html
- 87.** Acofarma, Ficha técnica nifedipino. Disponible en: <https://formulasmagistrales.acofarma.com/idb/descarga/3/fc07e5d6b6acca6a.pdf>
- 88.** Tankova L, Yoncheva K, Muhtarov M, Kadyan H y Draganov V. Topical mononitrate treatment in patients with anal fissure. *Aliment Pharmacol Ther*. 2002; 16(1):101–103. doi: 10.1046/j.1365-2036.2002.01145.x

- 89.** Moghimipour E, Salimi A, Karami M, Isazadeh S. Preparation and characterization of dexamethasone microemulsion based on pseudoternary phase diagram. *Jundishapur J Nat Pharm Prod.* 2013 ;8(3):105-12. doi: 10.17795/jjnpp-9373. .
- 90.** Ivanova NA, Trapani A, Franco C di et al. In vitro and ex vivo studies on diltiazem hydrochloride-loaded microsponges in rectal gels for chronic anal fissures treatment. *Int J Pharm.* 2019; 557:53–65. doi: 10.1016/j.ijpharm.2018.12.039
- 91.** Jain S, Chaudhari BH y Swarnakar NK. Preparation and characterization of niosomal gel for iontophoresis mediated transdermal delivery of isosorbide dinitrate. *Drug Deliv Transl Res.* 2011; 1(4):309–321. doi: 10.1007/s13346-011-0035-1
- 92.** Assuncao, d. P., Farago, p. V., Grassioli, s., Justus, b., Budel, j. M., Goncalves, m. M., & Paula, j. P. Development, characterization and assessment of botulinum toxin type A incorporated in nanocarriers. *Afr J Pharm Pharmacol.* 2016; 10(43):926–935. doi: 10.5897/ajpp2016.4636
- 93.** Lueangarun S, Sermsilp C y Tempark T. Topical Botulinum Toxin Type A Liposomal Cream for Primary Axillary Hyperhidrosis: A Double-Blind, Randomized, Split-Site, Vehicle-Controlled Study. *Dermatol Surg.* 2018; 44(8):1094–1101. doi: 10.1097/DSS.0000000000001532
- 94.** Villalobos-Castillejos F, Granillo-Guerrero VG, Leyva-Daniel DE, Alamilla-Beltrán L, Gutiérrez-López GF, Monroy-Villagrana A, et al. Fabrication of Nanoemulsions by Microfluidization. *Nanoemulsions: Formulation, Applications, and Characterization.* 2018; 207–32. doi: 10.1016/B978-0-12-811838-2.00008-4
- 95.** Moideen Muthu Mohamed J, Khan BA, Rajendran V, El-Sherbiny M, Othman G, Bashir Ahmed Hussamuldin A y Hamed Al-Serwi R. Polymeric ethosomal gel loaded with nimodipine: Optimisation, pharmacokinetic and histopathological analysis. *Saudi Pharm J.* 2022; 30(11):1603–1611. doi: 10.1016/j.jsps.2022.09.003
- 96.** Yang H, Kang G, Jang M et al. Development of Lidocaine-Loaded Dissolving Microneedle for Rapid and Efficient Local Anesthesia. *Pharmaceutics [Internet].* 2020;12(11):1067 doi: 10.3390/pharmaceutics12111067.