



**UNIVERSIDAD DE GRANADA. FACULTAD DE FARMACIA
ÁREA DE HISTÓRIA DE LA FARMACIA, LEGISLACIÓN Y GESTIÓN
FARMACÉUTICA**

**ESTUDIO DE UTILIZACIÓN DE MEDICAMENTOS EN
PACIENTES CON FIBROSIS QUÍSTICA EN ANDALUCÍA.
ANÁLISIS COMPARATIVO Y FARMACOECONÓMICO**

**Maria del Mar Montes Casas
Granada, 2008**

Editor: Editorial de la Universidad de Granada
Autor: María del Mar Montes Casas
D.L.: GR. 2108-2009
ISBN: 978-84-692-2724-4

Universidad de Granada

Facultad de Farmacia

Área de Historia de la Farmacia, Legislación y Gestión Farmacéutica

Estudio de utilización de medicamentos en pacientes con fibrosis quística en Andalucía. Análisis comparativo y farmacoeconómico

Programa de doctorado: Farmacia Asistencial

Doctorando: Maria del Mar Montes Casas

Directores: Dra. Elvira Bel Prieto, Dr. Miguel Ángel Calleja Hernández, Dra. Maria Dolores Cabezas López

Granada, 2008

Agradezco su colaboración a los Servicios de Farmacia de los hospitales andaluces participantes, sin ellos este trabajo no hubiese sido posible.

Agradezco asimismo los esfuerzos de mis directores de tesis para la coordinación de este trabajo pese a trabajar para instituciones distintas e incluso en puntos geográficos distantes.

ÍNDICE

I INTRODUCCIÓN	1
1.1 Marco general de las enfermedades raras	3
1.1.1 Definición	3
1.1.2 Diagnóstico	4
1.1.3 Tratamiento	5
1.2 Medicamentos Huérfanos	5
1.2.1 Legislación Europea	7
1.2.2 Incentivos en la investigación sobre medicamentos huérfanos	8
1.2.3 Solicitud de designación de medicamento huérfano	12
1.2.4 Comercialización de medicamentos huérfanos	14
1.2.5 Legislación internacional	15
1.2.5.1 Bases legales	18
1.2.5.2 Incentivos	19
1.2.5.3 Costes del fármaco	20
1.2.5.4 Retirada de la designación de MH	20
1.2.5.5 Legislación específica	20
1.3 Descripción de la enfermedad	31
1.3.1 Historia	33
1.3.2 Genotipo y fenotipo	34
1.3.3 Nociones fisiopatológicas	34
1.3.3.1 Infección pulmonar e inflamación	35
1.3.3.2 Insuficiencia pancreática y diabetes	37
1.3.3.3 Desordenes hepato-biliares	38
1.3.3.4 Fertilidad	38
1.3.4 Sintomatología y signos	38
1.3.4.1 Aparato respiratorio	38
1.3.4.2 Aparato digestivo	39
1.3.4.3 Páncreas endocrino	40
1.3.4.4 Glándulas sudoríparas	41
1.3.4.5 Retraso del crecimiento	41

1.3.4.6	<i>Enfermedad ósea</i>	41
1.3.4.7	<i>Sinus nasales</i>	41
1.3.4.8	<i>Síndrome ascítico edematoso</i>	41
1.3.5	Diagnóstico	42
1.3.5.1	<i>Prueba del sudor</i>	42
1.3.5.2	<i>Potencial de membrana</i>	43
1.3.5.3	<i>Diagnóstico molecular</i>	43
1.3.5.4	<i>Pruebas de malabsorción</i>	44
1.3.5.5	<i>Microbiología del tracto respiratorio</i>	44
1.3.5.6	<i>Análisis de semen: espermograma</i>	44
II OBJETIVOS		47
III MATERIAL Y MÉTODOS		51
3.1	Objetivo primero	53
3.2	Objetivo segundo y tercero	53
IV RESULTADOS		61
4.1	Estudio descriptivo del tratamiento de la fibrosis quística	63
4.1.1	De la causa	64
4.1.2	Sintomático	64
4.1.2.1	<i>Enfermedad respiratoria</i>	64
a.-	Antibioterapia	65
b.-	Dornasa alfa	72
c.-	Antiinflamatorios	75
d.-	Broncodilatadores	77
4.1.2.2	<i>Problemas nutricionales</i>	81
a.-	Enzimas pancreáticos	81
b.-	Vitaminas	83
c.-	Minerales y elementos traza	84
d.-	Ácidos grasos esenciales	85
e.-	Otros	86

4.1.2.3	<i>Diabetes</i>	88
4.2	Estudio multicéntrico retrospectivo y descriptivo	89
4.2.1	Consumo	90
4.2.1.1	<i>Consumo de fármacos en el año 2005</i>	90
4.2.1.2	<i>Consumo de fármacos en el año 2004</i>	101
4.2.1.3	<i>Consumo de fármacos en el año 2003</i>	111
4.2.1.4	<i>Consumo de fármacos en el año 2002</i>	120
4.2.1.5	<i>Análisis del consumo de fármacos en los años 2002-2005</i>	129
4.2.1.5.1	<i>Evolución de la utilización de MH durante el periodo de estudio</i>	129
4.2.1.5.2	<i>Evolución de la utilización de medicamentos durante el periodo de estudio</i>	130
4.2.2	Análisis del coste del tratamiento	132
4.2.2.1	<i>Análisis del coste del tratamiento en el año 2005</i>	133
4.2.2.2	<i>Análisis del coste del tratamiento en el año 2004</i>	144
4.2.2.3	<i>Análisis del coste del tratamiento en el año 2003</i>	151
4.2.2.4	<i>Análisis del coste del tratamiento en el año 2002</i>	159
4.2.2.5	<i>Análisis del coste: comparación entre años</i>	168
4.2.2.5.1	<i>Coste por hospitales</i>	168
4.2.2.5.2	<i>Evolución del coste por edad</i>	170
4.2.2.5.3	<i>Evolución del coste por grupo de hospital</i>	171
V	DISCUSIÓN	173
5.1	Estudio descriptivo multicéntrico	175
5.1.1	Consumo	175
5.1.1.1	<i>Grupo de enzimas pancreáticos y grupo de vitaminas y suplementos minerales</i>	176
5.1.1.2	<i>Grupo de antibióticos</i>	177
5.1.1.3	<i>Grupo de medicamentos huérfanos</i>	177
5.1.1.4	<i>Grupo de inmunosupresores y grupo de antivirales y antifúngicos</i>	179
5.1.1.5	<i>Grupo de mucolíticos</i>	180

5.1.1.6	<i>Grupo de vacunas</i>	181
5.1.1.7	<i>Grupo de antiácidos y protectores gástricos</i>	181
5.1.2	Costes	183
5.1.2.1	<i>Coste por hospital</i>	185
5.1.2.2	<i>Coste por sexo</i>	185
5.1.2.3	<i>Coste por edad</i>	186
5.1.2.4	<i>Coste por grupo de hospital</i>	186
VI CONCLUSIONES		187
VII ANEXOS		191
Anexo I encuestas a los hospitales		193
Anexo II: abreviaturas usadas en el texto		195
Anexo III: bibliografía		196

I.- INTRODUCCIÓN

1.1- MARCO GENERAL DE LAS ENFERMEDADES RARAS

1.1.1- Definición

Criterios epidemiológicos:

Son aquellas enfermedades que afectan a un número pequeño de personas en comparación con la población general. La OMS (Organización Mundial de la Salud) establece una prevalencia de 650 a 1000 personas por millón de habitantes, sin embargo la legislación de cada país establece este límite de forma variable: en EEUU se establece en 7.5 casos por 10.000 habitantes¹, en Europa, se considera una enfermedad como rara cuando afecta a menos de cinco de cada 10.000 personas, en Japón cuando afecta a cuatro de cada 10.000 y en Australia cuando afecta a 1.1 de cada 10.000 habitantes.^{2,3,4,5}

Una misma enfermedad será denominada enfermedad rara o no dependiendo de su prevalencia y distribución, así tenemos el caso de enfermedades consideradas como raras en unas zonas determinadas del planeta que en otra son frecuentes. Por ejemplo, la talasemia es una enfermedad rara en el norte de Europa, y más frecuente en la región del Mediterráneo. Es importante señalar que una enfermedad que hoy en día es considerada como rara, mañana puede dejar de serlo porque aumente su prevalencia o viceversa. Además del criterio epidemiológico, la enfermedad debe poner en peligro la vida o conllevar una incapacidad crónica o grave.²

Criterios económicos

Hacen referencia a la falta de rentabilidad de los medicamentos destinados a tratar enfermedades raras. Según estos criterios, una enfermedad rara sería aquella para la cual no existe un tratamiento efectivo en el mercado, ya que la industria farmacéutica se muestra reacia a desarrollar proyectos de investigación sobre estos medicamentos por la dificultad de rentabilizar esta inversión, a pesar de que la gravedad de estas patologías constituya un alto coste desde el punto de vista sanitario y social.³

¹ The Orphan Drug Act of 1983. EEUU. www.fda.gov/orphan/oda.htm

² Sanjurjo, M. Uso de medicamentos huérfanos en el hospital. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. 2004; vol 3: 146-158

³ Gallego Lago, V. Perspectivas y oportunidades de atención: medicamentos huérfanos. Ediciones Mayo. 2003

⁴ www.Orphan-europe.com/orphan_druglegislations.html (acceso 1 febrero 2007)

⁵ Bonet F, Bel E, Posada M: Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos en España: el Grupo de Investigación Terapéutica de Enfermedades Raras (GITER) de la Red epidemiológica para Investigación de Enfermedades Raras (REpIER). Cienc tecnol pharm 2005;15(1):33-42

Según la OMS existen unas 5000 enfermedades raras conocidas⁶; el 80% son de origen genético y el 50% son de carácter neurológico. Aproximadamente el 50% se manifiestan en la población infantil.

No se conoce el número total de afectados por este tipo de enfermedades, pero se calcula que en EEUU las padecen entre 10 y 20 millones de personas, mientras que en la Unión Europea (UE) afectan al 8-10% de la población, unas 30 millones de personas.^{3,6} En un área geográfica concreta o en una población dada no existen sistemas de notificación de casos, ni nacionales ni internacionales, por ello las estimaciones son imprecisas. A ello se añaden la falta de estudios epidemiológicos y la falta de métodos específicos para controlar a los afectados. Una de las conclusiones del “I Congreso Internacional de Enfermedades Raras y Medicamentos Huérfanos” celebrado en Sevilla en el año 2000, destaca la necesidad de crear registros de enfermos, a fin de permitir la investigación clínica y epidemiológica con las garantías legales y éticas necesarias.³

1.1.2.- Diagnóstico

Es el primer obstáculo a la hora de tratar una enfermedad rara debido a que existe escasez de pruebas diagnósticas y muchas de las enfermedades no se expresan clínicamente hasta estar muy avanzadas. Así pues, el diagnóstico de estas enfermedades sólo está al alcance de departamentos médicos especializados en estos procesos, generalmente en grandes hospitales. Como ejemplo de difícil diagnóstico basta saber que muchas enfermedades raras no están incluidas en la clasificación internacional de enfermedades (CIE-9).^{2,3,6}

Estudios realizados por la Comisión Nacional de los EEUU para las Enfermedades Raras pusieron de manifiesto que en un tercio de los afectados fueron necesarios entre 1 y 5 años para llegar a un diagnóstico correcto, y el 15% de ellos estuvo sin diagnosticar durante seis o más años.^{2,3} Por ello un grupo de expertos en el seno de la Comunidad Europea ha recomendado que se establezca una red para el diagnóstico de estas enfermedades y la introducción de screenings neonatales para facilitar el acceso a expertos de los pacientes.⁶

⁶ Schieppati A, Henter J, Daina E et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. The lancet 2008; 371: 2039-2041

Podemos esperar progresos en el diagnóstico y tratamiento de estas enfermedades, ya que cada vez se tienen más conocimientos de la historia natural de las mismas y se investiga más sobre ellas. En este sentido, los países van desarrollando una política más sólida para promover la investigación y desarrollo en estas enfermedades y su tratamiento, puesto que sus costes sanitarios y sociales consumen una importante cantidad de recursos públicos.²

1.1.3.- Tratamiento

Es previsible que la terapia génica sea una de las claves en el tratamiento futuro de las enfermedades raras, pero mientras que el 66% de la investigación en este aspecto se dirige hacia el cáncer, tan sólo un 22% se encamina en la actualidad hacia el control de estas enfermedades. A pesar de ello la investigación prosigue, en EEUU por ejemplo en los últimos 15 años se han registrado 1000 medicamentos huérfanos, de los que 200 se han comercializado.^{2,3} En Europa en los últimos 7 años han sido designados por la EMEA (Agencia Europea de Medicamentos) 284 medicamentos huérfanos y se han autorizado 21 para la comercialización.⁷

1.2.- MEDICAMENTOS HUÉRFANOS

Medicamentos destinados principalmente al tratamiento, prevención o diagnóstico de aquellas enfermedades catalogadas como raras o poco frecuentes según las características definidas en el apartado anterior.³ La Ley de Garantías y uso racional del medicamento y productos sanitarios 29/2006⁸ los denomina “medicamentos huérfanos” remitiéndose al Reglamento (CE) nº 141/2000 para definirlos, distinguiéndolos de los “medicamentos sin interés comercial” (aquellos, que siendo necesarios para determinados tratamientos de cuadros o patologías, existe ausencia o insuficiencia de suministro en el mercado nacional).² Es importante hacer constar que la Ley del Medicamento de 1990 ha sido derogada por la Ley de Garantías de 2006 aunque ambas leyes son muy similares entre sí en el tratamiento de los medicamentos huérfanos (de ahora en adelante MH) y enfermedades raras (de ahora en adelante ER), excepto en algunos puntos en que en la Ley del Medicamento de 1990 no queda clara la distinción entre MH y de “escaso interés comercial”.

7 Bel E. Los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. Criterios para definirlos. Viure en Salut 2005;11;(68):8-9

8 Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE 178, 27 julio 2006)

La Unión Europea, en el Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo de 16 de diciembre de 1999 (DOCE L 18 de 22 de enero del 2000), sobre medicamento huérfanos, define las características para que un medicamento sea declarado como huérfano⁹:

a.- Aquel que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad crónica y que no afecte a más de cinco personas por cada 10.000 en la Comunidad en el momento de presentar la solicitud; o

Aquel que se destine a establecer un diagnóstico, prevenir o tratar una enfermedad que ponga en peligro la vida o conlleve una incapacidad grave, o de una afección grave y crónica que resulte improbable que, sin incentivos, la comercialización de dicho fármaco genere suficientes beneficios para justificar la inversión necesaria; y

b.- Que no existe ningún método satisfactorio autorizado de diagnóstico, prevención o tratamiento de dicha afección, o que, de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padecen dicha afección.

En EEUU el término “medicamento huérfano” se entiende de una forma más amplia, al incluir también productos biológicos, vacunas, preparados dietéticos y otros productos sanitarios, lo que permite que puedan recibir financiación como si se tratasen de verdaderos MH. En Japón engloba a los medicamentos y a los productos sanitarios y en Europa sólo a medicamento.^{3,10}

Teniendo en cuenta que el proceso que va desde el descubrimiento de una nueva molécula a su comercialización dura unos 10 años de media, y que de 10 moléculas ensayadas, sólo una se comercializa, desarrollar un medicamento dirigido a tratar una enfermedad poco frecuente no permite recuperar el capital invertido en la investigación.³

Ejemplos de medicamentos huérfanos usados para la Fibrosis Quística son Tobi® (tobramicina inhalada), Pulmozyme® (dornasa α), colistimetato sódico y Aerugen®

9 Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (Diario oficial nº L 018 de 22/01/2000 p.001-005).

10 Salinas C, Bel Prieto E: Medicamentos huérfanos: propuesta para el establecimiento de un valor de prioridad para su clasificación. Cienc tecnol pharm 2001;11(1):19-26

(vacuna antipseudomonas). A este último se le retiró la designación por la EMEA en 2007.

1.2.1.- Legislación Europea

La normativa base de la UE se recoge fundamentalmente en los siguientes documentos:

- Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos.⁹
- Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos “ medicamento similar” y “ superioridad clínica”.¹¹
- Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos.¹²

Asimismo en Abril de 2000 se crea, en el seno de la EMEA, el Comité de Medicamentos Huérfanos, responsable de la valoración científica que conduce a la designación de un medicamento como huérfano. Este Comité está formado por expertos nombrados de cada uno de los estados miembros, junto con tres representantes de asociaciones de pacientes y tres expertos, en ambos casos designados por la Comisión.²

Por el Reglamento (CE) 847/2000 se establecen los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos de “medicamento similar” y “medicamento clínicamente superior”.^{2, 11}

- “medicamento similar”: medicamento que contiene uno o varios principios activos similares a los de un medicamento huérfano actualmente autorizado, y que tiene la misma indicación terapéutica.

11 Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos “ medicamento similar” y “ superioridad clínica” (Diario oficial nº L 103 de 28/04/2000 p.005).

12 Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos. (Diario Oficial nº L 136/32 de 30/04/2004 p. 1–33).

- “medicamento clínicamente superior” es aquel que presenta una ventaja terapéutica o diagnóstica considerable y demostrada respecto a un medicamento huérfano autorizado, en una o varias de las formas siguientes:
 - Mayor eficacia que la de un medicamento huérfano ya autorizado (evaluada por el efecto sobre un parámetro clínicamente significativo en ensayos clínicos adecuados y debidamente controlados). En una comunicación de la Comisión relativa al reglamento (CE) nº 141/2000 se establece que el nuevo MH debe demostrar un beneficio considerable, superior al de cualquier medicamento autorizado existente, más que intentar demostrar que un medicamento autorizado existente no sea satisfactorio.
 - Mayor inocuidad para una proporción importante de la población diana. En algunas ocasiones se necesitaran ensayos clínicos comparativos directos.
 - Casos excepcionales en que no se observa ni mayor eficacia ni mayor inocuidad, pero se demuestra que el medicamento contribuye de otra forma importante al diagnóstico o a la atención del paciente.

1.2.2.- Incentivos en la investigación sobre medicamentos huérfanos^{2,3}

Existe una falta de conocimiento de la patogénesis y fisiopatología de las enfermedades raras, que se asocia a la falta de modelos en animales para la investigación y a la dificultad para reclutar sujetos enfermos para la realización de ensayos clínicos, además de la ya comentada incapacidad para la recuperación del capital invertido en dicha investigación.

Se ha de tener en cuenta que los diseños clásicos de ensayos clínicos no son aplicables a los MH debido a la dificultad para obtener el número necesario de pacientes, esto es muy importante sobretudo a nivel de seguridad del nuevo tratamiento. Por suerte algunos tratamientos son considerablemente mejores que los disponibles previamente, con lo que el número de participantes necesarios es menor, y en caso de no

ser así existen otras aproximaciones para ensayos con escaso número de pacientes (diseños Bayesianos, N de 1, secuenciales y adaptativos).¹³

Existe cierta tensión entre la necesidad de acelerar el acceso a los tratamientos y la necesidad del mejor asesoramiento científico posible. La EMEA ha publicado unas guías¹⁴ que especifican que no es necesario ningún diseño concreto de ensayo clínico para la autorización y que se estudiará caso a caso. Debido a todos estos problemas a la hora de realizar los ensayos clínicos y a la necesidad de estos fármacos la EMEA puede aprobar los medicamentos bajo circunstancias excepcionales (el fabricante se compromete a entregar a la Agencia a medida que pasa el tiempo) o condicionado (por un año renovable cuando los datos son insuficientes pero hay balance beneficio-riesgo favorable).¹³

En España la Ley de Garantías del 2006 prevé la posibilidad de adoptar medidas especiales en relación con la fabricación, régimen económico y fiscal y de distribución y dispensación de medicamentos huérfanos. En el 2000, en el seno de la UE, dentro del 4º programa marco para el desarrollo tecnológico y de investigación, quedó establecido el marco legal que permite incentivar a los promotores o a la industria.⁹

El Reglamento (CE) 141/2000 dispone que, una vez concedido por el Comité de medicamentos huérfanos de la UE la calificación de medicamento huérfano, el promotor de ese medicamento podrá disfrutar de unos incentivos y subvenciones, que se harán efectivos en el momento de presentar la solicitud de autorización previa a la comercialización de la especialidad.⁹ Se establecen las siguientes características:

a.- El procedimiento de autorización será centralizado obligatoriamente.¹²

b- Tanto el Reglamento (CE) 2309/93 (ya derogado) como el artículo 6 del Reglamento 141/2000 contemplan la posibilidad de que el promotor pueda solicitar de la EMEA la información relativa a los ensayos y pruebas que deben presentarse para demostrar la calidad, eficacia y seguridad.

¹³ Buckley B. Clinical trials of orphan medicines. The Lancet 2008; 371: 2051-2053

¹⁴ Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical trials in small population. London. EMEA, 2006.

c.- Exención total o parcial de tasas: La autorización y mantenimiento en el mercado de una especialidad farmacéutica conlleva el pago de unas tasas. La modificación del Reglamento (CE) 297/95 sobre regulación de tasas, realizada en 1998, concreta la posibilidad de reducción de tasas en las solicitudes para tratamientos destinados a enfermedades raras o poco frecuentes.

En España la Ley de Garantías dispone que están exentas de tasas las prestaciones relativas a la fabricación de “medicamentos sin interés comercial” (artículo 109). Al hacer distinción entre estos y MH no está claro si también se aplica a estos últimos, pero el mismo artículo 109 de la Ley de Garantías hace referencia a una reducción del 95% de las tasas en aquellos casos en que la comisión Europea inste su modificación. En 2007 la EMEA designa a los MH como productos elegibles para las siguientes reducciones de tasas¹⁵:

- Reducción del 100% de la asistencia en protocolos.
- Reducción del 100% en la inspecciones preautorización.
- Reducción del 50% en la autorización de marketing.
- Reducción del 50% en las actividades post-autorización, incluyendo las tasas anuales (aplicables para empresas pequeñas y medianas), en el primer año de autorización.

d.- Exclusividad de mercado: se establece en 10 años, durante los cuales la Comunidad y los Estados miembros no podrán aceptar, conceder autorización o atender una nueva solicitud de extensión de una autorización con respecto a un medicamento similar para la misma indicación terapéutica. Existen una serie de situaciones en las que el periodo de exclusividad puede reducirse o anularse:

- Reducción a 6 años si al finalizar el 5º se demuestra que el medicamento ha dejado de cumplir los criterios establecidos para su calificación como huérfano; entre estas situaciones se señala el que se demuestre con datos disponibles que la rentabilidad es suficiente para no justificar la exclusividad comercial.
- Un medicamento similar podrá obtener la autorización de comercialización si el titular del medicamento huérfano da su consentimiento, si no puede suministrar la cantidad necesaria de dicho

¹⁵ Orphan drugs and rare diseases at a glance. EMEA/290072/2007

medicamento o si el segundo solicitante puede demostrar en su solicitud que el 2º medicamento es más eficaz o clínicamente superior al primero.

Si el titular de la autorización previa a la comercialización la modifica para incluir otra afección huérfana distinta, el segundo periodo de diez años de exclusividad comercial se aplicará a la segunda indicación a partir de la fecha de aprobación de la modificación.⁹

El Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos¹⁶ especifica que, cuando se presente una solicitud de autorización de comercialización de un medicamento declarado huérfano que contenga los resultados de todos los estudios realizados de conformidad con un plan de investigación pediátrica aprobado, y se obtenga una autorización de comercialización, el período de diez años contemplado en el apartado 1 del artículo 8 del Reglamento (CE) nº 141/2000 se ampliará a doce años. También se aplicará cuando la finalización del plan de investigación pediátrica aprobado no conduzca a la autorización de una indicación pediátrica, pero los resultados de los estudios realizados en pediatría se reflejen en el resumen de las características del producto y, en su caso, en el prospecto del medicamento en cuestión.

El Reglamento (CE) nº 141/2000 requiere a los estados miembros comunicar a la Comisión de Medicamentos huérfanos las medidas adoptadas por el mismo para promocionar el desarrollo y la disponibilidad de MH. En el caso de España son:¹⁷

a.- Autorización rápida.

b.- Colaboración en el diseño de ensayos clínicos por mediación de la Agencia Española de Medicamentos.

16 Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. (Diario Oficial N° L 378 de 27/12/2006 p. 0001 – 0019). Modificado mediante el Reglamento (CE) nº 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos (Diario Oficial N° L 378 de 27/12/2006 p. 0020 – 0021).

17 Inventory of community and member states' incentive measures to aid the research , marketing, development and availability of orphan medicinal products. Revision 2005. www.emea.eu.es

c.- Creación de PROFARMA, plan nacional de investigación de la Dirección General de Ciencia y Tecnología.

d.- Convocatoria del Fondo de Investigación Sanitaria (FIS) del Instituto de Salud Carlos III sobre redes temáticas de investigación (<http://cisat.iscii.es/er>). Gracias a esta convocatoria nació la Red Epidemiológica para la Investigación de las Enfermedades Raras (REpIER) cuyo objetivo es “desarrollar un programa de investigación epidemiológica para las ER en España, que aporte un mayor conocimiento de las situación de las mismas, en términos clínicos y epidemiológicos y terapéuticos, a la vez que proporcione una orientación más apropiada para el desarrollo de pautas de actuación socio-sanitarias”.⁵

e.- Las siguientes instituciones dan soporte académico/industrial en la investigación:

- Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER): promueve la investigación científica.
- Instituto de Salud Carlos III (mencionado más arriba).
- FEDER (Federación española de Enfermedades Raras): incluye todas las asociaciones de pacientes españolas para ER y MH. Provee de fondos para la investigación.

f.- Medidas de información pública:

- Sistema de información sobre ER en España (SIERE).
- Páginas Web de redes de trabajo en ER: REpIER, INERGEN (Instituto de Investigación de ER)...
- Instituto de de investigación de ER (pertenece al Instituto Carlos III).
- Lista de MH disponibles en la página Web de REpIER.

g.- Programas nacionales de screening neonatal.

h.- Soporte para asociaciones de pacientes a través de fondos privados y públicos.

1.2.3.- Solicitud de designación de medicamento huérfano²

Los promotores podrán solicitarlo en cualquier fase del desarrollo del medicamento, antes de solicitar la autorización de su comercialización. Podrá solicitarse

la declaración de huérfano para una nueva indicación terapéutica de un medicamento que ya se encuentre comercializado.

a.- Solicitud justificada por prevalencia de la enfermedad a tratar menor de 5 de cada 10.000 habitantes, en este caso se deberá adjuntar a la solicitud:

- Documentos que acrediten esta prevalencia.
- Información acreditativa de que la afección pone en peligro la vida o conlleva una incapacidad crónica.
- Documentación bibliográfica y/o información de bases de datos de la comunidad.

b.- Solicitud justificada por la no generación de beneficios que contrarresten las inversiones. Se debe de acompañar la solicitud de la siguiente certificación:

- Información acreditativa de que la afección que se pretende tratar pone en peligro la vida o conlleva una incapacidad crónica.
- Información de la prevalencia.
- Coste del desarrollo del medicamento.
- Información de todas las subvenciones, ayudas o beneficios fiscales que se hayan disfrutado en la UE o terceros países.
- Costes a los que el promotor pretende hacer frente después de la solicitud
- Gastos de producción y mercadotecnia para los próximos 10 años.
- Estimación y justificación de los ingresos previstos por las ventas en los 10 años siguientes a su comercialización.
- Certificación por un auditor de todos los costes e ingresos.

En ambos procedimientos el promotor deberá justificar que no existe ningún método satisfactorio de diagnóstico, prevención o tratamiento de la afección o que, en caso de existir, el medicamento aportará un beneficio considerable a quienes padezcan dicha afección.

Una vez recibida la solicitud, la EMEA comprobará la validez de la misma. La responsabilidad de evaluar los criterios de declaración de un MH recae exclusivamente en el Comité de Medicamentos Huérfanos. Éste velará para que la Comisión emita un dictamen en 90 días. Si se aprueba el medicamento quedará inscrito en el registro de

medicamentos huérfanos (<http://ec.europa.eu/enterprise/pharmaceuticals/register/index.htm>).

La designación de medicamento huérfano no garantiza su autorización de comercialización, que será objeto de un examen aparte. La calidad, seguridad y eficacia se evaluará mediante ensayos clínicos, una vez presentada la solicitud de autorización de comercialización.

El Comité de MH puede establecer que haya dejado de cumplirse el criterio establecido sobre el que se basó la decisión original. Por ello la Comisión considera que los criterios de declaración de MH deben revisarse antes de que se conceda una autorización de comercialización.⁹

1.2.4.- Comercialización de medicamentos huérfanos²

Las industrias farmacéuticas enviaban su solicitud a las Agencias Nacionales de Medicamentos o a la EMEA. Anteriormente al Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos, se podía autorizar su autorización a través de 3 procedimientos: centralizado, mutuo reconocimiento y nacional.

El *Procedimiento centralizado* (Regulación (CE) nº 2309-93) es obligatorio para los medicamentos que figuran en la parte A del anexo de dicho Reglamento. Se puede solicitar también para los que aparecen en la lista B (son los demás cuando constituyan una innovación importante). Los medicamentos huérfanos antes del Reglamento (CE) nº 726/2004 podían solicitar el registro comunitario como si pertenecieran a la parte B del anexo, sin demostrar que cumplían los requisitos requeridos para entrar en esta lista, pero a partir de éste se estableció que los MH sólo se autorizarían por procedimiento centralizado.¹²

La aprobación de comercialización europea confiere los mismos derechos para todos los estados.

Cuando un promotor presente una solicitud de autorización previa a la comercialización, deberá incluir la información de que el producto ha sido declarado MH. El examen de la

información se efectuará al mismo tiempo que la evaluación de la autorización previa a la comercialización.

1.2.5.- Legislación internacional

Todos los esfuerzos e intervenciones en los diferentes países se han orientado hacia fomentar la investigación de los MH.

La Unión Europea (UE) fue la última, de entre los grandes mercados, en adoptar una regulación para los MH. Dentro de ese marco los estados miembros son libres para determinar sus propios incentivos, sean reguladores o financieros (por ejemplo el Reino Unido tiene su propia política desde 1993 basada en incentivos para la aprobación más que en incentivos financieros para la investigación).¹⁸

El hecho de que el desarrollo de MH sea fuera de Europa implica que han de importarse al precio que indique el fabricante ya que las autoridades están moralmente obligadas a prestar atención a los problemas de los pacientes que sufren ER.

Se compararon aspectos básicos de las diferentes legislaciones, como son:

- Objetivos de la Ley
- Definición de ER y MH
- Tipos de incentivos para la Industria
- Coste del fármaco para el paciente, la industria o la administración
- Retirada de la designación de MH.
- Definiciones de Producto similar o superior

A continuación se expondrá legislación referente a ER y MH de EEUU, Japón, Australia y Canadá. Haciendo un pequeño resumen se encuentran algunas diferencias¹⁹ (véase también la tabla 1):

- EEUU, Japón, Australia y la UE han desarrollado políticas incentivadas, mientras que países como Reino Unido, Francia, Suecia y

¹⁸ Kanavos P, SakaÖ. Providing access to modern treatments and influencing policy in orphan diseases: the international experience and evidence from the UK. En: LSE health and social care discussion, paper 20. Ed: LSE health and social care, London school of economics and political science. 1ºed. London 2005. <http://journals.cambridge.org>

¹⁹ Scott D, Alder S, Usui E, Lui K. Orphan drug programs/policies in Australia, Japan and Canada. Drug Information Journal. 2001; 1-10. En www.findarticles.com

Canadá reconocen la naturaleza única de los MH y toman medidas para que estos tratamientos lleguen rápidamente al mercado pero no existe legislación específica.

- Sólo en Japón y EEUU los dispositivos pueden también designarse como huérfanos.
- Los periodos de exclusividad de mercado se aplican en UE y EEUU, sin embargo en Japón el tiempo hasta que puede salir al mercado un medicamento genérico se define por el periodo de “reexaminación”, que es más amplio para MH.
- Todas las políticas contemplan la reducción de tasas y una aceleración del proceso.

Los criterios para escoger estas legislaciones y no otras se basaron en la selección de aquellos países con existencia de legislación vigente específica de ER y MH y en aquellos en que el idioma no supusiera ningún problema a la hora de consultar fuentes oficiales. Existen algunos aspectos a tener en cuenta que matizan los criterios de inclusión citados en el apartado anterior:

- La UE se escogió, en lugar de un país concreto, ya que ofrece un marco general que indica el camino a seguir de todos los países de la Unión. En algunos puntos del presente estudio se hace referencia a como se adapta la legislación española a la europea.
- Se escogió Canadá, pese a no tener una legislación concreta en ER, debido a la problemática surgida en ese país por la no existencia de legislación específica. Este hecho ha sido ampliamente discutido por autores y otros organismos.^{19,20,21} Canadá alega no necesitar legislación concreta sobre este tema ya que con la legislación actual ya se cubren las

²⁰ Towards a canadian orphan drug policy. Guiding Documents by Canadian Organization for Rare Disorders. 2005.

²¹ Health Canada Drugs Directorate, Orphan Drug Policy. 1997. www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/orphdrug_e.pdf

necesidades de los pacientes. Se ha de tener en cuenta que otros países, como Australia, alegaron en su día no necesitar legislación específica viéndose obligados posteriormente a reconsiderar su postura,¹⁹ lo que podría ser indicativo de futuras acciones en Canadá.

La Ley canadiense presenta algunas disposiciones específicas para: “terapias para enfermedades graves cuando hay evidencias clínicas de que son efectivas para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad para la cual no existe otro fármaco en Canadá o son mucho mejores que los fármacos existentes”. Los MH se podrían acomodar bajo este punto. Así pues se observan incentivos a nivel de I+D (investigación y desarrollo) y de reducción de tasas, al igual que una tramitación prioritaria.

La FQ en concreto es una enfermedad contemplada en el “Emergency Drug release Programm”, así pues su coste está cubierto para los pacientes.

- Por último cabe destacar la inclusión de Japón en el apartado de legislación pese a que no se pudo recurrir a la fuente original por dificultades con el idioma. Su inclusión se decidió debido a las numerosas referencias bibliográficas y artículos obtenidos en inglés y a que parecía interesante tener una representación asiática sobre este tema. Cabe señalar además que Japón ya expresó su preocupación por el tema de ER y MH en 1985 (2 años antes ya había surgido la legislación de EEUU, que fue el país pionero) y actualmente presenta una legislación consolidada.^{18,19,22,23}

Una de las limitaciones más importantes en este apartado es el idioma, tanto por el hecho de que las fuentes de la legislación japonesa no son primarias, como a que pueden existir discrepancias a la hora de traducir términos económicos del inglés. Se han encontrado diferentes traducciones de la legislación japonesa al inglés no sólo en cuestión de términos económicos sino también en cuestión de traducción de organismos

²² Gross A. Orphan drugs in Asia. Specialty Pharma. 2006.
www.pacificbridgemedical.com/publications/html/AsiaOrphanDrugs2006.html

²³ Uchida K. Orphan drugs in Japan. Drug Information journal. 1996 (30): 171-175.

y siglas. Así mismo pueden no existir concordancias absolutas entre distintos artículos a la hora de traducir términos económicos concretos en los países de habla inglesa.

Para unificar términos se escogieron los artículos más recientes y los artículos en que se comparaban diferentes legislaciones.

1.2.5.1- Bases legales

El primer país en tener una legislación específica en materia de ER y MH fue EEUU en 1983. El resto de países al elaborar sus respectivas legislaciones, siendo la de la UE la más reciente, pudieron orientarse en ella por lo que encontramos las mismas ideas de beneficio para la industria y el paciente aunque con distinto desarrollo.

Australia es el país que ha elaborado una legislación más similar a EEUU, siendo las diferencias más importantes la exclusividad de mercado y las subvenciones, aspectos que se comentarán posteriormente.^{19,24}

La legislación está redactada en todos los países a través de las autoridades sanitarias competentes si bien existe diferente ámbito de aplicación. Encontramos pues que algunos países definen como huérfano no sólo a fármacos sino también a dispositivos (Japón) o a fármacos, dispositivos y alimentos (EEUU).^{2,10}

Así mismo existen diferencias en los criterios de prevalencia para considerar una enfermedad como rara, siendo los más restrictivos los de Australia (11/100.000) y los menos los de EEUU (75/100.000).^{1,2,3,4,19} Otra diferencia importante es que en Japón no se contemplan criterios económicos para definir un medicamento como MH y en el resto de legislaciones sí.¹⁹ Estos criterios económicos se basan en que se definen también como MH aquellos medicamentos cuya comercialización resulte poco probable sin medidas de estímulo, aunque sus beneficios sean significativos para los afectados por la enfermedad que se trate.

Canadá no tiene legislación específica sobre ER y MH sin embargo su legislación presenta algunas disposiciones específicas para terapias para el tratamiento de enfermedades graves cuando hay evidencias clínicas de que son efectivas para tratar,

²⁴ The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases. Department of Health and age care. Australia, 2001. www.health.gov/au.tga

prevenir o diagnosticar una enfermedad para la cual no existe otro fármaco en Canadá o son mucho mejores que los fármacos existentes. Los MH se podrían acomodar bajo este punto.^{20, 21, 25}

1.2.5.2.- Incentivos

Todas las legislaciones mencionan un periodo de exclusividad de mercado excepto la australiana. Este periodo puede variar desde 7 años en EEUU hasta 10 años en Europa y Japón.^{2,3,18,26} En algunos documentos editados por la TGA australiana (“Therapeutic Goods Administration”) se menciona un periodo de exclusividad de 5 años pero no existe una legislación que lo confirme.²⁶

Todas las legislaciones excepto la australiana contemplan distintas subvenciones o financiación de tasas, si bien varían ampliamente de una legislación a otra. Algunas legislaciones hacen referencia sólo a ayudas en aspectos clínicos (EEUU) y otras en ambos (Japón).

En Canadá se observan incentivos a nivel de I+D (investigación y desarrollo) y de reducción de tasas, al igual que una tramitación prioritaria para terapias para el tratamiento de enfermedades graves cuando hay evidencias clínicas de que son efectivas para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad para la cual no existe otro fármaco en Canadá o son mucho mejores que los fármacos existentes, como se ha comentado anteriormente los MH podrían englobarse en esta definición.

Todas las legislaciones ofrecen un servicio de asistencia para realizar los protocolos que se presentarán posteriormente a las autoridades competentes para la autorización del producto.^{18,19,26}

La tramitación, así como la revisión de la documentación aportada es más rápida que en medicamentos no huérfanos.^{2,23,24,21}

²⁵ DePaulsen N. Abandonment or access: Canada’s orphan drug policy. University of Toronto Health Law and Policy Group. 2004. www.law.utoronto.ca/healthlaw/studentpapers_content.html.

²⁶ Tambuyzer E. Biotechnology-based orphan drugs achievements and challenges. Drug discovery world fall. 2003: 59-65

1.2.5.3.- Costes del fármaco^{18,26}

Algunas legislaciones dejan vía libre al proveedor (EEUU), otras hacen referencia a negociados con la administración (Japón) o a métodos mixtos (Australia) para que se asigne un precio para el paciente. La UE lo deja a criterio de cada estado miembro.

En EEUU y la UE se compensan las pérdidas para la Administración derivadas de los beneficios económicos para con la Industria a través de diferentes presupuestos (Federales u otros) ya que los beneficios son netos para la industria, en Japón la Industria está obligada a devolver parte de las subvenciones si sobrepasa cierto nivel de ventas y en Australia se exigen unas tasas más altas a otros medicamentos no huérfanos.

En Canadá la FQ es una enfermedad contemplada en el “Emergency Drug Release Programm”, así pues su coste está cubierto para los pacientes.

1.2.5.4.- Retirada de la designación de MH

En EEUU y la UE un MH puede perder su definición como tal si no hay un adecuado suministro del fármaco al mercado.

En la UE el artículo 5 del Reglamento nº 141/2000 ofrece la posibilidad de cancelar la inscripción de un medicamento declarado como huérfano en el Registro comunitario de MH cuando se compruebe con carácter previo a la autorización de comercialización que dicho medicamento ha dejado de cumplir los criterios establecidos en el artículo 3 (punto 1.2.- Medicamentos Huérfanos).

Australia y Japón no contemplan la retirada de la designación.¹⁸

1.2.5.5.- Legislación específica

EEUU

En la década anterior a la publicación de la “Orphan Drug Act” (Acta de Medicamentos Huérfanos), dictada en 1983 en EEUU (primer país que desarrolló legislación específica que favorecía la investigación y desarrollo de medicamentos huérfanos), sólo se habían desarrollado 10 nuevos tratamientos para enfermedades de baja prevalencia. Veinte años después, la FDA (“Food and Drug Administration”) ha

aprobado 200 medicamentos y 900 más están en distintos procesos de desarrollo.²⁷ El acta mencionada, es un programa cuyo objetivo principal es incentivar la investigación y desarrollo de medicamentos para prevenir, diagnosticar o curar enfermedades raras. Con este fin, ofrece una serie de normas fiscales que pretende estimular a la industria farmacéutica.^{2,18}

El paso decisivo para llegar a esta regulación específica fue la creación de una coalición de unas 1200 asociaciones de pacientes afectados, bajo el acrónimo NORD (“National Organization for Rare Diseases”), que influyó además en un cambio de actitud por parte de la industria farmacéutica.²⁸ En Europa encontramos EURORDIS (“European Organisation for Rare Diseases”), ésta es una coalición que empezó en 1997 y que actualmente engloba unas 1673 organizaciones de pacientes.²⁸

El texto del acta no menciona MH sino que se refiere a fármacos que tratan ER. Se definen como aquellas enfermedades o condiciones que afecta a menos de 200.000 personas en EEUU o a más pero que no existen expectativas de recuperar comercialmente el dinero invertido en investigación y desarrollo. La prevalencia se sitúa en 75 de cada 100.000 pacientes y se escogió debido a que esta es la tasa de prevalencia en EEUU de la narcolepsia y de la esclerosis múltiple.^{1,24}

En el Acta de 1983 solo se mencionan fármacos y productos biológicos pero en las enmiendas de 1988 se especifica un soporte en investigación y desarrollo para “dispositivos médicos huérfanos” y para “alimentos médicos huérfanos” aunque están regulados por una ley diferente.

Beneficios propuestos en la “Orphan Drug Act”¹:

- Concesión de un crédito federal equivalente al 50% del gasto en investigación clínica.
- Exención del depósito económico para la autorización de la FDA.

²⁷ Haffner M, Torrent-Farnell J, Maher P. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? *The Lancet* 2008; 371: 2041-2043

²⁸ Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. *The Lancet* 2008; 371: 2048- 2051

- Dentro del periodo de patente de 20 años, se concede un periodo de exclusividad de 7 años para el medicamento aprobado por la FDA y sólo para la indicación para la cual el principio activo fue diseñado y aprobado. La exclusividad de mercado es absoluta y la FDA no aprobará ningún principio activo similar con la misma indicación de otro fabricante.
- El tiempo medio para la aprobación es menor que para los medicamentos no huérfanos, aunque los criterios no son menos estrictos y estos fármacos han de probar su seguridad y eficacia a través de ensayos clínicos y estudios bien diseñados.¹⁸

De acuerdo con la NORD esta legislación ha sido muy beneficiosa y muchas terapias se han desarrollado gracias a ella. El éxito obtenido por este programa ha llevado a países como Japón en 1993 y Australia en 1998 a imitarlo.

JAPÓN

En Junio de 1985 el “Ministry of Health and Welfare” (MHW) expresó su preocupación por el desarrollo de MH. A raíz de esto se permitió la presentación de estos medicamentos con un acta simplificada (J-NDA). El primer medicamento presentado fue la ciclosporina en 1985.

El “Programa de desarrollo de Medicamentos Huérfanos” se inició realmente en 1993 por la MHW con la introducción de disposiciones especiales relacionadas con la I+D (investigación y desarrollo).¹⁸

Definición de medicamento huérfano:²²

- El fármaco se usa para tratar una enfermedad o condición que afecte a menos de 50.000 personas en Japón.
- El fármaco trata una enfermedad o condición para la que no existen otros tratamientos disponibles en Japón o es superior a los fármacos disponibles en el mercado japonés.

Y

- El solicitante ha de tener un plan de desarrollo del producto claro y científico para avalar la necesidad del fármaco en Japón.

El programa no distingue entre MH y dispositivo huérfano.

Los beneficios propuestos por la legislación Japonesa son^{18,19,22}:

- Subvenciones para I+D (investigación y desarrollo): subvenciones de hasta un 50% por año hasta un máximo de 3 años que se conceden en las fases finales del desarrollo del producto²³. MHW ofrece un dinero fijo en subvenciones cada año que se divide entre el total de productos solicitados ese año.

Si los beneficios anuales son mayores que lo previsto (100 millones de yenes japoneses), se ha de devolver el dinero, aunque la cantidad nunca excederá las subvenciones concedidas.¹⁹

- Deducción de impuestos por el coste en I+D: en los impuestos que ha de pagar la compañía se reduce el 6% del coste total del desarrollo en MH.²⁹
- Servicio de asesoría gratuito para MH.
- Evaluación acelerada para permitir una entrada rápida en el mercado.
- Periodo de exclusividad de mercado (reexaminación) de 10 años en lugar de 6 (sin olvidar el periodo de patente de 20 años) en que ningún fármaco genérico podrá ser introducido en el mercado. Los dispositivos disponen de un periodo de 7 años en lugar de los 4 años existentes para dispositivos no huérfanos. Este periodo puede reducirse por la MHW.

Los dos últimos puntos son llevados a cabo por la MHW. El resto se llevan a cabo a través de la KIKO (“Organization for Drug ADR Relief, R&D Promotion and

²⁹ Salinas, C. Estudio jurídico de Medicamentos huérfanos y propuestas para el futuro desarrollo de la reglamentación Europea. Tesis doctoral dirigida por Elvira Bel. Marzo 2000. Universidad de Barcelona (no publicada)

Product Review”), ésta es una organización semigubernamental fundada por el gobierno y la industria farmacéutica.¹⁹

En resumen:

- MHW se coordina con KIKO y le ofrece el dinero para las subvenciones de los solicitantes de MH y aprueba oficialmente la solicitud japonesa del nuevo fármaco abreviada (J-NDA).
- MHW a través de uno de sus departamentos (“Pharmaceutical and Medical Safety Bureau”) evalúa el J-NDA.
- KIKO paga las subvenciones, autoriza las reducciones de tasas y asesora a los solicitantes para la elaboración del J-NDA.

MHW determina la cantidad de datos clínicos requeridos para la aprobación teniendo en cuenta que los datos en pacientes japoneses son más valiosos. En Japón, así como en otros países asiáticos, es importante identificar doctores que estén interesados en el producto y soporte por asociaciones japonesas. Una vez el fármaco es designado como MH el solicitante puede negociar con MHW, a través del servicio de consultoría, el desarrollo de ensayos clínicos en ciudadanos japoneses, lo que es imprescindible. A causa del limitado número de pacientes los ensayos son pequeños y no son doble ciego.²²

Otro aspecto peculiar es que algunos productos pueden considerarse MH especiales, por ejemplo los anti-VIH son tratados de manera diferente al resto de medicamentos. Por ejemplo se presentan de manera separada, los solicitantes pueden proporcionar la información tal y como la presentaron en EEUU sin traducir al japonés y el periodo de aprobación es de apenas 4 meses.¹⁹

AUSTRALIA

El concepto de programa de MH se introdujo en Australia por primera vez en 1991. En ese momento se consideró que no era necesario un programa específico y sólo se hicieron una serie de recomendaciones a propuesta del senador Peter Baume, que la “Therapeutic Goods Administration” (TGA) implantó, para mejorar el proceso de

evaluación de fármacos y establecer un programa especial de acceso para los productos no registrados.¹⁹

Con el cambio de gobierno en 1996 se hizo una revisión y se identificaron problemas con fármacos que no estaban disponibles en Australia y que eran necesarios con lo que se recomendó la implantación de un programa de medicamentos huérfanos para animar a las compañías a importar estos fármacos. Este programa se inició oficialmente en 1998, para ello la TGA recibió ayuda de la Food and Drug Administration (FDA) de EEUU. Debido a ello, al final, se obtuvo un programa bastante similar al americano (excepto en la exclusividad de mercado y las subvenciones). Otra de las diferencias más significativas se refiere a la población indígena de Australia. Éstos suponen menos de un 2% de la población total australiana y necesitan muchas veces fármacos especiales debido al alto porcentaje de mordeduras venenosas de diferentes animales y a las enfermedades tropicales.

Definición de MH²⁴:

- Producto medicinal que beneficia a un pequeño número de pacientes con lo que los costes de investigación, desarrollo, registro no se recobrarían con las ventas. De momento sólo incluye fármacos, no dispositivos. La prevalencia de pacientes no ha de ser mayor de 2000, lo que implica 11/100.000 pacientes en una población de 19 millones.
- Un fármaco también puede considerarse huérfano si el fabricante demuestra que no es viable comercialmente.
- Se decidió también que la designación de huérfano podría darse para una nueva indicación a un producto ya registrado.

No se considera MH si ha sido rechazado por razones de seguridad por los siguientes organismos: FDA, Agencia de Control de Medicamentos del Reino Unido, la Oficina de Evaluación Farmacéutica de Canadá, la Agencia de Productos Medicinales de Suecia, la Oficina de Evaluación de Medicamentos de Holanda y la EMEA.

Tampoco se considera MH si se registró para la enfermedad antes del 1 de enero de 1998 (aunque sí se considerará si se registró para otra indicación).

Incentivos:²⁴

- Evaluación prioritaria.
- Exención de tasas de solicitud y de evaluación para el registro del MH.²⁶

El programa Australiano, como el Americano, no acepta el registro de un segundo MH que sea “similar” al primer MH registrado cuando ambos sean para la misma indicación excepto si el segundo es “clínicamente superior”. Las definiciones de “similar” y “clínicamente superior” son las mismas que para la legislación americana y Europea.

Se pueden exigir estudios post marketing si la población previamente tratada es baja. Esto se designará caso por caso.

Se puede retirar la designación de MH si el fabricante es incapaz de suministrar el fármaco al mercado.²⁴

Se están barajando diversas opciones para mejorar el sistema entre ellas presentar un informe resumido a un comité asesor de la TGA antes de presentar el definitivo, buscar específicamente productos que sean necesarios y proponer a los laboratorios su presentación, exclusividad de mercado durante un tiempo o proporcionar subvenciones en investigación y desarrollo.

CANADÁ

El Programa de Productos Terapéuticos (PPT) es la autoridad nacional que evalúa la seguridad, eficacia y calidad de los fármacos y otros productos disponibles para los canadienses.¹⁹

Canadá es el único país desarrollado de los descritos sin una política sobre MH²⁰.

La Sanidad canadiense concluyó en noviembre de 1996 que no era necesaria una política de MH ya que los medios para apoyar a la investigación o el acceso al mercado de medicamentos para ER se podían acomodar bajo programas ya existentes. En particular se cita:^{20,21}

- Revisión prioritaria: se proporciona acceso rápido a las terapias para tratar enfermedades graves cuando hay evidencias clínicas de que son efectivas para tratar, prevenir o diagnosticar una enfermedad para la cual no existe otro fármaco en Canadá o son mucho mejores que los fármacos existentes. Se consideran revisiones prioritarias tanto fármacos nuevos como nuevas indicaciones para fármacos ya existentes.

- Notificación de conformidad con condiciones: se trata de acelerar la aprobación de fármacos con beneficios prometedores. Basándose en ensayos clínicos preliminares, se llega a un compromiso con el proveedor para hacer estudios confirmatorios post comercialización, aunque la seguridad y la calidad han de estar razonablemente comprobadas.

- Programa de Acceso Especial, denominado en la legislación “Emergency Drug Release Programm”. Este programa fue implantado en 1966, y permite al PPT autorizar la venta de “nuevos fármacos” en caso de emergencia para pacientes concretos bajo la responsabilidad del médico si se aporta suficiente información de soporte. La petición debe incluir una descripción de la emergencia médica y como el fármaco va a ser usado, también se incluirán datos de eficacia y seguridad y el nombre de la institución.

Este programa cubre el coste del tratamiento de fármacos concretos para indicaciones particulares. Por ejemplo cubre el coste de los fármacos para tratar fibrosis quística, talasemia, VIH, enfermedad terminal renal, ciclosporina después de un trasplante de órganos o de médula ósea, hormona de crecimiento para niños y alglucerasa para enfermedad de Gaucher.

Mientras no exista ningún protocolo sobre MH los canadienses obtendrán esta medicación a través de mecanismos alternativos. Para fármacos no aprobados en Canadá se propone:^{19,25}

- Importación de fármacos para uso personal: se pueden importar medicamentos para un periodo de 3 meses para uso personal cuando la

terapia convencional falla. La importación está restringida a médicos, farmacéuticos o residentes en países extranjeros mientras visitan Canadá. La petición se basa en evidencia creíble en la literatura médica o suministrada por el fabricante. Los MH son un pequeño porcentaje de esta importación.

- Participación en ensayos clínicos: algunas personas con ER pueden ser incluidas en ensayos clínicos y recibir medicación que no está aprobada en Canadá. El problema es que una vez finalizado el ensayo no se garantiza el acceso al fármaco.

Canadá ofrece diferentes incentivos que pueden ser aplicables a los MH:¹⁹

- Incentivos económicos para investigación y desarrollo (aplicables también a MH u otros productos con ventas bajas).
- Reducción de tasas: reconoce que imponer altas tasas de evaluación para productos de uso limitado (o con ventas bajas) puede hacer que al proveedor no le interese comercializar el producto. Por ello reduce la tasa de evaluación (al 10% de las ventas esperadas en un periodo de 3 años), la tasa para la comercialización anual, la tasa de licencia y la licencia de comerciante de narcóticos y fármacos controlados.

Tabla 1: Comparativa de la legislación internacional

	EEUU	JAPÓN	AUSTRALIA	UE	CANADÁ
FECHA	1983	1985/1993	1997	2000	
BASE LEGISLATIVA	Orphan Drug Act	Programa de desarrollo de MH	Orphan Drug Policy	Regulación 141/2000	No
ADMINISTRACIÓN	FDA	MHW	TGA	EMA	PPT
OBJETIVO	Fármacos (alimentación y dispositivos solo I+D)	Fármacos y dispositivos	Fármacos	Fármacos	
CRITERIOS PARA LA DESIGNACIÓN					
Prevalencia	75/100.000	40/100.000	11/100.000	50/100.000	
Económicos	Si los costes no se recuperasen	No	Si los costes no se recuperasen	Si los costes no se recuperasen	
Naturaleza de la enfermedad	Rara	Rara y Grave; no existe otro tratamiento; alta eficacia o seguridad	Rara	Amenaza la vida o crónicamente debilitante; no existen alternativas	Terapias para el tratamiento de enfermedades graves
INCENTIVOS					
Exclusividad de mercado	7 años	10 años	No	10 años salvo excepciones	
Exención de tasas	Sí	No	Sí	Parcial o totalmente	Incentivos para I+D y reducción de tasas
Subvenciones	Ensayos clínicos	Ensayos clínicos y no clínicos	No	Depende de cada estado miembro	
Financiación de tasas	50% para costes clínicos	6% en I+D para costes clínicos y no clínicos; 10% en tasa corporativa; 50% ensayos clínicos/año	No	Depende de cada estado miembro	
Asistencia para protocolos	Sí	Sí	A demanda	Sí	
Tramitación	Más rápida	Más rápida	Más rápida	Más rápida	Prioritaria

	EEUU	JAPÓN	AUSTRALIA	UE	CANADÁ
COSTE DEL FÁRMACO					
Para el paciente	Dictada por el mercado, algunos cubiertos por seguro privado	Negociado con el proveedor, no más alto que la alternativa existente	Puede ser subvencionado por programas públicos o lo que dicte el mercado	Depende de cada estado miembro	Emergency Drug release Programm: cubre todo el coste para enfermedades concretas
Para la industria	Ganancia neta	Desconocido	Pagando tasas más altas por medicamentos no huérfanos	Desconocido	
Para la administración	De los presupuestos federales	Proveedor devuelve las subvenciones, hasta un límite, si las ganancias superan lo previsto	El proveedor paga tasas más altas por medicamentos no huérfanos	El presupuesto de la UE compensa a la EMEA por las pérdidas	
MISCELANIA					
Medicamento similar	Definido	Desconocido	Definido	Definido	
Medicamento superior	Definido	Desconocido	Definido	Definido	
Retirar designación de MH	Sí, por falta de suministro	Desconocido	No	Por inadecuado suministro o no se cumplen criterios de designación o se puede reducir la exclusividad de mercado a 6 años si se obtienen más beneficios de lo esperado	

FDA: Food and Drug Administration, MHW: Ministry of Health, Labour and Welfare, TGA: Therapeutic Goods Administration, EMEA: Agencia Europea de Medicamentos
PPT: Therapeutic Products Programm

I+D: investigación y desarrollo

1.3.- DESCRIPCIÓN DE LA ENFERMEDAD

La Fibrosis Quística (FQ) es una enfermedad hereditaria, autosómica recesiva caracterizada por infecciones pulmonares recurrentes, insuficiencia pancreática con mala digestión, malabsorción y una excesiva pérdida de sudor y electrolitos. Estas condiciones son de vital importancia en niños y adolescentes.

Es el defecto genético letal más común en la población caucásica.³⁰ Sin embargo el pronóstico ha mejorado significativamente en las últimas 2 décadas ya que muchos pacientes superan la niñez y entran en la edad adulta. La esperanza de vida actual está sobre los 30 años y se cree que en niños recién nacidos será de 40 o 50 años.^{31,32}

La media de edad para los pacientes con FQ en el registro de la Fundación para la Fibrosis Quística de EEUU (FFQ) es de unos 16 años. Dentro de los adultos con FQ, el 64% tienen edades comprendidas entre 18 y 29 años, el 25% entre 30 y 39 años, el 10% entre 40 y 49 años y un 2% son >50 años. El mayor paciente vivo en el registro del registro del año 2000 de la FFQ es de 78 años.³³

La incidencia de la enfermedad es de 1 enfermo por cada 1500 a 2500 recién nacidos vivos.³⁴ En España no se ha podido realizar un estudio de incidencia fiable y se cree, con los datos obtenidos, que puede estar alrededor de 1 por 3500.³⁵ La incidencia de FQ en otros grupos étnicos es muy baja, En un estudio genético llevado a cabo en Hawai en 1967 se estimó que la incidencia en razas asiáticas, incluidas japonesa, china

30 Fibrosis Quística. In: Izquierdo M, Avellaneda A, eds. Enfermedades raras, un enfoque práctico. Instituto de enfermedades raras. 1º ed. Madrid, OH: Instituto Carlos III. Ministerio de Sanidad y consumo; 2004:122-124. www.iier.iscii.es/er/pdf/er_libro.pdf (acceso 15 enero 2007)

31 Speight, TM. Pediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. Avery's Drug Treatment. 4ª edition. Auckland, OH: Adis international, 1997:163-164.

32 Iolo, JM Doull. Recent Advances in Cystic Fibrosis. Arch Dis Child 2001; 85: 62-66

33 Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult care. Consensus conference report. Chest 2004;125:1s-39s

34 Kelly HW, Lovato C. Antibiotics use in cystic fibrosis. Ann Pharmacother 2006 Jul- Aug;40 (7-8):1424-35

35 Dapena FJ, Ramos C, Gómez I. Actualización terapéutica en fibrosis quística. Información terapéutica del SNS; 2003; vol 27 nº 5

y coreana es de 1 sobre cada 90.000 recién nacidos vivos.³⁶ Sin embargo en otro estudio más reciente de 1997 sitúa su incidencia en uno de cada 684.772 recién nacidos vivos.³⁷

Durán y colaboradores³⁸ intentaron hacer una aproximación a la prevalencia de las ER en Andalucía partiendo de los datos del CMBDA (Conjunto Mínimo Básico de Datos al Alta Hospitalaria de Andalucía). Para realizar una aproximación a la prevalencia real, se define el Mínimo Número de Casos Anuales (MNCA) que no es más que el resultante de calcular el número de casos según las altas hospitalarias por año para cada enfermedad.

Tabla 2: Fibrosis Quística: Tasa MNC por 10000 habitantes y provincia de residencia. Andalucía 1999-2004³⁸

	Almería	Cádiz	Córdoba	Granada	Huelva	Jaén	Málaga	Sevilla	Andalucía
1999	0,37	0,15	0,10	0,22	0,15	0,11	0,11	0,09	0,14
2000	0,25	0,13	0,26	0,11	0,13	0,11	0,13	0,07	0,13
2001	0,19	0,19	0,21	0,05	0,11	0,14	0,09	0,10	0,13
2002	0,27	0,16	0,22	0,10	0,15	0,19	0,11	0,14	0,15
2003	0,23	0,22	0,19	0,10	0,17	0,20	0,13	0,13	0,16
2004	0,17	0,07	0,10	0,07	0,06	0,12	0,06	0,12	0,10
Media anual	0,25	0,16	0,18	0,11	0,13	0,14	0,11	0,11	0,14

MNC: mínimo número de casos anuales. Calcula el número de casos según las altas hospitalarias por año

En la Tabla 3 se observa el número de habitantes en las provincias andaluzas desde el 2002 al 2005.

³⁶ Wright SW, Morton NE. Genetic studies on cystic fibrosis in Hawaii. J Hum Genet 1968; 20:157-69.

³⁷ Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimates incidence of cystic fibrosis in Japan. Journal of pediatric gastroenterology and nutrition 1997; 24 (5): 554-547

³⁸ Durán E, Guillén J, Pastor MA. Análisis del conjunto mínimo de datos al alta hospitalaria en Andalucía. Mitología del análisis. En: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, eds. Enfermedades Raras en Andalucía. 1ª ed. Sevilla. 2006: 87-90, 215-217

Tabla 3: Evolución de la población de las provincias andaluzas en los años 2002-2005³⁹

	2002	2003	2004	2005
Almería	546.498	565.310	580.077	612.315
Cádiz	1.140.793	1.155.724	1.164.374	1.180.817
Córdoba	771.131	775.944	779.870	784.376
Granada	818.959	828.107	841.687	860.898
Huelva	464.934	472.446	476.707	483.792
Jaén	647.387	651.565	654.458	660.284
Málaga	1.330.010	1.374.890	1.397.925	1.453.409
Sevilla	1.758.720	1.782.862	1.792.420	1.813.908
Andalucía	7.478.432	7.606.848	7.687.518	7.849.799
España	41.837.894	42.717.064	43.197.684	44.108.530

1.3.1.- Historia⁴⁰

FQ se reconoció por primera vez como una enfermedad distinta de la enfermedad celiaca en 1938, cuando la autopsia en niños con malnutrición reveló un acúmulo de mucosidad en el páncreas. Esta mucosidad hizo que la enfermedad se llamara también “mucoviscidosis”.

En 1948 se hizo otro descubrimiento durante la ola de calor de Nueva York. Un pediatra se dio cuenta que la mayoría de niños ingresados por golpe de calor presentaban una anomalía en el sudor, presentando cinco veces más cloro y sodio y que persistía después de que terminara la ola. Así pues se descubrió una de las técnicas más importantes para el diagnóstico: la concentración elevada de sodio en el sudor.

La iontoforesis con pilocarpina de Gibson y Cooke ha demostrado ser muy útil y tener un gran poder discriminatorio ya que pocas enfermedades producen una elevación de electrolitos en sudor. Con este test se pueden detectar incluso los pacientes sin insuficiencia pancreática.

En 1983 Paul Quinton identificó el transporte de cloruro como el defecto básico de la FQ. Más o menos por la misma época Knowles y Boucher identificaron un incremento en la reabsorción de sodio y por fin en 1989 se descubrió el gen afectado en la FQ.

³⁹ www.juntadeandalucia.es (última consulta en junio 2007)

⁴⁰ Davis P. Cystic fibrosis since 1938. Am J Resp Crit Care Med 2006; 173: 475-482

1.3.2.- Genotipo y fenotipo

Está causada por mutaciones en un gen de 230 kb situado en el brazo largo del cromosoma 7. Este gen codifica un polipéptido de 1480 aminoácidos llamado Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística (CFTR).^{41, 42} Unas 1000 mutaciones de este gen han sido identificadas, aunque solo unas pocas (comunes en la mayoría de sujetos) causan la enfermedad. La más extendida es la $\Delta F508$, en la que existe una delección de fenilalanina en el aminoácido número 508 del CFTR. Aproximadamente el 50% de los pacientes de Reino Unido son homocigotos para esta mutación.³² Las mutaciones de CFTR se han dividido en 6 clases:⁴²

- Clase I: no se sintetiza CFTR.
- Clase II: producción anormal de CFTR que, entonces, no puede escapar del retículo endoplasmático. En este grupo se incluye $\Delta F508$.
- Clase III: hay un problema en la regulación y activación de CFTR en la membrana celular
- Clase IV: CFTR se expresa en la membrana celular pero está reducida la conductividad de cloruro
- Clase V: procesamiento o producción de CFTR parcialmente defectuosos
- Clase VI: regulación defectuosa de otros canales.

Las clases I-III son las más comunes y se asocian con insuficiencia pancreática, mientras las clases IV-VI no la presentan. Se ha intentado asociar las mutaciones con la función pulmonar pero no se ha conseguido. La amplia variación de fenotipo en pacientes homocigotos para $\Delta F508$ y las diferencias en la conductividad de cloruro en gemelos sugiere que existen además factores ambientales que modifican el desarrollo, progresión y severidad de la fibrosis quística.⁴²

1.3.3.- Nociones fisiopatológicas

CFTR se activa vía cAMP a través de una estimulación de los receptores β_2 , por tanto polimorfismos en la secuencia codificadora del gen para esta proteína puede contribuir a la enfermedad.⁴²

⁴¹ Toso C, Williams DM, Noone OG. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: a review. *Ann Pharmacother* 1996;30:840-50

⁴² Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; february 22; vol 361: 681-689

En un individuo sano, el gen CFTR se activa con la misión de enviar la información necesaria para formar en el citoplasma las proteínas CFTR. Una vez son sintetizadas y sometidas a un proceso de maduración son trasladadas a la membrana extracelular donde funcionarán como canales de cloro. Estos canales intervienen muy directamente en el intercambio hidroelectrolítico intra-extracelular, que jugará un papel fundamental en la excreción adecuada de fluidos en las glándulas exocrinas de nuestro cuerpo: páncreas, glándulas sudoríparas, hígado, del aparato respiratorio, del intestino y del aparato reproductor.^{34,41,42}

El fallo funcional de los canales CFTR en las glándulas sudoríparas de los enfermos con FQ causa una pérdida en exceso de cloro y sodio por el sudor. En un individuo sano, los iones cloruro y sodio salen a la luz en la parte proximal de las glándulas sudoríparas con el fin de arrastrar agua y excretarla en la superficie de la piel para la termorregulación corporal; para ahorrar iones, la mayor parte del sodio y cloro se reabsorbe en la parte distal que es impermeable al agua. En un enfermo con FQ, el anión cloruro no puede seguir al flujo del catión sodio hacia el interior de las células del tubo colector porque los canales CFTR del cloro están cerrados o ni siquiera se encuentran en la membrana extracelular, como consecuencia el sodio deja de reabsorberse y ambos son eliminados al exterior con el agua.³⁵

1.3.3.1.- Infección pulmonar e inflamación

La hipótesis de la inflamación propone que en los primeros meses de vida se produce una inflamación anterior a la infección ya que, según se ha podido constatar, existe una inflamación excesiva después del nacimiento en individuos con cultivo de esputo tanto positivo como negativo. Al hacer un lavado broncoalveolar el fluido muestra un elevado número de neutrófilos, interleukina (IL)-8 y neutrófilo elastasa.

Esta inflamación es la causa más importante del deterioro y la destrucción de los pulmones, y la pérdida de función pulmonar es la razón principal para la limitada esperanza de vida en estos pacientes.⁴³

CFTR parece no causar esta inflamación antes del nacimiento, esto contrasta con otros órganos como los vasos deferentes, intestino y páncreas que ya están afectados

⁴³ Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. J cyst fibros 2005; 4: 3-5

durante la gestación. El motivo no está demasiado claro y, aunque es dudoso que un CFTR defectuoso inicie la inflamación puede contribuir o aumentar a la respuesta inflamatoria a la infección.⁴³

Existen varias hipótesis que relacionan la mutación de CFTR con la infección y la inflamación:

- La hipótesis del receptor celular sugiere que los orgánulos celulares son más ácidos o alcalinos en los pacientes con FQ y esto conduce a una baja sialización de glucoconjugados (GM1) en las membranas celulares epiteliales. Este número más alto de asialoGM1 moléculas, un receptor para muchos patógenos respiratorios, resulta en un incremento de la unión de *P aeruginosa* y *S aureus* a estas células. CFTR es un receptor para *P aeruginosa* que, cuando funciona normalmente, la internaliza y destruye. Si es defectuoso no puede unir al patógeno, dejando la bacteria libre para multiplicarse.^{42,44}
- La hipótesis sal-defensina presupone que las células epiteliales de las vías respiratorias tienen propiedades similares que las glándulas sudoríparas. Como las defensinas (péptidos antimicrobianos) se inactivan por concentración de sal superior a 50 mmol/L, las bacterias pueden multiplicarse en las células epiteliales de las superficies respiratorias.⁴²
- La hipótesis del bajo volumen isotónico implica una acelerada absorción de fluidos de las células epiteliales, lo que conduce a una depleción de agua y volumen del líquido de la superficie de la vía aérea. Esto hace que aumente la viscosidad y que disminuya el aclaramiento mucociliar, por tanto las bacterias se verán atrapadas y conducirá a una infección crónica.⁴⁴

Un CFTR defectuoso causa infecciones pulmonares crónicas con sorprendentemente pocos tipos de bacterias. Sobretudo *Pseudomonas aeruginosa* (PA),

⁴⁴ V de Rose. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002;19:333-340

seguido de *Haemophilus influenzae* (HI) y *Staphylococcus aureus* (SA).^{34,42,45} Otros microorganismos, aunque menos frecuentes, son *Burkholderia cepacia* y *Candida albicans*.⁴⁰

SA y PA muestran un fenotipo mucoide en la FQ, lo que produce más virulencia, incluyendo resistencia a antibióticos.^{41,46} El mecanismo exacto de este cambio de fenotipo no se conoce pero se cree que la absorción anormal de sodio junto con el fallo de CFTR para secretar cloruro conduce a una reducción del líquido periciliar. Esta reducción conduce a un incremento de la viscosidad del moco y a una disminución del aclaramiento mucociliar, por lo que las bacterias quedan atrapadas encontrando unas condiciones anaeróbicas o microanaeróbicas atribuibles al anormal consumo de oxígeno por la célula. Estas condiciones causan el cambio a fenotipo mucoide.

La colonización- infección por PA se relaciona claramente con mayor morbilidad y mortalidad.^{41,47} También se observa una respuesta inflamatoria exagerada a patógenos con predominancia de neutrófilos.

1.3.3.2.- Insuficiencia pancreática y diabetes

La insuficiencia del páncreas exocrino se presenta en el 90% de los pacientes, esto es debido a una disminución del volumen de las secreciones pancreáticas con una baja concentración de HCO_3^- . Sólo del 10 al 15% de los pacientes presentan suficiencia pancreática aunque en la mayoría de ellos hay alteraciones hidroelectrolíticas no detectables por los métodos habituales de diagnóstico que sólo se manifiestan por la disminución de la secreción de bicarbonato, lo que dificulta el diagnóstico.

⁴⁵ Marks MI. The pathogenesis and treatment of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. J Pediatr 1981; 98: 173-9

⁴⁶ Manfred H Götz MD. Cystic fibrosis literature review. Annual Report 2002. Presented at FQW annual general meeting. Genoa, Italy

⁴⁷ Canton, R et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *P. aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. Arch bronconeumol 2005; vol 41 suppl 1.

La disminución del volumen y las bajas concentraciones de HCO_3^- contribuyen a que las proenzimas digestivas sean retenidas en los conductos pancreáticos y activadas prematuramente, conduciendo a una destrucción de los tejidos y a una fibrosis.

Todo esto conduce a una mala absorción, potenciada por el hecho de que el paciente con FQ se encuentra en estado hipercatabólico y que durante las infecciones respiratorias se reduce el apetito y aumentan los vómitos.⁴²

1.3.3.3.- Desordenes hepato-biliares

Un tercio de los pacientes presentan resultados anormales en tests funcionales hepáticos. Se observan infiltraciones grasas en un 70% de los pacientes y éstas progresan a cirrosis en un 10% de ellos.

La pérdida de ácidos biliares por las heces está aumentada, lo que conlleva a una reducción del pool de sales biliares, transformándose los lípidos biliares en litogénicos.⁴²

En la Conferencia de Consenso sobre FQ de 1999 dirigida a las manifestaciones clínicas, diagnóstico y evaluación de enfermedad hepática y biliar⁴⁸ se estimó que el 17% de los niños presentaban enfermedad hepática significativa, siendo esta proporción un poco mayor en los adultos (24% con hepatomegalia o resultados anormales en los tests hepáticos).³³

1.3.3.4.-Fertilidad

El 98% de los hombres no son fértiles. La función reproductiva de las mujeres es normal.⁴²

1.3.4.- Sintomatología y signos

1.3.4.1.- Aparato respiratorio³⁵

Es, junto con la malabsorción, el modo más frecuente de presentación.

Los síntomas son similares a los de una bronquiolitis de otra etiología. También puede presentarse fiebre elevada. Lo más característico es que es una enfermedad respiratoria crónica (tos repetitiva y expectoración abundante) con exacerbaciones.

⁴⁸ Sokol RJ, Durie Pr, Recommendations for the management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. J Pediatr Gastroenterol Nutr 1999; 28 (suppl):1-13

1.3.4.2.- Aparato digestivo³⁵

- Páncreas: la maladigestión y malabsorción se manifiesta como una diarrea crónica con deposiciones abundantes, hipocólicas, con grasa y olor fétido y se acompaña de una distensión abdominal por gases. Cuando la insuficiencia pancreática exocrina aún no se ha tratado, el enfermo presenta desnutrición y retraso de su crecimiento. El déficit de vitaminas liposolubles puede presentarse si no se controla la maladigestión. La presencia de malabsorción sugiere FQ pero su ausencia no descarta la enfermedad.⁵⁴
- Intestino: cerca del 20% de los pacientes menores de 5 años no tratados presentan prolapso rectal. La obstrucción del intestino por moco puede llevar a los enfermos a la no expulsión del íleo meconial al nacer o, en etapas posteriores de la vida, a un síndrome de obstrucción intestinal distal. En el 10-15% de los pacientes, la mayoría con insuficiencia pancreática, el íleo meconial puede ser la primera manifestación de la enfermedad. Puede reconocerse antes del parto en ecografía a partir de la semana 18 de gestación o presentarse luego. En los pacientes con íleo meconial los niveles de tripsina inmunoreactiva pueden ser bajos y la obtención de sudor puede ser difícil con lo que la determinación del genotipo sería lo que confirme el diagnóstico.
- Hígado: la enfermedad hepática pasa desapercibida al principio debido a su dificultad para detectarla a través de síntomas y signos. Alrededor del 5% de los pacientes presentan enfermedad hepática. El proceso se caracteriza por cirrosis biliar focal o difusa, expresado en ocasiones por esplenomegalia, varices esofágicas y sangrado.

La enfermedad hepática es responsable del 1-2% de la mortalidad total de FQ.⁵⁴

La ictericia colestásica neonatal puede presentarse en pacientes con íleo meconial (50%) pero también en los recién nacidos sin esta manifestación.

1.3.4.3.- Páncreas endocrino³⁵

Debido a la destrucción de la estructura pancreática. Se manifiesta como alteración de la tolerancia a la glucosa o, generalmente en la edad del joven adulto, como una diabetes franca.

La Conferencia Consenso sobre FQ del año 1999 se refirió al diagnóstico y terapéutica de la Diabetes relacionada con la FQ.⁴⁹ Se llegó a la conclusión que la intolerancia a la glucosa y la Diabetes Mellitus relacionada con la FQ son complicaciones relacionadas con la edad. Más del 15% de los pacientes >35 años que presentan Diabetes Mellitus relacionada con la FQ reciben terapia con insulina.

Debido a los avances en el diagnóstico y el tratamiento de las complicaciones pulmonares y de la mejoría en el soporte nutricional se ha incrementado la supervivencia en los pacientes con FQ por lo que el diagnóstico de las alteraciones del metabolismo glucídico es cada vez más frecuente y puede llegar a afectar al 50% de la población adulta con FQ. Su desarrollo parece tener un impacto negativo en la función pulmonar e incrementar la mortalidad.⁵⁰

Debido a que otras hormonas, como el glucagón, también están comprometidas, raramente se presenta cetoacidosis, pero sí complicaciones hiperosmolares y de otros órganos como la retinopatía o la neuropatía.^{35,50}

En España, en el año 2000, en el que se realizó una conferencia consenso sobre el diagnóstico y tratamiento de las alteraciones hidrocarbonadas en FQ se acordó hacer una prueba de sobrecarga oral de glucosa (SOG) en los mayores de 10 años (siempre que hubiesen iniciado la pubertad), en pacientes con síntomas osmóticos inexplicables, en los incapaces de ganar peso a pesar de una óptima nutrición, ante el crecimiento deficiente, cuando se planea el embarazo o si se está ya embarazada.^{50,51}

En 1988 el Registro Anual de la Fundación de FQ Americana evidenció que la existencia de diabetes en los pacientes con FQ incrementaba la mortalidad en seis veces, aunque no en todos los estudios se han encontrado estas diferencias.⁵⁰

⁴⁹ Moran A, Hardin D, Rodean D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999;45:61-73

⁵⁰ Barrio R. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Pediatr* 2004;60 (supl 2):61-6

⁵¹ Barrio R, García E, Gómez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz, MT. Conferencia de consenso: despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con la Fibrosis quística. *Anales Españoles de Pediatría* 2002;53:573-9

*1.3.4.4.- Glándulas sudoríparas*³⁵

Debido a la pérdida de NaCl y a la sudoración excesiva puede llevar a una deshidratación y a la denominada postración por calor en el enfermo con fibrosis quística.

*1.3.4.5.- Retraso del crecimiento*⁵⁴

Se produce por un incremento de la demanda calórica, enfermedad pulmonar crónica, maladigestión con malabsorción intestinal y disminución del apetito por la inflamación pulmonar.

1.3.4.6.- Enfermedad ósea

Muchos individuos con FQ experimentan enfermedad de huesos y de articulaciones. La enfermedad ósea (osteopenia u osteoporosis p.ej) puede conducir a fracturas y depende en gran medida del buen estado general del paciente. Estos problemas ocurren más frecuentemente en adultos o en aquellos pacientes que han sufrido trasplante de pulmón (debido a una disminución de la densidad mineral del hueso por el uso continuado de inmunosupresores).

La prevalencia de osteoporosis en adultos con FQ se sitúa entre el 38 y el 77% y es mayor que la encontrada en niños (19 al 67%).³³

La causa no está clara pero se ha observado en estos pacientes una resorción acelerada y una formación más lenta de hueso.³³

*1.3.4.7.-Sinus nasales*⁴⁰

Muchos pacientes presentan una opacificación de los sinus paranasales que puede observarse por radiografía.

*1.3.4.8.-Síndrome ascítico edematoso*⁵⁴

En niños menores de 6 meses, el 5% de los afectados por FQ puede presentar edema, anemia e hipoproteinemia.

1.3.5.- Diagnóstico

Al principio el diagnóstico era patológico.⁴⁰ Los pacientes diagnosticados en la edad adulta, usualmente debutan con problemas respiratorios crónicos y como grupo presentan enfermedad pulmonar más suave, menos infecciones por pseudomonas y menos problemas pancreáticos que los pacientes diagnosticados a edades más tempranas.^{52, 53}

1.3.5.1.-Prueba del sudor

La determinación cuantitativa de electrolitos en la secreción del sudor continúa siendo la prueba de laboratorio más importante para confirmar o descartar la sospecha clínica de la enfermedad.

Para que sea fiable ha de ser realizada en centros en que se sigan ciertos estándares y por técnicos experimentados. Son necesarios dos tests positivos para la confirmación del diagnóstico.⁴⁰

Existen 2 métodos cuantitativos para colección de sudor: el de Gibson y Cooke y el de conductividad que emplea el dispositivo Macroduct. En ambos la estimulación del sudor se realiza por iontoforesis con pilocarpina.⁵⁴

El método de Gibson y Cooke es el aceptado como definitivo. Se valoran las concentraciones de cloruro, sodio o ambas.

Una concentración en sudor de cloro ≥ 60 mmol/l en dos análisis repetidos se considera diagnóstico, pero existe un 5% de falsos negativos. Tests de sudor con concentraciones ≤ 39 mmol/l indican una baja probabilidad de FQ y valores intermedios requieren un genotipado de CFTR para confirmar.⁵⁵ Si este procedimiento no es diagnóstico debería hacerse un test de función de CFTR (como una medida de la diferencia de potencial nasal o una biopsia de la mucosa del recto).^{35,42}

⁵² Cystic Fibrosis Foundation. Clinical practice guidelines for cystic fibrosis. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation. 1997

⁵³ Widerman E, Millner I, Sexauer W, et al. Health status and sociodemographics characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. Chest 2000; 118:427-433

⁵⁴ Segal E, Macri C, Fernandez A et al. Consenso de fibrosis quística. Arch argent pediatr 1999;97 (3):188

⁵⁵ Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. J Pediatr 2008 Aug; 153(2):S4-S14.

*Factores que influyen la concentración de electrolitos en el sudor*⁵⁴

La mayoría suelen deberse a errores de metodología, aunque existen algunas condiciones que pueden estar asociadas a electrolitos elevados:

- Fucoidosis
- Glucogenosis I
- Mucopolisacaridosis
- Hipotiroidismo e Hipoparatiroidismo
- Diabetes insípida nefrogénica
- Insuficiencia adrenal
- Eccema
- Desnutrición
- Displasia ectodérmica
- Infusión de PGE1
- Anorexia nerviosa
- Disfunción autonómica
- Déficit de glucosa 6-fosfatasa
- Síndrome de Mauriac
- Pseudohipoaldesteronismo
- Colestasis familiar

1.3.5.2.- Potencial de membrana

El epitelio respiratorio, incluyendo el nasal, regula la composición del fluido que baña la superficie de la vía aérea transportando cloro y sodio. Este transporte activo genera una diferencia de potencial eléctrico transepitelial que puede ser medido in vivo. En pacientes con FQ se observa un patrón característico de diferencia de potencial.⁵⁴

Este método se usa sobretodo para pacientes con diagnóstico dudoso.⁴⁰

1.3.5.3.- Diagnóstico molecular

CFTR se encuentra en las membranas de diferentes tejidos. La detección de los dos alelos mutados confirma el diagnóstico de FQ. Los tests comerciales identifican al 93% de los pacientes con FQ, aunque es posible que no se detecten algunas mutaciones raras.⁴⁰

1.3.5.4.- Pruebas de malabsorción

Tests clínicos que no informan directamente de CFTR pueden ser de utilidad para el diagnóstico.

- Sugieren malabsorción: las características oleosas de la materia fecal, glóbulos de grasa en preparados de materia fecal.

- Confirman malabsorción:

Prueba de Van de Kamer: método cuantitativo que consiste en la determinación de ácidos grasos en la cantidad de materia fecal de 3 días de recolección. En estos pacientes no se hace una dieta con sobrecarga de grasa pero ha de asegurarse una ingesta de un 35-40% de calorías como lípidos. Normalmente la excreción fecal de grasas es menor del 7% de la ingesta. Los valores normales son de 2.5g grasa/día en niños y el doble en adultos.⁵⁴

Quimotripsina en heces: prueba colorimétrica cuantitativa. El 85-90% de pacientes tiene insuficiencia pancreática y pueden confirmar este desorden una concentración reducida de quimotripsina en heces.⁴² Es necesario suspender el tratamiento enzimático 5 días antes.

Elastasa pancreática en materia fecal: la elastasa es una proteasa sintetizada por el páncreas que no se altera durante el tránsito intestinal. Una de las ventajas de esta prueba es que no es necesario suspender el tratamiento enzimático.

1.3.5.5.- Microbiología del tracto respiratorio

Es útil sobretudo en pacientes con características atípicas. Se suelen aislar *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus*, *Haemophilus influenzae* y *Burkholderia cepacia*.

1.3.5.6.- Análisis de semen: espermograma

A los individuos con azoospermia obstructiva se les asignará el diagnóstico de FQ sólo si hay evidencia de disfunción del CFTR bien documentada por las concentraciones elevadas de cloro en sudor, demostración in vivo de transporte iónico anormal a través del epitelio nasal o si ha sido posible la determinación de dos mutaciones de FQ.

El 50% de los pacientes con fibrosis quística en EEUU se diagnostican a los 6 meses. Los programas de screening neonatal se han introducido en muchos países pero si el diagnóstico precoz mejora la enfermedad a largo plazo continúa siendo controvertido. Según una revisión de la Cochrane del año 2004 los pacientes sometidos a cribaje neonatal experimentaron un menor riesgo de reducción de peso y altura pero una colonización más temprana por PA.^{35,42} Sims et al aportaron suficiente evidencia en su estudio para aconsejar el screening neonatal ya que resulta ser coste-efectivo además de ser beneficioso para el pronóstico de los pacientes.⁵⁶

Algunas de las pruebas usadas en el diagnóstico neonatal son la presencia de albúmina incompleta en meconio o los niveles de tripsina catiónica inmunorreactiva (IRT) en suero.⁵⁴

En el estudio realizado en 2007 por Southern et al⁵⁷ se hizo un repaso de los diferentes programas de cribado neonatal en Europa. La mayoría de los programas usan un análisis del DNA para identificar las mutaciones más frecuentes como segundo paso después de un resultado elevado de IRT en la semana 1. Un segundo IRT se realizó en la 4ª semana (ya que es más específico que en la primera semana) en los programas sin análisis de DNA o en algunos con análisis de DNA para reducir el número de tests de sudor requeridos posteriormente. En la mayoría de programas el test de sudor se realizó incluso si se observaron 2 mutaciones.

También es posible el diagnóstico prenatal a través de una punción abdominal y obteniéndose vellosidades coriónicas o líquido amniótico entre las semanas décima y decimosexta.

Criterios diagnósticos:³⁵

- Presencia de una o más manifestaciones clínicas típicas
O
- Antecedente de un hermano con FQ
O
- Prueba de cribado neonatal positiva (tripsina inmunorreactiva)

⁵⁶ Ratjen F. Recent advances in cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2008; 9:144-148

⁵⁷ Southern K, Munck A, Pollit R et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J cyst fibros* 2007; 6: 57-65

Unido a

- Concentración de cloro elevada en 2 o más muestras de sudor
Y/O
- Identificación de 2 mutaciones del gen CFTR causantes de FQ
Y/O
- Resultados anómalos en la medición de la diferencia de potencial nasal

II.- OBJETIVOS

- **1º:** Realizar una revisión del tratamiento farmacológico en pacientes con Fibrosis Quística según la bibliografía existente.

- **2º:** Analizar el uso de medicación de los pacientes con Fibrosis Quística en los hospitales andaluces durante el periodo 2002-2005.
Se realizará un análisis del uso de medicamentos en general y de Medicamentos Huérfanos y se clasificará en función de diferentes variables.

- **3º:** Analizar el consumo de estos medicamentos durante dicho periodo y clasificar el gasto según las diferentes variables. Constatar la contribución que hacen los Medicamentos Huérfanos al gasto farmacéutico.

III.- MATERIAL Y MÉTODOS

3.1- OBJETIVO PRIMERO:

A.- DISEÑO

Estudio retrospectivo y descriptivo.

B.-ÁMBITO

Revisiones, metaanálisis y ensayos clínicos de los tratamientos autorizados y de los medicamentos en investigación.

C.-CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Para la revisión del tratamiento se hizo una búsqueda bibliográfica en MEDLINE (1966-2008), Cochrane y TRIPDATABASE. Las palabras claves usadas fueron: *cystic fibrosis, treatment, drugs, pharmacology, nutrition y physiopathology*.

- Revisiones, metaanálisis y ensayos clínicos (a ser posible recientes), en humanos y con abstract disponible. De los ensayos clínicos se dio preferencia a los aleatorizados y controlados.

D.-CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

- Artículos en otro idioma fuera de castellano o inglés.

3.2.-OBJETIVOS SEGUNDO Y TERCERO:

A.-DISEÑO

Estudio multicéntrico, retrospectivo y descriptivo

B.-ÁMBITO

Realizado con datos de los hospitales dependientes de la Consejería Andaluza de Salud.

C.-POBLACIÓN DE ESTUDIO

Criterios de inclusión:

Todos aquellos pacientes diagnosticados de FQ cuya medicación les sea dispensada en alguno de los hospitales dependientes de la Consejería de Salud durante el periodo 2002-2005.

Según la circular 20/1988 de 19 de Julio del Servicio Andaluz de Salud,⁵⁸ con objeto de conseguir una atención integral para aquellos pacientes afectados de FQ, dadas las especiales características en lo referente al tratamiento al que están sometidos y siendo necesarios, para estos pacientes, una particular vigilancia por un equipo multidisciplinario se dicta que los Servicios de Farmacia (SF) de cada centro se encargarán de la dispensación de los productos terapéuticos que estos pacientes necesitan durante todo el tratamiento según las instrucciones del médico responsable del mismo.

D.- PERIODO DE ESTUDIO

Se escogió un periodo de 4 años para poder obtener una comparativa del uso de medicamentos.

E.- MUESTRA

En principio todos los pacientes afectados de FQ que hubiera durante el periodo 2002-2005, a los que se les haya dispensado medicación en alguno de los hospitales.

Se excluyeron del análisis final:

- Aquellos hospitales que no respondieron el cuestionario
- Aquellos hospitales que se negaron a participar
- Aquellos pacientes en que existían datos incompletos: sexo, edad y número de unidades consumidas de los medicamentos. En los dos primeros casos los pacientes se excluyeron de las tablas correspondientes, en el último caso se excluyeron totalmente.
- Aquellos medicamentos y costes no imputables a un paciente concreto.

Los pacientes se estratificaron por grupos de edad en los siguientes grupos: menores de 2 años, de 2 a 5 años, de 6 a 14 años, de 15 a 17 años y mayores o igual a 18 años. Para esta clasificación se ha partido del criterio aplicado por Agencia Europea de

⁵⁸ Circular 20/1988 de 19 Julio del Servicio Andaluz de Salud. Pacientes afectados de fibrosis quística.

Medicamentos (EMA)⁵⁹, sin embargo, se ha creído conveniente realizar otros subgrupos dentro de los grandes intervalos contemplados por la EMA (0-2 ,2-11, 12-17 o 18) para homogeneizar el número de enfermos en cada grupo de edad.

Los hospitales se estratificaron por complejidad decreciente en grupos del A al D, en función de las directrices dadas por el Servicio Andaluz de Salud. Esta clasificación puede encontrarse en la página Web del Servicio Andaluz de Salud y se basa entre otras variables en el número de camas de cada hospital y en la complejidad de los servicios ofertados.³⁹

Los medicamentos se clasificaron en los siguientes grupos:

- Dietoterapia
- Vitaminas y Minerales
- Mucolíticos
- Sueros
- Antiácidos y protectores gástricos
- Enzimas pancreáticas
- Broncodilatadores
- Inmunosupresores
- Antiinflamatorios
- Antivirales y Antifúngicos
- Antibióticos
- Medicamentos Huérfanos
- Dornasa alfa
- Tobramicina inhalada
- Colistina inhalada
- Vacuna antipseudomonas
- Otras vacunas
- Insulinas y anticoagulantes orales
- Ácido ursodesoxicólico

⁵⁹ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH topic E11: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (CPMP/ICH/2711/99 EMA) 2001. <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/271199en.pdf>

- Otros (antiepilépticos, ansiolíticos, antihistamínicos, laxantes o procinéticos entre otros)

F.- RECOGIDA DE DATOS

Se envió una hoja de recogida de datos a los SF de 34 hospitales andaluces (se adjunta en el anexo I). En ella se pedían datos de los pacientes a los que se les había dispensado medicación durante los años 2002- 2005. Los datos solicitados fueron:

- Sexo y edad.
- Hospital de referencia.
- Medicación dispensada para cada paciente al año: fecha de dispensación, número de unidades dispensadas, coste/unidad y/o coste total.

Los datos se obtuvieron a partir de:

- Registro interno del Servicio de Farmacia: en que constaba toda la historia farmacoterapéutica y las dispensaciones del paciente (unidades dispensadas y coste). Podía ser tanto informatizado como en fichas hechas a mano.
- Historia clínica: para obtener las variables epidemiológicas.
- Entrevista con el médico responsable de la unidad.

Se estudiaron los siguientes aspectos:

- Estudio de la población: se caracterizó la población en función de variables epidemiológicas: sexo, hospital y edad, agrupando esta última variable según lo descrito anteriormente en el apartado MUESTRA.
- Distribución de fármacos según su grupo terapéutico: se estudió el consumo de fármacos distribuidos en grupos terapéuticos según los grupos descritos en el apartado MUESTRA.
- Coste: Se estimó el cálculo del coste a través de los precios proporcionados por los diferentes hospitales. En los casos en que el hospital no proporcionó el coste de los medicamentos se consideró el Hospital Universitario Virgen de las Nieves como referencia. Los precios se obtuvieron del siguiente modo:

- 1) El precio asignado fue el Precio de coste para cada hospital.
- 2) Para las fórmulas magistrales en que se hizo el cálculo según el coste de las materias primas.

Para la recogida de datos se elaboraron unas tablas con EXCEL 2003, que contenían las variables epidemiológicas y la medicación dispensada por año. En líneas figuraba toda la medicación que habían recibido en el hospital y en columnas la cantidad que se habían llevado mes a mes, si era posible, y el coste.

Para procesar las codificaciones de las variables de estudio se utilizó ACCESS 2003.

G.- ANÁLISIS DE LOS DATOS

- Para el Consumo: El análisis estadístico se realizó con SPSS para Windows (versión 13.0 SPSS, Inc., Chicago, IL). Se calcularon frecuencias absolutas y relativas.

Se estudiaron las relaciones entre la variable dependiente (cualitativa) y las independientes (cualitativas) dos a dos.

Se usó el test de Chi-cuadrado para comprobar si existían diferencias significativas entre las diferentes variables independientes (grupos de edad, sexo, hospital y tipo de hospital) y las dependientes (grupo de fármaco/año). Los porcentajes están calculados a partir del número de pacientes que consumen determinado grupo terapéutico, no del número total de pacientes. A parte del estadístico se calcularon los residuos tipificados corregidos para estudiar entre que grupos se encuentran las diferencias estadísticamente significativas.

Estos análisis se hicieron para muestras independientes y un p valor $< 0,05$ se consideró significativo.

- Para el Coste: El análisis estadístico se realizó con SPSS para Windows (versión 13.0 SPSS, Inc., Chicago, IL). Se calcularán medias, desviaciones típicas, máximos y mínimos, para las variables cuantitativas con distribución normal, y medianas y rangos intercuartílicos para las cuantitativas con distribución no paramétrica.

Al ser cuantitativas las variables independientes el estadístico que se utilizó para estudiar las diferencias con las variables dependientes fue el no paramétrico Kruskal-Wallis por no distribuirse normalmente las variables de costes. Un $p < 0,05$ se consideró significativo.

H.- PLAN DE TRABAJO

- Primero se procedió al contacto telefónico con todos los Jefes de Servicio de los SF de los hospitales candidatos al estudio para informarles del proyecto y se les enviaron por correo electrónico las tablas EXCEL de recogidas de datos.

- Posteriormente hubo otro contacto telefónico para obtener la aceptación de participación y para la puesta en contacto con el farmacéutico responsable de la obtención de los datos.

- Por último se propuso un plazo de entrega para el envío de resultados: sea por correo electrónico, fax o personalmente.

Se han de tener en cuenta una serie de limitaciones que podrían influir en la validez de algunos de los resultados expuestos:

- Existe diversidad a la hora de registrar los datos de consumo, y por tanto de coste, entre los diferentes hospitales. Encontramos algunos hospitales en que los datos están archivados informáticamente y en otros en que se tuvo que recurrir a la ficha farmacoterapéutica escrita a mano del Servicio de Farmacia. La diferente forma de recoger los datos podría influir en los resultados ya que podrían existir datos incompletos en algunos hospitales (medicamentos incluidos y no incluidos en Guía Farmacoterapéutica por ejemplo).

- No en todos los hospitales se enviaron todos los años del estudio. Esto es de especialmente cierto a medida que retrocedemos en el tiempo, habiendo enviado 17 hospitales datos del 2005 y en cambio del 2002 sólo 10. Esto puede ser debido a la pérdida de datos debido al uso de

programas informáticos que quedaron obsoletos y no se pudieron recuperar datos, a la creciente importancia del buen registro de los consumos por paciente o al uso de fichas farmacoterapéuticas escritas a mano que pudieron extraviarse, o eliminarse, a medida que retrocedemos en el tiempo.

- Hubo 4 hospitales que no enviaron el coste unitario de cada medicamento, aunque si el resto de datos. Se seleccionó un hospital de referencia para poder imputarles un coste. Así pues el consumo en estos 4 hospitales es más exacto que su coste, ya que quizá el hospital compre los fármacos a un precio distinto que el hospital considerado de referencia.
- Por el tipo de análisis estadístico utilizado al hacer las tablas de consumo por la variable hospital no se encontraron diferencias significativas pudiendo ser debido al escaso tamaño de muestra de algunos hospitales. Esto podría falsear los resultados haciendo que no se encuentren diferencias significativas entre hospitales en que sí existen. Al hacer las tablas de coste por la variable hospital sí se encontraron diferencias significativas.
- Hubo un hospital en concreto que se clasificó dentro del grupo de hospital D aún sin estar clasificado por el SAS. Esto fue debido a que depende directamente de la Consejería de Salud de la Junta de Andalucía. Se clasificó dentro del grupo D por similitud en prestaciones de Servicios y número de camas del resto de hospitales de ese grupo.
- La dietoterapia y las vacunas no suelen dispensarse en los Servicios de Farmacia por lo que la información de estos grupos podría estar falseada. En el primer caso el servicio de dietética suministra los suplementos nutricionales, si bien vemos que en algunos hospitales es el propio Servicio de Farmacia el que los suministra, así pues podrían observarse diferencias significativas en el consumo de estos productos que no se observarían si la dietoterapia se dispensase en el Servicio de Farmacia.

En el segundo caso, las propias consultas de FQ pueden dispensar las vacunas necesarias o pueden suministrarse normalmente según el calendario vacunal, por lo que la dispensación en el Servicio de Farmacia puede deberse a un hecho puntual y las diferencias observadas no serían tales.

- En algunos hospitales la medicación no incluida en la Guía Farmacoterapéutica que se dispensa a los pacientes no queda reflejada en el registro por paciente por lo que algunos medicamentos podrían estar subestimados dependiendo del hospital ya que cada uno tiene una Guía distinta. Un caso similar podría ocurrir con las Fórmulas Magistrales que se preparan en el Servicio de Farmacia para estos pacientes pudiendo quedar registradas en algunos hospitales y en otros no. También hay que tener en cuenta que en algunos hospitales el circuito para solicitar Fórmulas Magistrales funciona diferente a la obtención del resto de la medicación habitual.

IV.- RESULTADOS

4.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO DEL TRATAMIENTO DE LA FIBROSIS QUÍSTICA

4.1.1.-De la causa

- Se ha intentado restaurar la función de CFTR mediante la transfección de células con el receptor normal a través de vectores aunque no se han conseguido efectos a largo plazo y su administración repetida causa la formación de anticuerpos específicos.⁴² Algunos estudios sobre este tema indican que este sistema es seguro si bien no está claro si existe un beneficio en el volumen espiratorio forzado en el primer segundo (FEV1).⁵⁶
- En las mutaciones de clase 1 donde la mutación produce una disminución de la producción de CFTRmARN (ARN mensajero), por la presencia de un falso codón de parada por ejemplo, se ha visto que la gentamicina tópica puede ser útil ya que permite la continuación de la lectura ante el codón de parada. Los resultados de los diferentes estudios son contradictorios⁶⁰ y actualmente se están llevando a cabo estudios con un nuevo compuesto similar a gentamicina pero sin su efecto antibiótico (PTC124)⁵⁶. En las mutaciones clase 2 se ha visto que algunos compuestos pueden modular la maduración de CFTR (fenilbutirato, CPX y genisteina por ejemplo) actuando como chaperonas.⁴²
- Otras opciones incluyen activadores de los canales de cloruro como UTP (uridin trifosfato) o inhibidores de la absorción de sodio como amilorida. Estas drogas tienen una semivida muy corta, lo que limita su eficacia.⁴² Actualmente está en estudio denofusol, un activador de canales de cloro diferentes de CFTR. En un estudio en fase II recientemente publicado demuestra seguridad y además diferencias significativas frente

⁶⁰ Clancy J, Rowe S, Bebok Z et al. No detectable improvements in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by nasal aminoglycosides in patients with cystic fibrosis with stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol.* 2007; 37:57-66

a placebo en aumento de FEV1.⁶¹El fármaco en estudio Moli1901 también ha demostrado efectividad activando canales de cloro.⁵⁶

Matthews y colaboradores establecieron 3 pilares de tratamiento: nutricional, alivio de la obstrucción respiratoria y terapia antibiótica para la infección pulmonar.⁶² En 1955 se fundó la Fundación de Fibrosis Quística, siendo uno de sus grandes logros el establecimiento, acreditación y soporte de una red de centros de alta calidad basados en la evidencia en el cuidado de enfermos con FQ. Además apoya a la investigación para obtener evidencia clínica necesaria para tomar buenas decisiones terapéuticas.⁴⁰

4.1.2.-Sintomático

4.1.2.1.- Enfermedad respiratoria

El tratamiento de la enfermedad pulmonar tiene como fin el control de la infección/ inflamación de las vías respiratorias.

La fisioterapia respiratoria pretende ayudar al aclaramiento mucociliar, disminuido en estos enfermos, mediante la limpieza de detritus y bacterias de las vías aéreas expulsándolos al exterior. En la infancia los enfermos con FQ necesitan de otra persona para realizar la percusión torácica como fisioterapia respiratoria. Los adultos tienen que ejecutar un programa de ejercicios respiratorios en diferentes posiciones del cuerpo para el drenaje fácil de los diferentes segmentos pulmonares, como la técnica respiratoria de ciclos activos, que se aconseja repetir al menos 2 veces al día y con una duración no mayor de 30 minutos cada sesión.³⁵

La administración de oxígeno es también un punto importante en algunos pacientes. Los objetivos de su uso son la prevención del desarrollo y/o progresión de la hipertensión pulmonar, ya que ésta se correlaciona con hipoxemia en los pacientes con FQ independientemente de la función pulmonar de estos. Dado que los resultados ofrecidos sobre el beneficio del empleo de oxígeno en pacientes con FQ no han sido consistentes suelen observarse las recomendaciones generales (p. ej si Pa O₂ <55 mmHg

⁶¹ Deterding RR, Lavange LM, Engels JM et al. for the Cystic Fibrosis Therapeutic Development Network and the Inspire 08-103 Working Group. Phase 2 randomized safety and efficacy trial of nebulized denufisol tetrasodium in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2007;176:362-369

⁶² Matthews LW, Doershuck FQ, Wise M et al. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J pediatr* 1964; 65:558-575

durante el día o <59 mmHg en presencia de edema, policitemia o disfunción del miocardio derecho).³³

El trasplante de pulmón es una opción viable para los pacientes pero existen una cierta morbilidad y mortalidad asociados con el procedimiento. La tasa de supervivencia posttrasplante a los 5 años es aproximadamente del 50%. Con este procedimiento se espera aumentar la supervivencia y mejorar la calidad de vida. Desde 1992 los pacientes candidatos para el trasplante estaban influenciados por el valor de FEV₁. Actualmente queda claro que el valor de FEV₁ solo, es inadecuado para la selección de los pacientes que podrían beneficiarse de un trasplante pulmonar, por ello suelen incorporarse otros parámetros como pueden ser el sexo, el estado nutricional, diabetes, microbiología en el esputo y número de exacerbaciones pulmonares.³³

A.- ANTIBIOTERAPIA

En la lucha contra la infección se usa antibioterapia oral, intravenosa e inhalada. Las infecciones suelen tratarse empíricamente: en la infancia con un antibiótico eficaz contra SA y HI, y en el adulto con uno activo frente a PA. No se conocen las razones de esta prevalencia ya que los pacientes con FQ son inmunocompetentes.³⁴ Al hacer lavado broncoalveolar en niños con una media de edad de 3 meses se encontró que 1/3 tenían infección con SA. Un estudio similar en pacientes con una media de edad de 17 meses encontró SA en un 47%, HA en un 15% y PA en un 13% de los pacientes. En las exacerbaciones se encuentra una heterogeneidad en la cepa de PA en pacientes jóvenes, en cambio en adultos crónicamente infectados suelen ser causadas por la misma cepa de PA.⁶³

Al realizar la revisión bibliográfica, se han encontrado tres grandes pautas de tratamiento:³⁵

- Profiláctica: el tratamiento contra SA se hace de forma continua desde la infancia.
- A demanda: el tratamiento se realiza cuando el enfermo presenta sintomatología de exacerbación respiratoria.

⁶³ Bell S, Robinson P. Exacerbations in cystic fibrosis: 2 prevention. Thorax 2007; 62:723-732

- Tratamiento agresivo precoz contra SA y PA: se realiza cada vez que se cultivan en una muestra de esputo, haya o no sintomatología.

Los antibióticos por vía sistémica se usan durante periodos cortos de tiempo, bien para tratar las exacerbaciones agudas (2-3 semanas) o como terapia de mantenimiento (por ejemplo durante periodos de 2 semanas durante 3-4 meses), ya que se ha comprobado que su uso de forma crónica mejora la función pulmonar y los parámetros inflamatorios y la respuesta persiste durante 1-2 meses después de completar la terapia.⁴¹ Muchos clínicos están de acuerdo en que la infección acompañada por el aumento de síntomas pulmonares o el empeoramiento de la función pulmonar ha de ser tratada pero que una vez se ha instaurado la colonización crónica de PA la erradicación de la bacteria es imposible.^{40,43} Actualmente hay estudios en curso para determinar si una terapia fuerte en la infancia, antes de que se establezca la colonización crónica, retrasaría la colonización sin seleccionar microorganismos resistentes.⁶⁴

Ya que PA no puede ser erradicada, la estrategia es mantener la función pulmonar dando terapia antibiótica supresiva (o de mantenimiento) durante décadas. Actualmente se está promoviendo desde el Danish Cystic Fibrosis Center una terapia antibiótica agresiva ante las colonizaciones intermitentes de PA para prevenir la colonización crónica.⁶⁵ Gracias a esta terapia ningún paciente ha contraído PA crónica desde 1990 y además PA no ha sido reemplazada por ninguna otra bacteria.

Tabla 4: Tratamiento de la colonización intermitente para prevenir PA crónico en el Danish CF Center⁶⁶

1r aislamiento: 3sem colistina inhalada (1 MUI 2veces/día)+ciprofloxacino v.o (10-20 mg/kg 2veces/día)
2º aislamiento: 3 sem colistina inh (2 MUI 3veces/día) + ciprofloxacino v.o (ídem)
3º y siguientes: 3 meses colistina inh (2 MUI 3veces/día)+ciprofloxacino v.o (ídem)
O
Colistina inhalada 1-2 MUI 3veces/día + Tobramicina inhalada 300 mg 2veces/día durante 1 mes

⁶⁴ Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003;9:492-497

⁶⁵ Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cystic Fibros* 2004; 3:67-91

⁶⁶ Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early Pseudomonas aeruginosa infection. *Journal of Cystic fibrosis* 2005;4:49-54

Un estudio realizado en este centro mostró que la presencia durante 6 meses en el tracto respiratorio bajo de PA era indicativo que la bacteria no desaparecería nunca. Basado en los trabajos de Burns y May⁶⁷ se desarrolló un método por anticuerpos para distinguir la colonización intermitente de la crónica con un valor predictivo positivo y negativo de 93% y 89% respectivamente. Así pues se define⁶⁸:

- Infección crónica de PA: presencia de PA en el tracto respiratorio inferior durante 6 meses y/o 2 determinaciones elevadas de anticuerpos contra PA.
- Infección intermitente de PA: presencia de PA en el tracto respiratorio inferior durante menos de 6 meses y niveles normales de anticuerpos.

Según los resultados publicados por Valerius en 1991⁶⁹ la combinación de colistina nebulizada y ciprofloxacino oral en pacientes con colonización intermitente por PA demostró que era posible prevenir la colonización crónica en el 85% de los pacientes tratados comparado con el 42% en los no tratados ($p < 0,05$). Además de ciprofloxacino y colistina se han probado otros protocolos como tobramicina inhalada 300mg 2 veces/día durante 1 mes.

El problema de la terapia prolongada es la aparición de resistencias, el coste, los efectos adversos^{34,41} y el aumento de alergias a antibióticos. Se ha observado que las reacciones alérgicas a β -lactámicos son tres veces más comunes en pacientes con FQ que en la población general⁷⁰. Piperacilina es el antibiótico con más reacciones alérgicas y aztreonam y los aminoglucósidos son los mejor tolerados. La incidencia de alergias es antibiótico-dependiente y aumenta con el número de ciclos de antibióticos administrados. Afortunadamente las reactividades cruzadas son bajas (4,5% por ejemplo en el caso de alergia a cefalosporinas). Se ha usado con éxito en penicilina, ceftazidima, tobramicina y ciprofloxacino una desensibilización administrando dosis de antibiótico en aumento.⁷¹ En situaciones críticas en que no haya alternativa antibiótica disponible ha demostrado ser útil un pretratamiento con antihistamínicos y esteroides orales y

⁶⁷ Burns MW, May JR. Bacterial precipitins in serum of patients with cystic fibrosis, *Lancet* 1968;1:270-2

⁶⁸ Taccetti G, Campana S, Neri AS et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Chemother*. 2008 Apr; 20(2):166-9.

⁶⁹ Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338(8769):725-6

⁷⁰ Elpern E, Patel G, Balk R. Antibiotic therapy for pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Medsurg nursing* 2007;16(5):293-298

⁷¹ Parmar JS, Nasser S. Antibiotics allergy in cystic fibrosis. *Thorax* 2005;60:517-520

cuando esto falla se ha usado 3 pulsos de metilprednisolona (500-1000 mg) en días consecutivos con antihistamínicos intravenosos.

Macfarlane et al⁷² en 2007 demostraron que es posible realizar una descolonización de MARSA (*Staphylococcus aureus* meticilin resistente) usando un protocolo de 1 a 3 pasos. En un estudio realizado en 17 pacientes, 7 se descolonizaron después de un ciclo de 5 cinco días de rifampicina oral y ácido fusídico, 4 más después de un segundo ciclo de 5 días y 4 más después de administrar un ciclo de teicoplanina iv, quedando sólo un paciente por descolonizar. Sólo un paciente se re infecto con MARSA después de unos cuantos meses pero después de otro ciclo oral se negativizó de nuevo. Se ha de tener en cuenta que los pacientes de este estudio no estaban colonizados de forma crónica por MARSA. El tratamiento detallado puede verse en la tabla 5.

Tabla 5.- Descripción del protocolo de descolonización de MARSA

Paso 1: Mupirocina tópica nasal 2% (5 días) Ac Fusídico 50 mg/kg/d (5 días) Rifampicina 20-40 mg/kg/d (5 días) Clorhexidina para enjuagues bucales
Paso 2: ídem
Paso 3: Teicoplanina iv 10-15 mg/kg/d 12h 3 dosis, después Teicoplanina 10-15 mg/kg/d una vez al día durante 9 a 13 días

Una opción intermedia es tratar ante el inicio de síntomas de exacerbación. Para la antibioterapia inhalada se usan colistina y/o tobramicina como antibióticos anti-Pseudomonas. En el caso de la tobramicina se indica una ampolla de 300 mg (5ml) dos

⁷² Macfarlane M, Leavy A, mcCaughan J, Fair R, Reid AJM. Successful decolonization of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007;65:231-236

veces al día en ciclos de 28 días de tratamiento, seguidos de 28 días de descanso, Existe una preparación específica de tobramicina para inhalar denominada Tobi®.

Las dosis de colistina son 500.000 UI/dosis en niños < 1 año, 1.000.000 UI/dosis en niños > 1 año y 1-2 MUI/dosis (diluidas en 2-4 ml de suero 0,9% NaCl) en adultos. Hasta hace unos años colistina se obtenía como medicamento extranjero, ahora ya está comercializada en España.

En el estudio cruzado de Adeboyeke et al⁷³ se compararon tobramicina inhalada frente a colistina inhalada en pacientes crónicamente afectados por PA. Los resultados mostraron una ventaja en los pacientes que primero tomaron tobramicina en términos de FEV1%. Se concluye que los pacientes podrían beneficiarse de regímenes de tobramicina alternados con colistina ya que algunos pacientes presentaron resistencia a tobramicina.

Las concentraciones en suero tras el uso de antibióticos inhalados son mínimas y los efectos secundarios encontrados se limitan a las vías respiratorias, sin embargo se debería vigilar la posible nefrotoxicidad de tobramicina y colistina y la neurotoxicidad de esta última.

Es de gran preocupación la colonización infección por PA multiresistente y otras bacterias sensibles a un número muy escaso de antibióticos, como *Burkholderia cepacia*.³⁵ Sobre esta última Denis et al⁷⁴ realizaron un estudio en 36 pacientes en que comprobaron que la cepa de la bacteria era la misma durante las exacerbaciones que en la colonización crónica si bien la bacteria presentaba más sensibilidad a los antibióticos en la segunda.

Dada la alta prevalencia de colonización de PA (en el 50% de los pacientes menores de 18 años y en más del 80% de los mayores de edad⁴⁷) se esperaba que la inmunoterapia con una vacuna contra esta bacteria resultase de gran utilidad⁷⁵. Ante esta situación se desarrolló una vacuna, compuesta por polisacárido 0 de 8 serotipos con la

⁷³ Adeboyeke D, Scout S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. J cyst fibros 2006; 5:261-263

⁷⁴ Denis M, Ramotar K, Vandeheem K et al. Infection with Burkholderia cepacia complex bacteria and pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. Chest 2007; 131:1188-1196

⁷⁵ Malfroot A, Adam G, Ciofu O et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. J cyst fibros 2005(4):77-88

exotoxina A. Las indicaciones propuestas por el fabricante fueron en niños mayores de 18 meses no infectados/colonizados de forma crónica⁷⁶.

Esta vacuna fue designada como medicamento huérfano por la EMEA, aunque posteriormente, y a lo largo del 2007 se le retiró la designación al no tener la eficacia esperada.^{77,78,79,80}

La causa ha sido los resultados de un ensayo en fase III que no han podido confirmar los buenos resultados obtenidos en un ensayo clínico previo. Este ensayo doble ciego, aleatorizado y controlado con placebo incluía 476 pacientes de 46 centros en 4 países europeos. En él se reclutaron pacientes no colonizados por *P. aeruginosa* y se les administró la vacuna, el objetivo primario era la prevención de la colonización con 1 o más serotipos de PA.

Estrategias de tratamiento

La concentración preventiva de mutantes es difícilmente alcanzable por vía sistémica con ningún antimicrobiano en monoterapia, la única excepción es la vía inhalada ya que las concentraciones alcanzadas en pulmón son 100 veces superiores. Es aconsejable la asociación de antibióticos con diferentes mecanismos de acción: β -lactámicos con actividad antipseudomonas con aminoglucósidos o la asociación de cualquiera de ellos con ciprofloxacino. En el estudio realizado por Blumer JL⁸¹ y de Latzin et al⁸² se comparó la eficacia y seguridad de meropenem junto con tobramicina frente a ceftazidima junto con tobramicina (todos intravenosos) en las exacerbaciones agudas, llegándose a la conclusión de que ambas combinaciones eran igual de efectivas

⁷⁶ Ausejo M, Galeote M, Martínez C, Planells C; Santos B, Zara C, eds. La inmunología contraataca. In: Noticias Farmacoterapéuticas, OH: ad hoc, 2004; 37: 5-7

⁷⁷ Zuercher AW, Imboden MA, Zampen S et al. Cellular immunity in healthy volunteers treated with an octavalent conjugate *Pseudomonas aeruginosa* vaccine. Clin Exp Immunol. 2006 Jan; 143 (1): 132-8.

⁷⁸ Lang AB, Rudeberg A, Sconi MH, Que JU, Furor E, Scaad UB. Vaccination of Cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. Vaccine. 2004 Feb 17;22 (7):840-7

⁷⁹ Baumann U, Mansouri E, VON Specht BU: Recombinant OprF-OprI as a vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infections. Vaccine. 2004 Feb 17;22 (7):840-7.

⁸⁰ Esnard S, Moya A, Cedré B, Balmaceda T, Pino Y, Sierra G. *Pseudomonas aeruginosa*. Vacunas: un reto a la investigación. VaccinMonitor 2004; 13 (1): 1-13

⁸¹ Blumer JL, Saiman L, Constan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. Chest 2005 Oct; 128 (4):2336-46

⁸² Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. J Cyst Fibros. 2008 Mar;7(2):142-6. Epub 2007 Sep 4.

respecto a la mejoría en la función pulmonar y reducían la carga de bacterias en el esputo.

Dado que el uso de antibióticos solos o en combinación es un tema controvertido la Cochrane Library realizó una revisión en 2005 sobre este tema.⁸³ En ella se analizaba la eficacia del tratamiento con un agente único en comparación con el tratamiento combinado. No se observó ninguna diferencia en cuanto a función pulmonar o a los resultados bacteriológicos entre las dos ramas del estudio, aun así se concluye que los resultados han de interpretarse con cautela ya que los ensayos disponibles son de pocos pacientes, no multicéntricos y con deficiencias metodológicas importantes.

Existe una revisión de la Cochrane del año 2005⁸⁴ en que se pretende comprobar si el uso de antibióticos antipseudomonas nebulizados en pacientes de Fibrosis Quística reduce la frecuencia de exacerbaciones de la infección, mejora la función pulmonar, la calidad de vida y la supervivencia y también se hace un registro los efectos adversos. En total 10 ensayos, el más reciente de agosto del 2002, cumplieron los criterios de inclusión. En cuatro de ellos el medicamento a comparar con el placebo fue tobramicina, con seguimiento de 1 a 32 meses. A la vista de los resultados se llega a la conclusión que la función pulmonar mejora en el grupo control pero también aumenta la resistencia a antibióticos respecto al placebo. El tinnitus y la alteración de la voz fueron más frecuentes en el grupo con tobramicina.

La *Cystic Fibrosis Foundation* publicó en 2007⁸⁵ una serie de recomendaciones sobre la medicación crónica para el mantenimiento de una buena función pulmonar en pacientes con FQ. Entre estas recomendaciones figura el uso de tobramicina inhalada en

⁸³ Elphick HE, Tan A. Tratamiento con antibióticos intravenosos solos o en combinación para las personas con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁸⁴ Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Antibióticos antipseudomonas nebulizados para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁸⁵ Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med*. 2007 Nov 15; 176(10):957-69.

pacientes mayores de 6 años con PA presente en los cultivos. Respecto a otros antibióticos inhalados concluye que la evidencia es insuficiente en base a dos ensayos con colistina inhalada. Cuando hace referencia a la profilaxis de SA con antibióticos orales concluye que no aportan ningún beneficio.

B.- DORNASA ALFA

La dornasa alfa es una enzima mucolítica que se produce por recombinación a partir de la enzima pancreática humana desoxirribonucleasa I. Su utilidad radica en que reduce la consistencia del moco y de este modo mejora la función pulmonar y disminuye la incidencia de infecciones respiratorias.^{86,87} Actúa separando el ADN de las proteínas, permitiendo la destrucción de éstas mediante las enzimas proteolíticas endógenas.

Su presentación farmacéutica es en forma de aerosol y, cuando se utiliza junto con el tratamiento estándar en dosis de 2,5 mg/12-24 h, disminuye el riesgo de infecciones respiratorias que requieren antibiótico en un 27-29% y mejoran la función respiratoria en un 6% respecto el valor basal. Se observa una mejoría de los síntomas asociados a la enfermedad pero un aumento de la sequedad faríngea y, en muy pocos casos, edema facial.^{88,89,90} Estos efectos beneficiosos se han observado en pacientes con enfermedad moderada y suave.

⁸⁶ Cramer GW, Boso JA. The role of dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis. *An Pharmacother* 1996;30:656-61

⁸⁷ Ollendorf D, McGarry L, Watrous M, Ester G. Use of rhDNase therapy and costs of respiratory-related care in patients with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 304-8

⁸⁸ Fuchs H, Borowitz D, Christiansen D. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *New England Journal Medicine*. 1994;10 (331): 637-642

⁸⁹ Gallego Lago, V. Perspectivas y oportunidades de atención farmacéutica: medicamentos huérfanos. 2003. Ediciones Mayo

⁹⁰ Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Desoxirribonucleasa humana recombinante para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

En una revisión de la Cochrane del año 2003⁹⁰ se pretende comprobar si el uso de DNasa en la FQ se asocia con una menor mortalidad y morbilidad comparada con placebo u otros tratamientos mucolíticos. Se encontraron 12 ensayos que cumplieran con los criterios de inclusión, 10 compararon DNasa con placebo y dos con solución salina hipertónica. Se encontraron pruebas que el tratamiento con DNasa durante 1 mes se asocia a una mejoría de la función pulmonar, los resultados a un año mostraron el mismo efecto aunque no se encontró una reducción significativa del número de exacerbaciones.

Algunos estudios han demostrado que dornasa alfa podría incrementar la inflamación de las vías aéreas aumentando la liberación de IL-8, pero debido a que aumenta el aclaramiento aéreo y a que, en algunos ensayos, disminuye la frecuencia de exacerbaciones pulmonares tiene más sentido pensar que podría tener cierto efecto antiinflamatorio. Debido a esto Paul y colaboradores⁹¹ realizaron un estudio durante 3 años de pacientes con FQ que usaban dornasa alfa. En él se observó que en pacientes con un recuento elevado de neutrófilos el tratamiento no disminuía su número pero impedía su progresión y por tanto podía ser eficaz en la modulación del proceso antiinflamatorio. Este fue de los primeros estudios en demostrar que dornasa alfa no era sólo un efectivo mucolítico sino que sus efectos se extendían a nivel de la inflamación aunque el mecanismo no está demasiado claro y parece no tener efecto directo en la producción de citokinas proinflamatorias, quimiotaxis de neutrófilos o liberación de productos de neutrófilos.⁹¹

Como una alternativa a la dornasa alfa algunos estudios sugieren utilizar suero salino hipertónico (SH). Como ya se ha dicho anteriormente uno de los problemas de los pacientes con FQ es la falta de regulación de la absorción de sodio y la secreción de cloruros lo cual causa depleción de líquidos de la superficie de las vías aéreas, disminuyendo el aclaramiento de mucosidad. Así pues, terapias que incrementen este líquido, como SH, mejoraran la función pulmonar.⁹² En algunos ensayos se ha asociado

⁹¹ Paul K, Rietschel E, Ballman M et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2004;169:719-725

⁹² Donaldson S, Bennet W, Kirby L et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006;354:241-50

amilorida a este tratamiento ya que, por su mecanismo de acción, se presupone que alargaría los cortos efectos de SH aunque sus beneficios no están claros. En una revisión realizada por la Cochrane en 2006, se llegó incluso a ver un deterioro de la función pulmonar mayor en el grupo de amilorida que con placebo.^{88,92,93}

Uno de los posibles inconvenientes frente a dornasa alfa es que se cree que SH potencia la inflamación por neutrófilos, esto sería debido a que el ADN, in vitro, forma complejos con IL-8 impidiendo que active neutrófilos. Para aclarar esto y demostrar la posible superioridad de uno sobre el otro Suri et al⁹⁴ realizaron un ensayo en que se comparaban las dos alternativas. Al final concluyeron que ni dornasa alfa ni SH causaban un cambio significativo en la concentración de los mediadores inflamatorios respecto al nivel basal.

En una revisión de Cochrane⁹⁵ del año 2005 se comparó la eficacia de SH frente a placebo u otra alternativa. Se seleccionaron 9 ensayos con 235 participantes. Se concluyó que SH mejoraba el aclaramiento mucociliar a corto plazo y mejoraba la función pulmonar, aunque en comparación con dornasa alfa parecía ser menos efectiva en mejorar la función pulmonar después de tres meses.

Manitol inhalado está siendo probado en algunos ensayos clínicos respecto a SH pero todavía no se ha visto su efecto a corto ni a largo plazo.⁹⁶

En un estudio del 2007 la *Cystic Fibrosis Foundation*⁸⁵ se pronunció a favor del uso de dornasa alfa y suero hipersalino en pacientes mayores de 6 años para reducir exacerbaciones y mejorar la función pulmonar pero en cambio consideró que no existe

⁹³ Burrows E, Southern KW, Noone P. Bloqueadores de los canales de sodio para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁹⁴ Suri R, Marshall L, Wallis C et al. Effects of recombinant human DNase and hypertonic saline on airways inflammation in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166: 352-355

⁹⁵ Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. In: The Cochrane Database of Systematic reviews, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

⁹⁶ Bye P, Elkins M. Other mucoactive agents for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:30-39

evidencia suficiente respecto al uso crónico de N-acetilcisteína. En algunos estudios se ha probado la utilización de ésta última de forma oral e inhalada pero en ninguno de los dos casos se observan resultados concluyentes.⁹⁷

C.- ANTIINFLAMATORIOS

Originalmente la inflamación intensa en los pulmones se consideraba una respuesta apropiada a la infección. Sin embargo en 1980, Matthews et al⁹⁸ observaron que algunos pacientes con FQ presentaban bajos niveles de IgG y que, en vez de ser más vulnerables a las infecciones, estaban más saludables. Esto llevo al concepto de que una respuesta vigorosa por parte del paciente podía ser perjudicial en FQ e incluso en algunos estudios se propone que la inflamación puede preceder a la infección.⁹⁹

La inflamación puede ser tratada con fármacos que bloqueen específicamente las citokinas proinflamatorias o los neutrófilos. Los primeros ensayos se hicieron con corticoides orales, gracias a ellos mejoraba la función pulmonar y disminuían las exacerbaciones pulmonares pero tenían graves efectos adversos como intolerancia a la glucosa y cataratas. Luego se pasaron a corticoides inhalados, con lo que se redujeron los efectos adversos pero los beneficios para la función pulmonar no se veían claros (existe una revisión de la Cochrane del año 1999 que lo corrobora)¹⁰⁰. Como resultado se ha propuesto el uso de fármacos antiinflamatorios no esteroideos como el ibuprofeno. Con éste se ha constatado un declive de la función pulmonar más lenta en pacientes de 5 a 13 años, aunque en el estudio de Konstan et al¹⁰¹ no se ha observado disminución en

⁹⁷ Henke M, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:24-29

⁹⁸ Matthews WJ, Williams M, Oliphant B et al. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1980;302:245-249

⁹⁹ Khan TZ, Wagener JS, Bost T et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1705-1082

¹⁰⁰ Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Corticosteroides inhalados para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹⁰¹ Konstan M, Byard P, Hoppel C, Davis P. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *The New England of Journal Medicine* 1995;322 (13): 848-854

la frecuencia de hospitalización comparado con placebo.¹⁰² Este fármaco presenta como desventaja una estrecha ventana terapéutica: bajas concentraciones aumentan la llegada de neutrófilos al pulmón y altas concentraciones se asocian a efectos adversos como sangrado gastrointestinal.⁴²

En el estudio de Wolter et al¹⁰³ se comprobó el efecto de azitromicina (AZM) frente a placebo en la función pulmonar. Se escogieron pacientes con FQ y enfermedad estable y se les administró 250 mg/día de AZM durante 3 meses. Se observaron diferencias significativas en el cambio de FEV1 y en FVC (capacidad vital forzada), por lo que se concluyó que AZM disminuía la tasa de deterioro pulmonar, y además el grupo de AZM necesitó menos días de tratamiento intravenoso para exacerbaciones agudas. No hubo evidencia de que AZM cambiara el perfil microbiológico del esputo después de los 3 meses de tratamiento por lo que se concluye que sus efectos no están relacionados con los microorganismos sensibles a azitromicina sino con sus características inmunomoduladoras. El mecanismo por el cual los macrólidos reducen la respuesta inflamatoria del huésped no está claro pero se cree que puede ser debido a la supresión de IL-8, del factor de necrosis tumoral y de la IL-1. Además interfieren con la función de los neutrófilos. Por otra parte AZM reduce la adherencia de PA a las células epiteliales.^{103,104}

En una revisión sobre este tema realizada por Southern et al¹⁰⁵ que incluye 3 ensayos clínicos bien diseñados, incluido el de Wolter et al, se llega a la misma conclusión y concluye que habría que reservar AZM para pacientes con PA crónica en los cuales el mantenimiento de la función respiratoria sea difícil. Un posible inconveniente es la posible inhibición de dornasa alfa, aunque este último punto requiere más investigación.

¹⁰² Dinwiddie R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *J Cystic Fibr* 2005;4:45-48

¹⁰³ Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002; 57:212-216.

¹⁰⁴ Sharma S, Jaffe A, Dixon A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications dos asthma an cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (2):107-118

¹⁰⁵ Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur respire J.* 2004;24:834-838

Otra alternativa posible, aunque poco utilizada, son las inmunoglobulinas. Según un estudio de Balfour-Lynn et al^{102,106} éstas demostraron una mejora en FVC, aunque no de FEV1, y una disminución de la dosis necesaria de corticoides inhalados y orales. La terapia fue en general bien tolerada aunque se registraron hipertensión, fiebre, dolor de cabeza y meningitis aséptica.

En el estudio realizado por la *Cystic Fibrosis Foundation* en 2007,⁸⁵ y que recoge estos estudios entre otros, se posiciona en contra del uso de corticoides tanto inhalados como orales ya que considera que no aportan beneficio alguno, y a favor del uso crónico de ibuprofeno oral en pacientes mayores de 6 años con FEV1>60% ya que considera que hace más lenta la pérdida de funcionalidad pulmonar.

Recomienda el uso crónico de azitromicina debido a que mejora la función pulmonar, si bien no concluye si es por sus propiedades antiinflamatorias o antimicrobianas.

D.- BRONCODILATADORES

Muchos pacientes presentan obstrucción de las vías aéreas y algunos presentan hiperreactividad bronquial, por tanto los broncodilatadores pueden ser de utilidad, aunque muchos pacientes no presenten una respuesta broncodilatadora consistente en los tests de función pulmonar. Se pueden usar β agonistas de acción corta (salbutamol) o larga (salmeterol) o anticolinérgicos.³⁵ Salmeterol a altas dosis durante las exacerbaciones ha presentado un beneficio en la función pulmonar significativamente mayor que albuterol.¹⁰⁷

Los anticolinérgicos inhalados pueden ser de utilidad para algunos pacientes con FQ. Tenemos el ejemplo del bromuro de ipratropio ya que prácticamente no se absorbe y se tolera muy bien. Este fármaco ha demostrado ser de gran utilidad en el asma. Otros pacientes parecen beneficiarse de la combinación de anticolinérgicos y β agonistas.³³

¹⁰⁶ Balfour-Lynn IM, Dinwiddie R. Role of corticosteroids in cystic fibrosis lung disease. J R Soc Med 1996;89:8-13

¹⁰⁷ Hordvick NL, Sammut PH, Judy CG, Strizek SJ, Colombo JL. Effects of standard and high doses of salmeterol in lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27 (1): 43-53.

La teofilina también podría considerarse una opción terapéutica ya que aumenta el aclaramiento mucociliar pero presenta el inconveniente de tener una estrecha ventana terapéutica y una gran variedad de efectos adversos (nauseas, vómitos y reflujo gastroesofágico) por lo que su uso ha quedado relegado.

En el estudio del 2007 de la Cystic Fibrosis Foundation,⁸⁵ en la parte que hace referencia al uso de broncodilatadores, recomienda el uso de agonistas de los receptores β 2- adrenérgicos pero considera insuficientes los datos sobre los agentes anticolinérgicos inhalados.

En algunos estudios se ha querido demostrar la eficacia de dar heparina inhalada para disminuir la broncoconstricción que se produce en este tipo de pacientes. Los efectos de la heparina inhalada en pacientes asmáticos ya habían sido sujeto de varios estudios debido a que la heparina inhalada posee propiedades antiinflamatorias. Los resultados, sin embargo han sido inconsistentes debido posiblemente a la administración de dosis diferentes y no cuantificadas.^{108,109} En un ensayo realizado por Ledson et al¹¹⁰ en pacientes con FQ colonizados por *Burkholderia cepacia* se estudiaron las características de la heparina inhalada tanto como mucolítico, como por sus propiedades antiinflamatorias. Se observó una reducción de IL-6 y IL-8 en los pacientes que tomaban heparina, lo que confirmaría sus características antiinflamatorias, y además los pacientes notaban que la mucosidad era más fácil de expectorar, con lo que su uso como mucolítico parece cierto aunque no se observaron cambios en la espirometría. Respecto a los efectos adversos y debido a los bajos niveles alcanzados en sangre no se observaron problemas de coagulación ni trombocitopenia.

¹⁰⁸ Bendstrup K, Gram J, Jensen J. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. Eur Respir J. 2002;19:606-610

¹⁰⁹ Ahmed T, Garrido J, Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. N Engl J Med. 1993; 329 (2):90-95

¹¹⁰ Ledson M, Gallagher M, Hart C.A, Walshaw M. Nebulized heparin in *Burkholderia cepacia* colonized adult cystic fibrosis patients. Eur Respir J. 2001;17:36-38

Diagnóstico y tratamiento de una exacerbación respiratoria en un enfermo con FQ³⁵

a) Lactantes y preescolares

Es probable que a estas edades se trate de reinfecciones más que de exacerbaciones.

Secuencia:

- Broncodilatadores inhalados agonistas β_2 : salbutamol o terbutalina y /o anticolinérgicos: bromuro de ipratropio
- Suero fisiológico nebulizado.
- Fisioterapia respiratoria

Repetir la secuencia 3 a 4 veces/día. Si no hay respuesta añadir corticoides inhalados al final de la secuencia (fluticasona 100 mcg o budesonida 100-200 mcg, 2 veces al día) o orales (prednisolona 1-2 mg/kg/d o deflazacort 1.5 por la dosis calculada de prednisolona).

- Oxigenoterapia
- Antibióticos específicos contra HI y SA. La duración del tratamiento ha de ser al menos de 15 días

Tabla 6: Tratamiento de las exacerbaciones respiratorias en lactantes y preescolares

<p>Exacerbaciones LEVES y MODERADAS (vo)</p> <p>Amoxicilina/clavulánico 40mg/kg/d (en 3 dosis). Se puede aumentar la amoxicilina a 80mg/kg/d sin aumentar el clavulánico.</p> <p>Cefuroxima axetilo 15mg/kg/12h</p> <p>Azitromicina 10mg/kg/d (3 días)</p> <p>Si es conocida la colonización por S aureus: cloxacilina 50-100mg/kg/d cada 8 horas y se puede añadir ácido fusídico 25-50 mg/kg/d cada 8h en niños mayores para evitar resistencias</p>
<p>Exacerbaciones SEVERAS (iv)</p> <p>Cefuroxima 100-150mg/kg/d en 3 dosis</p> <p>Cefotaxima 100-150mg/kg/d en 3 dosis.</p>

b.- Escolares y jóvenes adultos:

Seguir la pauta indicada 2 veces al día:

- Broncodilatadores inhalados agonistas β_2 y/o bromuro de ipratropio.
- DNasa 1 ampolla/día.
- Fisioterapia respiratoria.
- Antibióticos inhalados: tobramicina o colistina.

Añadir antibióticos eficaces contra PA y SA. La razón para no usar ciprofloxacino solo es su acción insuficiente contra SA. El intervalo entre 2 ciclos con ciprofloxacino será de 3 meses para disminuir la posibilidad de aparición de resistencias de P aeruginosa frente al antibiótico.

Tabla 7: Tratamiento de las exacerbaciones respiratorias en escolares y jóvenes adultos

<p>Exacerbaciones LEVES y MODERADAS (vo)</p> <p>Ciprofloxacino 20-30 mg/kg /d en 2 dosis (uso compasivo en <12años; 750 mg/12h en adultos) con cefuroxima axetilo, amoxicilina-clavulánico o azitromicina (en adultos respectivamente 500 mg/12h, 500-875 mg/8h, 500 mg/d- 3 días por semana)</p> <p>Si se conoce infección por S aureus meticilin resistente, se sustituye cefuroxima axetilo por linezolid a 600mg/12h en jóvenes adultos y 10mg/kg/12h en los más pequeños.</p>
<p>Exacerbaciones SEVERAS (iv)</p> <p>Ceftazidima 150-200 mg/kg/d en 3-4 dosis, máximo 6 g/d. Adultos 2-3 g /8h, máximo9 g/d.</p> <p>Aztreonam 150-200 mg/kg/d en 3-4 dosis, máximo 8 g/d. En adultos 2 g/6-8h. Utilizar en alergia a cefalosporinas y penicilinas anti-pseudomonas.</p> <p>Meropenem 60-120 mg/kg/d en 3-4 dosis, máximo 1 g/8h. Adultos 1-2 g/8h.</p> <p>Piperacilina-tazobactam 240/30 mg/kg/d en 3 dosis. Adultos 4/0,5 g/8h. No recomendado en menores de 12 años.</p> <p>Cefepima 150-200 mg/kg/d en 3-4 dosis. Adultos 2g/8h. Uso compasivo en menores de 12 años.</p> <p>Tobramicina 5-10 mg/kg/d en 2-3 dosis. Adultos 100-120 mg/8h</p> <p>Amikacina 15-20 mg/kg/d en 3 dosis. Adultos 350-450 mg/12h.</p> <p>En caso de S aureus meticilinresistente: vancomicina 40 mg/kg/d en 2-4 dosis, adultos 1 g/12h o linezolid vo 600 mg/12h en adultos y 10 mg/kg/12h en niños (uso compasivo)</p>

En la revisión realizada por Cochrane en 2006¹¹¹ se comparó una única dosis de aminoglucósidos intravenosos respecto a dosis múltiple en pacientes con FQ, dado que los aminoglucósidos presentan una acción bactericida dependiente de la concentración y un efecto postantibiótico (fenómeno por el cual la acción bactericida continúa incluso cuando el antibiótico ya ha sido eliminado). Se seleccionaron 11 estudios con un total de 328 pacientes. Se concluye que no hay diferencias significativas en cuanto a la eficacia, medida de acuerdo a la mejoría en la función pulmonar, entre una dosis única y tres dosis diarias. El riesgo de desarrollar oto o nefrotoxicidad tampoco fue significativo.

Barza en 1996¹¹² realizó un metaanálisis con todos los ensayos controlados aleatorizados existentes hasta el momento en pacientes sin FQ, concluyéndose que la dosis única es igual de efectiva y posiblemente más segura pero los resultados no pueden extrapolarse a los pacientes con FQ ya que su aclaramiento es más rápido y son más susceptibles a los efectos secundarios.

4.1.2.2.- Problemas nutricionales

A pesar de tratar la malabsorción y la infección pulmonar adecuadamente, la desnutrición sigue siendo un problema ya que se relaciona con un mal pronóstico.^{113,114} La *Cystic Fibrosis Foundation*¹¹⁵ recomienda para niños diagnosticados antes de los 2 años una relación peso-talla mayor o igual al percentil 50. En adultos recomienda un índice de masa corporal superior a 22.

Es preferible que el incremento calórico de la dieta se haga enriqueciendo la alimentación habitual con aceite de oliva, leche, queso, nata o añadiendo suplementos comerciales en polvo o líquido con un aporte energético desde 1 a 2 Kcal/ml.^{35,113}

¹¹¹ Smyth AR, Tan KH. Dosis diaria única versus dosis diaria múltiple de aminoglucósidos intravenosos para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹¹² Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily dosing of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996;312(7027):338-45

¹¹³ Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *J cyst fibros* 2002; 1 (2): 51-75

¹¹⁴ Hardin D. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth. *Horm Res* 2007;68(suppl 5):113-116

En una revisión sistemática realizada en 2008 por la *Cystic Fibrosis Foundation*¹¹⁵ se recomienda un aporte en exceso del 110%-200% de los requerimientos estimados medios en todos los niños mayores de 2 años y adultos respecto a la población general, pero cuando se mide suele quedar muy por debajo.

Los pacientes con malnutrición de moderada a severa son candidatos para intervenciones más agresivas como sonda nasogástrica con administración de suplementos nutricionales durante la noche pero este sistema no suele ser aceptado por los pacientes.³³

En una revisión realizada por la Cochrane en 2007¹¹⁶ sobre el uso de suplementos calóricos orales para la FQ no se observaron diferencias significativas en ninguna de las variables estudiadas (peso, estatura, índice de masa corporal y otros índices de nutrición o crecimiento) respecto al grupo control. Para esta revisión se utilizaron 3 ensayos con un total de 131 pacientes.

A.-ENZIMAS PANCREÁTICOS

En algunos casos la gastrostomía suele ser la mejor forma de recuperar nutricionalmente al enfermo, sobre todo con miras a un trasplante pulmonar,¹¹⁷ aunque la introducción de enzimas pancreáticas con microesferas resistentes al medio ácido en los años 70 ha mejorado mucho el pronóstico.⁴²

El 10-15% de los enfermos con FQ presentan buena función pancreática y no necesitan tomar enzimas pancreáticas con las comidas.⁴²

¹¹⁵ Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008 May; 108(5):832-9.

¹¹⁶ Smyth R, Walters S. Suplementos calóricos orales para la fibrosis quística (revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Num 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹¹⁷ Dosanjah A. A review of nutritional problems and the cystic fibrosis lung transplant patient. *Pediatr transplantation* 2002;6:388-391

Las enzimas pancreáticas para ser eficaces requieren estar formuladas en minimicroesferas con cubierta sensible al pH alcalino del duodeno y así evitar que sean neutralizados por el ácido y la pepsina a su paso por el estómago. Estas microcápsulas se presentan comercialmente (Kreon® y Pancrease® son las más usadas) en el interior de cápsulas de gelatina para mejor administración. Es necesario que el paciente tome estas enzimas en todas las comidas antes de empezar a comer. Cada enfermo tiene su dosis individualizada y varía según el volumen y la composición de la comida. La mejor forma para ajustar la dosis es comprobar su eficacia con el estudio de la grasa en heces 3 veces al día.

Estos preparados están compuestos por amilasa, lipasa y proteasa y se dosifican por paciente en función de la concentración de lipasa. No todos los pacientes pueden pasar de un preparado comercial a otro porque no tiene concentraciones similares de todos los enzimas por lo que se puede presentar maladigestión al cambiar.³⁵

Algunos efectos adversos son la irritación perianal, estreñimiento y la colonopatía fibrótica, aunque se cree que ésta es debida a la toxicidad de un copolímero de la formulación (Eudragit L30 D55) o a un aumento progresivo de las dosis de pancreatina prescritas. Así pues se recomienda no sobrepasar dosis >2500 U lipasa/kg/comida, 10000U lipasa/kg/d o 4000 U lipasa/gramo de grasa/día.³⁵ En la revisión sistemática realizada en 2008 por la *Cystic Fibrosis Foundation*¹¹⁵ no se pudo establecer ninguna recomendación entre la dosis de enzimas pancreáticos y la cantidad de ácidos grasos absorbidos debido a la falta de estudios, por lo que se recomienda continuar con las recomendaciones existentes hasta ahora.

B.- VITAMINAS

Los pacientes con insuficiencia pancreática deben recibir además suplementos de vitaminas liposolubles (A, D, E y K) que normalmente se dan profilácticamente.¹¹³

- Los niveles bajos de vitamina A son frecuentes pese a la correcta suplementación con enzimas pancreáticos. Se suelen tomar dosis diarias entre 4000 y 10000 UI en soluciones lipídicas. Si los niveles son bajos pese a su ingesta se tendría que medir el nivel de Zinc y de RBP (retinol binding protein).¹¹³

- La hipovitaminosis de vitamina D suele ser debido a un problema en su transporte, ya que el sol es la mayor fuente de esta vitamina.¹¹³ Los suplementos que se suelen dar diariamente son de 200-400 UI.³³ En caso de enfermedad ósea puede llegar a aumentarse la dosis según los niveles séricos.
- La vitamina E es un potente antioxidante. Debido a que en los pacientes de FQ hay un gran estrés oxidativo debido a la inflamación y a que la ingesta de enzimas pancreáticos no corrige su deficiencia, se cree que la insuficiencia pancreática no es el único causante de su deficiencia.¹¹³ Ya que la esta vitamina no es tóxica se aconseja un suplemento de 200-400 UI diarias.³³
- Los suplementos de vitamina K suelen restringirse a pacientes con problemas de coagulación, malabsorción incontrolada, enfermedad hepática, resección intestinal o uso prolongado de antibióticos y existe cierta controversia respecto a la dosis a recibir. Sinaasappel et al¹¹³ publicaron un consenso europeo en nutrición en el año 2002 en que recomiendan una suplementación de 10 mg diariamente aunque reconocen que existen estudios con suplementos de 5 mg semanales en que se consiguen buenos parámetros bioquímicos.¹¹⁸ En el consenso publicado en 2004 por Yankaskas et al³³ recomendaban dosis de 2.5-5 mg/ semanales.

Las vitaminas hidrosolubles no suponen un problema para su absorción por lo que no suelen darse suplementos.

C.- MINERALES Y ELEMENTOS TRAZA

Normalmente no es necesario el aporte de minerales aunque se recomienda un extra de sales durante el ejercicio o en lactantes en climas muy calurosos.

El aporte de hierro se aconseja según los niveles de transferrina y se aconseja un suplemento de zinc en caso de esteatorrea severa. En el estudio publicado en 2008 por

¹¹⁸ Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. J Pediatr Gastroenterol Nutr. 1997;24:512-7

Abdulhamid et al¹¹⁹ sobre el efecto de suplementar con zinc la dieta en niños con FQ, 30 mg de zinc al día redujo significativamente el número de días de tratamiento antibiótico oral para tratar las infecciones respiratorias comparado con placebo. Este efecto sólo se observa en los niños cuyo nivel basal de zinc en plasma era inferior al normal.

El aporte de calcio sólo se aconseja si la dieta es deficiente o en caso de enfermedad ósea. La dosis aportada, en forma de carbonato cálcico, suele ser de 1 g/día.¹¹³

Oudshoorn J¹²⁰ et al pretendieron demostrar, sin éxito, que la suplementación de la dieta con estos micronutrientes en niños con FQ se traducían en una mejora de los parámetros respiratorios.

D.- ÁCIDOS GRASOS ESENCIALES

Los ácidos biliares se sintetizan en el hígado a partir del colesterol y ayudan a la absorción y el transporte de los lípidos de la dieta y las vitaminas liposolubles.

Se clasifican en primarios (ácido cólico y quenodesoxicólico), sintetizados en el hígado, y secundarios (ácido desoxicólico y litocólico), formados en el intestino por hidroxilación de los primarios. El ácido ursodesoxicólico (URSO) deriva del quenodesoxicólico y representa una pequeña fracción.^{35,113,121,122}

CFTR se expresa también en los conductos biliares y esto resulta en una secreción anormal de ácidos biliares, lo que lleva a cirrosis, colestasis e hipertensión portal. La terapia con URSO, a dosis de 20mg/kg/d, mejora el flujo biliar¹²¹ a través de un mecanismo de acción a tres niveles:¹²¹

- Efectos hepatoprotectores al desplazar a los ácidos biliares hidrofóbicos que se acumulan en la colestasis.
- Aumentar la capacidad de transporte de ácidos biliares.

¹¹⁹ Abdulhamid I, Beck FW, Millard S et al. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol.* 2008 Mar; 43(3):281-7.

¹²⁰ Oudshoorn JH, Klin P, Hofman Z et al. Dietary supplementation with multiple micronutrients: no beneficial effects in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst Fibr* 2007; 6:35-40

¹²¹ Kowdley, KV. Ursodeoxycolic acid therapy in hepatobiliary disease. *The American Journal of Medicine.* 2000. April 15; vol 18: 481-485

- Efectos inmunomoduladores al reducir la expresión de MHC (complejo mayor de histocompatibilidad) de clase I que se supone que son diana para la destrucción de los hepatocitos por los linfocitos.

En una revisión de la Cochrane del 2005¹²² se pretende averiguar si URSO mejora los índices de función hepática. De los 10 ensayos que cumplieron los criterios de inclusión solo en 1 se describieron mejoras en la excreción biliar y no se observaron cambios significativos después del tratamiento.

Así pues parece ser que la terapia con URSO aumenta la concentración de ácidos grasos esenciales y de algunas vitaminas.

E.- OTROS

Se están realizando estudios con acetato de megestrol en estos pacientes, ya que ha demostrado que aumenta el apetito y el peso corporal magro y mejora la función pulmonar.¹²³ El problema son sus grandes efectos secundarios que incluyen el desarrollo de diabetes, la inhibición del crecimiento y la supresión adrenal.^{113,124}

Otros estimulantes del apetito estudiados, aunque en pequeños grupos de pacientes, han sido la ciproheptadina y el dronabinol (un derivado del tetrahydrocannabinol). Ambos han resultado ser eficaces y seguros en el aumento de peso de los pacientes si bien no han demostrado mejorar el FEV1. Antipsicóticos y antidepresivos (mirtazapina) también se han ensayado como estimulantes del apetito siendo los resultados estadísticamente significativos comparados con placebo.¹²⁴

¹²² Cheng K, et al. Ácido ursodesoxicólico para la enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística (revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Num 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 1999 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

¹²³ Eubanks V, Atchison J, Arani R et al. Effects of megestrol acetate on energy intake, weight gain, body composition, and resting energy expenditure in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2000;20 (suppl): A518

¹²⁴ Nasr S, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonology*. 2008; 43:209-219.

El informe anual de la Fundación de FQ Norte Americana documenta que el 26% de los niños con FQ están por debajo del percentil 10 de peso y el 29% por debajo del percentil 10 de altura.¹²⁵

En el estudio de Hardin et al¹²⁶ se comprobó la eficacia de la hormona de crecimiento recombinante en el aumento de peso y altura en pacientes con FQ. En esta revisión se recogieron datos de otros estudios publicados y se llega a la conclusión de que se aumenta la altura pero su repercusión en el peso no está demasiado clara.

Otros estudios muestran también una mejoría del status clínico medido como una disminución de las hospitalizaciones y de los ciclos de antibióticos intravenosos y una mejoría a la tolerancia al ejercicio.

Los datos preliminares del uso de pamidronato y bifosfonatos iv sugieren que pueden ser útiles para la remineralización ósea en pacientes con FQ que presenten osteopenia, osteoporosis o ambos, antes o después de un trasplante de pulmón.³³ La Cochrane realizó en 2005¹²⁷ una revisión sobre el uso de bifosfonatos para la osteoporosis en personas con FQ. Se seleccionaron los ensayos controlados aleatorizados de al menos seis meses de duración, recogiendo los datos de 2 ensayos con un total de 65 pacientes. En ambos ensayos el bifosfonato en estudio fue el pamidronato iv suministrado cada 3 meses y en uno de los ensayos la población en estudio había sido sometida a un trasplante de pulmón.

En los dos ensayos se observó un aumento rápido de la densidad mineral ósea (DMO) femoral y en la cadera, y una disminución estadísticamente no significativa en la DMO del antebrazo. El dolor óseo grave fue frecuente si se utilizaba pamidronato intravenoso en los pacientes que no recibían corticoides orales. Al final los autores llegaron a la conclusión de que harían falta estudios con mayor número de pacientes para evaluar la repercusión de este tratamiento en resultados importantes como las fracturas.

¹²⁵ Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis Foundation patient registry annual data report, p1-27. Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, MD.2000.

¹²⁶ Hardin D. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis- a review of published studies. Eur J Endocrinol 2004;151:S81-S85

¹²⁷ Brenckmann C, Papaioannou A. Bifosfonatos para la osteoporosis en personas con fibrosis quística (revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Num 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

4.1.2.3.- Diabetes

La secreción basal de insulina parece preservada en pacientes con FQ con y sin diabetes, sin embargo en los primeros se ha evidenciado una disminución de la secreción de insulina ante estímulos. Ello hace que el tratamiento de elección en estos pacientes suele ser la insulina de acción rápida sin necesidad de dar dosis de insulina prolongada. También puede llegarse a requerir insulina intermitente durante el tratamiento con corticoides, alimentación enteral o infecciones en algunos pacientes en fases iniciales de alteración hidrocarbonada.⁵⁰

Ya que muchos pacientes usan alimentos con azúcar refinado como fuente de energía, la restricción de su uso podría impactar en su estado nutricional. Así pues la normalización de los valores de glucosa se conseguirá balanceando los requerimientos de insulina con la ingesta suficiente de calorías. Las sulfonilureas pueden ser de utilidad ya que aumentan la secreción de insulina aunque actualmente se está investigando si inhiben a CFTR, lo que podría interferir con las nuevas terapias destinadas a mejorar la función de CFTR. Como la resistencia a insulina no es el factor etiológico de esta diabetes, los fármacos que reducen la resistencia a insulina, como metformina, no se usan.¹²⁸

La presencia de proteinuria en estos pacientes ha de ser tomada en cuenta particularmente ya que puede ser el inicio de la neuropatía diabética y el uso concomitantes de fármacos nefrotóxicos (aminoglucósidos, antiinflamatorios no esteroideos o inmunosupresores) puede incrementar la susceptibilidad a la neuropatía. En todos estos pacientes la hipertensión debe ser tratada agresivamente normalmente con un IECA (Inhibidor del enzima convertidor de angiotensina).³³

¹²⁸ Brennan A, Geddes D, Gyi K, Baker E. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J cyst fibros.* 2004; 3: 209-222

4.2.- ESTUDIO MULTICÉNTRICO RETROSPECTIVO Y DESCRIPTIVO

Con el objeto de analizar la utilización de medicamentos por parte de los enfermos con FQ de la Comunidad Autónoma de Andalucía se procedió a distribuir la encuesta mencionada en material y métodos (Anexo I) a 34 hospitales de esta comunidad. De los 34 hospitales encuestados respondieron 27 aunque 7 de ellos afirmaron no tener pacientes y 3 no quisieron participar. Esto supone un total de 17 hospitales cuyos datos se procedieron a analizar:

- a) Hospital Clínico (Granada)
- b) Hospital Virgen de las Nieves (Granada)
- c) Hospital Santa Ana (Granada)
- d) Hospital Pozoblanco (Córdoba)
- e) Hospital Infanta Margarita (Córdoba)
- f) Hospital Torre Cárdenas (Almería)
- g) Hospital la Inmaculada (Almería)
- h) Hospital Poniente (Almería)
- i) Hospital Valme (Sevilla)
- j) Hospital Virgen del Rocío (Sevilla)
- k) Hospital San Agustín (Jaén)
- l) Hospital San Juan de la Cruz (Jaén)
- m) Hospital Carlos Haya (Málaga)
- n) Hospital Jerez de la Frontera (Cádiz)
- o) Hospital Juan Ramón Jiménez (Huelva)
- p) Hospital la Línea (Cádiz)
- q) Hospital Punta Europa (Cádiz)

Los hospitales anteriormente referidos se analizaron por separado y posteriormente se agruparon en 4 categorías (de mayor a menor complejidad según los criterios del Servicio Andaluz de Salud):

GRUPO A: hospitales b, m, j.

GRUPO B: hospitales a, f, i, n, o, p, q.

GRUPO C: hospitales e, k, l.

GRUPO D: hospitales c, d, g, h.

4.2.1.- Consumo

En este apartado se analizará el consumo de medicamentos de los años 2002 al 2005 según los datos obtenidos en la encuesta que se realizó a los hospitales.

Primero se realizará un análisis descriptivo de la población y a continuación se analizará el uso de fármacos en general y el uso de fármacos por las diferentes variables (edad, sexo, hospital y grupo de hospital).

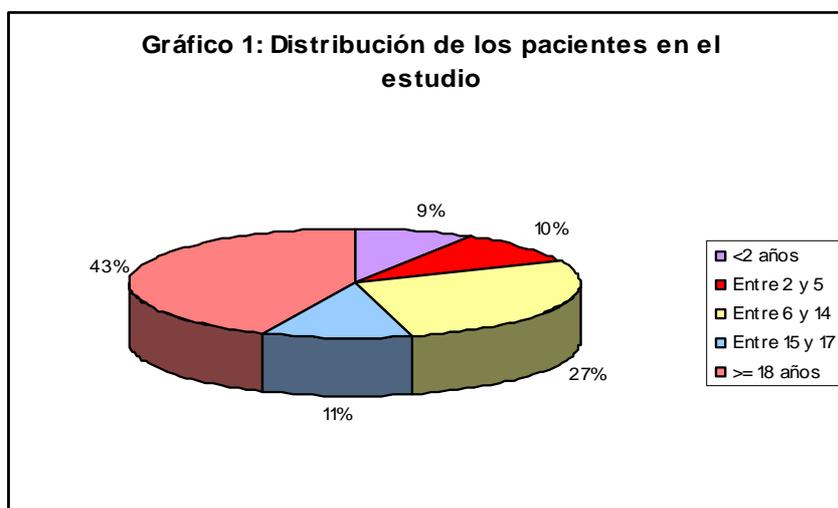
También se analizará el consumo de tobramicina inhalada, colistina inhalada y otros antibióticos distintos de estos dos respecto al total de pacientes que consumen antibióticos y el consumo de dornasa alfa y otros mucolíticos distintos a ésta respecto todos los pacientes que consumen mucolíticos.

4.2.1.1.- Consumo de fármacos en el año 2005

Se dispone de información de los 17 hospitales del estudio.

Se parte de un total de 322 pacientes. De 8 de ellos no se dispone de la edad y de 1 no se dispone del sexo por lo que se excluyen de las tablas correspondientes (tablas 9 y 11).

La media de edad fue de 16,05 años con una DE $\pm 11,25$. La proporción entre hombres y mujeres fue de un 49,07% frente a un 50,92% respectivamente. Los pacientes se agruparon por edades obteniéndose las siguientes categorías: <2 años, entre 2 y 5, de 6 a 14, entre 15 y 17 y mayores o igual a 18 años con porcentajes de 8,6%, 9,9%, 27,4%, 10,8% y 43,31% respectivamente (gráfico 1).



1.- Uso de fármacos en FQ

En la tabla 8 se observa el porcentaje de pacientes que consumen los diferentes grupos de fármacos durante el 2005. Puede observarse que los grupos más consumidos son los de antibióticos (84,16%), enzimas pancreáticas (75,78%) y suplementos vitamínicos y minerales (73,91%). Los menos consumidos pertenecen al grupo de antivirales y antifúngicos (13,66%), colistina (10,25%) e inmunosupresores (8,39%).

Tabla 8: Uso de fármacos en FQ en 2005

Analgésicos y antiinflamatorios	24,53%
Antibióticos¹	84,16%
Antiulcerosos	31,37%
Antivirales y antifúngicos	13,66%
Broncodilatadores	48,45%
Colistina inhalada	10,25%
Dietoterapia	17,39%
Dornasa alfa	22,67%
Enzimas pancreáticas	75,78%
Inmunosupresores	8,39%
Mucolíticos (exc. Dornasa alfa)	34,16%
Tobramicina inhalada	50,62%
Vitaminas y Suplementos Minerales	73,91%
Otros	21,12%
MH²	57,14%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

Respecto al grupo de Vitaminas y Suplementos Minerales hay que destacar que las vitaminas se suministraron como complejos vitamínicos en su mayoría (38,48%) así como vitamina E (40,38%). La vitamina K y el calcio suponen un 4,95% cada uno del total de suplementos vitamínicos y minerales dispensados.

2.- Uso de fármacos por edad

El uso de fármacos por edad se puede observar en la tabla 9 y gráfico 2, Los porcentajes están calculados a partir del número de pacientes que consumen un determinado grupo terapéutico, no del número total de pacientes.

Los valores con diferencias significativas se marcan con asterisco. El color es rojo o azul según el valor es mayor (rojo) o menor de lo esperado (azul).

Chi cuadrado se calcula $(\text{observado}-\text{esperado})^2/\text{esperado}$. Lo esperado es lo que se cree que se va a obtener midiendo una serie de parámetros estadísticos. Por lo tanto cuando se hace alusión a mayor, menor de lo esperado es porque se han observado cosas distintas de lo que se esperaba con los parámetros iniciales.

Tabla 9: Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos por grupos de edad en 2005

		< 2 años N=27	2 a 5 N=31	6 a 14 N=86	15 a 17 N=34	≥ 18 años N=136	TOTAL
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	0	0	12	20	66	98
	% de grupo	0,0%*	0,0%*	12,2%*	20,4%	67,3%*	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	15	28	70	30	122	265
	% de grupo	5,7%	10,6%	26,4%	11,3%	46,0%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	2	4	14	11	47	78
	% de grupo	2,6%	5,1%	17,9%	14,1%	60,3%*	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	0	1	7	6	30	44
	% de grupo	0,0%	2,3%	15,9%	13,6%	68,2%*	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	7	16	45	20	64	152
	% de grupo	4,6%	10,5%	29,6%	13,2%	42,1%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	0	0	4	4	25	33
	% de grupo	0,00%	0,00%	12,10%	12,10%	75,80%*	100,00%
Dietoterapia	Recuento	8	5	15	8	18	54
	% de grupo	14,8%	9,3%	27,8%	14,8%	33,3%	100,0%

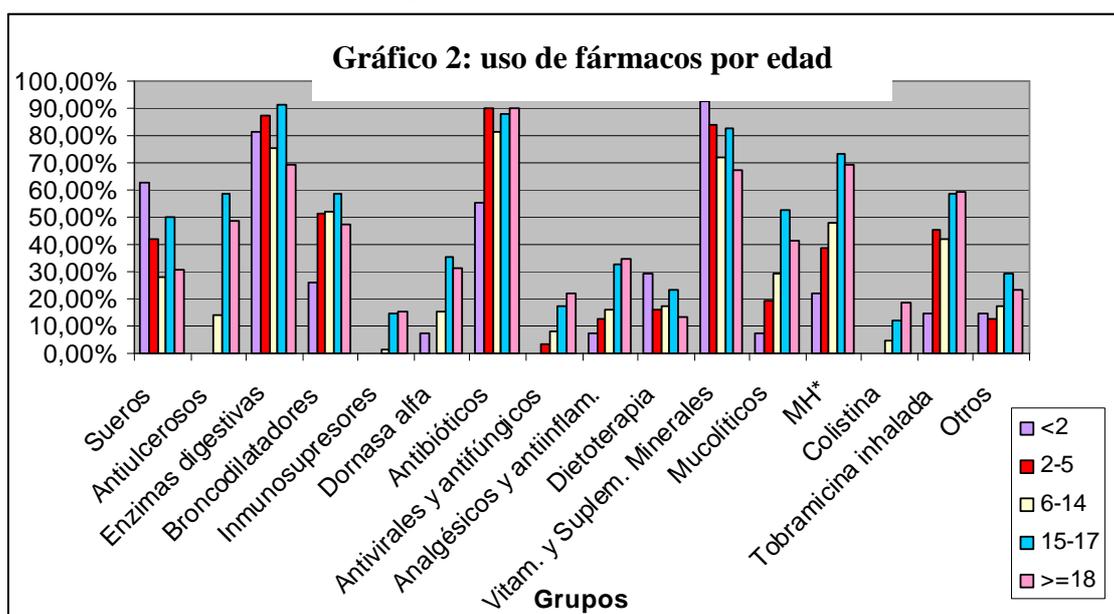
Dornasa alfa	Recuento	2	0	13	12	43	70
	% de grupo	2,9%	0,0%*	18,6%	17,1%	61,4%*	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	22	27	65	31	94	239
	% de grupo	9,2%	11,3%	27,2%	13,0%	39,3%*	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	0	1	5	21	27
	% de grupo	0,0%	0,0%	3,7%*	18,5%	77,8%*	100,0%
Mucolíticos(exc. Dornasa alfa)	Recuento	2	6	25	18	56	107
	% de grupo	1,9%	5,6%	23,4%	16,8%	52,3%	100,0%
Sueros	Recuento	17	13	24	17	42	113
	% de grupo	15,0%*	11,5%	21,2%	15,0%	37,2%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	4	14	36	20	81	155
	% de grupo	2,60%	9,00%	23,20%	12,90%	52,30%	100,00%
Vitaminas y minerales	Recuento	25	26	62	28	92	233
	% de grupo	10,7%*	11,2%	26,6%	12,0%	39,5%*	100,0%
Otros	Recuento	4	4	15	10	32	65
	% de grupo	6,2%	6,2%	23,1%	15,4%	49,2%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	6	12	41	25	94	178
	% de grupo	3,4%*	6,7%	23,0%	14,0%	52,8%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

*p<0,05

Gráfico 2: Uso de fármacos en 2005 por grupos de edad



*Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

Se observan diferencias significativas para los menores de 2 años en el grupo formado por suero salino hipertónico y suero fisiológico en ampollas (15%) y vitaminas (10,7%) siendo su consumo mayor de lo esperado y en antiácidos y protectores gástricos (0%) y MH (3,4%) siendo su consumo menor de lo esperado.

Se observan así mismo diferencias significativas en los niños entre 2 y 5 años en el grupo de antiácidos o protectores gástricos (0%) y en dornasa alfa (0%) siendo su consumo menor de lo esperado.

Se observan diferencias significativas en los niños de entre 6 y 14 años en el grupo de antiácidos o protectores gástricos (12,2%) siendo su consumo menor de lo esperado.

Por último se observan diferencias también en los mayores o igual a 18 años para los grupos de antiulcerosos (67,3%), enzimas digestivos (39,3%), inmunosupresores (77,8%), antivirales y antifúngicos (68,2%), antiinflamatorios (60,3%), dornasa alfa (61,4%), vitaminas (39,5%) y colistina (75,8%) siendo su consumo mayor de lo esperado.

En la tabla 10 se observa el consumo de tobramicina inhalada, colistina y otros antibióticos respecto al total de pacientes del mismo grupo de edad que consumen antibióticos y el consumo de dornasa alfa y otros mucolíticos respecto el total de pacientes del mismo grupo de edad que consumen mucolíticos.

Tabla 10: Pacientes consumidores de antibióticos y mucolíticos en 2005

	Tobramicina inhalada	Colistina inhalada	Otros antibióticos	Dornasa alfa	Otros mucolíticos
<2	26,67%	0,00%	93,33%	50,00%	50,00%
2-5	50,00%	0,00%	92,86%	0,00%	100,00%
6-14	51,43%	5,71%	87,14%	37,14%	71,43%
15-17	66,67%	13,33%	93,33%	52,17%	78,26%
≥18	66,39%	20,49%	81,15%	58,90%	76,71%
	58,49%	12,45%	86,04%	49,65%	75,89%

El consumo de otros antibióticos (sobre todo ciprofloxacino, amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, azitromicina y cotrimoxazol con un 51,32%,

44,3%, 37,7%, 29,39%, 25,88% respectivamente) y otros mucolíticos (acetilcisteina y derivados) es mayoritario.

Profundizando en el consumo de antibióticos, se observa un mayor consumo de tobramicina y colistina inhaladas a mayor edad del paciente y que esta última se empieza a consumir a partir de los 6 años por otra parte el 20,49% de los pacientes >= 18 años que consumen antibióticos la utilizan (siendo por tanto los de esta franja de edad los más consumidores).

Respecto a los mucolíticos se observa que el consumo es mayor en otros tipos de mucolíticos distintos a la dornasa alfa y que esta última aumenta a mayor edad del paciente siendo su consumo inexistente en niños de 2 a 5 años. Como peculiaridad destacar que el 100% de los pacientes entre 2 y 5 años consumían otros mucolíticos distintos de dornasa alfa.

Sólo hay dos pacientes que tomaron la vacuna antipseudomonas, ambos pacientes pertenecen al mismo hospital.

3.- Uso de fármacos por sexo

En la tabla 11 se expone la utilización de medicamentos según el sexo Femenino (F) o Masculino (M).

Tabla 11. Uso de fármacos por sexo en 2005

		F N= 164	M N=157	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	50	51	101
	% de grupo	49,5%	50,5%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	142	128	270
	% de grupo	52,6%	47,4%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	46	33	79
	% de grupo	58,2%	41,8%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	32	12	44
	% de grupo	72,7%	27,3%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	73	83	156
	% de grupo	46,8%	53,2%	100,0%

Colistina inhalada	Recuento	23	10	33
	% de grupo	69,70%	30,30%	100,00%
Dietoterapia	Recuento	22	34	56
	% de grupo	39,3%	60,7%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	36	37	73
	% de grupo	49,3%	50,7%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	121	123	244
	% de grupo	49,6%	50,4%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	17	10	27
	% de grupo	63,0%	37,0%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	52	58	110
	% de grupo	47,3%	52,7%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	87	72	159
	% de grupo	54,70%	45,30%	100,00%
Vitaminas y minerales	Recuento	117	121	238
	% de grupo	49,2%	50,8%	100,0%
Otros	Recuento	33	35	68
	% de grupo	48,5%	51,5%	100,0%
M Huérfanos¹²	Recuento	99	84	183
	% de grupo	54,1%	45,9%	100,0%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

De los resultados expuestos en la tabla superior no se observaron diferencias significativas

4.- Uso de fármacos por hospital

En la tabla 12 se exponen los resultados de consumos de los diferentes grupos de medicamentos por hospitales.

Tabla 12: Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por el hospital dónde se les suministra la medicación en 2005

		H1 N=12	H2 N=61	H3 N=1	H4 N=5	H5 N=22	H6 N=3	H7 N=6	H8 N=1	H9 N=5	H10 N=4	H11 N=4	H12 N=7	H13 N=9	H14 N=28	H15 N=2	H16 N=13	H17 N=139	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	8	20	0	4	10	1	4	0	0	2	1	3	2	8	1	6	31	101
	%de grupo	7,9%	19,8%	0,0%	4,0%	9,9%	1,0%	4,0%	0,0%	0,0%	2,0%	1,0%	3,0%	2,0%	7,9%	1,0%	5,9%	30,7%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	10	51	1	4	17	3	4	1	2	3	3	4	7	21	2	13	125	271
	%de grupo	3,7%	18,8%	0,4%	1,5%	6,3%	1,1%	1,5%	0,4%	0,7%	1,1%	1,1%	1,5%	2,6%	7,7%	0,7%	4,8%	46,1%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	2	14	0	1	6	3	3	0	0	2	1	3	2	9	0	3	30	79
	%de grupo	2,5%	17,7%	0,0%	1,3%	7,6%	3,8%	3,8%	0,0%	0,0%	2,5%	1,3%	3,8%	2,5%	11,4%	0,0%	3,8%	38,0%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	0	7	0	0	2	3	1	0	0	0	1	0	2	4	0	2	22	44
	%de grupo	0,0%	15,9%	0,0%	0,0%	4,5%	6,8%	2,3%	0,0%	0,0%	0,0%	2,3%	0,0%	4,5%	9,1%	0,0%	4,5%	50,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	8	42	0	4	15	0	3	0	5	3	2	2	5	12	0	6	49	156
	%de grupo	5,1%	26,9%	0,0%	2,6%	9,6%	0,0%	1,9%	0,0%	3,2%	1,9%	1,3%	1,3%	3,2%	7,7%	0,0%	3,8%	31,4%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	1	5	0	0	0	0	0	0	0	2	0	1	1	1	0	0	22	33
	%de grupo	3,03%	15,15%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%	6,06%	0,00%	3,03%	3,03%	3,03%	0,00%	0,00%	66,7%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	0	21	0	4	15	1	3	1	3	1	3	0	4	0	0	0	0	56
	%de grupo	0,0%	37,5%	0,0%	7,1%	26,8%	1,8%	5,4%	1,8%	5,4%	1,8%	5,4%	0,0%	7,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	4	16	0	2	10	0	2	0	0	3	0	1	2	6	0	5	22	73
	%de grupo	5,5%	21,9%	0,0%	2,7%	13,7%	0,0%	2,7%	0,0%	0,0%	4,1%	0,0%	1,4%	2,7%	8,2%	0,0%	6,8%	30,1%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	10	45	0	5	21	2	5	1	3	2	4	6	8	27	0	12	93	244
	%de grupo	4,1%	18,4%	0,0%	2,0%	8,6%	0,8%	2,0%	0,4%	1,2%	0,8%	1,6%	2,5%	3,3%	11,1%	0,0%	4,9%	38,1%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	4	0	0	2	3	0	0	0	0	1	0	2	3	0	0	12	27
	%de grupo	0,0%	14,8%	0,0%	0,0%	7,4%	11,1%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	3,7%	0,0%	7,4%	11,1%	0,0%	0,0%	44,4%	100,0%

		H1 N=12	H2 N=61	H3 N=1	H4 N=5	H5 N=22	H6 N=3	H7 N=6	H8 N=1	H9 N=5	H10 N=4	H11 N=4	H12 N=7	H13 N=9	H14 N=28	H15 N=2	H16 N=13	H17 N=139	Total
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	9	39	0	3	14	1	2	1	5	2	1	3	4	10	0	4	12	110
	%de grupo	8,2%	35,5%	0,0%	2,7%	12,7%	0,9%	1,8%	0,9%	4,5%	1,8%	0,9%	2,7%	3,6%	9,1%	0,0%	3,6%	10,9%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	5	34	1	3	9	0	2	0	1	3	1	4	5	11	2	8	71	160
	%de grupo	3,1%	21,3%	0,6%	1,9%	5,6%	0,0%	1,3%	0,0%	0,6%	1,9%	0,6%	2,5%	3,1%	6,9%	1,3%	5,0%	44,4%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	5	47	0	5	21	2	4	1	2	3	4	5	7	25	1	10	96	238
	%de grupo	2,1%	19,7%	0,0%	2,1%	8,8%	0,8%	1,7%	0,4%	0,8%	1,3%	1,7%	2,1%	2,9%	10,5%	0,4%	4,2%	40,3%	100,0%
Otros	Recuento	3	9	0	3	6	0	3	0	1	2	3	3	6	11	0	2	16	68
	%de grupo	4,4%	13,2%	0,0%	4,4%	8,8%	0,0%	4,4%	0,0%	1,5%	2,9%	4,4%	4,4%	8,8%	16,2%	0,0%	2,9%	23,5%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	6	40	1	3	12	0	3	0	1	3	1	4	5	14	2	11	78	184
	%de grupo	3,3%	21,7%	0,5%	1,6%	6,5%	0,0%	1,6%	0,0%	0,5%	1,6%	0,5%	2,2%	2,7%	7,6%	1,1%	6,0%	42,4%	100,0%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

Después de analizar estos datos se llega a la conclusión de que no existen diferencias significativas entre los 17 hospitales.

5.- Uso de fármacos por grupo de hospital

En la tabla 13 se observan los pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por el grupo de hospital al que pertenece el hospital donde se les suministra la medicación. Se observó un menor consumo de lo esperado en dietoterapia (37,5%) y en mucolíticos (50%) y un mayor consumo de antibióticos (69,7%) en los hospitales de grupo A (o de mayor complejidad), un menor consumo de los esperado de antibióticos (22,1%) en los hospitales de grupo B y un mayor consumo de lo esperado en dietoterapia (12,5%) en los de grupo D, encontrándose diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 13. Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos por grupo de hospital en 2005

		GRUPO A N=213	GRUPO B N=77	GRUPO C N=21	GRUPO D N=11	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	57	34	9	1	101
	% de grupo	56,4%	33,7%	8,9%	1,0%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	189	60	15	7	271
	% de grupo	69,7%*	22,1%*	5,5%	2,6%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	47	25	6	1	79
	% de grupo	59,5%	31,6%	7,6%	1,3%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	31	10	2	1	44
	% de grupo	70,5%	22,7%	4,5%	2,3%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	97	41	11	7	156
	% de grupo	62,2%	26,3%	7,1%	4,5%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	27	4	2	0	33
	% de grupo	81,80%*	12,10%	6,10%	0,00%	100,00%
Dietoterapia	Recuento	21	20	8	7	56
	% de grupo	37,5%*	35,7%	14,3%	12,5%*	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	43	25	5	0	73
	% de grupo	58,9%	34,2%	6,8%	0,0%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	150	67	19	8	244
	% de grupo	61,5%	27,5%	7,8%	3,3%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	16	8	2	1	27
	% de grupo	59,3%	29,6%	7,4%	3,7%	100,0%

Mucolíticos(exc. Dornasa alfa)	Recuento	55	38	10	7	110
	% de grupo	50,0%*	34,5%	9,1%	6,4%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	113	32	12	3	160
	% de grupo	70,60%*	20,00%	7,50%	1,90%	100,00%
Otros	Recuento	27	25	12	4	68
	% de grupo	39,7%	36,8%	17,6%	5,9%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	153	61	17	7	238
	% de grupo	64,3%	25,6%	7,1%	2,9%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	129	40	12	3	184
	% de grupo	70,1%*	21,7%	6,5%	1,6%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

*p<0,05

Se observa un consumo mayor de lo esperado en Colistina (81,8%) y Tobramicina inhalada (70,6%) en los hospitales de grupo A lo que se traduce en un consumo mayor de lo esperado en MH (70,1%) en los hospitales integrantes de este grupo.

Al desglosar el grupo Otros encontramos diferencias significativas en el consumo de vacunas para los hospitales del grupo B y en el consumo de ursodesoxicólico en los hospitales del grupo D siendo mayor de lo esperado su consumo en ambos casos.

Tabla 14: Uso de vacunas y ursodesoxicólico en 2005 por grupo de hospital

		GRUPOA	GRUPOB	GRUPOC	GRUPOD	Total
Vacunas	Recuento	0	5	0	0	5
	% de grupo	0,00%	100,00%*	0,00%	0,00%	100,00%
Ursodesoxicólico	Recuento	1	0	0	2	3
	% de grupo	33,30%	0,00%	0,00%	66,70%*	100,00%

*p<0,05

Se observa que todos los pacientes consumidores de vacunas pertenecen a hospitales del grupo B. La mayoría de pacientes que consumen ursodesoxicólico pertenecen al grupo D.

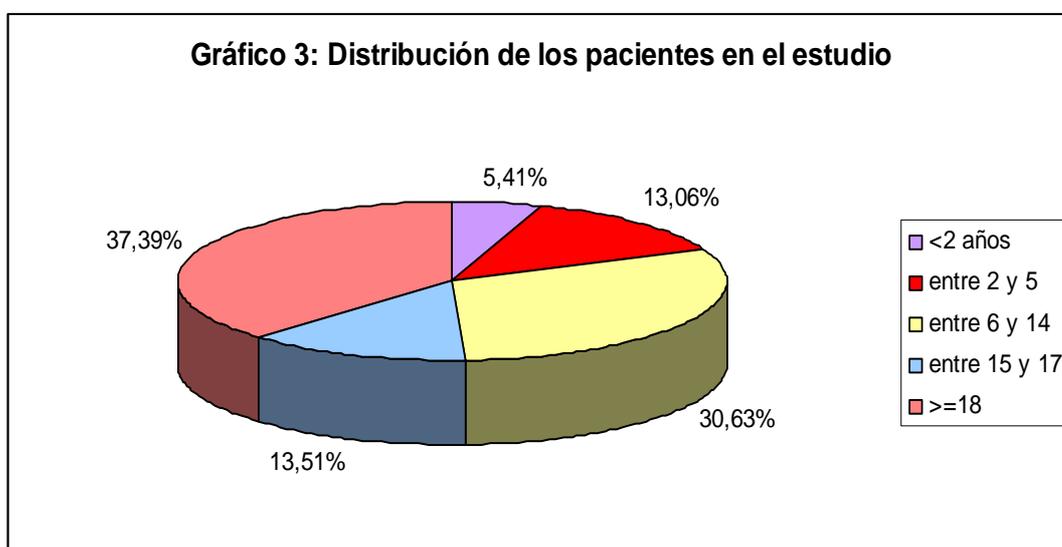
4.2.1.2.- Consumo de fármacos en el año 2004

Se dispone de información de 14 de los hospitales del estudio.

Se parte de un total de 233 pacientes. De 11 de ellos no se dispone de la edad y de 1 no se dispone del sexo por lo que se excluyen de las tablas correspondientes (tablas 16 y 19).

La media de edad fue de 14,99 años con una DE $\pm 9,10$.

Gráfico 3: Clasificación por grupos de edad de los pacientes en 2004



La proporción entre hombres y mujeres fue de un 48,64% frente a un 51,35% respectivamente. Los pacientes se agruparon por edades obteniéndose las siguientes categorías: <2años, entre 2 y 5, de 6 a 14, entre 15 y 17 y mayores o igual a 18 años con porcentajes de 5,41%, 13,06%, 30,63%, 13,51% y 37,39% respectivamente (gráfica 3).

1.- Uso de fármacos en FQ

En la tabla 15 se observa el porcentaje de pacientes que consumen los diferentes grupos de fármacos durante el 2004.

Tabla 15: Uso de fármacos en FQ en 2004

Analgésicos y antiinflam.	28,38%
Antibióticos¹	86,04%
Antiulcerosos	31,53%
Antivirales y antifúngicos	11,26%
Broncodilatadores	50,90%
Colistina inhalada	7,21%
Dietoterapia	12,16%
Dornasa alfa	21,62%
Enzimas pancreáticas	75,68%
Inmunosupresores	8,56%
Mucolíticos (exc. Dornasa alfa)	26,58%
Tobramicina inhalada	50,00%
Vitam. y Suplem. Minerales	75,23%
Otros	21,62%
MH²	56,31%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, Dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

Puede observarse que los grupos más consumidos son los de antibióticos (86,04%), enzimas pancreáticos (75,68%) y suplementos vitamínicos y minerales (75,23%). Los menos consumidos pertenecen al grupo de antivirales y antifúngicos (11,26%), colistina (7,21%) e inmunosupresores (8,56%).

Las vitaminas se consumieron principalmente en forma de vitamina E sola (39,04%), seguida de complejos vitamínicos (36,92%). El resto de vitaminas y minerales se consumieron en un porcentaje mucho menor, excepto la vitamina K (8,06%) y el calcio (5,54%).

2.- Uso de fármacos por edad

El uso de fármacos por edad se puede observar en la tabla 16 y gráfico 4.

Tabla 16: Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por grupos de edad en 2004

		< 2 años N=12	2 a 5 N=29	6 a 14 N=68	15 a17 N=30	≥ 18 años N=83	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	0	1	19	15	35	70
	% de grupo	0,00%	1,40%*	27,10%	21,40%	50,00%	100,00%
Antibióticos¹	Recuento	11	23	55	26	76	191
	% de grupo	5,80%	12,00%	28,80%	13,60%	39,80%	100,00%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	2	4	16	10	31	63
	% de grupo	3,20%	6,30%	25,40%	15,90%	49,20%	100,00%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	0	0	5	3	17	25
	% de grupo	0,00%	0,00%	20,00%	12,00%	68,00%*	100,00%
Broncodilatadores	Recuento	6	18	33	14	42	113
	% de grupo	5,30%	15,90%	29,20%	12,40%	37,20%	100,00%
Colistina inhalada	Recuento	0	2	1	1	12	16
	% de grupo	0,00%	12,50%	6,30%	6,30%	75,00%*	100,00%
Dietoterapia	Recuento	3	5	7	5	7	27
	% de grupo	11,10%	18,50%	25,90%	18,50%	25,90%	100,00%
Dornasa alfa	Recuento	0	0	12	10	26	48
	% de grupo	0,00%	0,00%*	25,00%	20,80%	54,20%	100,00%
Enzimas digestivos	Recuento	10	27	48	24	59	168
	% de grupo	6,00%	16,10%	28,60%	14,30%	35,10%	100,00%
Inmunosupresores	Recuento	0	0	2	6	11	19
	% de grupo	0,00%	0,00%	10,50%	31,60%	57,90%	100,00%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	2	6	18	12	21	59
	% de grupo	3,40%	10,20%	30,50%	20,30%	35,60%	100,00%
Tobramicina inhalada	Recuento	2	10	28	17	54	111
	% de grupo	1,80%	9,00%	25,20%	15,30%	48,60%	100,00%
Vitaminas y minerales	Recuento	10	27	51	19	60	167
	% de grupo	6,00%	16,20%	30,50%	11,40%	35,90%	100,00%
Otros	Recuento	4	7	13	7	17	48
	% de grupo	8,3%	14,6%	27,1%	14,6%	35,4%	100,0%
<hr/>							
M Huérfanos²	Recuento	2	12	34	18	59	125
	% de grupo	1,6%	9,6%	27,2%	14,4%	47,2%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

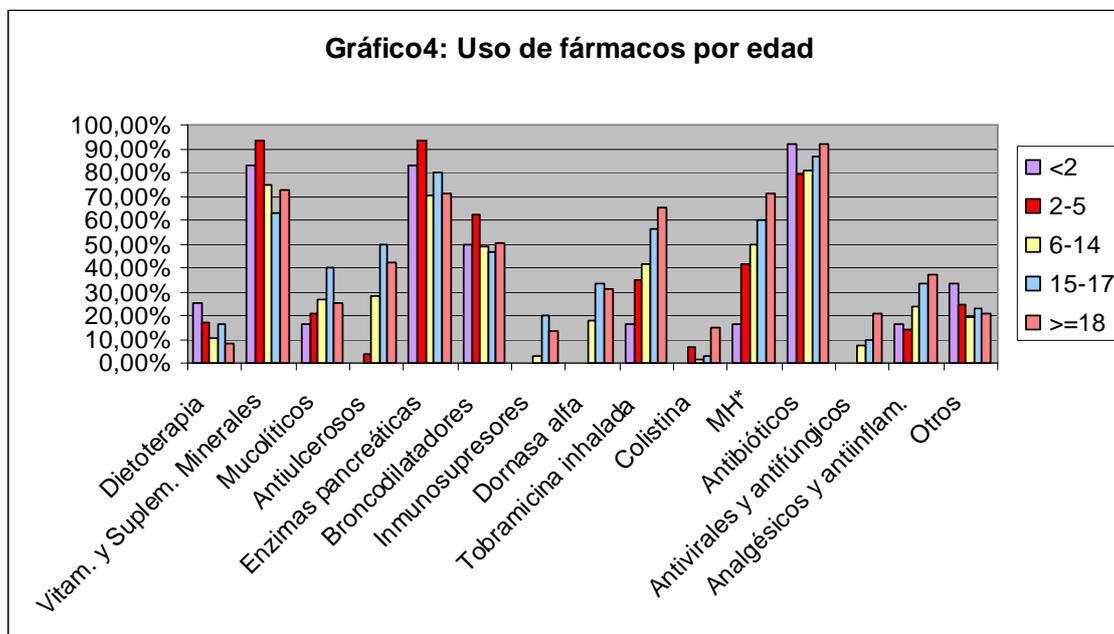
²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

*p<0,05

Se observan diferencias significativas para los ≥ 18 años en el grupo de colistina (75%) y antivirales y antifúngicos (68%) siendo su consumo mayor de lo esperado.

Se observa un menor consumo de lo esperado en el grupo de antiácidos y protectores gástricos (1,40%) y dornasa alfa (0%) en el grupo de entre 2 y 5 años.

Gráfico 4: Uso de fármacos en 2004 por grupos de edad



Porcentaje de pacientes consumidores de cada grupo de fármacos clasificados por edad.

*Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

Al hacer un análisis por subgrupos se observan diferencias significativas para los menores de 2 años en el grupo formado por suero salino hipertónico y suero fisiológico en ampollas, siendo su consumo mayor de lo esperado (12,8%), y en el grupo de vacunas siendo su consumo mayor de lo esperado (100%), aunque con un bajo número de pacientes que lo consumen (10 y 2 respectivamente).

En la tabla 17 se exponen el consumo de suero y vacunas por grupos de edad.

Tabla 17: Pacientes consumidores de sueros y vacunas por grupos de edad en 2004

		< 2 años	2 a 5	6 a 14	15 a 17	≥ 18 años	Total
Sueros	Recuento	10	11	20	11	26	78
	% de grupo	12,8%*	14,1%	25,6%	14,1%	33,3%	100,0%
Vacunas	Recuento	2	0	0	0	0	2
	% de grupo	100,0%*	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%

*p<0,05

Se observa un consumo mayor de lo esperado en el grupo de menores de 2 años en ambos grupos.

En la tabla 18 observa el consumo de tobramicina inhalada, colistina y otros antibióticos respecto al total de pacientes del mismo grupo de edad que consumen antibióticos y el consumo de dornasa alfa y otros mucolíticos respecto el total de pacientes del mismo grupo de edad que consumen mucolíticos.

Tabla 18: Uso de antibióticos y mucolíticos en 2004

	Tobramicina inhalada	Colistina inhalada	Otros antibióticos	Dornasa alfa	Otros mucolíticos
<2	18,18%	0,00%	100,00%	0,00%	100,00%
2-5	43,48%	8,70%	91,30%	0,00%	100,00%
6-14	50,91%	1,82%	96,36%	50,00%	75,00%
15-17	65,38%	3,85%	88,46%	66,67%	80,00%
≥18	71,05%	15,79%	94,74%	68,42%	55,26%
	58,12%	8,38%	94,24%	56,47%	69,41%

El consumo de otros antibióticos y otros mucolíticos es mayoritario, aunque se observa una disminución en el consumo de otros mucolíticos en el grupo de pacientes con edad mayor o igual a 18 años.

Se observa un incremento de uso de tobramicina y colistina inhaladas a mayor edad del paciente y que el uso de colistina inhalada no empieza a tener un valor a tener en cuenta hasta los 18 años. Cabe destacar que un 8,7% de los niños entre 2 y 5 años consumieron colistina inhalada lo que es un valor bastante alto si se tienen en cuenta el resto de edades.

Respecto al consumo de antibióticos distinto de estos, se observa que mayoritariamente es de ciprofloxacino y cefuroxima con un 55,56% y un 51,67% respectivamente, seguido de amoxicilina/clavulánico y azitromicina con un 40,56% y 30,56% respectivamente y cotrimoxazol con un 19,44% y ceftazidima con un 12,78% a continuación. El consumo del resto de antibióticos es minoritario, si bien cabe destacar el escaso uso de amikacina (2 pacientes).

El consumo en menores de 5 años de dornasa alfa es inexistente y después aumenta progresivamente.

Otro MH que no aparece en la tabla dada su escasa utilización es la vacuna antipseudomonas. En 2004 sólo hay un paciente que usó la vacuna antipseudomonas (H14).

3.- Uso de fármacos por sexo

En la tabla 19 se exponen los medicamentos usados en 2004 diferenciados por sexo Femenino (F) Masculino (M).

Se observaron diferencias significativas en el grupo de inmunosupresores (78,9% en mujeres y 21,1% en hombres), con un p valor <0,05.

Tabla 19: Uso de fármacos por sexo en 2004

		F N=119	M N=113	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	39	34	73
	% de grupo	53,4%	46,6%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	105	92	197
	% de grupo	53,3%	46,7%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	40	23	63
	% de grupo	63,5%	36,5%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	18	7	25
	% de grupo	72,0%	28,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	51	64	115
	% de grupo	44,3%	55,7%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	10	7	17
	% de grupo	58,8%	41,2%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	12	17	29
	% de grupo	41,4%	58,6%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	20	31	51
	% de grupo	39,2%	60,8%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	85	89	174
	% de grupo	48,9%	51,1%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	15	4	19
	% de grupo	78,9%*	21,1%*	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	25	38	63
	% de grupo	39,7%	60,3%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	67	49	116
	% de grupo	57,8%	42,2%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	83	89	172
	% de grupo	48,3%	51,7%	100,0%
Otros	Recuento	30	19	49
	% de grupo	61,2%	38,8%	100,0%

M Huérfanos²	Recuento	70	61	131
	% de grupo	53,4%	46,6%	100,0%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas *p<0,05

Pacientes consumidores de los distintos grupos de fármacos clasificados por género.

4.- Uso de fármacos por hospital

En la tabla 20 se relaciona el consumo de medicamentos en el año 2004 por hospitales.

No se encontraron diferencias significativas entre los hospitales participantes en este año.

Tabla 20: Uso de fármacos por hospital en 2004

		H4 N=6	H5 N=10	H6 N=3	H7 N=6	H8 N=1	H9 N=3	H10 N=4	H11 N=4	H12 N=6	H13 N=9	H14 N=25	H15 N=2	H16 N=13	H17 N=141	Total
Antiácidos protectores gástricos	Recuento	3	7	2	4	0	0	2	2	3	2	6	1	5	36	73
	% de grupo	4,1%	9,6%	2,7%	5,5%	0,0%	0,0%	2,7%	2,7%	4,1%	2,7%	8,2%	1,4%	6,8%	49,3%	100,0%
Antibióticos (todos)	Recuento	4	7	2	4	1	2	4	2	4	8	19	2	10	129	198
	% de grupo	2,0%	3,5%	1,0%	2,0%	0,5%	1,0%	2,0%	1,0%	2,0%	4,0%	9,6%	1,0%	5,1%	65,2%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	0	1	3	1	0	0	2	1	3	5	9	0	3	35	63
	% de grupo	0,0%	1,6%	4,8%	1,6%	0,0%	0,0%	3,2%	1,6%	4,8%	7,9%	14,3%	0,0%	4,8%	55,6%	100,0%
Antivirales antifúngicos	Recuento	0	0	3	0	0	0	0	0	0	2	3	0	1	16	25
	% de grupo	0,0%	0,0%	12,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	8,0%	12,0%	0,0%	4,0%	64,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	3	8	0	4	1	3	3	1	4	5	9	0	10	64	115
	% de grupo	2,6%	7,0%	0,0%	3,5%	0,9%	2,6%	2,6%	0,9%	3,5%	4,3%	7,8%	0,0%	8,7%	55,7%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	1	0	0	0	0	0	2	0	0	1	2	0	0	11	17
	% de grupo	5,9%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,8%	0,0%	0,0%	5,9%	11,8%	0,0%	0,0%	64,7%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	4	7	1	3	1	2	0	3	0	5	0	0	0	3	29
	% de grupo	13,8%	24,1%	3,4%	10,3%	3,4%	6,9%	0,0%	10,3%	0,0%	17,2%	0,0%	0,0%	0,0%	10,3%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	2	8	0	2	0	0	3	0	1	2	5	0	6	22	51
	% de grupo	3,9%	15,7%	0,0%	3,9%	0,0%	0,0%	5,9%	0,0%	2,0%	3,9%	9,8%	0,0%	11,8%	43,1%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	6	9	3	5	1	3	2	4	6	6	21	1	11	96	174
	% de grupo	3,4%	5,2%	1,7%	2,9%	0,6%	1,7%	1,1%	2,3%	3,4%	3,4%	12,1%	0,6%	6,3%	55,2%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	0	3	0	0	0	0	0	0	2	3	0	0	11	19
	% de grupo	0,0%	0,0%	15,8%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,5%	15,8%	0,0%	0,0%	57,9%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	4	7	0	1	1	3	2	0	4	4	12	0	6	19	63
	% de grupo	6,3%	11,1%	0,0%	1,6%	1,6%	4,8%	3,2%	0,0%	6,3%	6,3%	19,0%	0,0%	9,5%	30,2%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	3	4	0	2	1	1	3	1	3	5	8	1	7	77	116
	% de grupo	2,6%	3,4%	0,0%	1,7%	0,9%	0,9%	2,6%	0,9%	2,6%	4,3%	6,9%	0,9%	6,0%	66,4%	100,0%
Vitaminas minerales	Recuento	5	9	2	4	1	2	1	3	5	8	19	1	11	101	172
	% de grupo	2,9%	5,2%	1,2%	2,3%	0,6%	1,2%	0,6%	1,7%	2,9%	4,7%	11,0%	0,6%	6,4%	58,7%	100,0%
Otros	Recuento	2	3	1	2	0	1	1	3	4	5	6	0	1	20	49
	% de grupo	4,1%	6,1%	2,0%	4,1%	0,0%	2,0%	2,0%	6,1%	8,2%	10,2%	12,2%	0,0%	2,0%	40,8%	100,0%
M Huérfanos¹	Recuento	3	8	0	3	1	1	3	1	3	5	13	1	9	80	131
	% de grupo	2,3%	6,1%	0,0%	2,3%	0,8%	0,8%	2,3%	0,8%	2,3%	3,8%	9,9%	0,8%	6,9%	61,1%	100,0%

¹Dornasa alfa, tobramicina inhalada, colistina inhalada y vacuna antipseudomonas

5.- Uso de fármacos por grupo de hospital

En la tabla 21 se expone el uso de medicamentos por grupo de hospitales.

Se observaron diferencias significativas en el grupo de dietoterapia, siendo mayor su consumo en los grupos C (31%) y D (20,7%) y menor su consumo en el grupo A (10,3%). También se observaron diferencias significativas en el grupo de mucolíticos para los hospitales pertenecientes al grupo A (39,7%) siendo su consumo menor de lo esperado. Por último se observaron diferencias significativas en el grupo de antibióticos (70,2%) y en el de tobramicina inhalada (72,4%) para el grupo A siendo su consumo mayor de lo esperado.

Tabla 21: Uso de fármacos por grupo de Hospital en 2004. Referido al porcentaje de pacientes consumidores de cada grupo de fármacos clasificados por el grupo de hospital al que pertenece el hospital dónde se les dispensa medicación.

		GRUPOA N=154	GRUPOB N=50	GRUPOC N=21	GRUPOD N=8	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	41	22	8	2	73
	% de grupo	56,2%	30,1%	11,0%	2,7%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	139	38	16	5	198
	% de grupo	70,2%*	19,2%	8,1%	2,5%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	38	16	8	1	63
	% de grupo	60,3%	25,4%	12,7%	1,6%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	17	6	2	0	25
	% de grupo	68,0%	24,0%	8,0%	0,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	74	24	12	5	115
	% de grupo	64,3%	20,9%	10,4%	4,3%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	11	4	2	0	17
	% de grupo	64,7%	23,5%	11,8%	0,0%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	3	11	9	6	29
	% de grupo	10,3%*	37,9%	31,0%*	20,7%*	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	28	18	5	0	51
	% de grupo	54,9%	35,3%	9,8%	0,0%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	107	41	18	8	174
	% de grupo	61,5%	23,6%	10,3%	4,6%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	11	6	2	0	19
	% de grupo	57,9%	31,6%	10,5%	0,0%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	25	22	12	4	63
	% de grupo	39,7%*	34,9%	19,0%	6,3%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	84	18	11	3	116
	% de grupo	72,4%*	15,5%	9,5%	2,6%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	112	36	18	6	172
	% de grupo	65,1%	20,9%	10,5%	3,5%	100,0%
Otros	Recuento	21	13	11	4	49

	% de grupo	42,9%	26,5%	22,4%	8,2%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	89	28	11	3	131
	% de grupo	67,9%	21,4%	8,4%	2,3%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

*p<0,05

Al hacer el análisis por subgrupos (tabla 22) se observaron diferencias significativas en los siguientes grupos de medicamentos:

- *Insulinas*: se observaron diferencias significativas en los hospitales del grupo C, siendo mayor su consumo (100%).
- *Ursodesoxicólico*: se observaron diferencias significativas en los hospitales del grupo D, siendo mayor su consumo (50%).
- *Otros antibióticos* (están excluidos de este grupo la tobramicina inhalada y la colistina): se observaron diferencias significativas en los hospitales del grupo A, siendo mayor su consumo (72,3%).

Tabla 22: Pacientes consumidores de insulinas, ursodesoxicólico y antibióticos (excepto tobramicina inhalada y colistina) en 2004

		GRUPOA	GRUPOB	GRUPOC	GRUPOD	Total
Insulinas	Recuento	0	0	3	0	3
	% de grupo	0,0%	0,0%	100,0*	0,0%	100,0%
Ursodesoxicólico	Recuento	2	0	0	2	4
	% de grupo	50,0%	0,0%	0,0%	50,0*	100,0%
Otros antibióticos	Recuento	133	32	14	5	184
	% de grupo	72,3*	17,4%	7,6%	2,7%	100,0%

*p<0,05

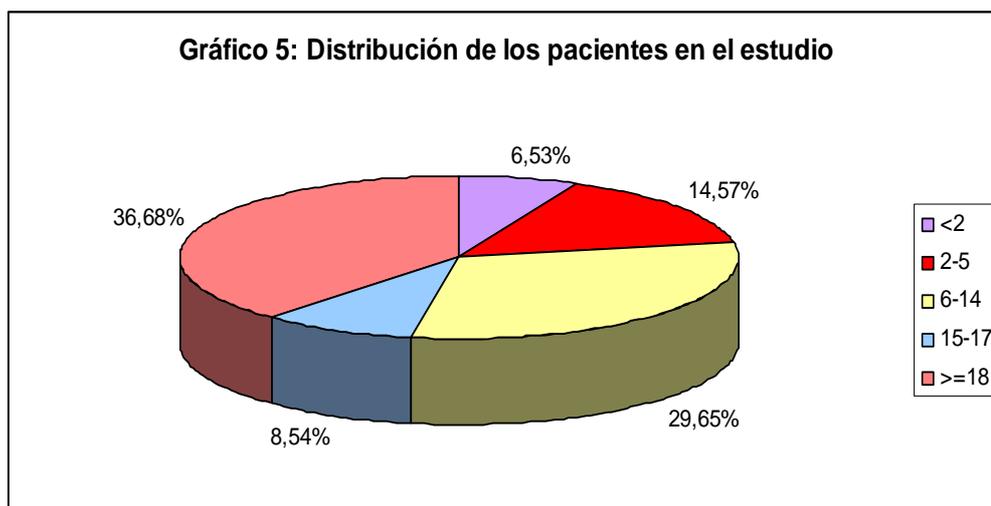
4.2.1.3.- Consumo de fármacos en el año 2003

Se dispone de información de 14 de los hospitales del estudio.

Se parte de un total de 199 pacientes. De 8 de ellos no se dispone de la edad y de 1 no se dispone del sexo por lo que se excluyen de las tablas correspondientes (tablas 24 y 26).

La media de edad fue de 14.92 años con una DE $\pm 10,97$. La proporción entre hombres y mujeres fue de un 48,24% frente a un 47,77% respectivamente. Los pacientes se agruparon por edades obteniéndose las siguientes categorías: <2 años, entre 2 y 5, de 6 a 14, entre 15 y 17 y mayores o igual a 18 años con porcentajes de 6,53%, 1,57%, 29,65%, 8,54% y 36,68% respectivamente (gráfico 5).

Gráfico 5: Clasificación de los pacientes de 2003 por la variable edad



1.- Uso de fármacos en FQ

En la tabla 23 se observa el porcentaje de pacientes que consumen los diferentes grupos de fármacos durante el 2003. Puede observarse que los grupos más consumidos son los de antibióticos (80,90%), enzimas pancreáticas (70,35%) y suplementos vitamínicos y minerales (74,37%). Los menos consumidos pertenecen al grupo de dietoterapia (11,06%), colistina (8,54%) e inmunosupresores (9,55%).

Respecto al grupo de vitaminas y minerales, cabe destacar que las vitaminas se consumieron principalmente en forma de complejos vitamínicos (39,08%) seguidos de

vitamina E (37,07%). Posteriormente encontramos la vitamina K con un 9,20% y el hierro con un 5,17%, el calcio les sigue con un 3,45%.

Tabla 23: Uso de fármacos en FQ en 2003

Analgésicos y antiinflam.	24,62%
Antiulcerosos	26,63%
Antibióticos¹	80,90%
Antivirales y antifúngicos	15,08%
Broncodilatadores	49,25%
Colistina inhalada	8,54%
Dietoterapia	11,06%
Dornasa alfa	24,62%
Enzimas pancreáticas	70,35%
Inmunosupresores	9,55%
Mucolíticos(Exc. dornasa alfa)	26,63%
Tobramicina inhalada	46,73%
Vitam. y Suplem. Minerales	74,37%
Otros	30,65%
MH²	53,27%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

2.- Uso de fármacos por edad

El uso de fármacos por edad se puede observar en la tabla 24 y gráfico 6.

Tabla 24: Uso de fármacos en FQ por grupos de edad en 2003. Representado como el porcentaje de pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos por grupos de edad.

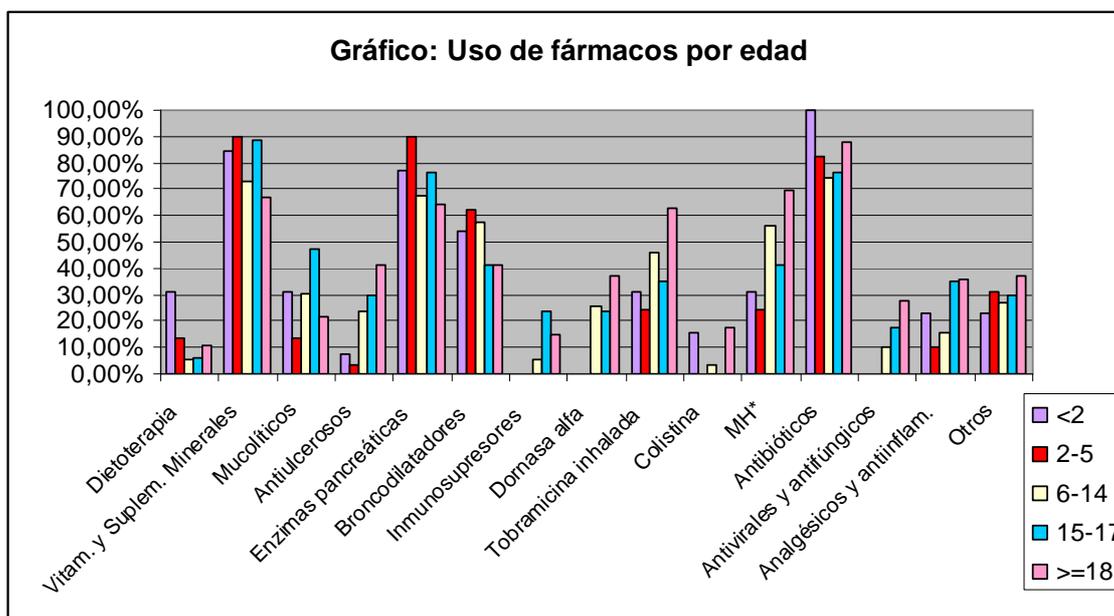
		< 2 años N=13	2 a 5 N=29	6 a 14 N=59	15 a 17 N=17	≥ 18 años N=73	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	1	1	14	5	30	51
	% de grupo	2,0%	2,0%	27,5%	9,8%	58,8%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	13	24	44	13	64	158
	% de grupo	8,2%	15,2%	27,8%	8,2%	40,5%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	3	3	9	6	26	47
	% de grupo	6,4%	6,4%	19,1%	12,8%	55,3%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	0	0	6	3	20	29
	% de grupo	0,0%	0,0%	20,7%	10,3%	69,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	7	18	34	7	30	96
	% de grupo	7,3%	18,8%	35,4%	7,3%	31,3%	100,0%
Colistina	Recuento	2	0	2	0	13	17
	% de grupo	11,8%	0,0%	11,8%	0,0%	76,5%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	4	4	3	1	8	20
	% de grupo	20,0%	20,0%	15,0%	5,0%	40,0%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	0	0	15	4	27	46
	% de grupo	0,0%	0,0%	32,6%	8,7%	58,7%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	10	26	40	13	47	136
	% de grupo	7,4%	19,1%	29,4%	9,6%	34,6%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	0	3	4	11	18
	% de grupo	0,0%	0,0%	16,7%	22,2%	61,1%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	4	4	18	8	16	50
	% de grupo	8,0%	8,0%	36,0%	16,0%	32,0%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	4	7	27	6	46	90
	% de grupo	4,4%	7,8%	30,0%	6,7%	51,1%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	11	26	43	15	49	144
	% de grupo	7,6%	18,1%	29,9%	10,4%	34,0%	100,0%
Otros	Recuento	3	9	16	5	27	60
	% de grupo	5,0%	15,0%	26,7%	8,3%	45,0%	100,0%
M Huérfanos²							
	Recuento	4	7	33	7	51	102
	% de grupo	3,9%	6,9%	32,4%	6,9%	50,0%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos.

Gráfico 6: Uso de fármacos por grupos de edad en 2003. Representado como el porcentaje de pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos.



*Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

En la tabla 25 se observa el consumo de tobramicina, colistina inhaladas y otros antibióticos distintos de estos dos respecto al total de pacientes del mismo grupo de edad que consumen antibióticos y el consumo de dornasa alfa y otros mucolíticos respecto al total de pacientes del mismo grupo de edad que consumen mucolíticos.

Tabla 25: Uso de antibióticos y mucolíticos en 2003

	Tobramicina inhalada	Colistina inhalada	Otros antibióticos	Dornasa alfa	Otros mucolíticos
<2	30,77%	15,38%	100,00%	0,00%	100,00%
2-5	29,17%	0,00%	91,67%	0,00%	100,00%
6-14	61,36%	4,55%	90,91%	57,69%	69,23%
15-17	46,15%	0,00%	100,00%	40,00%	80,00%
≥18	71,88%	20,31%	92,19%	71,05%	42,11%
	56,96%	10,76%	93,04%	56,10%	60,98%

Existe en general un mayor consumo de antibióticos y mucolíticos distintos a los MH.

Se observa que existe una tendencia a incrementar el uso de tobramicina inhalada a mayor edad del paciente, así como de colistina (aunque esta última en menor proporción que

tobramicina). En otros antibióticos se consumen mayoritariamente ciprofloxacino y cefuroxima con un 53,06% y un 48,98% respectivamente, seguido de amoxicilina/clavulánico y cotrimoxazol con un 34,69% y 19,73% respectivamente y azitromicina con un 18,37% y ceftazidima con un 15,65%.

Respecto a los mucolíticos se observa que el consumo en niños menores de 5 años de dornasa alfa es inexistente. El consumo de otros mucolíticos es mayor excepto en los mayores de 18 años en que se observa que sólo un 42,11% de los pacientes de ese grupo los consumen.

Otro MH que no aparece en la tabla dada su escasa utilización es la vacuna antipseudomonas. En 2003 sólo hay un paciente que usó la vacuna antipseudomonas (pertenece a H14).

3.- Uso de fármacos por sexo

En la tabla 26 se relaciona el consumo de medicamentos por sexo Femenino (F) Masculino (M).

Tabla 26: Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por la variable sexo en 2003

		F N=99	M N=99	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	29	24	53
	% de grupo	54,7%	45,3%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	83	78	161
	% de grupo	51,6%	48,4%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	30	19	49
	% de grupo	61,2%	38,8%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	23	7	30
	% de grupo	76,7%	23,3%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	46	52	98
	% de grupo	46,9%	53,1%	100,0%
Colistina	Recuento	12	5	17
	% de grupo	70,6%	29,4%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	11	11	22
	% de grupo	50,0%	50,0%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	24	25	49
	% de grupo	49,0%	51,0%	100,0%

Enzimas digestivos	Recuento	71	69	140
	% de grupo	50,7%	49,3%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	15	4	19
	% de grupo	78,9%	21,1%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	25	28	53
	% de grupo	47,2%	52,8%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	55	38	93
	% de grupo	59,1%	40,9%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	74	74	148
	% de grupo	50,0%	50,0%	100,0%
Otros	Recuento	38	23	61
	% de grupo	62,3%	37,7%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	61	45	106
	% de grupo	57,5%	42,5%	100,0%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

No se encontraron diferencias significativas.

4.- Uso de fármacos por hospital

En la tabla 27 se expone el consumo de medicamentos por hospital en el año 2003.

No se encontraron diferencias significativas entre los distintos hospitales.

Tabla 27 Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos, clasificados por el hospital donde recogen la medicación

		H4 N=4	H6 N=2	H7 N=5	H8 N=1	H9 N=3	H10 N=6	H11 N=1	H13 N=9	H14 N=21	H15 N=1	H16 N=16	H17 N=130	Total	
Antiácidos protectores gástricos	y	Recuento	2	1	4	0	0	2	0	2	4	1	6	32	54
	% de grupo	3,7%	1,9%	7,4%	0,0%	0,0%	3,7%	0,0%	3,7%	7,4%	1,9%	11,1%	59,3%	100,0%	
Antibióticos¹	Recuento	4	2	4	1	3	4	0	7	13	1	15	108	162	
	% de grupo	2,5%	1,2%	2,5%	0,6%	1,9%	2,5%	0,0%	4,3%	8,0%	0,6%	9,3%	66,7%	100,0%	
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	2	2	1	0	1	2	0	2	5	0	4	30	49	
	% de grupo	4,1%	4,1%	2,0%	0,0%	2,0%	4,1%	0,0%	4,1%	10,2%	0,0%	8,2%	61,2%	100,0%	
Antivirales antifúngicos	y	Recuento	0	2	0	0	0	2	0	1	4	0	0	21	30
	% de grupo	0,0%	6,7%	0,0%	0,0%	0,0%	6,7%	0,0%	3,3%	13,3%	0,0%	0,0%	70,0%	100,0%	
Broncodilatadores	Recuento	3	0	2	0	3	3	0	7	6	0	12	62	98	
	% de grupo	3,1%	0,0%	2,0%	0,0%	3,1%	3,1%	0,0%	7,1%	6,1%	0,0%	12,2%	63,3%	100,0%	
Colistina inhalada	Recuento	0	0	0	0	0	2	0	2	0	0	0	13	17	
	% de grupo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	11,8%	0,0%	11,8%	0,0%	0,0%	0,0%	76,5%	100,0%	
Dietoterapia	Recuento	3	1	3	1	2	0	1	6	0	0	0	5	22	
	% de grupo	13,6%	4,5%	13,6%	4,5%	9,1%	0,0%	4,5%	27,3%	0,0%	0,0%	0,0%	22,7%	100,0%	
Dornasa alfa	Recuento	2	0	2	0	0	5	0	2	5	0	10	23	49	
	% de grupo	4,1%	0,0%	4,1%	0,0%	0,0%	10,2%	0,0%	4,1%	10,2%	0,0%	20,4%	46,9%	100,0%	

		H4 N=4	H6 N=2	H7 N=5	H8 N=1	H9 N=3	H10 N=6	H11 N=1	H13 N=9	H14 N=21	H15 N=11	H16 N=16	H17 N=130	Total
Enzimas digestivos	Recuento	4	2	4	1	3	2	0	6	16	0	16	86	140
	% de grupo	2,9%	1,4%	2,9%	0,7%	2,1%	1,4%	0,0%	4,3%	11,4%	0,0%	11,4%	61,4%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	2	0	0	0	0	0	1	3	0	0	13	19
	% de grupo	0,0%	10,5%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	5,3%	15,8%	0,0%	0,0%	68,4%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	3	1	0	1	3	1	0	4	13	0	7	20	53
	% de grupo	5,7%	1,9%	0,0%	1,9%	5,7%	1,9%	0,0%	7,5%	24,5%	0,0%	13,2%	37,7%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	3	0	3	1	1	3	0	5	6	0	10	61	93
	% de grupo	3,2%	0,0%	3,2%	1,1%	1,1%	3,2%	0,0%	5,4%	6,5%	0,0%	10,8%	65,6%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	4	2	3	1	2	1	0	8	15	0	15	97	148
	% de grupo	2,7%	1,4%	2,0%	0,7%	1,4%	0,7%	0,0%	5,4%	10,1%	0,0%	10,1%	65,5%	100,0%
Otros	Recuento	2	0	0	0	2	2	0	6	3	0	3	43	61
	% de grupo	3,3%	0,0%	0,0%	0,0%	3,3%	3,3%	0,0%	9,8%	4,9%	0,0%	4,9%	70,5%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	3	0	3	1	1	5	0	5	9	0	13	66	106
	% de grupo	2,8%	0,0%	2,8%	0,9%	0,9%	4,7%	0,0%	4,7%	8,5%	0,0%	12,3%	62,3%	100,0%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

5.- Uso de fármacos por grupo de hospital

En la tabla 28 se expone el consumo de medicamentos por grupo de hospital en el año 2003.

Tabla 28: Uso de fármacos por grupo de hospital en 2003. Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por el grupo de hospital al que pertenece el hospital dónde se les suministra la medicación.

		GRUPOA N=146	GRUPOB N=35	GRUPOC N=13	GRUPOD N=5	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	38	12	4	0	54
	% de grupo	70,4%	22,2%	7,4%	0,0%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	123	24	11	4	162
	% de grupo	75,9%	14,8%	6,8%	2,5%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	34	10	4	1	49
	% de grupo	69,4%	20,4%	8,2%	2,0%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	21	8	1	0	30
	% de grupo	70,0%	26,7%	3,3%	0,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	74	11	10	3	98
	% de grupo	75,5%	11,2%	10,2%	3,1%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	13	2	2	0	17
	% de grupo	76,5%	11,8%	11,8%	0,0%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	5	4	9	4	22
	% de grupo	22,7%	18,2%	40,9%	18,2%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	33	12	4	0	49
	% de grupo	67,3%	24,5%	8,2%	0,0%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	102	24	10	4	140
	% de grupo	72,9%	17,1%	7,1%	2,9%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	13	5	1	0	19
	% de grupo	68,4%	26,3%	5,3%	0,0%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	27	15	7	4	53
	% de grupo	50,9%	28,3%	13,2%	7,5%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	112	21	12	3	148
	% de grupo	75,7%	14,2%	8,1%	2,0%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	71	12	8	2	93
	% de grupo	76,3%	12,9%	8,6%	2,2%	100,0%
Otros	Recuento	46	5	8	2	61
	% de grupo	75,4%	8,2%	13,1%	3,3%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	79	17	8	2	106
	% de grupo	74,5%	16,0%	7,5%	1,9%	100,0%

¹Todos los antibióticos

²Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

No se observaron diferencias significativas entre los distintos grupos formados.

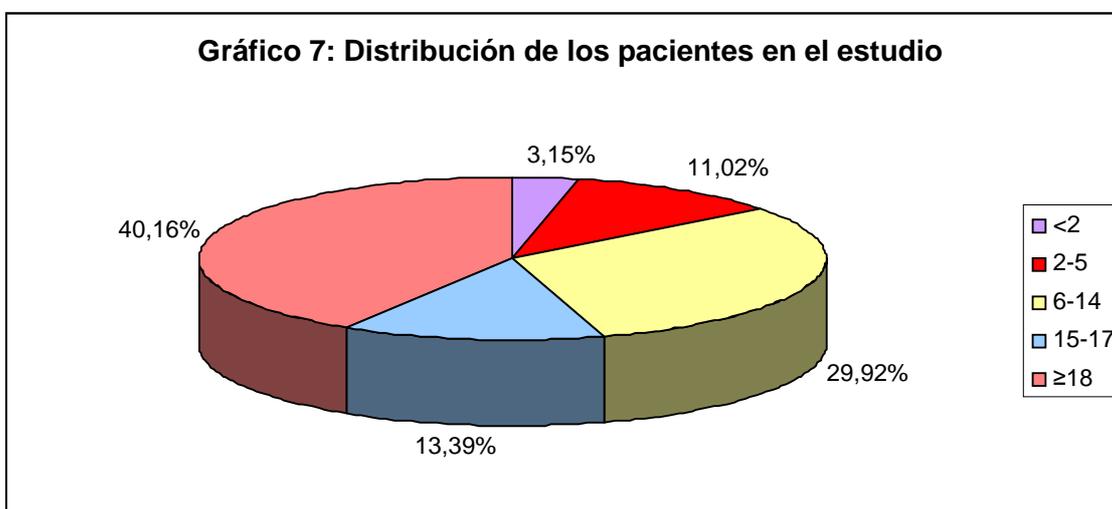
4.2.1.4.- Consumo de fármacos en el año 2002

Se dispone de información de 10 hospitales.

Se parte de un total de 127 pacientes. De 3 de ellos no se dispone de la edad y de 1 no se dispone del sexo por lo que se excluyen de las tablas correspondientes (tablas 30 y 32).

La media de edad fue de 16,64 años con una DE $\pm 8,55$. La proporción entre hombres y mujeres fue de un 45,67% frente a un 53,54% respectivamente. Los pacientes se agruparon por edades obteniéndose las siguientes categorías: <2 años, entre 2 y 5, de 6 a 14, entre 15 y 17 y mayores o igual a 18 años con porcentajes de 3,15%, 11,02%, 29,92%, 13,39% y 40,16% respectivamente (gráfico 7).

Gráfico 7: Clasificación de los pacientes del estudio por la variable edad.



1.- Uso de fármacos en FQ

En la tabla 29 se expone el consumo de fármacos durante el 2002. Puede observarse que los grupos más consumidos son los de antibióticos (87,10%), MH (79,84%) tobramicina inhalada (67,74%). A continuación le siguen los enzimas pancreáticos (40,32%) y suplementos vitamínicos y minerales (39,52%). Los menos consumidos pertenecen al grupo de antivirales y antifúngicos (5,65%) y al grupo de inmunosupresores (4,03%).

Se observa, pues que existe un cambio importante en el uso de los medicamentos en este año respecto a los años anteriores.

Respecto al grupo de vitaminas y minerales, cabe destacar que las vitaminas se consumieron principalmente en forma de vitamina E (40,20%), seguido de complejos vitamínicos (31,37%). Posteriormente encontramos la vitamina C (7,48%) y la vitamina K (5,88%).

Tabla 29: Uso de fármacos en FQ en 2002

Analgésicos y antiinflam.	9,68%
Antibióticos¹	87,10%
Antiulcerosos	11,29%
Antivirales y antifúngicos	5,65%
Broncodilatadores	28,23%
Colistina inhalada	16,13%
Dietoterapia	9,68%
Dornasa alfa	34,68%
Enzimas pancreáticas	40,32%
Inmunosupresores	4,03%
Mucolíticos (exc. Dornasa alfa)	26,61%
Tobramicina inhalada	67,74%
Vitam. y Suplem. Minerales	39,52%
Otros	8,87%
MH²	79,84%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

2.- Uso de fármacos por edad

El uso de fármacos por edad se puede observar en la tabla 30 y gráfico 8.

Tabla 30: Uso de fármacos en FQ por grupos de edad en 2002 representado como el porcentaje de pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por grupos de edad.

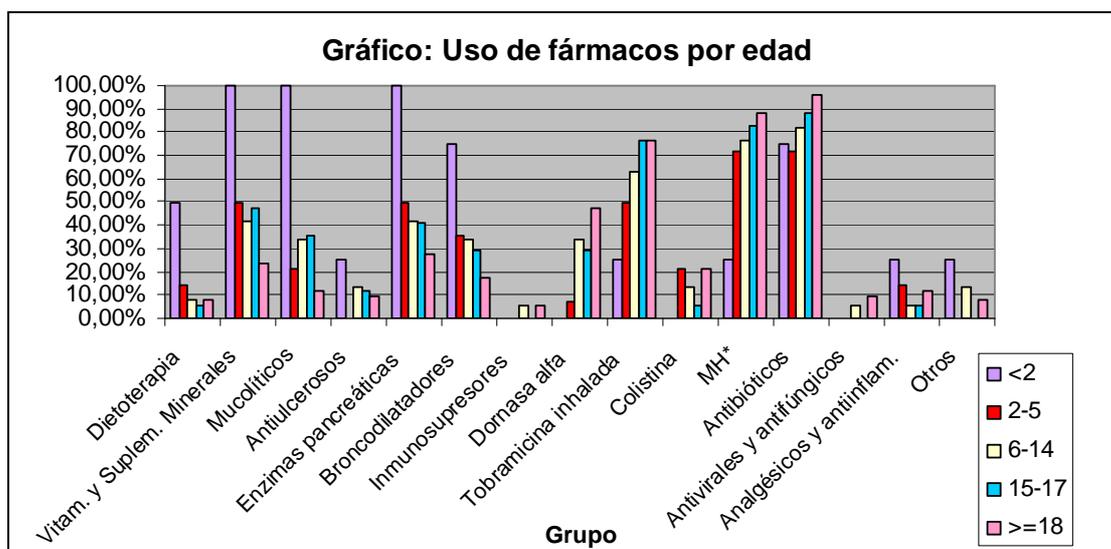
		< 2 años N=4	2 a 5 N=14	6 a 14 N=38	15 a 17 N=17	≥ 18 años N=51	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	1	0	5	2	5	13
	% de grupo	7,7%	0,0%	38,5%	15,4%	38,5%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	3	10	31	15	49	108
	% de grupo	2,8%	9,3%	28,7%	13,9%	45,4%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	1	2	2	1	6	12
	% de grupo	8,3%	16,7%	16,7%	8,3%	50,0%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	0	0	2	0	5	7
	% de grupo	0,0%	0,0%	28,6%	0,0%	71,4%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	3	5	13	5	9	35
	% de grupo	8,6%	14,3%	37,1%	14,3%	25,7%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	0	3	5	1	11	20
	% de grupo	0,0%	15,0%	25,0%	5,0%	55,0%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	4	7	16	7	14	48
	% de grupo	8,3%	14,6%	33,3%	14,6%	29,2%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	0	2	0	3	5
	% de grupo	0,0%	0,0%	40,0%	0,0%	60,0%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	2	2	3	1	4	12
	% de grupo	16,7%	16,7%	25,0%	8,3%	33,3%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	0	1	13	5	24	43
	% de grupo	0,0%	2,3%	30,2%	11,6%	55,8%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	4	3	13	6	6	32
	% de grupo	12,5%	9,4%	40,6%	18,8%	18,8%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	4	7	16	8	12	47
	% de grupo	8,5%	14,9%	34,0%	17,0%	25,5%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	1	7	24	13	39	84
	% de grupo	1,2%	8,3%	28,6%	15,5%	46,4%	100,0%
Otros	Recuento	1	0	5	0	4	10
	% de grupo	10%	0%	50%	0%	40%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	1	10	29	14	45	99
	% de grupo	1,0%	10,1%	29,3%	14,1%	45,5%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes grupos de edad.

Gráfico 8: Pacientes consumidores de los diferentes grupos de fármacos clasificados por grupos de edad en 2002.



Porcentaje de pacientes consumidores de los distintos grupos de fármacos clasificados por edad

*Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

En la tabla 31 se observa el consumo de tobramicina inhalada, colistina y otros antibióticos respecto al total de pacientes de ese grupo de edad que consumen antibióticos y el consumo de dornasa alfa y otros mucolíticos respecto el total de pacientes de ese grupo de edad que consumen mucolíticos.

Tabla 31: Uso de antibióticos y mucolíticos en 2002

	Tobramicina inhalada	Colistina inhalada	Otros antibióticos	Dornasa alfa	Otros mucolíticos
<2	33,33%	0,00%	100,00%	0,00%	100,00%
2-5	70,00%	30,00%	50,00%	25,00%	75,00%
6-14	77,42%	16,13%	54,84%	61,90%	61,90%
15-17	86,67%	6,67%	46,67%	62,50%	75,00%
≥18	79,59%	22,45%	34,69%	85,71%	21,43%
	77,78%	18,52%	45,37%	66,15%	49,23%

En este caso se observa un consumo de tobramicina inhalada mayor respecto el de otros antibióticos.

El consumo de dornasa alfa es similar o incluso más alto en el grupo de pacientes con edades mayores o igual a 18 años (consumo de un 87,5% de los pacientes de esa franja

de edad que consumieron mucolíticos), se observa un escaso consumo en el grupo entre 2 y 5 años y no se observa consumo en menores de 2 años.

3.- Uso de fármacos por sexo

En la tabla 32 se expone el uso de medicamentos según el sexo del paciente (F para femenino y M para masculino).

Tabla 32: Uso de fármacos clasificados por la variable sexo en 2002

		F N=68	M N=58	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	4	10	14
	% de grupo	28,6%	71,4%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	61	47	108
	% de grupo	56,5%	43,5%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	6	6	12
	% de grupo	50,0%	50,0%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	4	3	7
	% de grupo	57,1%	42,9%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	13	22	35
	% de grupo	37,1%	62,9%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	12	8	20
	% de grupo	60,0%	40,0%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	5	7	12
	% de grupo	41,7%	58,3%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	20	23	43
	% de grupo	46,5%	53,5%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	22	28	50
	% de grupo	44,0%	56,0%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	4	1	5
	% de grupo	80,0%	20,0%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	14	19	33
	% de grupo	42,4%	57,6%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	50	34	84
	% de grupo	59,5%	40,5%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	22	27	49
	% de grupo	44,9%	55,1%	100,0%
Otros	Recuento	9	2	11
	% de grupo	81,8%	18,2%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	54	45	99
	% de grupo	54,5%	45,5%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

No se encontraron diferencias significativas en esta variable.

4.- Uso de fármacos por hospital

En la tabla 33 se expone el uso de medicamentos según el hospital dónde se le dispensaba la medicación.

No se encontraron diferencias significativas entre los diferentes hospitales que participaron en el estudio en 2002.

Cabe señalar que este es el año en que menos hospitales participaron.

Tabla 33. Uso de fármacos por hospital en 2002

		H6 N=2	H7 N=6	H8 N=1	H9 N=3	H12 N=7	H13 N=9	H14 N=16	H15 N=1	H16 N=17	H17 N=65	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	1	2	0	0	1	1	4	0	5	0	14
	% de grupo	7,1%	14,3%	0,0%	0,0%	7,1%	7,1%	28,6%	0,0%	35,7%	0,0%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	2	3	1	3	5	7	11	1	13	63	109
	% de grupo	1,8%	2,8%	0,9%	2,8%	4,6%	6,4%	10,1%	0,9%	11,9%	57,8%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	0	2	0	2	2	1	3	0	2	0	12
	% de grupo	0,0%	16,7%	0,0%	16,7%	16,7%	8,3%	25,0%	0,0%	16,7%	0,0%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	2	2	0	0	0	1	2	0	0	0	7
	% de grupo	28,6%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%	14,3%	28,6%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	0	2	1	3	6	6	4	0	13	0	35
	% de grupo	0,0%	5,7%	2,9%	8,6%	17,1%	17,1%	11,4%	0,0%	37,1%	0,0%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	0	0	0	0	0	2	1	0	0	17	20
	% de grupo	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	10,0%	5,0%	0,0%	0,0%	85,0%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	0	3	1	2	0	6	0	0	0	0	12
	% de grupo	0,0%	25,0%	8,3%	16,7%	0,0%	50,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	0	2	0	0	1	3	3	0	9	25	43
	% de grupo	0,0%	4,7%	0,0%	0,0%	2,3%	7,0%	7,0%	0,0%	20,9%	58,1%	100,0%

		H6 N=2	H7 N=6	H8 N=1	H9 N=3	H12 N=7	H13 N=9	H14 N=16	H15 N=1	H16 N=17	H17 N=65	Total
Enzimas digestivos	Recuento	1	4	1	3	7	6	14	0	14	0	50
	% de grupo	2,0%	8,0%	2,0%	6,0%	14,0%	12,0%	28,0%	0,0%	28,0%	0,0%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	2	0	0	0	0	1	2	0	0	0	5
	% de grupo	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	20,0%	40,0%	0,0%	0,0%	0,0%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	1	0	1	3	4	2	11	0	11	0	33
	% de grupo	3,0%	0,0%	3,0%	9,1%	12,1%	6,1%	33,3%	0,0%	33,3%	0,0%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	0	2	1	0	2	5	8	0	9	57	84
	% de grupo	0,0%	2,4%	1,2%	0,0%	2,4%	6,0%	9,5%	0,0%	10,7%	67,9%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	2	3	1	2	5	8	13	0	15	0	49
	% de grupo	4,1%	6,1%	2,0%	4,1%	10,2%	16,3%	26,5%	0,0%	30,6%	0,0%	100,0%
Otros	Recuento	0	0	0	1	1	5	3	0	0	1	11
	% de grupo	0,0%	0,0%	0,0%	9,1%	9,1%	45,5%	27,3%	0,0%	0,0%	9,1%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	0	3	1	0	3	6	9	0	12	65	99
	% de grupo	0,0%	3,0%	1,0%	0,0%	3,0%	6,1%	9,1%	0,0%	12,1%	65,7%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

5.- Uso de fármacos por grupo de hospital

En la tabla 34 se expone el consumo de medicamentos por grupos de hospitales en el año 2002.

Tabla 34: Uso de fármacos por grupo de hospital en 2002. Pacientes consumidores clasificados por el grupo de hospital dónde pertenece el hospital en que recogen la medicación.

		GRUPOA N=82	GRUPOB N=25	GRUPOC N=16	GRUPOD N=4	Total
Antiácidos y protectores gástricos	Recuento	5	7	2	0	14
	% de grupo	35,7%	50,0%	14,3%	0,0%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	76	17	12	4	109
	% de grupo	69,7%	15,6%	11,0%	3,7%	100,0%
Antiinflamatorios y analgésicos	Recuento	2	5	3	2	12
	% de grupo	16,7%	41,7%	25,0%	16,7%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	0	6	1	0	7
	% de grupo	0,0%	85,7%	14,3%	0,0%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	13	6	12	4	35
	% de grupo	37,1%	17,1%	34,3%	11,4%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	17	1	2	0	20
	% de grupo	85,0%	5,0%	10,0%	0,0%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	0	3	6	3	12
	% de grupo	0,0%	25,0%	50,0%	25,0%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	34	5	4	0	43
	% de grupo	79,1%	11,6%	9,3%	0,0%	100,0%
Enzimas digestivos	Recuento	14	19	13	4	50
	% de grupo	28,0%	38,0%	26,0%	8,0%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	0	4	1	0	5
	% de grupo	0,0%	80,0%	20,0%	0,0%	100,0%
Mucolíticos(exc. dornasa alfa)	Recuento	11	12	6	4	33
	% de grupo	33,3%	36,4%	18,2%	12,1%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	66	10	7	1	84
	% de grupo	78,6%	11,9%	8,3%	1,2%	100,0%
Vitaminas y minerales	Recuento	15	18	13	3	49
	% de grupo	30,6%	36,7%	26,5%	6,1%	100,0%
Otros	Recuento	1	3	6	1	11
	% de grupo	9,1%	27,3%	54,5%	9,1%	100,0%
M Huérfanos²	Recuento	77	12	9	1	99
	% de grupo	77,8%	12,1%	9,1%	1,0%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas

No se observaron diferencias significativas entre las agrupaciones de hospitales.

4.2.1.5.- ANÁLISIS DEL CONSUMO DE FÁRMACOS EN LOS AÑOS 2002-2005

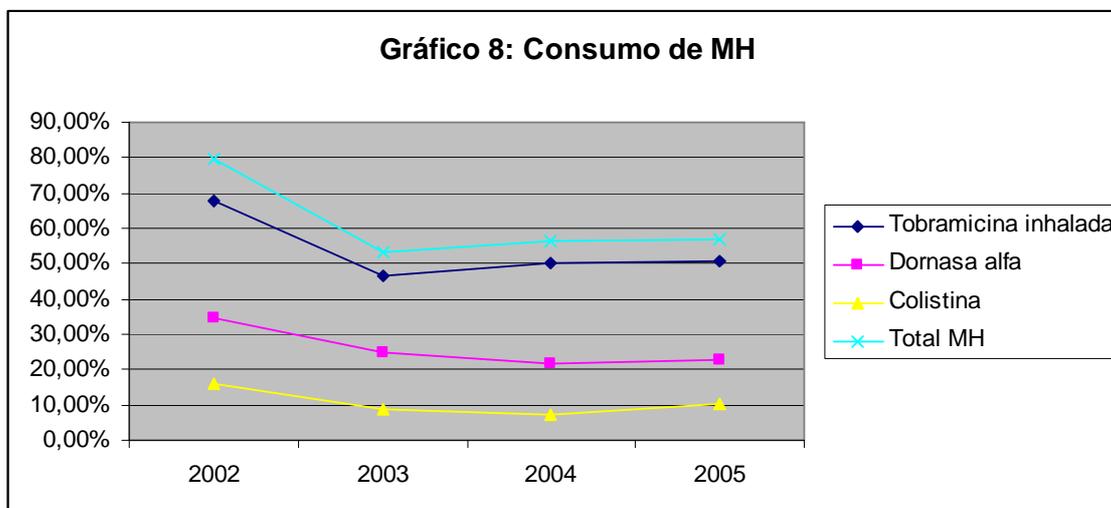
4.2.1.5.1.-Evolución de la utilización de MH durante el periodo de estudio

En la tabla 35 y gráfico 8 se observa la evolución en el consumo de los diferentes MH durante el periodo de estudio. Se observa un aumento en el consumo total de MH y de cada uno de ellos en el 2002 respecto a los otros años. El porcentaje está calculado sobre el total de pacientes de cada año (124, 191, 222 y 314 en 2002, 2003, 2004 y 2005 respectivamente).

Tabla 35: Evolución del uso de MH durante el periodo de estudio. Pacientes consumidores respecto al total de pacientes de cada año

	2002 N (%)	2003 N (%)	2004 N (%)	2005 N (%)
Tobramicina inhalada	84 (67,74%)	93 (46,73%)	116 (50%)	160 (50,62%)
Dornasa alfa	43 (34,68%)	49 (24,62%)	51 (21,62%)	73 (22,67%)
Colistina inhalada	20 (16,13%)	17 (8,54%)	17 (7,21%)	33 (10,25%)
Vacuna antipseudomonas	0	1	1	2
Total MH	99 (79,84%)	106 (53,27%)	131 (56,31%)	184 (57,14%)

Gráfico 8: Pacientes consumidores de MH respecto al total de pacientes por año



Se observa un consumo mayor de todos los MH en el 2002, en el resto de años en cambio, se observa un perfil de consumo similar.

4.2.1.5.2.-Evolución de la utilización de medicamentos durante el periodo de estudio

En la tabla 36 se observa la evolución en el consumo de todos los grupos estudiados. El porcentaje está calculado a partir del total de pacientes (sumando todos los años) que consumían ese medicamento.

Tabla 36: Evolución del uso de fármacos durante el periodo de estudio. Número de pacientes consumidores respecto al total de pacientes consumidores de ese grupo de fármacos en todos los años

		2002	2003	2004	2005	Total
Analgésicos y antiinflam.	Recuento	12	49	63	79	203
	% de grupo	5,9%	24,1%	31,0%	38,9%	100,0%
Antibióticos¹	Recuento	109	162	198	271	740
	% de grupo	14,7%*	21,9%	26,8%	36,6%	100,0%
Antiulcerosos	Recuento	14	54	73	101	242
	% de grupo	5,8%*	22,3%	30,2%	41,7%	100,0%
Antivirales y antifúngicos	Recuento	7	30	25	44	106
	% de grupo	6,6%	28,3%	23,6%	41,5%	100,0%
Broncodilatadores	Recuento	35	98	115	156	404
	% de grupo	8,7%	24,3%	28,5%	38,6%	100,0%
Colistina inhalada	Recuento	20	17	17	33	87
	% de grupo	23,0%*	19,5%	19,5%	37,9%	100,0%
Dietoterapia	Recuento	12	22	29	56	119
	% de grupo	10,1%	18,5%	24,4%	47,1%	100,0%
Dornasa alfa	Recuento	43	49	51	73	216
	% de grupo	19,9%*	22,7%	23,6%	33,8%	100,0%
Enzimas pancreáticas	Recuento	50	140	174	244	608
	% de grupo	8,2%	23,0%	28,6%	40,1%	100,0%
Inmunosupresores	Recuento	5	19	19	27	70
	% de grupo	7,1%	27,1%	27,1%	38,6%	100,0%
Mucolíticos (exc. Dornasa alfa)	Recuento	33	53	63	110	259
	% de grupo	12,7%	20,5%	24,3%	42,5%	100,0%
Tobramicina inhalada	Recuento	84	93	116	160	453
	% de grupo	18,5%*	20,5%	25,6%	35,3%	100,0%

Vitam. y Suplem. Minerales	Recuento	49	148	172	238	607
	% de grupo	8,1%	24,4%	28,3%	39,2%	100,0%
Otros	Recuento	11	61	49	68	189
	% de grupo	5,8%	32,3%	25,9%	36,0%	100,0%
MH²	Recuento	99	106	131	184	520
	% de grupo	19,0%*	20,4%	25,2%	35,4%	100,0%

¹ Todos los antibióticos

² Tobramicina inhalada, colistina inhalada, dornasa alfa, vacuna antipseudomonas *p<0,05

Existen diferencias significativas en los grupos de antibióticos, dornasa alfa, colistina, tobramicina inhalada y MH observándose un consumo mayor de lo esperado en 2002. También se observó un consumo menor de lo esperado en antiulcerosos en el 2002. En el resto de años a estudio no se observaron diferencias significativas en el consumo de los diferentes fármacos.

El porcentaje está calculado sobre el total de medicamento consumido en todos los años. Un p valor < 0,05 se consideró significativo.

4.2.2- Análisis del coste del tratamiento

En este apartado se estudiará el coste medio por paciente y la desviación típica entre los diferentes años a estudio. Una característica común es la elevada dispersión de los datos, lo que se refleja en una desviación típica mayor que la media, esto es debido a que la variable numérica no sigue una distribución normal. Por ello en las tablas siguientes los resultados se expresan también como mediana y percentil 25 y 75.

La mediana, o percentil 50, se podría definir como que el 50% de los sujetos gastan menos del valor dado.

El percentil 25 se define como que el 25% de los sujetos gastan menos del valor dado.

El percentil 75 se define como que el 25% de los sujetos gastan más del valor dado.

Primero se hará un análisis global y posteriormente se analizará el coste medio en función de las diferentes variables a estudio (edad, sexo, hospital y grupo de hospital).

Por último se estudiará el peso que tiene el coste del MH sobre el coste medio del tratamiento en los hospitales participantes en el estudio, teniendo en cuenta el total de la muestra.

Para hallar diferencias significativas primero se hace un análisis global de la variable elegida (por ejemplo la variable edad) considerándose un p valor $<0,05$ como significativo. Una vez se confirma que en esa variable existen diferencias significativas se analiza entre que grupos de esa variable existen esas diferencias, para ello se analiza cada grupo respecto al resto (uno a uno), un p valor $<0,05$ se considera significativo.

4.2.2.1.- Análisis del coste del tratamiento en el año 2005

El coste medio por paciente es de 5.342,29 € con una desviación típica de $\pm 6.876,26$. El coste por enfermo varía entre 1,62 € y 34.698,34€. Al ser la desviación típica más elevada que la media, expresaremos el coste por paciente como la mediana (2.539,36 €). La mediana, o percentil 50, es pues 2.539,37 €. El percentil 25 indica que el 25% de los pacientes gastan menos de 386,24 € y el percentil 75 indica que el 25% de los pacientes gasta más de 7.192,87 €.

Tabla 37: Mediana de coste total y de coste MH en 2005

		Coste total (€)	Coste MH (€)
N= 322			
Mediana		2539,36	1144,56
Mínimo		1,62	0,00
Máximo		34698,34	26396,17
Percentiles	25	386,24	0,00
	75	7192,87	4923,63

N: nº de pacientes

El coste medio por paciente de medicamento huérfano fue de 3.733,87 € con una desviación típica de $\pm 5.692,506$. Al expresarlo como mediana se obtiene un valor de 1.144,56 €. El percentil 25 y 75 se observan en la tabla superior, se observa que un 25% de los pacientes no consumieron MH y otro 25% consumieron más de 4.923,63 €.

1.- Coste medio por sexo

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste total y de MH agrupado por la variable sexo.

Tabla 38: Mediana de coste total y de coste MH por sexo en 2005

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
F	N=164			
	Mediana	2639,28	1144,56	
	Mínimo	2,24	0,00	
	Máximo	34.698,34	26396,17	
	Percentiles	25	372,06	0,00
		75	6669,93	4841,04

M	N=157			
	Mediana		2478,50	1144,56
	Mínimo		1,62	0,00
	Máximo		34698,34	25189,32
	Percentiles	25	395,34	0,00
75		8886,96	5311,63	

N: nº de pacientes

No se observaron diferencias significativas al analizar el coste medio por sexo, ni en el coste total ni en el coste de MH.

2.-Coste medio por hospital

En la tabla siguiente se refleja la mediana del coste según el hospital donde el paciente recoge la medicación.

Tabla 39: Mediana de coste total y de coste MH por hospital en 2005

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
H1	N=12			
	Mediana		2667,52	1192,26
	Mínimo		98,53	0
	Máximo		28178,15	12903,39
	Percentiles	25	211,34	0
75		11383,31	10579,22	
H2	N=61			
	Mediana		3915,27	2678,4
	Mínimo		208,36	0
	Máximo		34.698,34	26396,17
	Percentiles	25	1297,97	0
75		9724,06	7263	
H3	N=1			
	Mediana		7456,71	7141,68
	Mínimo		7456,71	7141,68
	Máximo		7456,71	7141,68
	Percentiles	25	7456,71	7141,68
75		7456,71	7141,68	
H4	N=5			
	Mediana		4552,14	3703,99
	Mínimo		172,09	0
	Máximo		19877,42	17215,14
	Percentiles	25	1979,04	0
75		16551,86	14604,29	

H5	N=22			
	Mediana		10176,25	4675,86
	Mínimo		25,12	0
	Máximo		30169,48	25189,32
	Percentiles	25	258,39	0
75		21919,33	15545,76	
H6	N=3			
	Mediana		5510,00	0
	Mínimo		2787,02	0
	Máximo		9215,76	0
	Percentiles	25	2787,02	0
75		9215,76	0	
H7	N=6			
	Mediana		5623,53	670,57
	Mínimo		49,86	0
	Máximo		16306,4	16012,71
	Percentiles	25	434,92	0
75		13883,47	8053,22	
H8	N=1			
	Mediana		2510,15	0
	Mínimo		2510,15	0
	Máximo		2510,15	0
	Percentiles	25	2510,15	0
75		2510,15	0	
H9	N=5			
	Mediana		741,29	0
	Mínimo		29,652	0
	Máximo		1858,73	297
	Percentiles	25	32,31	0
75		1378,11	148,5	
H10	N=4			
	Mediana		11990,69	9345,69
	Mínimo		68,13	0
	Máximo		20329,08	19534,81
	Percentiles	25	1125,53	833,99
75		20167,72	18489,96	
H11	N=4			
	Mediana		2467,07	0
	Mínimo		659,11	0
	Máximo		5845,78	4865,72
	Percentiles	25	930,63	0
75		5181,57	3649,29	
H12	N=7			
	Mediana		2945,93	2601,47
	Mínimo		3,43	0
	Máximo		27178,31	26396,17
	Percentiles	25	200,69	0

		75	7898,53	7234,19
H13	N=9			
	Mediana		3321,74	1166,48
	Mínimo		414,6	0
	Máximo		24242,98	23396,02
	Percentiles	25	1149,35	0
		75	21149,58	19085,61
H14	N=28			
	Mediana		1906,43	84,64
	Mínimo		33,59	0
	Máximo		23656,46	20841,36
	Percentiles	25	452,66	0
		75	14044,7	12188,07
H15	N=2			
	Mediana		4777,26	4761,34
	Mínimo		2380,67	2380,67
	Máximo		7173,85	7142,01
	Percentiles	25	2380,67	2380,67
		75	7173,85	7142,01
H16	N=13			
	Mediana		6090,27	4761,12
	Mínimo		101,87	0
	Máximo		15750,31	14283,36
	Percentiles	25	3863,88	2708,46
		75	9840,55	9522,24
H17	N=139			
	Mediana		1369,23	657,87
	Mínimo		1,617	0
	Máximo		34698,34	15679,18
	Percentiles	25	235,74	0
		75	4009,29	2339,29

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias globales en la mediana por hospital ($p < 0,05$), al hacer las comparaciones 2 a 2 se observaron que las diferencias significativas se encontraban entre los siguientes hospitales:

- H2/H9: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H2 tienen un coste de menos de 3.915,27 € y el 50% de los pacientes de H9 tienen un coste de menos de 741,28 €. Respecto a MH el 50% de los pacientes de H9 no consumieron y el 50% de los pacientes de H2 tienen un coste de MH de menos 2.678,4 € y
- H2/H17: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H2 tienen un coste de menos de 3.915,27 € y el 50% de los

pacientes de H17 tienen un coste de menos de 1.369,22 €. El 50% de los pacientes de H2 tienen un coste de MH de menos 2.678,4 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 657,87€.

Por tanto los pacientes pertenecientes a H2 tienen un gasto estadísticamente superior en medicamentos y en MH que H9 y H17.

- H5/H9: En el coste total. Se observa que el 50% de los pacientes de H5 tienen un coste de menos de 10.176,25 € y el 50% de los pacientes de H9 tienen un coste de menos de 741,28€.
- H5/H17: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H5 tienen un coste de menos de 1.0176,25 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 1.369,22 €. El 50% de los pacientes de H5 tienen un coste de MH de menos 4.675,86 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de 657,87€.

Por tanto los pacientes pertenecientes a H5 tienen un gasto estadísticamente superior en medicamentos que H9 y H17 y un gasto estadísticamente superior a H17 en MH.

- H6/H9: En el coste total. Se observa que el 50% de los pacientes de H6 tienen un coste de menos de 5.510,00 € y el 50% de los pacientes de H9 tienen un coste de menos de 741,28 €.
- H6/H16: En el coste de MH. Los pacientes de H6 no consumieron MH y el 50% de los pacientes de H16 tienen un coste en MH de menos 4.761,12€.

Por tanto los pacientes pertenecientes a H6 tienen un gasto estadísticamente superior en medicamentos que H9 y un gasto estadísticamente inferior a H17 en MH.

- H9/H13: En el coste total. Se observa que el 50% de los pacientes de H13 tienen un coste de menos de 3.321,74 € y el 50% de los pacientes de H9 tienen un coste de menos de 741,29 €.
- H9/H16: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H9 tienen un coste de menos de 741,28 € y el 50% de los pacientes de H16 tienen un coste de menos de 6.090,27 €. El 50% de los pacientes de H9 no consumieron MH y el 50% de los pacientes de H16 tienen un coste de MH de menos de 4.761,12 €.

Por tanto los pacientes pertenecientes a H9 tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos que H13 y H16 y un gasto estadísticamente inferior a H16 en MH.

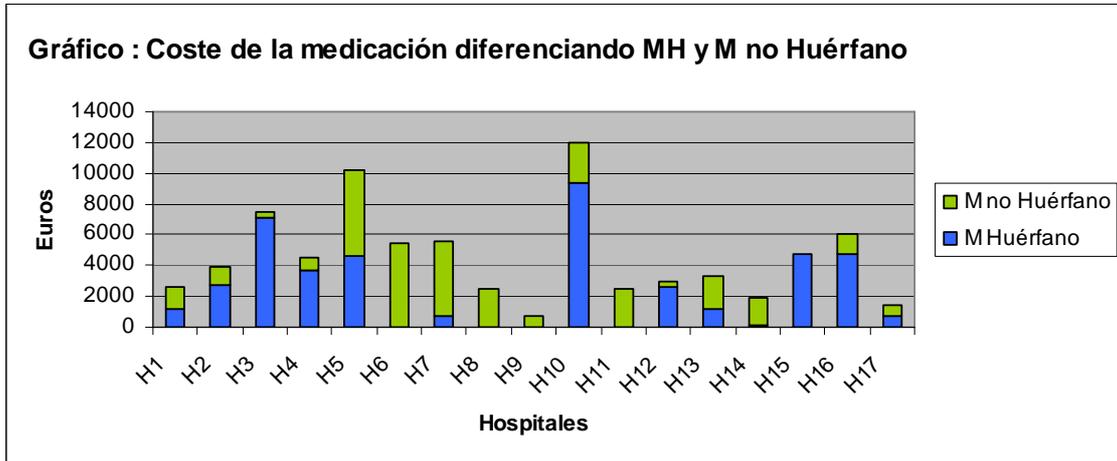
- H13/H17: En el coste total. Se observa que el 50% de los pacientes de H13 tienen un coste de menos de 3.321,74 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 1.369,23 €.
- H16/H17: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H16 tienen un coste de menos de 6.090,27 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 1.369,23 €. El 50% de los pacientes de H16 tienen un coste de MH de menos de 2.762,12€ y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 657,87€.

Por tanto los pacientes pertenecientes a H17 tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos que H13 y H16 y un gasto estadísticamente inferior a H16 en MH.

En el gráfico siguiente se observa la mediana de costes de la medicación diferenciando entre MH y medicamentos no huérfanos. Podemos observar en algunos hospitales como el peso del MH es importante en el coste total de la medicación, siendo en otros hospitales casi inapreciable. Así pues en H2, H3, H4, H10, H12, H15 y H16 la mayor parte del coste en

medicamentos es debido a MH (68,41%, 95,78%, 81,37%, 77,94%, 88,31%, 99,67% y 78,18% respectivamente), en cambio en H6 y H8 el coste se debe exclusivamente a M no huérfanos.

Gráfico 9: Peso de los MH en el coste total de la medicación.



2.-Coste medio por edad

En la tabla siguiente se puede ver la mediana del coste por clasificado por la variable edad. Se crearon diferentes grupos de edad para clasificar a los pacientes.

Tabla 40: Mediana de coste total y de coste MH por edad en 2005

		Coste total (€)	Coste MH (€)
< 2 años	N=27		
	Mediana	237,39	0
	Mínimo	25,12	0
	Máximo	12955,33	8825,66
	Percentiles	25 75	77,01 444,3
2 a 5	N=31		
	Mediana	1642,32	0
	Mínimo	34,965	0
	Máximo	34698,34	4761,12
	Percentiles	25 75	299,63 3021,32
			0 1194,74

6 a 14	N=86			
	Mediana		1425,47	0
	Mínimo		1,617	0
	Máximo		24242,98	23396,02
	Percentiles	25	302,93	0
75		5906,90	4736,85	
15 a 17	N=34			
	Mediana		6149,23	3371,16
	Mínimo		18,17	0
	Máximo		29427,76	23877,72
	Percentiles	25	1904,11	0
75		15718,98	10832,79	
≥ 18 años	N=136			
	Mediana		3395,11	2346,83
	Mínimo		3,43	0
	Máximo		34.698,34	26396,17
	Percentiles	25	1167,33	0
75		9109,26	6917,57	

N: nº de pacientes

Tabla 40b: Rangos

	edad	Rango promedio
Coste total	< 2 años	77,04
	2 a 5	127,52
	6 a 14	144,62
	15 a 17	200,15
	≥ 18 años	177,79
Coste MH	< 2 años	91,13
	2 a 5	117,98
	6 a 14	146,23
	15 a 17	193,43
	≥ 18 años	177,83

Se observaron diferencias significativas en el conjunto ($p < 0,05$), al hacer las comparaciones 2 a 2 se encontraron las diferencias entre los siguientes grupos de edad:

- <2/2-5 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 237,39 € y el 50% de los pacientes de entre 2-5 años tienen un coste de menos de 1.642,32 €. El 50% de los pacientes <2 años y de entre 2-5 años no consumieron MH, en este caso al mirar los rangos obtenidos al realizar los tests no paramétricos se observa que

los pacientes <2 años tienen costes significativamente menores (tabla 39b: 91,13 en niños <2 años frente a 117,98 en niños entre 2 y 5 años).

El 50% de los pacientes no consumieron MH en ninguno de los dos grupos, sin embargo el test estadístico demuestra que existen diferencias significativas. Para comprobar cual de los dos grupos presenta un coste superior se incluye la tabla 40b. El rango en MH de <2 años es menor que el de pacientes entre 2 y 5 años (91,13 frente a 117,98), por tanto el coste fue menor.

- <2/6-14 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 237,39 € y el 50% de los pacientes de entre 6-14 años tienen un coste de menos de 1.425,46 €. El 50% de los pacientes <2 años y de entre 6-14 años no consumieron MH, en este caso al mirar los rangos obtenidos al realizar los tests no paramétricos se observa que los pacientes <2 años tienen costes significativamente menores.
- <2/15-17 años. En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 237,39 € y el 50% de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de menos de 6.149,23 €. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de MH de menos de 3.371,16€.
- <2/≥ 18 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 237,39 € y el 50% de los pacientes ≥18 años tienen un coste de menos de 3.395,11€. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥18 años tienen un coste de MH de menos de 2.346,83€.

Por tanto los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que el resto de grupos de edad.

- 2-5/15-17 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 1.642,32 € y el 50% de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de menos de 6.149,23 €. El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años no consumieron MH y el 50%

de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de MH de menos de 3.371,16€.

- 2-5/≥ 18 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 1.642,32 € y el 50% de los pacientes ≥18 años tienen un coste de menos de 3.395,11 €. El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥18 años tienen un coste de MH de menos de 2.346,83€

Por tanto los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que los grupos de 15 a 17 años y ≥ 18 años.

- 6-14/15-17 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes entre 6 y 14 años tienen un coste de menos de 1.425,47 € y el 50% de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de menos de 6.149,23 €. El 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de MH de menos de 3.371,16€.
- 6-14/ ≥ 18 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes entre 6 y 14 años tienen un coste de menos de 1.425,46 € y el 50% de los pacientes de los pacientes ≥18 años tienen un coste de menos de 3.395,11 €. El 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥18 años tienen un coste de MH de menos de 2.346,83€.

Por tanto los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que los grupos de 15 a 17 años y ≥18 años.

2.-Coste medio por grupo de Hospital

En la tabla 41 se observa la mediana del coste por paciente según el grupo de hospital al que pertenece el hospital dónde el paciente recoge su medicación. Los hospitales del grupo A son los de mayor complejidad.

Tabla 41: Mediana de coste total y de coste de MH por grupo de hospital en 2005

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
GRUPOA	N=213			
	Mediana	2366,88	1144,56	
	Mínimo	1,62	0	
	Máximo	34698,34	26396,17	
	Percentiles	25	352,27	0
		75	6180,67	4408,71
GRUPOB	N=77			
	Mediana	4423,12	1311,6	
	Mínimo	25,12	0	
	Máximo	30169,48	25189,32	
	Percentiles	25	383,93	0
		75	14822,61	11948,36
GRUPOC	N=21			
	Mediana	3786	2601,47	
	Mínimo	3,43	0	
	Máximo	27178,31	26396,17	
	Percentiles	25	652,45	0
		75	15798,4	14584
GRUPOD	N=11			
	Mediana	1745,19	0	
	Mínimo	29,65	0	
	Máximo	7456,71	7141,68	
	Percentiles	25	659,11	0
		75	3188,94	297

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias en el conjunto ($p < 0,05$) sólo en el coste total, al hacer las comparaciones 2 a 2 se observó que el coste en los hospitales del GRUPO B era significativamente superior a los del GRUPO A.

4.2.2.2.- Análisis del coste del tratamiento en el año 2004

El coste medio por paciente es de 6.360,65 € con una desviación típica de $\pm 8.762,52$. El coste por enfermo varía entre 0,77 € y 69.746,37€. Al ser la desviación típica más elevada que la media, expresaremos el coste por paciente como la mediana (2.682,38 €).

La mediana es pues 2.682,38 €. El percentil 25 indica que el 25% de los pacientes gastan menos de 375,56 € y el percentil 75 indica que el 25% de los pacientes gastan más de 9.273,26 €.

Tabla 42: Mediana de coste total y de coste MH en 2004

		Coste total (€)	Coste MH (€)
N=233			
Mediana		2682,38	1194,73
Mínimo		0,77	0
Máximo		69746,37	22152,96
Percentiles	25	375,59	0
	75	9273,26	7317,76

N: nº de pacientes

El coste medio por paciente de medicamento huérfano fue de 4.298,30 € con una desviación típica de $\pm 5.793,18$. Al expresarlo como mediana se obtiene un valor de 1.194,74 €. El percentil 25 y 75 se observan en la tabla superior.

1.- Coste medio por sexo

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste por sexo, tanto para el coste total como para el coste en MH.

Tabla43: Mediana de coste total y de coste MH por sexo en 2004

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
F	N=119			
	Mediana	3085,62	1194,74	
	Mínimo	0,77	0	
	Máximo	69746,37	20418,14	
	Percentiles	25	634,39	0
		75	10468,48	8064,46
M	N=113			
	Mediana	2370,35	287,1	
	Mínimo	5,37	0	
	Máximo	39284,93	22152,96	
	Percentiles	25	280,41	0
		75	8894,99	7168,41

N: nº de pacientes

No se observaron diferencias significativas en esta variable.

2.- Coste medio por hospital

En la siguiente tabla queda reflejada la mediana del coste por hospital dónde el paciente recoge la medicación.

Tabla 44: Mediana de coste total y de coste MH por hospital en 2004

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
H4	N=6			
	Mediana	3367,17	1217,68	
	Mínimo	65,67	0	
	Máximo	15165,98	13821,47	
	Percentiles	25	623,12	0
		75	10788,45	9160,95
H5	N=10			
	Mediana	5914,22	3279	
	Mínimo	194,4	0	
	Máximo	19169,5	16493,4	
	Percentiles	25	2421,87	983,7
		75	11176,1	7651,56
H6	N=3			
	Mediana	5545,93	0	
	Mínimo	2370,35	0	
	Máximo	9131,47	0	
	Percentiles	25	2370,35	0

		75	9131,47	0
H7	N=6			
	Mediana		7416,13	2011,71
	Mínimo		63,82	0
	Máximo		38886,32	20466,23
	Percentiles	25	79,28	0
75		21308,59	16297,1	
H8	N=1			
	Mediana		3046,17	0
	Mínimo		3046,17	0
	Máximo		3046,17	0
	Percentiles	25	3046,17	0
75		3046,17	0	
H9	N=3			
	Mediana		1680,59	0
	Mínimo		1458,30	0
	Máximo		1869,88	287,76
	Percentiles	25	1458,30	0
75		1869,88	287,76	
H10	N=4			
	Mediana		2695,52	1935,9
	Mínimo		446,58	0
	Máximo		30545,3	19659,22
	Percentiles	25	900,55	206,12
75		23691,12	15506,25	
H11	N=4			
	Mediana		1655,17	0
	Mínimo		711,49	0
	Máximo		17416,27	14910,1
	Percentiles	25	789,91	0
75		13633,5	11182,57	
H12	N=6			
	Mediana		481,76	82,215
	Mínimo		153,29	0
	Máximo		17803,81	17395,34
	Percentiles	25	249,39	0
75		12757,62	10124,05	
H13	N=9			
	Mediana		3776,79	2332,96
	Mínimo		598,37	0
	Máximo		17938,15	16869,77
	Percentiles	25	648,98	0
75		14383,18	12340,31	
H14	N=25			
	Mediana		1538,19	156,4
	Mínimo		5,37	0
	Máximo		22699,57	22152,96

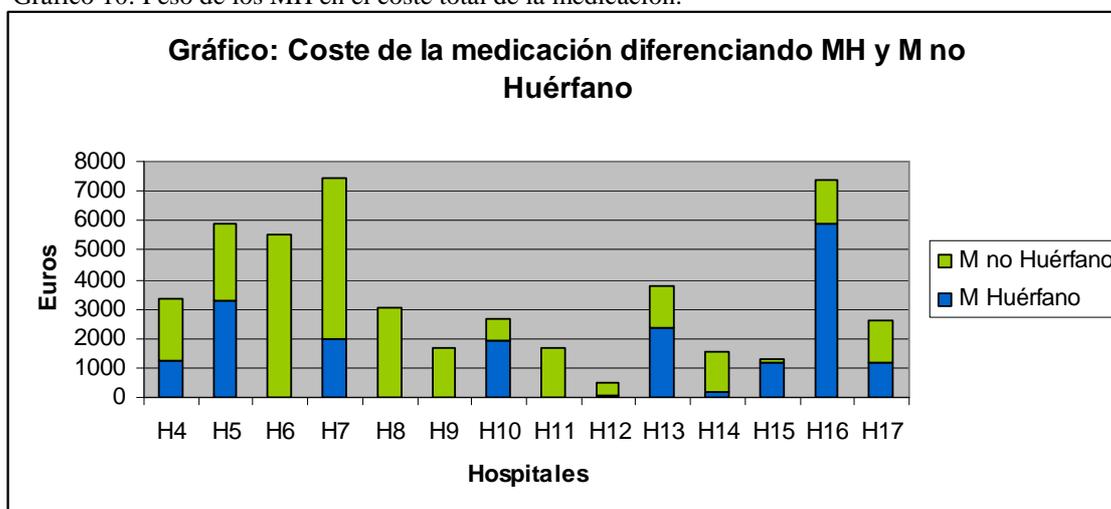
	Percentiles	25	387,51	0
		75	12060,65	6315,36
H15	N=2			
	Mediana		1331,53	1190,34
	Mínimo		5,52	0
	Máximo		2657,54	2380,67
	Percentiles	25	5,52	0
75		2657,54	2380,67	
H16	N=13			
	Mediana		7397,58	5902,2
	Mínimo		108,71	0
	Máximo		39284,93	19821,6
	Percentiles	25	1503,23	0
75		22057,9	13699,68	
H17	N=141			
	Mediana		2616,03	1194,74
	Mínimo		0,77	0
	Máximo		69746,37	20418,14
	Percentiles	25	186,58	0
75		8724,25	7246,82	

N: nº de pacientes

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes hospitales ese año.

En el gráfico siguiente se observa el peso del Medicamento Huérfano en el total del coste de la medicación. Comprobamos que este peso es más importante en unos hospitales que en otros, siendo en algunos hospitales la causa mayoritaria del gasto farmacéutico y siendo en otros hospitales casi inapreciable.

Gráfico 10: Peso de los MH en el coste total de la medicación.



Los hospitales en que la influencia de MH es mayor en el coste total de medicamentos son H10 y H16 (71,82% y 79,79% respectivamente). En H6 y H8, en cambio el coste se debe exclusivamente a M no huérfanos.

3.- Coste medio por grupo de hospital

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste por grupo de hospital. Los hospitales del grupo A son los de mayor complejidad.

Tabla 45: Mediana de coste total y de coste MH por grupo de hospital en 2004

		Coste total (€)	Coste MH (€)
GRUPOA	N=154		
	Mediana	2863,36	1194,74
	Mínimo	0,77	0
	Máximo	69746,37	20418,14
	Percentiles	25 188,03 75 8840,56	0 7520,43
GRUPOB	N=50		
	Mediana	2700,82	740,13
	Mínimo	5,37	0
	Máximo	38886,32	22152,96
	Percentiles	25 530,41 75 11052,56	0 6418,65
GRUPOC	N=21		
	Mediana	2702,56	164,43
	Mínimo	65,67	0
	Máximo	17938,15	17395,34
	Percentiles	25 616,38 75 11229,99	0 9191,57
GRUPOD	N=8		
	Mediana	1775,24	0
	Mínimo	711,49	0
	Máximo	17416,27	14910,1
	Percentiles	25 1133,45 75 2855,93	0 215,82

N: nº de pacientes

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de hospitales.

2.- Coste medio por edad

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste clasificado por la variable edad (grupo de edad). Se refleja la mediana tanto para el coste total como para el coste de MH.

Tabla 46: Mediana de coste total y de coste MH por grupos de edad en 2004

		Coste total (€)	Coste MH (€)
< 2 años	N=12		
	Mediana	845,07	0
	Mínimo	45,87	0
	Máximo	13726,77	9003,18
	Percentiles	25 260,85 75 4465,4	0 0
2 a 5	N=29		
	Mediana	682,21	0
	Mínimo	103,59	0
	Máximo	15449,35	14907,39
	Percentiles	25 379,85 75 6801,17	0 4774,49
6 a 14	N=68		
	Mediana	2730,44	0
	Mínimo	4,95	0
	Máximo	36477,03	18985,44
	Percentiles	25 183,85 75 9105,73	0 7168,41
15 a 17	N=30		
	Mediana	2911,56	1263,78
	Mínimo	8,69	0
	Máximo	39284,93	22152,96
	Percentiles	25 161,15 75 14318,46	0 9800,94
≥ 18 años	N=83		
	Mediana	4670,15	2795,24
	Mínimo	0,77	0
	Máximo	69746,37	20466,23
	Percentiles	25 1272,48 75 12495,46	0 9920,88

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias en el conjunto ($p < 0,05$) sólo en el coste de MH. Para identificar donde se encontraban esas diferencias se efectuaron comparaciones 2 a 2 encontrándose en:

- $<2/15-17$ años: El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes de entre 15-17 años tienen un coste de MH de menos de 1.263,78€.
- $<2/\geq 18$ años: El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 2.795,24€

Por tanto los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en MH que los grupos de 15 a 17 años y ≥ 18 años.

- $2-5/\geq 18$ años: El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 2.795,24€.

Por tanto los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en MH que el grupo ≥ 18 años.

- $6-14/\geq 18$ años: El 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 2.795,24€.

Por tanto los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que el grupo ≥ 18 años.

4.2.2.3.- Análisis del coste del tratamiento en el año 2003

El coste medio por paciente es de 5.892,37 € con una desviación típica de $\pm 8.909,35$. El coste por enfermo varía entre 3,14 € y 49.497,35€. Al ser la desviación típica más elevada que la media, expresaremos el coste por paciente como la mediana (2.151,54 €).

La mediana es pues 2.151,54 €. El percentil 25 indica que el 25% de los pacientes gastan menos de 209,40 € y el percentil 75 indica que el 25% de los pacientes gastan más de 7.364,82 €.

Tabla 47: Mediana de coste total y de coste MH en 2003

		Coste total (€)	Coste MH (€)
N=199			
Mediana		2151,54	533,25
Mínimo		3,14	0
Máximo		49497,35	29950,44
Percentiles	25	209,40	0
	75	7364,82	5973,68

N: nº de pacientes

El coste medio por paciente de medicamento huérfano fue de 3.920,69 € con una desviación típica de $\pm 6.160,95$ €. Al expresarlo como mediana se obtiene un valor de 533,25€. El percentil 25 y 75 se observan en la tabla superior.

1.- Coste medio por sexo

En la tabla 48 se puede observar la mediana del coste total y de MH por sexo.

Tabla 48: Mediana de coste total y de coste MH por sexo en 2003

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
F	N=99			
	Mediana	3851,24	1215,95	
	Mínimo	5,89	0	
	Máximo	44898,93	22262,26	
	Percentiles	25	280,34	0
		75	8540,24	5973,69
M	N=99			
	Mediana	1009,44	0	
	Mínimo	3,14	0	
	Máximo	49497,35	29950,44	
	Percentiles	25	123,18	0
		75	6248,34	5902,2

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) entre el coste total de medicamentos. La mediana del coste en hombres fue de 1.009,44€ y en mujeres fue de 3.851,23€.

2.-Coste medio por edad

En la siguiente tabla se refleja la mediana del coste total y de MH por grupos de edad.

Tabla 49: Mediana de coste total y de coste MH por grupos de edad en 2003

		Coste total (€)	Coste MH (€)
< 2 años	N=13		
	Mediana	254,24	0
	Mínimo	5,36	0
	Máximo	6704,73	2416,89
	Percentiles	25	124,71
75		2767,89	677,64
2 a 5	N=29		
	Mediana	348,73	0
	Mínimo	8,98	0
	Máximo	9649,51	9522,24
	Percentiles	25	122,19
75		1822,08	19,13
6 a 14	N=59		
	Mediana	1530,64	657,87
	Mínimo	3,14	0
	Máximo	49497,35	29950,44
	Percentiles	25	122,45
75		8630,73	7168,41
15 a 17	N=17		
	Mediana	2050,15	0
	Mínimo	19,00	0
	Máximo	27977,24	24555,38
	Percentiles	25	288,29
75		7894,71	7191,11
≥ 18 años	N=73		
	Mediana	5408,99	3659,35
	Mínimo	6,11	0
	Máximo	44898,93	22262,26
	Percentiles	25	1308,89
75		13179,55	8950,21

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias en el conjunto ($p < 0,05$), al hacer las comparaciones 2 a 2 se observaron que las diferencias significativas se encontraban entre los siguientes grupos de edad:

- <2/6-14 años: En el coste de MH. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un coste de MH de menos de 657,86€.

- $<2/\geq 18$ años: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 254,24 € y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de menos de 5.408,98 €. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 3.659,34€.

Por tanto los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en MH que los grupos de 6 a 14 años y ≥ 18 años y estadísticamente inferior al grupo de ≥ 18 años en medicamentos.

- 2-5/ ≥ 18 años: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 348,72 € y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de menos de 5.408,98 €. El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 3.659,35€.
- 2-5/15-17 años: En el coste total. Se observa que el 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 348,71 € y el 50% de los pacientes de entre 15 y 17 años tienen un coste de 2.050,14 €.
- 2-5/6-14 años: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 348,72 € y el 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un coste de menos de 1.530,64 €. El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un coste de MH de menos de 657,87€.

Por tanto los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos que los grupos de 6 a 14 años, de 15 a 17 años y ≥ 18 años y un gasto estadísticamente inferior en MH que los grupos de 6 a 14 años y ≥ 18 años.

- 6-14/ ≥ 18 años: En el coste total y en el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un coste de menos de 1.530,64 € y

el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de menos de 5.408,98 €. El 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un coste de MH de menos de 657,86 € y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 3.659,34€.

Por tanto los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que el grupo de ≥ 18 años.

3.-Coste medio por hospital

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste total y del coste de MH respecto al hospital dónde los pacientes recogen la medicación.

Tabla 50: Mediana de coste total y de coste MH por hospital en 2003

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
H4	N=4			
	Mediana	4192,44	2802,42	
	Mínimo	2687,32	0	
	Máximo	14864,74	13164,54	
	Percentiles	25	2834,44	177,71
		75	12425,83	11096,9
H6	N=2			
	Mediana	3526,73	0	
	Mínimo	2050,15	0	
	Máximo	5003,31	0	
	Percentiles	25	2050,15	0
		75	5003,31	0
H7	N=5			
	Mediana	2758,49	2568,48	
	Mínimo	98,61	0	
	Máximo	29755,73	19981,02	
	Percentiles	25	1347,11	0
		75	22801,08	13889,69
H8	N=1			
	Mediana	4448,38	533,25	
	Mínimo	4448,38	533,25	
	Máximo	4448,38	533,25	
	Percentiles	25	4448,38	533,25
		75	4448,38	533,25

H9	N=3			
	Mediana		1821,47	0
	Mínimo		1401,48	0
	Máximo		2049,79	114,84
	Percentiles	25	1401,48	0
75		2049,79	114,84	
H10	N=6			
	Mediana		1878,8	1852,62
	Mínimo		397,21	0
	Máximo		20125,01	16994,52
	Percentiles	25	592,71	493,41
75		8569,03	7510,59	
H11	N=1			
	Mediana		133,04	0
	Mínimo		133,05	0
	Máximo		133,045	0
	Percentiles	25	133,04	0
75		133,04	0	
H13	N=9			
	Mediana		2151,54	38,27
	Mínimo		190,61	0
	Máximo		23129,72	21771,93
	Percentiles	25	525,14	0
75		15105,78	13506,79	
H14	N=21			
	Mediana		997,83	0
	Mínimo		6,29	0
	Máximo		23507,32	22152,96
	Percentiles	25	307,75	0
75		7151,05	5551,1	
H15	N=1			
	Mediana		56,62	0
	Mínimo		56,62	0
	Máximo		56,62	0
	Percentiles	25	56,62	0
75		56,62	0	

H16	N=16			
	Mediana		9311,12	7618,21
	Mínimo		88,29	0
	Máximo		32016,85	29950,44
	Percentiles	25	2388,47	1198,59
75		21588,12	20759,39	
H17	N=130			
	Mediana		1336,05	301,83
	Mínimo		3,14	0
	Máximo		49497,35	19808,08
	Percentiles	25	123,0	0
75		6320,7	4144,16	

N: nº de pacientes

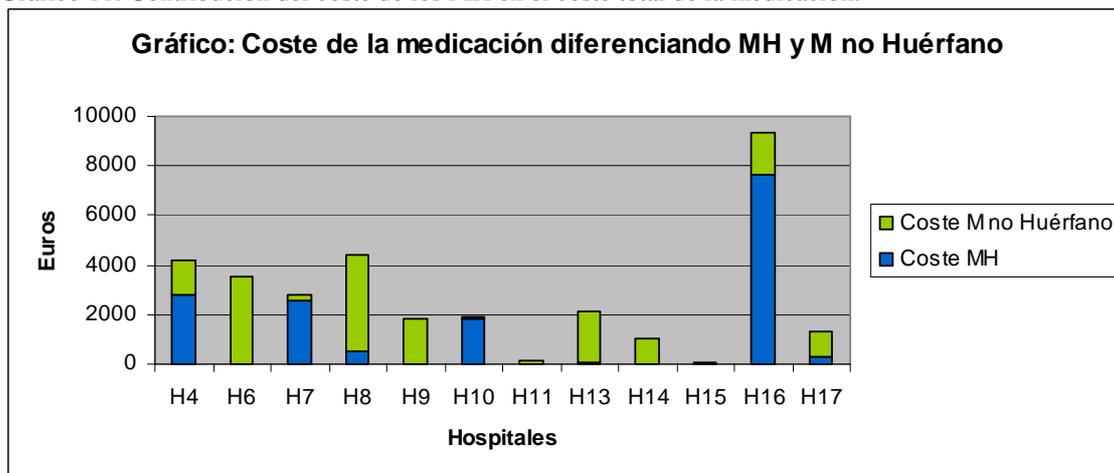
No se observaron diferencias significativas.

En la tabla siguiente se puede observar el peso del coste de los MH respecto al coste total de medicamentos. Se observa una alta contribución al coste total en algunos hospitales. También podemos observar que algunos hospitales no consumieron este tipo de medicación en 2003.

Los hospitales con mayor influencia de MH fueron H7, H10 y H16 con un 93,11%, 98,15% y 81,82% respectivamente.

En H6, H11 y H15 el coste se debió exclusivamente a M no huérfanos.

Gráfico 11: Contribución del coste de los MH en el coste total de la medicación.



4.- Coste medio por grupo de hospital

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste, tanto total como de MH, por grupo de hospital. Cada uno de los cuatro grupos recoge los diferentes hospitales según su complejidad.

Tabla 51: Mediana de coste total y de coste MH por grupo de hospital en 2003

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
GRUPOA	N	146	146	
	Mediana	1901,58	1194,74	
	Mínimo	3,14	0	
	Máximo	49497,35	29950,44	
	Percentiles	25	146,95	0
		75	8435,33	5978,98
GRUPOB	N	35	35	
	Mediana	2595,6	0	
	Mínimo	6,29	0	
	Máximo	29755,73	22152,96	
	Percentiles	25	397,21	0
		75	6937,29	5200
GRUPOC	N	13	13	
	Mediana	3275,78	710,82	
	Mínimo	190,61	0	
	Máximo	23129,72	21771,93	
	Percentiles	25	1031,31	0
		75	13646,66	11923,7
GRUPOD	N	5	5	
	Mediana	1821,47	0	
	Mínimo	133,06	0	
	Máximo	4448,38	533,25	
	Percentiles	25	767,26	0
		75	3249,09	324,04

N: nº de pacientes

No se observaron diferencias significativas entre los diferentes grupos de hospitales.

4.2.2.4.- Análisis del coste del tratamiento en el año 2002

El coste medio por paciente es de 7.274,71 € con una desviación típica de $\pm 13.718,46$. El coste por enfermo varía entre 3,21 € y 141.161,91 €. Al ser la desviación típica más elevada que la media, expresaremos el coste por paciente como la mediana (4.234,62 €). La mediana es pues 4.234,62 €. El percentil 25 indica que el 25% de los pacientes gastan menos de 1.164,88 € y el percentil 75 indica que el 25% de los pacientes gastan más de 8.628,09 €.

Tabla 52: Mediana de coste total y de coste MH en 2002

		Coste Total (€)	Coste MH (€)
N=127			
Mediana		4234,62	3584,21
Mínimo		3,21	0
Máximo		28624,37	26914,08
Percentiles	25	1164,88	85,32
	75	8628,09	7543,7

N: nº de pacientes

El coste medio por paciente de medicamento huérfano fue de 6.411,63 € con una desviación típica de $\pm 13.437,37$. Al expresarlo como mediana se obtiene un valor de 3.584,21 €. El percentil 25 y 75 se observan en la tabla superior.

1.- Coste medio por sexo

En la tabla siguiente se puede observar la mediana del coste total y de MH respecto a la variable sexo.

Tabla 53: Mediana de coste total y de coste MH por sexo en 2002

		Coste Total (€)	Coste MH (€)	
F	N=68			
	Mediana	4495,59	4040,15	
	Mínimo	52,75	0,00	
	Máximo	25476,20	24555,38	
	Percentiles	25	1194,74	147,60
		75	8449,71	8015,45

M	N=58			
	Mediana		3690,37	3232,17
	Mínimo		3,21	0,00
	Máximo		28624,37	26914,08
	Percentiles	25	927,55	66,99
75		9627,43	7625,18	

N: nº de pacientes

No se observaron diferencias significativas por la variable sexo en 2002.

2.-Coste medio por edad

A continuación se observa la mediana del coste, tanto total como de MH, por grupos de edad.

Tabla 54: Mediana de coste total y de coste MH por grupos de edad en 2002

		Coste Total (€)	Coste MH (€)
< 2 años	N=4		
	Mediana		355,71
	Mínimo		141,08
	Máximo		373,08
	Percentiles	25	192,89
75		370,58	
2 a 5	N=14		
	Mediana		877,55
	Mínimo		3,21
	Máximo		4802,25
	Percentiles	25	85,32
75		2522,58	
6 a 14	N=38		
	Mediana		4782,19
	Mínimo		27,86
	Máximo		28624,37
	Percentiles	25	1283,54
75		8643,64	
15 a 17	N=17		
	Mediana		4870,07
	Mínimo		164,53
	Máximo		27230,54
	Percentiles	25	1194,74
75		9572,61	

≥ 18 años	N=51			
	Mediana		6610,77	5996,62
	Mínimo		12,00	0
	Máximo		26947,51	24555,38
	Percentiles	25	2199,98	1194,74
75		13089,22	13089,22	

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias en el conjunto ($p < 0,05$), al hacer las comparaciones 2 a 2 se observaron que las diferencias significativas se encontraban entre los siguientes grupos de edad:

- <2/6-14 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 355,71 € y el 50% de los pacientes de 6 a 14 años tienen un coste de menos de 4.782,2 €. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes 6 a 14 años tienen un coste de MH de menos de 4.040,15 €.
- <2/15-17 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 355,71 € y el 50% de los pacientes de 15 a 17 años tienen un coste de menos de 4.870,06 €. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes 15 a 17 años tienen un coste de MH de menos de 4.864,28€.
- <2/≥ 18 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes <2 años tienen un coste de menos de 355,71 € y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de menos de 6.610,77 €. El 50% de los pacientes <2 años no consumieron MH y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 5.996,61€.

Por tanto los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que los grupos de 6 a 14 años, 15 a 17 años y ≥ 18 años.

- 2-5/≥ 18 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 877,54€ y el 50% de los pacientes de ≥18 años tienen un coste de menos de 6.610,77 €. El

50% de los pacientes de entre 2 y 5 tienen un coste de MH de menos de 311,05€ y el 50% de los pacientes ≥ 18 años tienen un coste de MH de menos de 5.996,61€.

- 2-5/15-17 años: En el coste total y en el coste por MH. . Se observa que el 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 877,54€ y el 50% de los pacientes de entre 15 y 17 años tienen un coste de menos de 4.870,06 €. El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 tienen un coste de MH de menos de 311,05€ y el 50% de los pacientes entre 15 y 17 años tienen un coste de MH de menos de 4.864,28€.
- 2-5/6-14 años: En el coste total y en el coste por MH. Se observa que el 50% de los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un coste de menos de 877,54€ y el 50% de los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un coste de menos de 4.782,2 €. El 50% de los pacientes de entre 2 y 5 tienen un coste de MH de menos de 311,05€ y el 50% de los pacientes entre 6 a 14 años tienen un coste de MH de menos de 4.040,15 €.

Por tanto los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que los grupos de 6 a 14 años, de 15 a 17 años y ≥ 18 años.

3.-Coste medio por hospital

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste. Se agrupan los resultados según los distintos hospitales donde se les dispensa la medicación a los pacientes..

Tabla 55: Mediana de coste total y de coste MH por hospital en 2002

		Coste Total (€)	Coste MH (€)	
H6	N=2			
	Mediana		3507,02	0
	Mínimo		3101,9	0
	Máximo		3912,15	0
	Percentiles	25	3101,02	0
75		3912,15	0	
H7	N=6			
	Mediana		3534,85	2346,99
	Mínimo		27,86	0
	Máximo		26947,51	22568,76
	Percentiles	25	46,53	0
75		11998,95	9258,69	
H8	N=1			
	Mediana		4234,62	506,92
	Mínimo		4234,62	506,92
	Máximo		4234,62	506,92
	Percentiles	25	4234,62	506,92
75		4234,62	506,92	
H9	N=3			
	Mediana		411,86	0
	Mínimo		373,08	0
	Máximo		1368,47	0
	Percentiles	25	373,08	0
75		1368,47	0	
H12	N=7			
	Mediana		346,31	0
	Mínimo		80,35	0
	Máximo		10028,51	7450,74
	Percentiles	25	209,48	0
75		1164,88	129,8	
H13	N=9			
	Mediana		2697,19	86,10
	Mínimo		197,6	0
	Máximo		19943,47	18934,41
	Percentiles	25	307,02	0
75		15950,06	13275,28	
H14	N=16			
	Mediana		2445,17	368,5
	Mínimo		32,44	0
	Máximo		9066,79	8291,37
	Percentiles	25	609,09	0
75		6621,01	6456,44	
H15	N=1			
	Mediana		7,98	0

	Mínimo		7,98	0
	Máximo		7,98	0
	Percentiles	25	7,98	0
		75	7,98	0
H16	N=17			
	Mediana		6610,77	4761,12
	Mínimo		3,21	0
	Máximo		28624,37	26914,08
	Percentiles	25	1011,25	0
		75	18211,61	14572,99
H17	N=65			
	Mediana		5973,68	5557,81
	Mínimo		12	12
	Máximo		23843,28	17573,3
	Percentiles	25	1792,29	1331,41
		75	9060,91	8590,44

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el conjunto, al hacer las comparaciones 2 a 2 se observaron que las diferencias se encontraban entre los siguientes hospitales:

- H6/H17: En el coste de MH. Los pacientes de H6 no consumieron MH y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 5.557,80€.
- H9/H17: En el coste total y el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H9 tienen un coste de menos de 411,86 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 5.973,67 €. Los pacientes de H9 no consumieron MH y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 5.557,81 €.
- H12/H17: En el coste total y el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H12 tienen un coste de menos de 346,31 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 5.973,67 €. El 50% de los pacientes de H12 no consumieron MH y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 5.557,81 €.
- H14/H17: En el coste total y el coste de MH. Se observa que el 50% de los pacientes de H14 tienen un coste de menos de 2.445,17 € y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 5.973,67 €. El 50% de los

pacientes de H14 tienen un coste de MH de menos de 368,5€ y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 5.557,80€.

- H15/H17: En el coste total y el coste de MH. Hubo sólo un paciente en H15 con un coste de 7,98 €, el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de menos de 5.973,67 €. Los pacientes de H15 no consumieron MH y el 50% de los pacientes de H17 tienen un coste de MH de menos de 5.557,80€.

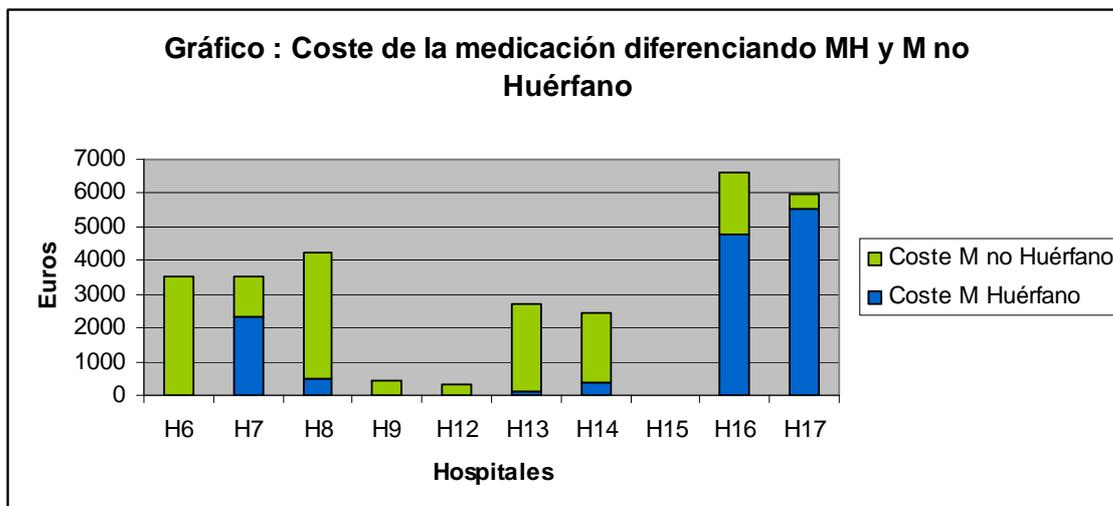
Por tanto los pacientes pertenecientes a H17 tienen un gasto estadísticamente mayor en medicamentos que los pertenecientes a H9, H12, H14 y H15 y significativamente superior a los pacientes de H6, H9, H12, H14 y H15 en MH.

- H12/H16: En el coste total. Se observa que el 50% de los pacientes de H12 tienen un coste de menos de 346,31 € y el 50% de los pacientes de H16 tienen un coste de menos de 6.610,77 €

Por tanto los pacientes pertenecientes a H12 tienen un gasto estadísticamente menor en medicamentos que los pertenecientes a H16.

En el gráfico siguiente se puede observar el peso del coste de los MH respecto al coste total de medicamentos. Se observa una alta contribución al coste total, también se observa que algunos hospitales no consumieron este tipo de medicación en 2002.

Gráfico 12: Contribución del coste de los MH en el coste total de la medicación.



H16 y H17 son los hospitales en que más peso tiene el coste de MH sobre el coste total (72,02% y 93,04% respectivamente), en H6, H9 y H15 en cambio el coste se debe exclusivamente a M no huérfanos.

4.- Coste medio por grupo de hospital

En la tabla siguiente se observa la mediana del coste por grupo de hospital al que pertenece cada hospital dónde el paciente recoge la medicación. Los hospitales que pertenecen al grupo A son los hospitales de mayor complejidad.

Tabla 56: Mediana de coste total y de coste MH por grupo de hospital en 2002

		Coste total (€)	Coste MH (€)	
GRUPOA	N=82			
	Mediana	5985,15	5410,38	
	Mínimo	3,21	0	
	Máximo	28624,37	26914,08	
	Percentiles	25	1339,25	1229,02
		75	11937,95	9414,44
GRUPOB	N=25			
	Mediana	2877,24	0	
	Mínimo	7,98	0	
	Máximo	26947,51	22568,76	
	Percentiles	25	322,1	0
		75	6960,63	4757,99
GRUPOC	N=16			
	Mediana	651,91	35,63	
	Mínimo	80,35	0	
	Máximo	19943,47	18934,41	
	Percentiles	25	282,79	0
		75	8691,12	6712,08
GRUPOD	N=4			
	Mediana	890,16	0	
	Mínimo	373,08	0	
	Máximo	4234,62	506,92	
	Percentiles	25	382,77	0
		75	3518,08	380,19

N: nº de pacientes

Se observaron diferencias significativas ($p < 0,05$) en el conjunto, al hacer el análisis 2 a 2 se observaron estas diferencias entre los siguientes grupos de hospital:

- GRUPO A/GRUPO B: En el coste total y el coste de MH. El 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A tienen un coste de menos de 5.985,14€ y el 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo B tienen un coste de menos de 2.877,24€. El 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A tienen un coste de MH de menos de 5.410,38 € y el 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo B no consumieron MH.
- GRUPOA /GRUPO C: En el coste total y el coste de MH. El 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A tienen un coste de menos de 5.985,14€ y el 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo C tienen un coste de menos de 651,90€. El 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A tienen un coste de MH de menos de 5.410,38€ y el 50% de los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo C tienen un coste de menos de 35,63€.
- GRUPOA/GRUPO D: En el coste de MH, siendo superior el coste en los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A con una mediana de 5.410,38 € ya que en los hospitales del grupo D un 50% de los pacientes no consumieron MH.

Por tanto los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A tienen un gasto estadísticamente mayor en medicamentos que los pertenecientes a los grupos B y C y un gasto significativamente mayor que el resto en MH.

4.2.2.5.- ANÁLISIS DEL COSTE: COMPARACIÓN ENTRE AÑOS

En la tabla siguiente se hará un pequeño resumen del coste medio anual de medicamentos y MH para que sea más fácil su comparación entre años.

Tabla 57: Evolución del coste de medicamentos y MH (Euros) en el periodo de estudio

	Coste total (€)				Coste MH (€)			
	2002	2003	2004	2005	2002	2003	2004	2005
Media	6231,62	5892,37	6360,65	5342,29	5368,55	3920,69	4298,30	3733,87
Desviación estándar	6696,82	8909,35	8762,52	7401,03	6205,15	6160,95	5793,18	6294,98
Mediana	4234,62	2151,54	2682,38	2541,66	3584,21	533,25	1194,74	1144,56
Mínimo	3,21	3,14	0,77	1,62	0,00	0,00	0,00	0,00
Máximo	28624,37	49497,35	69746,37	54940,01	26914,8	29950,44	22152,96	26396,17
Percentiles	25	1164,88	209,40	375,59	400,42	85,32	0	0,00
	75	8628,09	7364,82	9273,26	7263,60	7543,7	5973,68	7317,75

Se observa que el coste total y en MH es similar entre los años 2003 al 2005, observándose en cambio un aumento marcado en el 2002. Al analizarlo por hospitales se observa que hay tres cuyo gasto aumentó ese año respecto a los otros años: H8, H14 y H17.

Al hacer el análisis por grupos de edad se observa un aumento en el coste de MH en todos los grupos de edad ese año lo que contribuye al aumento del coste en general.

1.- Coste por hospitales

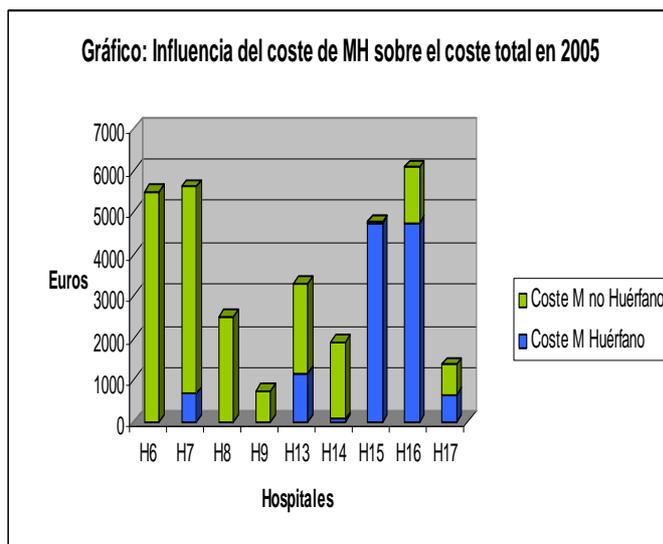
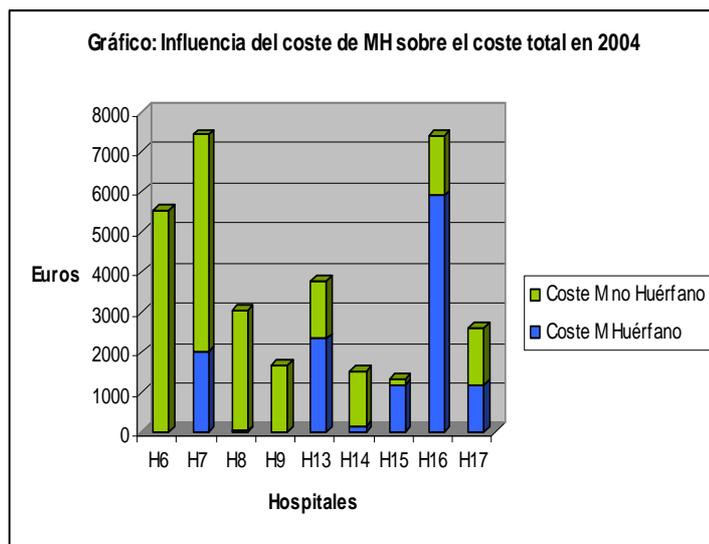
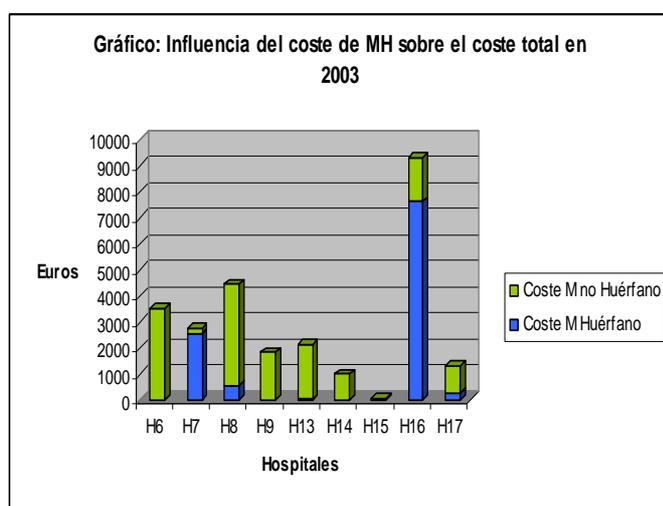
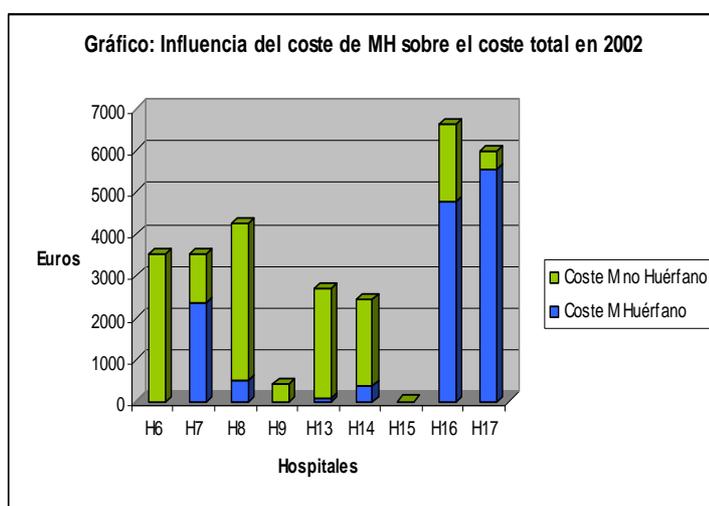
A continuación se resumen los resultados obtenidos en el periodo de estudio en cuanto a la comparación de costes en medicamentos y MH entre los distintos hospitales. Al comparar los hospitales 2 a 2 entre los diferentes años observamos que:

- 2002: los pacientes pertenecientes a H17 tienen un gasto significativamente mayor en medicamentos que los pertenecientes a H9, H12, H14y H15 y significativamente superior a los pacientes de H6, H9, H12, H14 y H15 en MH. Los pacientes pertenecientes a H12 tienen un gasto significativamente menor en medicamentos que los pertenecientes a H16. (tabla 55)
- 2003, 2004: no hay diferencias significativas. (tablas 44 y 50)
- 2005: los pacientes pertenecientes a H17 tienen un gasto significativamente menor en medicamentos que H2, H5, H13, H16, estadísticamente menor en

MH que H2, H5, H16 y estadísticamente superior a H6 en MH. Los pacientes pertenecientes a H9 tienen un gasto en medicamentos y MH significativamente inferior a H2 y H16 y significativamente inferior a H5, H6 y H13 en medicamentos. (tabla 39)

En los gráficos siguientes se estudió el peso del coste de MH sobre el coste total entre los hospitales que estuvieron disponibles todos los años del estudio.

Gráficos 13 al 16: Influencia del coste de MH sobre el coste total de medicación en el periodo de estudio. (Hospitales cuyos datos están disponibles todos los años del estudio)



No en todos los hospitales el peso de MH es igual, encontrando desde hospitales en que es inexistente hasta otros en que es muy alto.

Al observar la evolución entre los diferentes años encontramos hospitales como H6 y H9 que no presentaron consumo de MH durante ese periodo, otros que mantuvieron su consumo de forma similar durante este periodo (H14 y H16) y otros como H7, H8, H13 y H17 en que el peso del coste de MH sobre el coste total de medicamentos disminuyó. Sólo hay un hospital (H15) en que el peso de MH aumentó.

También se observa como H16 mantiene un coste en MH muy alto a lo largo de todo el periodo de estudio.

2.- Evolución del coste por edad

Al estudiar la evolución del coste por edad del paciente en el periodo de estudio observamos lo siguiente:

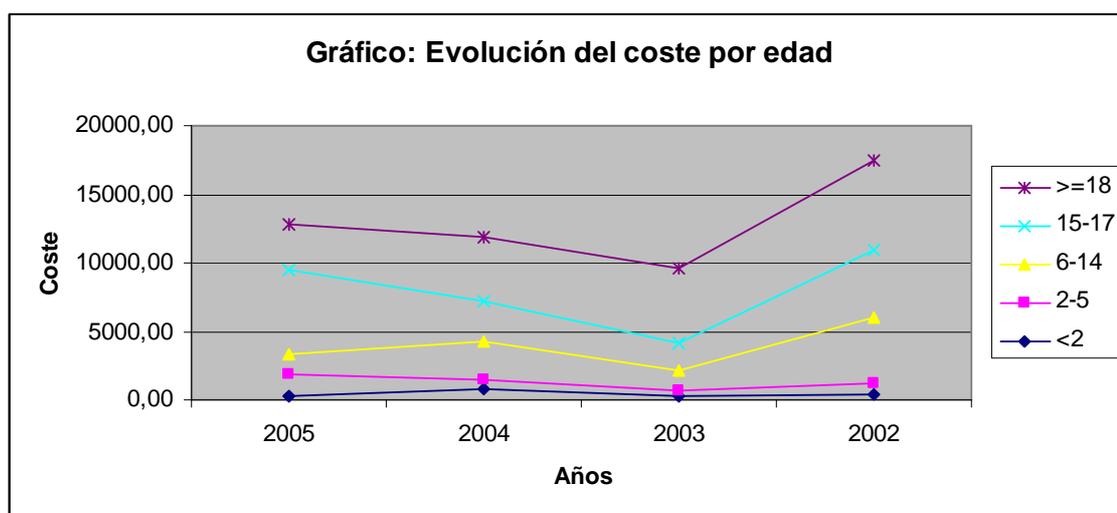
- 2002: los pacientes <2 años y de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que los grupos de 6 a 14 años, 15 a 17 años y ≥ 18 años. (tabla 54)
- 2003: los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en MH que los grupos de 6 a 14 años y ≥ 18 años y estadísticamente inferior al grupo de ≥ 18 años en medicamentos. Los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos que los grupos de 6 a 14 años, de 15 a 17 años y ≥ 18 años y un gasto estadísticamente inferior en MH que los grupos de 6 a 14 años y ≥ 18 años. Los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que el grupo de ≥ 18 años. (tabla 49)
- 2004: los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en MH que los grupos de entre 15 y 17 años y ≥ 18 años. Los pacientes de entre 2 y 5 años tienen un gasto estadísticamente inferior en MH que el grupo ≥ 18 años. Los pacientes de entre 6 y 14 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que el grupo ≥ 18 años. (tabla 46)
- 2005: los pacientes <2 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que el resto de grupos de edad. Los pacientes de entre 2 y

5 años y de entre 6 y 14 años tienen un gasto estadísticamente inferior en medicamentos y MH que los grupos de 15 a 17 años y ≥ 18 años. (tabla 40)

En el gráfico siguiente se observa la evolución de la mediana del coste anual en los diferentes grupos de edad. Se puede comprobar como el coste crece a mayor edad del paciente.

En el 2002 se observa un coste mayor que en el resto de años en los pacientes a partir de los 6 años.

Gráfico 17: Evolución del coste medio anual por edad a lo largo del periodo de estudio



3.- Evolución del coste por grupo de hospital

- 2002: los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo A tienen un gasto significativamente mayor en medicamentos que los pertenecientes a los grupos B y C y un gasto significativamente mayor que el resto en MH. (tabla 56)
- 2003, 2004: no se observaron diferencias significativas. (tablas 45 y 51)
- 2005: los pacientes pertenecientes a hospitales del grupo B tienen un gasto significativamente mayor en medicamentos que los pertenecientes al grupo A. (tabla 41)

V.- DISCUSIÓN

5.1.- ESTUDIO DESCRIPTIVO MULTICÉNTRICO

5.1.1.- Consumo

Los medicamentos se clasifican según grupos terapéuticos, clasificaciones similares se pueden encontrar en los diferentes artículos, revisiones y consensos consultados.^{35,41,42,43,46,50,52,54,83,84,86,104,106,121,127}

La estratificación de los pacientes por grupos de edad partió del criterio aplicado por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA)¹²⁹, sin embargo, se ha creído conveniente realizar otros subgrupos dentro de los grandes intervalos contemplados por la EMA (0-2 ,2-11, 12-17 o 18) para homogeneizar el número de enfermos en cada grupo de edad, ya que en caso contrario se observaban grupos con un elevadísimo número de pacientes y otros con muy pocos lo que dificultaba el análisis estadístico.

En los diferentes artículos encontrados, normalmente sólo clasifican los pacientes en adultos (≥ 18 años) o niños.^{130,131} En el estudio realizado por Lieu et al¹³² los pacientes se clasificaron en de 0 a 10 años, de 11 a 17 y ≥ 18 años para que los grupos fueran homogéneos. En el estudio de Baumann et al¹³³ sin embargo se dividieron en < 3 años, de 3 a 6 años, de 6 a 9 años, de 9 a 12 años, de 12 a 15 años y > 15 años. Este último estudio sólo incluía pacientes pediátricos por lo que estos grupos de edad no incluyen edades tan dispares como en el estudio de Lieu et al. Al hacer grupos de edad más homogéneos se espera obtener un comportamiento más similar entre los diferentes pacientes dentro del mismo grupo diferenciándolos mejor de los otros.

Al realizar un análisis general se observa un aumento tanto del número de pacientes (de 127 en 2002 a 322 en 2005) como en el número de hospitales de cuya información disponemos (de 10 en 2002 a los 17 recogidos en 2005). El hecho de que haya más pacientes en el año 2005 puede ser debido tanto al aumento de la supervivencia de éstos como al hecho

¹²⁹ The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH topic E11: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (CPMP/ICH/2711/99 EMA) 2001. <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/271199en.pdf>

¹³⁰ Krauth C, Jalilvand N, Welte T, Busse R. Cystic fibrosis: cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(14):1001-24

¹³¹ Widhagen MF, Verheij JB, Verzijl JG et al. Cost of care of patients with cystic fibrosis in the Netherlands in 1990-1. *Thorax* 1996; 51:298-301

¹³² Lieu T, Ray T, Farmer G, Shay GF. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 103 (6):e72

¹³³ Baumann U, Stocklossa C, Greiner W et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst fibros* 2003; 84-90

de que las técnicas diagnósticas han mejorado con el tiempo. Otra posible causa de este aumento del número de pacientes puede ser debida a que a medida que retrocedemos en el tiempo se disponen de menos datos.

A continuación se comentarán los aspectos más destacables del consumo de medicamentos durante el periodo elegido, haciéndose primero un análisis general de todos los años en estudio para posteriormente analizar cada grupo de medicamentos por separado, empezando por los grupos más consumidos.

En las tablas 23, 15 y 8 puede observarse que los medicamentos más consumidos son similares en el periodo del 2003 al 2005: antibióticos (80,9% vs 86,04% vs 84,16%), vitaminas y suplementos minerales (74,37% vs 75,23% vs 73,91%) y enzimas pancreáticos (70,35% vs 75,68% vs 75,78%). En el año 2002 (tabla 29), en cambio, puede observarse que los grupos más consumidos son los de antibióticos (87.10%), MH (79.84%) y tobramicina inhalada (67.64%), siguiéndole a continuación enzimas pancreáticos (40.32%) y suplementos vitamínicos y minerales (39.52%). Se observa pues un cambio en el uso de los medicamentos en ese año, principalmente por la inclusión entre los más consumidos del grupo de MH y de tobramicina inhalada que no se encontraba en el resto de años.

5.1.1.1.- Grupo de enzimas pancreáticos y grupo de vitaminas y suplementos minerales

Enzimas pancreáticos y el grupo de vitaminas y suplementos minerales son de los grupos más consumidos, lo que es esperable ya que la mayoría de los pacientes con FQ padecen de insuficiencia pancreática progresiva en el tiempo, incluso en pacientes que en principio no la presentaban. Sin tratamiento con enzimas pancreáticos la malabsorción de grasas y nitrógeno es severa (absorción de un 40-50% de las grasas ingeridas). El hecho que se dosifiquen por kilo de peso y que la insuficiencia es progresiva puede explicar su mayor consumo en el grupo de ≥ 18 años pese a existir diferencias significativas sólo en 2005 (tabla 9).³⁵

Aún suplementando con enzimas, la absorción de vitaminas liposolubles no suele ser correcta por lo que se recomienda añadirlas¹¹³. En este estudio las vitaminas se suministraron como complejos vitamínicos en su mayoría así como vitamina A y/o E. Según las recomendaciones la vitamina K, así como las vitaminas hidrosolubles y el calcio, sólo deberían administrarse en situaciones concretas o si existen deficiencias en la dieta¹¹³. En este caso se observa un consumo del 10% aproximadamente del total de vitaminas y minerales dispensadas en los

años 2002, 2004 y 2005. En 2003 el patrón de consumo de vitaminas y minerales es similar al resto de años si bien se observa un mayor consumo de hierro (casi el doble que en 2004 y 2005). Esta disminución del consumo a partir del 2004 podría deberse a la publicación en 2002 del consenso Europeo de Nutrición en FQ¹¹³, que aconseja administrar hierro sólo en caso de necesidad cuando se detecten unos bajos niveles de transferrina en la analítica.

5.1.1.2.- Grupo de antibióticos

El grupo de antibióticos es también uno de los más consumidos en todos los años del estudio variando el porcentaje de los pacientes que los consumen desde un 80,9% en 2003 a un 87,1% en 2002. Del total de antibióticos consumidos los pacientes que consumen tobramicina inhalada varían de un 55,9% en 2003 a un 77,78% en 2002 y los pacientes que consumen colistina inhalada varían desde un 8,38% en 2004 a un 18,52% en 2002. Al comparar estos datos con los pacientes que consumen cualquier otro tipo de antibiótico distinto a estos se observa que el consumo de cualquier otro antibiótico es mucho mayor (en torno a un 90% excepto en 2002 que fue de un 45,37%) siendo los más consumidos: ciprofloxacino, amoxicilina/clavulánico, cefuroxima, azitromicina y cotrimoxazol. Este consumo coincide con las revisiones y consensos publicados sobre los antibióticos de elección en FQ.^{35,54}

Dentro del grupo antibióticos se encuentran tobramicina inhalada y colistina inhalada que también pertenecen al grupo de MH, sobre ellos se hablará más ampliamente dentro de ese grupo.

5.1.1.3.- Grupo de Medicamentos Huérfanos

En la tabla 35 y gráfico 8 se observa la evolución del uso de MH (tobramicina inhalada, dornasa alfa, colistina inhalada y vacuna antipseudomonas) a través de los años de estudio. Su uso respecto al total de pacientes varía mucho obteniéndose tasas desde un 50% aproximadamente en tobramicina inhalada hasta sólo 1 o 2 pacientes en la vacuna antipseudomonas. Los altos costes y los escasos ensayos disponibles de la vacuna contribuyen a un consumo tan bajo, que probablemente disminuirá más ya que la EMEA ha retirado su designación de MH.

En la tabla 58 se observa cuales son los medicamentos huérfanos más consumidos dentro del propio grupo de MH.

Tabla 58: porcentaje de pacientes que usa cada MH dentro del total de pacientes consumidores de MH

	2002 % (N)	2003 % (N)	2004 % (N)	2005 % (N)
Tobramicina inhalada	84,85% (84)	87,74% (93)	88,55% (116)	86,96% (160)
Dornasa alfa	43,43% (43)	46,23% (49)	38,93% (51)	39,67% (73)
Colistina inhalada	20,20% (20)	16,04% (17)	12,98% (17)	17,93% (33)
Vacuna antipseudomonas	0,00% (0)	0,94% (1)	0,76% (1)	1,09% (2)
Total MH	99	106	131	184

En la tabla superior se observa que tobramicina inhalada es el MH más consumido seguido de dornasa alfa. El uso de vacuna antipseudomonas es testimonial.

Al analizar el consumo de MH por año se puede observar un consumo similar durante los años 2003, 2004 y 2005 y una utilización mucho mayor en 2002, siendo el consumo en MH, colistina inhalada, tobramicina inhalada y dornasa alfa estadísticamente significativos (tabla 36). Este cambio de uso podría ser debido a algunos estudios publicados, algunos de ellos detallados a continuación.

Así pues una revisión de la Cochrane en 2003 sobre dornasa alfa⁹⁰ concluye mejoría en la función pulmonar a 1 año y una disminución de exacerbaciones pero los resultados no llegan a ser estadísticamente significativos en este último caso. En el estudio publicado de Cramer et al en 1996⁸⁶ también se observaron los efectos beneficiosos de dornasa alfa pero se plantean algunas dudas sobre su efectividad a largo plazo, la aparición de resistencias y su coste-efectividad en algunos tipos de pacientes. Este tipo de dudas podrían haber ocasionado una disminución de su uso empleándose no en todos los pacientes sino sólo en aquellos en que se espere mayor beneficio. Otra de las posibles causas de la disminución en su consumo es no haberse obtenido los resultados esperados.

Un estudio de la Cochrane sobre tobramicina inhalada realizado en 2003⁸⁴ refleja unos buenos resultados pero también un aumento de resistencias, lo que podría haber causado una disminución en su uso. Otro dato a tener en cuenta es la salida al mercado en 2001 de una presentación específica de tobramicina para inhalador (anteriormente se usaba la presentación intravenosa) o que podría haber contribuido a un aumento de su uso durante el 2002 y quizá a una disminución posterior de su empleo al no haberse obtenido los resultados esperados.

El estudio de Adeboye et al⁷³ en 2006 y de Hodson et al¹³⁴ en 2002 señalan la ventaja de tobramicina inhalada frente a colistina inhalada en la FEV1 lo que, junto con las condiciones especiales de uso de colistina, podría haber moderado el consumo de este último reservándola sólo para PA multiresistente.

Al analizar el consumo de MH por grupos de edad se observa un consumo significativamente menor de lo esperado en 2005 en el grupo <2 años lo que se explicaría debido a las diferentes recomendaciones escritas para los medicamentos dentro de este grupo: tanto la vacuna antipseudomonas como la dornasa alfa se recomiendan en pacientes mayores de 5 años,⁵⁴ tobramicina inhalada se usa contra PA y la colonización en niños pequeños suele ser debida a *Staphylococcus aureus* o *Haemophilus influenzae*³⁴ y colistina inhalada se usa en PA multiresistente⁴¹ (que no se observa en pacientes tan jóvenes). El uso de colistina decayó mucho en los años 70 debido a su neuro y nefrotoxicidad pero la existencia de cepas de PA multiresistentes ha hecho que su uso, tanto por vía intravenosa como inhalada, se tenga en cuenta para este tipo de microorganismos⁴¹, lo que explicaría el aumento de su uso a mayor edad del paciente. En 2005 y 2004 de hecho se observan diferencias significativas en el grupo de mayores o igual a 18 años de colistina inhalada a pesar de su baja tasa de utilización. En 2005 y 2004 se observa un consumo menor de lo esperado en dornasa alfa en el grupo de 2 a 5 años, lo que podría explicarse con lo anteriormente expuesto.

5.1.1.4.- Grupo de inmunosupresores y grupo de antivirales y antifúngicos

Los medicamentos menos consumidos suelen mantenerse a lo largo de los años de estudio con pequeñas variaciones. Así pues encontramos que los 4 medicamentos menos consumidos pertenecen al grupo de antivirales y antifúngicos, dietoterapia, colistina inhalada (excepto en 2002 que presenta un consumo de un 16%) e inmunosupresores.

¹³⁴ Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulised tobramycin or colistin in cystic fibrosis. Eur Respir J 2002;20:658-64

El uso de inmunosupresores y antifúngicos guarda estrecha relación con el trasplante pulmonar, ya que debido a la inmunosupresión se favorece la aparición de infecciones fúngicas y víricas y su bajo consumo se explica ya que no todos los pacientes son candidatos a trasplante.

Al analizar estos medicamentos por año se observan diferencias significativas que indican un mayor consumo de inmunosupresores en los mayores o igual a 18 años en 2005 y un aumento significativo en antifúngicos y antivirales en los pacientes mayores o igual a 18 años en 2005 y 2004. A medida que aumenta la edad del paciente aumenta también el uso de estos grupos. En 2004 se observaron diferencias significativas en la variable sexo en el grupo de inmunosupresores, lo que no se observa en ninguno de los trabajos consultados (tabla 19), esto podría ser debido a un mayor número de trasplantes entre las mujeres ese año.

5.1.1.5.- Grupo de mucolíticos

En este grupo también se incluye dornasa alfa, ya comentada dentro del grupo de MH por lo que ahora sólo se mencionará a título comparativo con otros fármacos.

Se ha descrito en varios estudios que la administración por vía inhalada de suero salino hipertónico (SH) aumenta el aclaramiento de mucus y mejora la función pulmonar a corto plazo de una forma similar a dornasa alfa.^{94, 135, 136} Al analizar los datos de nuestro estudio se observa un consumo significativamente mayor de SH en niños menores de 2 años en 2005 y 2004. En diferentes consensos⁵⁴ se recomienda el uso de dornasa alfa sólo en los pacientes mayores de 5 o 6 años, así pues cabe esperar que en pacientes de menos edad en que se quisiera mejorar el aclaramiento mucociliar el SH pueda ser una opción alternativa. En una revisión realizada por la Cochrane en 2005⁹⁵ en que se comparaba dornasa alfa con SH se observó que a medio plazo el suero salino hipertónico era menos efectivo en la mejora de la función pulmonar.

Al analizar el consumo de mucolíticos en cada año se observa que del 2002 al 2004 el grupo de pacientes de 18 años o mayores presenta una bajada en el uso de otros mucolíticos distintos de dornasa alfa respecto a niños menores. Normalmente a mayor edad del paciente aumenta el consumo de todos los grupos terapéuticos ya que el estado de salud del paciente es peor, este cambio podría ser debido a que los mucolíticos convencionales (ambroxol,

¹³⁵ Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson FQ. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(2):77-83.

¹³⁶ Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. A controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *Engl J Med* 2006 Jan 19; 354 (3): 229-40

acetilcisteína etc.) dejan de ser efectivos y se tiende a usar fármacos más agresivos (dornasa alfa en este caso). (Véase tablas 10,18, 25 y 31).

5.1.1.6.- Grupo de vacunas

Otro grupo de interés, aunque con un consumo mucho menor, es el de vacunas. En este grupo se observaron diferencias significativas en los niños menores de 2 años siendo su consumo mayor de lo esperado. La vacuna que implica estas diferencias significativas es la de la varicela que se puso en 2 pacientes menores de 2 años, frente a ninguna vacuna en el resto de los pacientes. La vacuna de la varicela sólo está incluida en el calendario vacunal elaborado por el Servicio Andaluz de Salud³⁹ para niños de 12 años que no se han vacunado de Hepatitis B ni de varicela y que no la hayan pasado. Según el trabajo presentado por Malfroot en 2005⁷⁵ los pacientes de FQ son un grupo diana para la vacunación de Varicela Zoster ya que la infección puede causar un deterioro pulmonar y un gran número de pacientes recibirán esteroides o inmunodepresión después del trasplante, así pues la vacunación debería de recibirse tan pronto como se haga el diagnóstico de FQ.⁷⁵

Hace 40 años los pacientes raramente sobrevivían a la infancia por lo que la vacunación no era una prioridad pero actualmente, y gracias a los tratamientos disponibles, la vacunación sistemática de los pacientes es un tema importante. Un protocolo estandarizado sobre la vacunación podría mejorar el cuidado de los pacientes con FQ pero tal y como indican Malfroot et al actualmente no hay recomendaciones, al contrario de lo que sucede en otras enfermedades.⁷⁵

Hay que subrayar que la FQ no es una contraindicación para la inmunización rutinaria y además estos pacientes podrían ser candidatos a vacunaciones específicas¹³⁷ a parte de las que se indican en el calendario vacunal ya que algunas infecciones pueden contraindicar un futuro trasplante de pulmón.

5.1.1.7.- Grupo de antiácidos y protectores gástricos

El hecho de observarse un mayor consumo de antiácidos y protectores gástricos en 2005 en el grupo de pacientes ≥ 18 años y un menor consumo en el grupo <2 años, entre 2 y 5 años y en el grupo de 6 a 14 años podría deberse también al deterioro progresivo del estado físico propio de la enfermedad.

¹³⁷ Bell S, Robinson P. Exacerbations in cystic fibrosis: 2 prevention. Thorax 2007; 62:723-732

Para acabar se expondrá brevemente el consumo por grupo de hospital siendo éste prácticamente uniforme en todos los hospitales de Andalucía. Una de las posibles explicaciones podría deberse a que el seguimiento de los pacientes y por tanto la prescripción se hace básicamente en unos pocos hospitales.

En 2004 y 2005 se observaron diferencias significativas en el grupo de antibióticos y en el de mucolíticos en los hospitales del grupo A, siendo mayor su consumo en el primer caso y menor en el segundo. La explicación para este hecho podría estar en que los médicos prescriptores se encuentran en estos hospitales y se hace un mayor seguimiento de los pacientes que viven cerca de estos hospitales que de los pacientes que se han de desplazar, por lo que la profilaxis antibiótica sería mayor en los primeros.

Se observa un consumo estadísticamente mayor de lo esperado en los hospitales del grupo A en 2005 para tobramicina inhalada y colistina inhalada lo que se traduce en un aumento significativo en el consumo de MH (tabla 13) y en 2004 para tobramicina inhalada aunque no por ello se aumenta el consumo de MH ese año (tabla 21).

En 2005 y 2004 se observan diferencias significativas en el consumo de dietoterapia en los hospitales del grupo A y D (siendo menor de lo esperado en el primer caso y mayor de lo esperado en el segundo). Esto puede ser debido a que los hospitales del grupo A son de mayor complejidad y suelen tener Servicio de Dietética, que se encargaría de suministrar los productos a los pacientes y en cambio en los hospitales del grupo D el propio SF se encargaría del suministro. Por ello el consumo de dietoterapia en los pacientes que recogen medicación en hospitales del grupo A no queda reflejado en los datos recogidos por el SF.

Al desglosar el grupo Otros (que consta de los medicamentos no incluidos en otros grupos) se observa que algunos fármacos presentan diferencias significativas según el grupo de hospital. Así, en 2005 el consumo de vacunas para los hospitales del grupo B y el consumo de ursodesoxicólico en los hospitales del grupo D es mayor de lo esperado pese a que en ambos casos son consumidos por un bajo número de pacientes (5 y 2 respectivamente). En 2004 se observa un consumo mayor de lo esperado en insulina para los hospitales del grupo C y en ácido ursodesoxicólico en los hospitales del grupo D.

Estos pequeños cambios en la prescripción podrían deberse a los diferentes protocolos de trabajo posibles que puede usar cada médico prescriptor.

5.1.2.- Costes

En la tabla 57 observamos la evolución del coste medio total y de MH por paciente a lo largo del tiempo de estudio.

Se observa que el coste medio total es similar desde el 2002 al 2005. El presente estudio sitúa el coste medio del tratamiento entre 5.500 y 6.360 € y la mediana entre 2.151 y 2.682 € (en 2002 en cambio se sitúa en torno a los 4.234 €.). Respecto al coste de MH se observa una media que oscila entre 3.733 y 5.368 € y una mediana con unos valores más variables que van desde los 533 € en 2003 a los 3.584 € en 2002 lo que indica una amplia dispersión de los datos.

Al analizar el coste medio de MH en 2002 se puede observar un aumento que viene dado por un incremento en el consumo del grupo de MH en general y de dornasa alfa, colistina y tobramicina inhalada particularmente (tabla 36). Dornasa alfa y tobramicina inhalada son de los medicamentos más caros si no se tiene en cuenta la vacuna antipseudomonas pero ésta no se usó en 2002.

A continuación se exponen algunos estudios encontrados sobre coste de medicación en pacientes con FQ.

En la revisión llevada a cabo por Krauth et al en 2003¹³⁰ se identificaron 8 estudios de costes de FQ, aunque Krauth y colaboradores desestimaron 3 al ser sólo estimaciones del coste por parte de expertos (en el resto el coste se calculo a partir de datos de pacientes reales) y el estudio de la *Cystic Fibrosis Foundation* por estar basado en estimaciones de especialistas. Teniendo en cuenta estas consideraciones el rango de costes varía entre 6.200 a 16.300 \$ (Robson et al,¹³⁸ Johnson et al,¹³⁹ Widhagen et al¹³¹ y Lieu et al¹³²), estimándose los costes debidos a medicación entre 42-57% de los costes directos en FQ.

Al analizar estos estudios se observan diferencias importantes, responsables de esta amplia variación del coste: en el estudio llevado a cabo por Johnson et al por ejemplo no se tuvo en cuenta el coste debido a enzimas pancreáticas y vitaminas y en los estudios de Robson et al y Widhagen et al no se registró el coste debido a dornasa alfa. También influye el tipo de sistema sanitario, el grado de severidad de la enfermedad y la edad.¹³⁰ En los estudios de Robson et al¹³⁸ y Johnson et al¹³⁹ no están disponibles los datos del coste de medicación de

¹³⁸ Robson M, Abbot J, Webb K et al. a cost description of an adult cystic fibrosis unit and cost analyses of different categories of patients. *Thorax* 1992; 47: 684-9

¹³⁹ Johnson JA, Connolly MA, Jacobs P, et al. Cost of care for individuals with cystic fibrosis: a regression approach to determining the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy* 1999;19: 1159-66

los pacientes ambulatorios y en el estudio de 1991 de Widhagen et al¹³¹ este coste se sitúa alrededor de las 4.067 libras. En el estudio de Lieu et al¹³² se obtiene un coste medio por paciente de 13.300\$ y una mediana de 5.300\$, dado que el coste debido a medicación en este estudio se sitúa en torno a un 41% se podría extrapolar a una media de 5.453\$ y una mediana de 2.173 \$, lo que concuerda con los datos obtenidos en el presente trabajo, que sitúan una media entre 5.496 a 6.360 € y una mediana en torno a 2.151 a 2.541 € (excepto en 2002 que se sitúa en torno a 4.234 €)

En el estudio realizado en Alemania en 2003 por Baumann et al¹³³ en pacientes pediátricos se obtuvo un coste anual por paciente de 23.989 €. El coste imputable a la medicación domiciliaria en el estudio es de un 47% y por tanto se obtiene un coste de medicación por paciente de aproximadamente 11.274 € lo que difiere un poco de los resultados del presente trabajo. La razón que podría llevar a estas diferencias puede ser debido a la distinta proporción de pacientes colonizados por *Pseudomonas aeruginosa*, lo que puede hacer que el coste por paciente incluso se triplique o, según el mismo estudio aduce, a la distinta manera de calcular el coste: en el estudio de Baumann et al los costes se calculan desde la perspectiva de los cargos de las compañías aseguradoras al paciente, en el de Lieu et al a partir de costes actuales (suma invertida para obtener servicios o bienes)^{130,132,133} y en el presente trabajo por lo que le cuesta al hospital la medicación. Según Baumann et al las Agencias Nacionales de Salud Británica y Americana pueden operar a costes relativamente más bajos que la alemana ya que ésta presenta un coste de mercado más alto y un reembolso por paciente distinto. Así pues el coste de la medicación al comparar con otros estudios se ha de tomar de manera aproximada porque cada país tiene una forma diferente de calcularlo dependiendo del sistema sanitario.

En un estudio realizado en Francia en 2008 por Huot et al¹⁴⁰ se estudió como los avances en el tratamiento de la FQ entre 2000 y 2003 impactaron en los costes. En este estudio se incluyeron tanto niños como adultos y costes en hospital y en domicilio. Los datos referentes al cuidado en domicilio (medicación, consultas por médicos, fisioterapia y otros) se obtuvieron a través de un cuestionario a los pacientes en el año 2000 y a los datos obtenidos a través del *French National Health Insurance* (NHI) en 2003. El consumo de dornasa alfa y tobramicina inhalada se obtuvo de las historias de los pacientes ya que esta medicación se

¹⁴⁰ Huot L, Durieu I, Bourdy S et al. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network. *J Cyst Fibros*. 2008 Sep;7(5):403-8

obtiene sólo a través de las Farmacias de Hospital. El coste anual por paciente es de 16.474 € en 2000 y de 22.725 € en 2003, alcanzando el coste domiciliario un 85% y un 78% respectivamente. De éste, el 59% en 2000 y el 52% en 2003 corresponden a la medicación, por lo que se obtienen unos 8.261 € en 2000 y unos 9.217 € en 2003. Se puede observar que los costes medios son superiores a los del presente estudio y se encuentran en el rango superior de los estudios existentes. Otro punto a tener en cuenta es el énfasis que hacen las guías francesas en los cuidados a domicilio, lo que hace que el coste hospitalario en el estudio de Huot suponga un 15% en 2000 y un 22% en 2003 mientras que en el estudio de Lieu et al¹³² sea de un 47% y en el de Baumann et al¹³³ de un 41%. A pesar ello se observa una cierta similitud en los costes de la medicación ambulatoria entre el estudio de Huot y el de Baumann.

5.1.2.1.- Coste por hospital

En los gráficos 13 al 16 se puede observar esta variación en los hospitales de los que se tienen pacientes en todos los años del estudio.

Al comparar el peso que tiene el coste de MH sobre el coste total de la medicación, se observa que va variando a medida que pasa el tiempo con una tendencia a la disminución (tabla 36), lo que implica una disminución de su coste.

Al analizar los motivos que pueden haber conducido a que el año de mayor coste de MH sea el 2002, se observa que hay 3 hospitales cuyo coste es más alto en 2002. Esto puede deberse a un cambio en los hábitos de prescripción (como se explica en 5.1.1.3).

Otro punto importante en los costes es que varían dependiendo de si se usa para la inhalación tobramicina intravenosa (1 € aproximadamente) o tobi® (la presentación específica para inhalación y más costosa, 42 € aproximadamente).

5.1.2.2.-Coste por sexo

Existen diferencias significativas sólo en 2003, siendo superior el coste en mujeres que en hombres. No se observa ningún paciente que pueda distorsionar este resultado, de hecho el paciente con un coste mayor en 2003 es un hombre pero los cuatro pacientes siguientes son mujeres del hospital H17.

En los estudios publicados de Lieu et al¹³² y Baumann et al¹³³ no se observaron diferencias significativas en el coste entre hombres y mujeres.

5.1.2.3.- Coste por edad

En el gráfico 17 puede observarse que a medida que aumenta la edad del paciente aumenta el coste del tratamiento. Según la revisión de Krauth et al,¹³⁰ los costes dependen de la edad y los en adultos suelen ser el doble que en niños. En el estudio de Baumann et al¹³³ los pacientes se agrupaban por edad de una manera bastante similar al presente trabajo (<3 años, 3-6, 6-9, 9-12, 12-15, >15) y se puede observar como el coste debido a la medicación recibida por los pacientes externos (no ingresados) aumenta en cada grupo de edad, en nuestro caso pueden llegarse a conclusiones similares.

En la tabla 57 se observaba un mayor coste de MH en el 2002 respecto al resto de años, en el gráfico 17 puede comprobarse que los grupos de edad que más influyen en este aumento son los de 6-14 años, 15 a 17 años y ≥ 18 años.

De hecho se observa un aumento del coste en MH en todos los grupos de edad lo que podría deberse a varios motivos. Uno de ellos podría ser la salida al mercado de la presentación de tobramicina inhalada (tobi®) en 2001 lo que podría llevar a que aumentara su prescripción y/o que posteriormente los médicos prescriptores hayan observado que los beneficios no han sido tan grandes como esperaban. También podría contribuir el hecho que saliera una revisión en 2003 de tobramicina inhalada⁸⁴ donde los resultados no eran tan prometedores (ver punto 5.1.1.3).

5.1.2.4.- Coste por grupo de hospital

No todos los hospitales disponen de especialistas en FQ por lo que los pacientes tienen que desplazarse a otros hospitales más complejos (de los grupos A o B), siéndoles dispensada la medicación en los SF de estos hospitales en lugar de los más cercanos a sus domicilios.

En 2005 se observa un consumo significativamente mayor en los hospitales del grupo A en tobramicina inhalada (que es uno de los medicamentos más caros), lo que se traduce en un aumento estadísticamente significativo en consumo de MH y por tanto en coste. Esto podría hacer que el coste en hospitales del grupo A en ese año sea estadísticamente superior.

VI.- CONCLUSIONES

1. Al analizar la revisión bibliográfica sobre el uso de medicamentos en pacientes con FQ se observa que existen numerosos consensos y revisiones sobre cuales deben ser los usados según el tipo de paciente y el grado de su patología. Todos estos consensos coinciden en no esperar a que la enfermedad esté desarrollada para empezar el tratamiento sino empezar lo antes posible. Un ejemplo de esto son las recomendaciones para empezar a edades tempranas los medicamentos que atañen al estado nutricional del paciente, aunque también se presta atención a los resultados de las analíticas. Al comparar estos consensos y revisiones con los resultados de este estudio se comprueba que los grupos de medicamentos a considerar son los mismos.

2. En los grupos de antibióticos y de mucolíticos existen acuerdos para usar unos u otros según la edad del paciente. En el primer grupo debido al diferente perfil de colonización y en el segundo porque el mucolítico dornasa alfa no se recomienda en niños muy pequeños. Respecto al grupo de antibióticos hay discrepancia en la necesidad o no de profilaxis antibiótica y en cual ha de ser el antibiótico de elección.

Otro grupo de medicamentos cuyo consumo depende de la edad del paciente es el de inmunosupresores, ya que se observa un mayor consumo a mayor edad, esto está relacionado con la edad a la que se realizan los trasplantes pulmonares. El mayor consumo de antifúngicos también puede tener relación con este hecho.

3. Se observa que los hospitales andaluces siguen las recomendaciones de las diferentes publicaciones en la utilización de los medicamentos, no variando excesivamente a lo largo de los años y con una gran similitud entre los diferentes hospitales. El consumo de MH también es similar entre los diferentes años del estudio siendo los más consumidos tobramicina inhalada y dornasa alfa, lo que es natural debido a que colistina inhalada y la vacuna antipseudomonas presentan más restricciones en su uso. Otro dato a observar es que en 2002 se consumieron muchos más MH que en el resto de años, lo que puede ser debido a la aparición de los primeros resultados de eficacia en los pacientes (reorientando la praxis del médico) o a la aparición de nuevos estudios que concreten su utilización.

4. Uno de los grupos que se hicieron a priori fue el de dietoterapia con un consumo que oscila entre el 9,68% y el 17,39% de los pacientes. Posteriormente se observó que el Servicio de Farmacia no siempre es el encargado de suministrar la dietoterapia a los pacientes por lo que los datos que se obtienen de este grupo no son demasiado significativos.
5. Respecto al coste de medicamentos se observan discrepancias con algunos de los estudios publicados, debido a que el sistema sanitario de los países donde se realizaron los estudios es diferente por lo que los costes de partida son asimismo distintos. En nuestro caso se sitúa la mediana en torno a 2.151-2.541 € y la media en torno a 5.496-6.360 €, siendo estos datos similares al estudio de Lieu et al (media de 5.453 libras) y Widhagen et al (media de 4.067 libras) pero inferiores al de Baumann et al (media de 11.274 €) y Huot et al (media de 8.261- 9.217 €).
6. Al comparar el coste entre los diferentes años del estudio se observa cierta estabilidad en los costes, siendo el peso de MH sobre éstos muy importantes. Sin embargo, al analizar el coste por hospitales se observan diferencias significativas en muchos de ellos pese a que el consumo es similar, lo que implica un hábito prescriptor parecido pero posologías y/o costes de partida distintos. Al analizar los costes por edad del paciente se obtiene un coste mayor a mayor edad del paciente, lo que es lógico debido al uso de mayores dosis y al empeoramiento progresivo del estado general de los pacientes lo que hace que consuman más medicación y además más cara (como pueden ser los MH que se usan más a mayor edad del paciente). Sólo uno de los artículos consultados delimita a los pacientes por grupos de edad, pero no coinciden con los grupos de este trabajo. En ninguno de los estudios consultados se han hecho diferencias entre el coste de medicamentos en general y MH por lo que los resultados de este trabajo pueden ser de interés para futuros estudios.

VII.- ANEXOS

b.- Medicamentos utilizados

AÑO X																
CÓDIGO ENFERMO	Medicamentos (unidades)	Enero	Febrero	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto	Septiembre	Octubre	Noviembre	Diciembre	TOTAL 200X	Coste unitario	COSTE 200X

Se rellenó una tabla por cada año de estudio.

Hay que señalar que cada hospital codificó a sus pacientes de una manera propia (letras, números, número de historia...) por lo que luego se recodificaron a números para hacer el análisis estadístico.

Anexo II

Abreviaturas usadas en el texto:

AZM: azitromicina

CFTR: Regulador de la Conductancia Transmembrana de la Fibrosis Quística

CORD: Canadian Organization for Rare Diseases

DMO: densidad mineral ósea

EEUU: Estados Unidos

EMEA: Agencia Europea de Medicamentos

ER: enfermedades raras

FDA: Food and Drug Administration

FEV1: volumen espiratorio forzado en el primer segundo

FFQ: Fundación para la Fibrosis Quística

FQ: fibrosis quística

FVC: capacidad vital forzada

HI: *Haemophilus influenzae*

I+D: investigación y desarrollo

IL: interleukina

KIKO: Organization for Drug ADR Relief, R&D Promotion and Product Review

MARSA: *Staphylococcus aureus* meticilin resistente

MH: medicamentos huérfanos

MHW: Ministry of Health and Welfare

NORD: National Organization for Rare Diseases

OMS: Organización Mundial de la Salud

PA: *Pseudomonas aeruginosa*

SA: *Staphylococcus aureus*

SF: servicio de farmacia

SH: suero salino hipertónico

TGA: Therapeutic Goods Administration

UE: Unión Europea

URSO: ácido ursodesoxicólico

Anexo III

Clasificación de la bibliografía usada en la tesis. El objetivo de este apartado es recopilar y ordenar la bibliografía citada, separando los artículos ordenados por autores y las disposiciones.

DISPOSICIONES

Normativa Española

Ley 29/2006, de 26 de Julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios. (BOE 178).

Circular 20/1988 de 19 Julio del Servicio Andaluz de Salud. Pacientes afectados de fibrosis quística.

Normativa Europea

Reglamento (CEE) nº 2309/93 del Consejo, de 22 de julio de 1993, por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y supervisión de medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea para la Evaluación de Medicamentos (Diario oficial nº L 214 de 24/08/1993 p.001-021).

Reglamento (CE) nº 141/2000 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 16 de Diciembre de 1999, sobre medicamentos huérfanos (Diario oficial nº L 018 de 22/01/2000 p.001-005).

Reglamento (CE) nº 847/2000 de la Comisión, de 27 de abril de 2000, por el que se establecen las disposiciones de aplicación de los criterios de declaración de los medicamentos huérfanos y la definición de los conceptos “ medicamento similar” y “ superioridad clínica” (Diario oficial nº L 103 de 28/04/2000 p.005).

Reglamento (CE) nº 726/2004 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 31 de marzo de 2004 por el que se establecen procedimientos comunitarios para la autorización y el control de los medicamentos de uso humano y veterinario y por el que se crea la Agencia Europea de Medicamentos (Diario Oficial Nº L 136/32 de 30/04/2004 p. 1–33).

Reglamento (CE) nº 1901/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 12 de diciembre de 2006, sobre medicamentos para uso pediátrico y por el que se modifican el Reglamento (CEE) nº 1768/92, la Directiva 2001/20/CE, la Directiva 2001/83/CE y el Reglamento (CE) nº 726/2004. (Diario Oficial Nº L 378 de 27/12/2006 p. 0001 – 0019). Modificado mediante el Reglamento (CE) nº 1902/2006 del Parlamento Europeo y del Consejo, de 20 de diciembre de 2006, por el que se modifica el Reglamento (CE) nº 1901/2006 sobre medicamentos pediátricos (Diario Oficial Nº L 378 de 27/12/2006 p. 0020 – 0021).

Orphan drugs and rare diseases at a glance. EMEA/290072/2007.

www.emea.europa.eu/pdfs/human/comp/2900720en.pdf

The European Agency for the Evaluation of Medicinal Products: ICH topic E11: Note for guidance on clinical investigation of medicinal products in the pediatric population (CPMP/ICH/2711/99 EMEA) 2001.

Committee for Medicinal Products for Human Use. Guideline on clinical trials in small population. London. EMEA, 2006.

Normativa extracomunitaria

The Orphan Drug Act of 1983. EEUU. www.fda.gov/orphan/oda.htm

The Orphan Drug Program and improving community access to effective drugs for rare diseases. Department of Health and age care. Australia; 2001. www.health.gov/au.tga

BIBLIOGRAFÍA

Abdulhamid I, Beck FW, Millard S et al. Effect of zinc supplementation on respiratory tract infections in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008 Mar; 43(3):281-7.

Adeboyeke D, Scout S, Hodson ME. Open follow-up study of tobramycin nebuliser solution and colistin in patients with cystic fibrosis. *J Cyst fibros* 2006; 5:261-263.

Ahmed T, Garrido J, Danta I. Preventing bronchoconstriction in exercise-induced asthma with inhaled heparin. *N Engl J Med* 1993; 329 (2):90-95.

Ausejo M, Galeote M, Martinez C, Planells C; Santos B, Zara C, eds. La inmunología contraataca. In: *Noticias Farmacoterapéuticas*, OH: ad hoc, 2004; 37: 5-7.

Aymé S, Kole A, Groft S. Empowerment of patients: lessons from the rare diseases community. *The lancet* 2008; 371: 2048- 2051.

Balfour-Lynn IM, Dinwiddie R. Role of corticosteroids in cystic fibrosis lung disease. *J R Soc Med* 1996;89:8-13.

Barrio R. Alteración del metabolismo hidrocarbonado en la fibrosis quística. *An Pediatr* 2004;60 (supl 2):61-6.

Barrio R, García E, Gómez-Canadela C, Gussinyé M, Merino JF, Muñoz, MT. Conferencia de consenso: despistaje, diagnóstico y tratamiento de la diabetes relacionada con la Fibrosis quística. *Anales Españoles de Pediatría* 2002; 53: 573-9.

Barza M, Ioannidis JPA, Cappelleri JC, Lau J. Single or multiple daily dosing of aminoglycosides: a meta-analysis. *BMJ* 1996; 312(7027):338-45.

Baumann U, Mansouri E, Von Specht BU: Recombinant OprF-OprI as a vaccine against *Pseudomonas aeruginosa* infections. *Vaccine* 2004 Feb 17; 22 (7):840-7.

Baumann U, Stocklossa C, Greiner W et al. Cost of care and clinical condition in paediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst fibros* 2003; 84-90.

Beker LT, Ahrens RA, Fink RJ et al. Effect of vitamin K1 supplementation on vitamin K status in cystic fibrosis patients. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24:512-7

Bell S, Robinson P. Exacerbations in cystic fibrosis: 2 prevention. *Thorax* 2007; 62:723-732.

Bel E. Los medicamentos huérfanos en la Unión Europea. Criterios para definirlos. *Viure en Salut* 2005;11;(68):8-9.

Bendstrup K, Gram J, Jensen J. Effect of inhaled heparin on lung function and coagulation in healthy volunteers. *Eur Respir J* 2002; 19:606-610.

Blumer JL, Saiman L, Constan MW, Melnick D. The efficacy and safety of meropenem and tobramycin vs ceftazidime and tobramycin in the treatment of acute pulmonary exacerbations in patients with cystic fibrosis. *Chest* 2005 Oct; 128 (4):2336-46.

Bonet F, Bel E, Posada M: Las enfermedades raras y los medicamentos huérfanos en España: el Grupo de Investigación Terapéutica de Enfermedades Raras (GITER) de la Red epidemiológica para Investigación de Enfermedades Raras (REPIER). *Cienc tecnol pharm* 2005;15(1):33-42.

Brenckmann C, Papaioannou A. Bifosfonatos para la osteoporosis en personas con fibrosis quística (revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Num 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Brennan A, Geddes D, Gyi K, Baker E. Clinical importance of cystic fibrosis-related diabetes. *J Cyst fibros* 2004; 3: 209-222.

Buckley B. Clinical trials of orphan medicines. *The lancet* 2008; 371: 2051-2053.

Burns MW, May JR. Bacterial precipitins in serum of patients with cystic fibrosis, *Lancet* 1968; 1:270-2.

Burrows E, Southern KW, Noone P. Bloqueadores de los canales de sodio para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Bye P, Elkins M. Other mucoactive agents for cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007;8:30-39.

Canton, R et al. Tratamiento antimicrobiano frente a la colonización pulmonar por *P aeruginosa* en el paciente con fibrosis quística. *Arch bronconeumol* 2005; vol 41 suppl 1.

Cheng K, et al. Ácido ursodesoxicólico para la enfermedad hepática relacionada con la fibrosis quística (revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Num 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 1999 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Circular 20/1988 de 19 Julio del Servicio Andaluz de Salud. Pacientes afectados de fibrosis quística.

Clancy J, Rowe S, Bebok Z et al. No detectable improvements in cystic fibrosis transmembrane conductance regulator by nasal aminoglycosides in patients with cystic fibrosis with stop mutations. *Am J Respir Cell Mol Biol*. 2007; 37:57-66.

Cramer GW, Boso JA. The role of dornase alfa in the treatment of cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 1996; 30:656-61.

Cystic Fibrosis Foundation. Clinical practice guidelines for cystic fibrosis. Bethesda, MD: Cystic Fibrosis Foundation. 1997.

Cystic Fibrosis Foundation. Cystic Fibrosis foundation patient registry annual data report, p1-27. Cystic Fibrosis Foundation. Bethesda, MD.2000.

Dapena FJ, Ramos C, Gómez I. Actualización terapéutica en fibrosis quística. Información terapéutica del SNS. 2003; vol 27 n° 5.

Davis P. Cystic fibrosis since 1938. *Am J Resp Crit Care Med* 2006; 173: 475-482.

Denis M, Ramotar K, Vandehem K et al. Infection with *Burkholderia cepacia* complex bacteria and pulmonary exacerbations of cystic fibrosis. *Chest* 2007; 131:1188-1196.

DePaulsen N. Abandonment or access: Canada's orphan drug policy. University of Toronto Health Law and Policy Group. 2004.

www.law.utoronto.ca/healthlaw/studentpapers_content.html.

Deterding RR, Lavange LM, Engels JM et al. for the Cystic Fibrosis Therapeutic Development Network and the Inspire 08-103 Working Group. Phase 2 randomized safety and efficacy trial of nebulized denufusol tetrasodium in cystic fibrosis. *Am J Resp Crit Care Med* 2007; 176: 362-369.

Dezateux C, Walters S, Balfour-Lynn I. Corticosteroides inhalados para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Dinwiddie R. Anti-inflammatory therapy in cystic fibrosis. *J Cystic Fibr* 2005; 4:45-48.

Donaldson S, Bennet W, Kirby L et al. Mucus clearance and lung function in cystic fibrosis with hypertonic saline. *N Engl J Med* 2006; 354:241-50.

Döring G, Hoiby N. Early intervention and prevention of lung disease in cystic fibrosis: a European consensus. *J Cyst fibros* 2004; 3:67-91.

Dosanjah A. A review of nutritional problems and the cystic fibrosis lung transplant patient. *Pediatr transplantation* 2002; 6: 388-391.

Durán E, Guillén J, Pastor MA. Análisis del conjunto mínimo de datos al alta hospitalaria en Andalucía. Mitología del análisis. En: Junta de Andalucía. Consejería de Salud, eds. Enfermedades Raras en Andalucía. 1ª ED. Sevilla. 2006: 87-90, 215-217.

Elkins MR, Robinson M, Rose BR et al. A controlled trial of long term inhaled hypertonic saline in patients with cystic fibrosis. *Engl J Med* 2006 Jan 19; 354 (3): 229-40.

Elpern E, Patel G, Balk R. Antibiotic therapy for pulmonary exacerbations in adults with cystic fibrosis. *Medsurg nursing* 2007;16(5):293-298.

Elphick HE, Tan A. Tratamiento con antibióticos intravenosos solos o en combinación para las personas con fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2005 Número 3. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2005 Issue 3. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Eng PA, Morton J, Douglass JA, Riedler J, Wilson J, Robertson FQ. Short-term efficacy of ultrasonically nebulized hypertonic saline in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1996; 21(2):77-83.

Esnard S, Moya A, Cedré B, Balmaceda T, Pino Y, Sierra G. *Pseudomonas aeruginosa*. Vacunas: un reto a la investigación. *VacciMonitor* 2004; 13 (1): 1-13.

Eubanks V, Atchison J, Arani R et al. Effects of megestrol acetate on energy intake, weight gain, body composition, and resting energy expenditure in cystic fibrosis patients. *Pediatr Pulmonol* 2000; 20 (suppl): A518.

Farrell PM, Rosenstein BJ, White TB et al. Guidelines for diagnosis of cystic fibrosis in newborns through older adults: Cystic Fibrosis Foundation consensus report. *J Pediatr* 2008 Aug; 153(2):S4-S14.

Fibrosis Quística. In: Izquierdo M, Avellaneda A, eds. Enfermedades raras, un enfoque práctico. Instituto de enfermedades raras. 1º ED. Madrid, OH: Instituto Carlos III. Ministerio

de Sanidad y consumo; 2004: 122-124. www.iier.iscii.es/er/pdf/er_libro.pdf (acceso 2007 Enero 15).

Flume PA, O'Sullivan BP, Robinson KA et al. Cystic fibrosis pulmonary guidelines: chronic medications for maintenance of lung health. *Am J Respir Crit Care Med.* 2007 Nov 15; 176(10):957-69.

Fuchs H, Borowitz D, Christiansen D. Effect of aerolized recombinant human DNase on exacerbations of respiratory symptoms and on pulmonary function in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Medicine* 1994; 10 (331): 637-642.

Gallego Lago, V. Perspectivas y oportunidades de atención: medicamentos huérfanos. Ediciones Mayo.2003. p 1-30.

Gross A. Orphan drugs in Asia. *Specialty Pharma.* 2006. www.pacificbridgemedical.com/publications/html/AsiaOrphanDrugs2006.html.

Haffner M, Torrent-Farnell J, Maher P. Does orphan drug legislation really answer the needs of patients? *The lancet* 2008; 371: 2041-2043.

Hardin DS. GH improves growth and clinical status in children with cystic fibrosis- a review of published studies. *Eur J Endocrinol* 2004; 151:S81-S85.

Hardin D. A review of the management of two common clinical problems found in patients with cystic fibrosis: cystic fibrosis-related diabetes and poor growth. *Horm Res* 2007; 68(suppl 5):113-116.

Health Canada Drugs Directorate, Orphan Drug Policy. 1997. www.hc-sc.gc.ca/hpfb-dgpsa/tpd-dpt/orphdrug_e.pdf

Heijerman H. Infection and inflammation in cystic fibrosis: a short review. *J Cyst fibros* 2005; 4: 3-5.

Henke M, Ratjen F. Mucolytics in cystic fibrosis. *Paediatr Respir Rev* 2007; 8:24-29.

Hodson ME, Gallagher CG, Govan JRW. A randomised clinical trial of nebulized tobramycin or colistin in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002; 20:658-64.

Hoiby N, Frederiksen B, Pressler T. Eradication of early *Pseudomonas aeruginosa* infection. *J Cyst fibros* 2005; 4:49-54.

Hordvick NL, Sammut PH, Judy CG, Strizek SJ, Colombo JL. Effects of standard and high doses of salmeterol in lung function of hospitalized patients with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 1999; 27 (1): 43-53.

Huot L, Durieu I, Bourdy S et al. Evolution of costs of care for cystic fibrosis patients after clinical guidelines implementation in a French network. *J Cyst Fibros*. 2008 Sep; 7(5):403-8.

Inventory of community and member states' incentive measures to aid the research, marketing, development and availability of orphan medicinal products. Revision 2005. www.emea.eu.es.

Iolo, JM Doull. Recent Advances in Cystic Fibrosis. *Arch Dis Child* 2001; 85: 62-66.

Johnson JA, Connolly MA, Jacobs P, et al. Cost of care for individuals with cystic fibrosis: a regression approach to determining the impact of recombinant human DNase. *Pharmacotherapy* 1999; 19: 1159-66.

Jones AP, Wallis CE, Kearney CE. Desoxirribonucleasa humana recombinante para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2005 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de *The Cochrane Library*, 2005 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Kanavos P, Saka Ö. Providing access to modern treatments and influencing policy in orphan diseases: the international experience and evidence from the UK. En: *LSE health and social care discussion, paper 20*. Ed: LSE health and social care, London school of economics and political science. 1ªed. London 2005. <http://journals.cambridge.org>.

Kelly HW, Lovato C. Antibiotics use in cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2006 Jul- Aug;40 (7-8):1424-35.

Khan TZ, Wagener JS, Bost T et al. Early pulmonary inflammation in infants with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 151:1705-1082.

Konstan M, Byard P, Hoppel C, Davis P. Effect of high-dose ibuprofen in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1995; 322 (13): 848-854.

Kowdley, KV. Ursodeoxycolic acid therapy in hepatobiliary disease. *Am J Med* 2000. April 15; vol 18: 481-485.

Krauth C, Jalilvand N, Welte T, Busse R. Cystic fibrosis: cost of illness and considerations for the economic evaluation of potential therapies. *Pharmacoeconomics* 2003; 21(14):1001-24.

Lang AB, Rudeberg A, Sconi MH, Que JU, Furor E, Scaad UB. Vaccination of Cystic fibrosis patients against *Pseudomonas aeruginosa* reduces the proportion of patients infected and delays time to infection. *Vaccine* 2004 Feb 17; 22 (7):840-7.

Latzin P, Fehling M, Bauernfeind A et al. Efficacy and safety of intravenous meropenem and tobramycin versus ceftazidime and tobramycin in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros*. 2008 Mar; 7(2):142-6. Epub 2007 Sep 4.

Ledson M, Gallagher M, Hart C.A, Walshaw M. Nebulized heparin in *Burkholderia cepacia* colonized adult cystic fibrosis patients. *Eur Respir J* 2001; 17:36-38.

Lieu T, Ray T, Farmer G, Shay GF. The cost of medical care for patients with cystic fibrosis in a health maintenance organization. *Pediatrics* 1999; 103 (6):e72.

Macfarlane M, Leavy A, mcCaughan J, Fair R, Reid AJM. Successful decolonization of meticillin-resistant *Staphylococcus aureus* in paediatric patients with cystic fibrosis (CF) using a three-step protocol. *J Hosp Infect* 2007; 65:231-236.

Malfoot A, Adam G, Ciofu O et al. Immunisation in the current management of cystic fibrosis patients. *J Cyst fibros* 2005(4):77-88.

Manfred H Götz MD. Cystic fibrosis literature review. Annual Report 2002. Presented at FQW annual general meeting. Genoa, Italy.

Marks MI. The pathogenesis and treatment of pulmonary infections in patients with cystic fibrosis. *J Pediatr* 1981; 98: 173-9.

Matthews LW, Doershuck FQ, Wise M et al. A therapeutic regimen for patients with cystic fibrosis. *J pediatr* 1964; 65:558-575.

Matthews WJ, Williams M, Oliphint B et al. Hypogammaglobulinemia in patients with cystic fibrosis. *N Engl J Med* 1980; 302:245-249.

Moran A, Hardin D, Rodean D et al. Diagnosis, screening and management of cystic fibrosis related diabetes mellitus: a consensus conference report. *Diabetes Res Clin Pract* 1999; 45:61-73.

Nasr S, Drury D. Appetite stimulants use in cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonology*. 2008; 43: 209-219.

Ollendorf D, McGarry L, Watrous M, Ester G. Use of rhDNase therapy and costs of respiratory-related care in patients with cystic fibrosis. *Ann Pharmacother* 2000; 34: 304-8.

Oudshoorn JH, Klin P, Hofman Z et al. Dietary supplementation with multiple micronutrients: no beneficial effects in pediatric cystic fibrosis patients. *J Cyst fibr* 2007; 6:35-40.

Parmar JS, Nasser S. Antibiotics allergy in cystic fibrosis. *Thorax* 2005; 60:517-520.

Paul K, Rietschel E, Ballman M et al. Effect of treatment with dornase alpha on airway inflammation in patients with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 169:719-725.

- Ratjen F. Recent advances in cystic fibrosis. *Paediatr Resp Rev* 2008; 9:144-148.
- Ratjen F, Döring G. Cystic fibrosis. *Lancet* 2003; 22 (361): 681-689.
- Robson M, Abbot J, Webb K et al. a cost description of an adult cystic fibrosis unit and cost analyses of different categories of patients. *Thorax* 1992; 47: 684-9.
- Rosenfeld M, Ramsey BW, Gibson RL. Pseudomonas acquisition in young patients with cystic fibrosis: pathophysiology, diagnosis, and management. *Curr Opin Pulm Med* 2003; 9: 492-497.
- Ryan G, Mukhopadhyay S, Singh M. Antibióticos antipseudomonas nebulizados para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible a: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
- Sanjurjo, M. Uso de medicamentos huérfanos en el hospital. Formación continuada para farmacéuticos de hospital. 2004; vol 3: 146-158.
- Salinas, C. Estudio jurídico de Medicamentos huérfanos y propuestas para el futuro desarrollo de la reglamentación Europea. Tesis doctoral dirigida por Elvira Bel. Marzo 2000. Universidad de Barcelona (no publicada).
- Salinas C, Bel Prieto E: Medicamentos huérfanos: propuesta para el establecimiento de un valor de prioridad para su clasificación. *Cienc tecnol pharm* 2001; 11(1):19-26.
- Schieppati A, Henter J, Daina E et al. Why rare diseases are an important medical and social issue. *The Lancet* 2008; 371: 2039-2041.

Scott D, Alder S, Usui E, Lui K. Orphan drug programs/policies in Australia, Japan and Canada. *Drug Information Journal* 2001; 1-10. En www.findarticles.com

Segal E, Macri C, Fernandez A et al. Consenso de fibrosis quística. *Arch argent pediatr* 1999; 97 (3):188.

Sharma S, Jaffe A, Dixon A, Dixon G. Immunomodulatory effects of macrolide antibiotics in respiratory disease: therapeutic implications dos asthma an cystic fibrosis. *Paediatr Drugs* 2007; 9 (2):107-118.

Sinaasappel M, Stern M, Littlewood J et al. Nutrition in patients with cystic fibrosis: a European consensus. *Journal of cystic fibrosis* 2002; 1 (2): 51-75.

Smyth A, Elborn JS. Exacerbations in cystic fibrosis: 3 management. *Thorax* 2008; 63:180-184.

Smyth AR, Tan KH. Dosis diaria única versus dosis diaria múltiple de aminoglucósidos intravenosos para la fibrosis quística (Revisión Cochrane traducida) En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2006 Número 4. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2006 Issue 4. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Smyth R, Walters S. Suplementos calóricos orales para la fibrosis quística (revisión Cochrane traducida). En: la Biblioteca Cochrane Plus, 2007 Num 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en <http://www.update-software.com>. (Traducida de The Cochrane Library, 2007 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Sokol RJ, Durie Pr, Recommendations for the management of liver and biliary tract disease in cystic fibrosis. Foundation Hepatobiliary Disease Consensus Group. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1999; 28 (suppl):1-13.

Southern K, Munck A, Pollit R et al. A survey of newborn screening for cystic fibrosis in Europe. *J cyst fibros* 2007; 6: 57-65.

- Southern KW, Barker PM. Azithromycin for cystic fibrosis. *Eur respire J* 2004; 24:834-838.
- Speight, TM. *Pediatric Clinical Pharmacology and Therapeutics. Avery's Drug Treatment.* 4th edition. Auckland, OH: Adis international, 1997:163-164.
- Stallings VA, Stark LJ, Robinson KA et al. Evidence-based practice recommendations for nutrition-related management of children and adults with cystic fibrosis and pancreatic insufficiency: results of a systematic review. *J Am Diet Assoc.* 2008 May; 108(5):832-9.
- Suri R, Marshall L, Wallis C et al. Effects f recombinant human DNase and hypertonic saline on airways inflammation in children with cystic fibrosis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 352-355.
- Taccetti G, Campana S, Neri AS et al. Antibiotic therapy against *Pseudomonas aeruginosa* in cystic fibrosis. *J Chemother.* 2008 Apr;20(2):166-9.
- Tambuyzer E. Biotechnology-based orphan drugs achievements and challenges. *Drug discovery world fall* 2003: 59-65.
- Toso C, Williams DM, Noone OG. Inhaled antibiotics in cystic fibrosis: a review. *Ann Pharmacother* 1996;30:840-50.
- Towards a canadian orphan drug policy. *Guiding Documents by Canadian Organization for Rare Disorders.* 2005. <http://www.tga.gov.au/docs/pdf/euguide/ich/271199en.pdf>
- Uchida K. Orphan drugs in Japan. *Drug Information journal* 1996 (30): 171-175.
www.Orphan-europe.com/orphan_druglegislations.html (acceso 1 febrero 2007)
- V de Rose. Mechanisms and markers of airway inflammation in cystic fibrosis. *Eur Respir J* 2002;19:333-340.
- Valerius NH, Koch C, Hoiby N. Prevention of chronic *Pseudomonas aeruginosa* colonisation in cystic fibrosis by early treatment. *Lancet* 1991; 338(8769):725-6.

Wark PAB, McDonald V, Jones AP. Nebulised hypertonic saline for cystic fibrosis. In: The Cochrane Database of Systematic reviews, 2007 Número 1. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>. (Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).

Wideman E, Millner I, Sexauer W, et al. Health status and sociodemographics characteristics of adults receiving a cystic fibrosis diagnosis after age 18 years. *Chest* 2000; 118:427-433.

Widhagen MF, Verheij JB, Verzijl JG et al. Cost of care of patients with cystic fibrosis in the Netherlands in 1990-1. *Thorax* 1996; 51:298-301.

Wolter J, Seeney S, Bell S, Bowler S, Masel P, McCormack J. Effect of long term treatment with azithromycin on disease parameters in cystic fibrosis: a randomised trial. *Thorax* 2002;57:212-216.

Wright SW, Morton NE. Genetic studies on cystic fibrosis in Hawaii. *J Hum Genet* 1968; 20: 157-69.

www.juntadeandalucia.es (última consulta en agosto 2008)

Yamashiro Y, Shimizu T, Oguchi S, Shioya T, Nagata S, Ohtsuka Y. The estimates incidence of cystic fibrosis in Japan. *J Pediatr Gastroenterol Nutr* 1997; 24 (5): 554-547.

Yankaskas JR, Marshall BC, Sufian B, Simon R, Rodman D. Cystic Fibrosis Adult care. Consensus conference report. *Chest* 2004; 125: 1s-39s.

Zuercher AW, Imboden MA, Zampen S et al. Cellular immunity in healthy volunteers treated with an octavalent conjugate *Pseudomonas aeruginosa* vaccine. *Clin Exp Immunol* 2006 Jan; 143 (1): 132-8.

