

INVESTIGACIÓN Y ENSAYOS CLÍNICOS

23. Estudio descriptivo de las hojas de información al paciente en subestudios genómicos de ensayos clínicos (2004-2007)

M. Saenz de Tejada¹ y M. Ruiz-Canela²

¹Hospital Clínico San Carlos. Madrid. ²Universidad de Navarra.

Objetivos: Conocer el tipo de consentimiento informado (general o específico), y comprobar la información incluida en las hojas de información al paciente procedentes de ensayos clínicos con subestudios genómicos.

Material y métodos: El criterio de inclusión fueron las hojas de información al paciente (HIP) de estudios genómicos aprobados por el comité de ética de un hospital de tercer nivel entre 2004 y 2007. Se elaboró específicamente una hoja de recogida de datos (HRD) con un total de 51 ítems. Estos ítems permitieron valorar si la HIP contenía la información que los donantes de muestras deben recibir en los estudios genómicos. Para ello se siguieron las recomendaciones internacionales y nacionales recogidas en artículos científicos, directrices y la legislación española. De este modo, la HRD se estructuró en 4 apartados: información general, datos generales del estudio, información relativa a las muestras e información genética. De cada ítem se recogió si aparecía o no la información o bien si era dudosa. Se realizó un análisis descriptivo de los resultados empleando la descripción de frecuencias y porcentaje de HIP que contenían la información analizada con la HRD. Para el análisis de los datos se empleó SPSS 13.0.

Resultados: Se han evaluado un total de 68 HIP. En un 66% la información era proporcionada al sujeto en una hoja independiente. Entre las características generales de los estudios destaca: la industria farmacéutica promovió el 85,3%, y las patologías oncológicas fueron las más estudiadas, seguidas de las cardiológicas, neurológicas, diabetes y VIH. La frecuencia con la que aparecían aspectos generales relacionados con la investigación fue: el carácter voluntario de la participación se incluyó en un 98,5% de las HIP, retirada del estudio (83,8%), información sobre el promotor (89,7%), uso comercial de los resultados (79,4%), objetivos del estudio (76,5%), riesgos de la participación (83,8%), seguro de daños (48,5%), protección de la confidencialidad (54,4%), y ausencia de beneficio derivados del resultado (61,8%). Con respecto a la información sobre las muestras: la información sobre el número de muestras fue del 83,8%, período de almacenamiento (85,3%), lugar de almacenamiento (10,3%), destino muestra al finalizar (57,4%), propiedad de la muestra (33,8%), cesión muestra a terceros (35,3%), identificación muestras (76,5%) (80% codificadas), tratamiento de la muestra si es retirada del estudio (79,4%), personal con acceso a muestras (7,4%) e investigación futura con las muestras (55,9%). Finalmente, se contabilizaron los ítems relativos a la información genética: tipo de información genética investigada (61,8%), personal con acceso a los datos genéticos (66,2%), cesión datos genéticos a terceros (41,2%), tratamiento de la información obtenida si retirada del consentimiento (76,5%),

periodo almacenamiento datos genéticos (0%), derecho a saber el resultado (14,7%) y referencia a si se comunicará resultado (67,6%).

Conclusiones: De forma mayoritaria, la información sobre el subestudio genómico es proporcionada en una HIP independiente a la del ensayo clínico. Los aspectos generales de la investigación genómica se incluyen habitualmente en las HIP. Sin embargo, se han encontrado importantes deficiencias en la información sobre las muestras y especialmente sobre la información genética.

Conflicto de intereses: Ninguno.

55. Bevacizumab frente a ranibizumab en degeneración macular asociada a la edad

L. García-López, L. Marín Ventura, J. Crespo González, L. Hernández López, M.T. Criado Illana y M.C. López Arranz
Hospital General de Segovia. Segovia.

Objetivo: Comparar la efectividad del bevacizumab 1,25 mg/ 4sem vs. ranibizumab 0,5 mg/ 4sem. intravitreo en pacientes con degeneración macular asociada a la edad (DMAE).

Material y método: Estudio observacional, longitudinal, retrospectivo y comparativo en el que se incluye a todos los pacientes del hospital diagnosticados de membrana neovascular subretiniana secundaria a DMAE de tipo exudativo tratados con bevacizumab y ranibizumab durante un periodo de 12 meses (Mayo/2007-Abril/2008). Se revisan las historias clínicas y se recogen las siguientes variables: historia clínica, sexo, edad, agudeza visual (AV) antes del tratamiento y después de la tercera dosis. La variable principal es la proporción de pacientes que pierden menos de tres líneas (15 letras) de AV (medida por la fracción de Snellen adaptada a escala decimal entre 0,01 y 1) después de la tercera dosis respecto al valor basal. Las variables secundarias son: proporción de pacientes que ganan alguna línea de AV, proporción de pacientes que ganan tres o más líneas de AV y cambio de la AV después de la tercera dosis respecto al valor basal. Para el análisis estadístico se emplea el programa informático SPSS® ver15.0 y las pruebas estadísticas utilizadas fueron: Test Chi-cuadrado con prueba exacta de Fisher y T-Student corroborada por Mann-Whitney.

Resultados: Se incluyen 32 pacientes (84% mujeres; media de edad 81 años): 17 son tratados con bevacizumab (tramitado como "uso compasivo", 2 se excluyen del estudio por recibir una sola dosis) y 17 con ranibizumab. En ambos grupos, todos los pacientes pierden menos de tres líneas de AV. Con bevacizumab, 10/15 pacientes (66,7%; IC 95%:40-94*) ganan alguna línea de AV frente a 4/17 pacientes (23,5%; IC 95%:10-46*) tratados con ranibizumab (RRA = 43,2%; IC 95%:9,4-76,8). Con bevacizumab, 5/15 (33%; IC 95%:6-60*) pacientes ganan tres o más líneas. Ningún paciente con ranibizumab alcanza este objetivo ($p < 0,05$). El cambio medio de AV con bevacizumab es de 0,1200 frente a -0,0035 con ranibizumab. La diferencia de estas medias es de 0,1165 (IC 95%:0,02-0,23) corroborado por Mann-Whitney con $p = 0,027$. *intervalos no confiables por el tamaño de muestra. El incremento del gasto respecto al uso de bevacizumab es de 59.207,85 ? (PVL+IVA).

Conclusiones: El uso de bevacizumab en DMAE es una alternativa igual de efectiva que ranibizumab siendo su coste significativamente menor. Sería interesante realizar estudios multicéntricos con mayor número de pacientes para corroborar esta conclusión.

Conflicto de intereses: Ninguno.

62. Estudio de utilización de levofloxacin

I. Rangel Bravo, F. García de la Llaná, J.M. Redondo López, V. López Cupido, J.F. Rangel Mayoral y F.J. Liso Rubio
Hospital Materno Infantil Perpetuo Socorro. Badajoz.

Objetivos: Analizar el uso de levofloxacin en un hospital de tercer nivel.

Método: Estudio observacional, descriptivo y prospectivo de todos los pacientes ingresados en una planta de Medicina Interna (26 camas) que inician tratamiento con levofloxacin durante un período de 3 meses (Noviembre '07-Enero '08). Se diseñó un impreso para la recogida de datos de las historias clínicas: edad, sexo, comorbilidad asociada, alergia a betalactámicos, causa que motivó la administración de levofloxacin, servicio prescriptor, vía/s de administración, dosis, pauta, duración, tratamiento antibiótico concomitante y/o previo y en su caso motivo del cambio, solicitud de cultivos microbiológicos, microorganismos aislados y resultados de los antibiogramas, curso clínico de la enfermedad, cambio de levofloxacin por otro antibiótico y motivo del cambio.

Resultados: Pacientes tratados con levofloxacin: 50,30 hombres (60%). Edad media: 75 años (43-94). Comorbilidad asociada: 82%, principalmente cardiovascular (62%) y respiratoria (46%). Antecedentes de alergia a betalactámicos: 6%. Indicaciones clínicas en las que se utilizó levofloxacin: infección respiratoria de vías bajas (32%), neumonía adquirida en la comunidad (32%), reagudización de EPOC (24%), bronquitis aguda (4%), disnea de origen pulmonar (2%), disnea de origen cardíaco (2%), disnea de origen mixto (2%) e ITU (2%). Inicio del tratamiento: empírico en el 100% de los casos y en el Servicio de Urgencias en el 86%. Tratamiento previo con otros antibióticos: 6 pacientes (12%): amoxicilina-clavulánico (2), amoxicilina-clavulánico más claritromicina (2) y moxifloxacino (2). Vía/pauta de administración iniciales: intravenosa en 94% (1-3 días en 64% y 4-9 días en 30%), 500 mg/24 en 72% y 500mg/12h en 28%. Pauta de mantenimiento: 500 mg/24h en 96%. Mediana de la duración del tratamiento: 5 días (rango 1-14). Tratamiento antibiótico concomitante: 3 pacientes (clindamicina, ceftriaxona e imipenem). En 19 casos (38%) se analizaron diversas muestras (sangre, orina, esputo y/o líquido pleural) para llegar a un diagnóstico etiológico. Microorganismos identificados (en 8 pacientes (16%)): Streptococcus pneumoniae (4), Legionella pneumophila (2), Staphylococcus aureus (1), Klebsiella pneumoniae (1), Candida albicans (1) y Candida guilliermondii (1). Evolución clínica: curación en 19 pacientes, éxitos en 1 y suspensión/sustitución del tratamiento con levofloxacin en 30 (no indicado: 13; no primera línea: 7; fracaso clínico: 4; RAM: 3 y resistencia a levofloxacin, reducción del espectro y microorganismo no cubierto: 1).

Conclusiones: Existe una elevada prescripción de levofloxacin (50 pacientes en 3 meses), fundamentalmente por parte del Servicio de Urgencias (86%). Esta elevada utilización no se justifica ni por alérgicos a betalactámicos (6%), ni por resistencia a los mismos. Levofloxacin se usa fundamentalmente para tratamiento de infecciones del tracto respiratorio. Se utiliza de manera empírica (100%), casi siempre en primera línea (88%) y en monoterapia (94%). En un elevado número de pacientes (40%) el tratamiento no se consideró indicado o de primera línea por Medicina Interna. Existe una elevada utilización de la vía intravenosa (4-9 días en el 50% de los pacientes en los que el tratamiento con levofloxacin se consideró indicado). Sería necesario controlar el empleo de este fármaco para promover el uso adecuado del mismo y evitar la posible aparición de resistencias.

Conflicto de intereses: Ninguno.

132. Características de los ensayos clínicos realizados en un hospital comarcal durante los años 1995-2007. Participación del servicio de farmacia

J. Villar López, M. Micó Mérida, F.J. Abad Gimeno, J. Borrás Blasco, D. Rosique Robles y E. Casterá Melchor
Hospital de Sagunto. Sagunto. Valencia.

Objetivo: Describir los ensayos clínicos (EC) realizados en nuestro centro desde la acreditación del Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), y la participación del servicio de farmacia (SF) en el desarrollo de los mismos.

Material y métodos: Para la obtención de los datos se utilizó la base de datos para la gestión de EC del CEIC, así como los archivos documentales del CEIC y del SF existentes para cada EC. Se han recogido y analizado, de cada EC, las siguientes características: tipo de promotor, fase, ámbito de desarrollo y servicio investigador. También se han recogido los datos relativos a: tipo de suministro, necesidad de acondicionamiento para su administración, condiciones de conservación y dispensación de las muestras de EC.

Resultados: El número de EC realizados en nuestro centro durante el periodo estudiado fue de 170, de los cuales 30 continuaban activos en el momento de finalizar el estudio. La distribución por tipo de promotor fue: industria farmacéutica (71,2%), sociedad científica o grupo cooperativo (25,3%) e investigador (3,5%). Respecto a la fase del ensayo: fase II (20,6%), fase III (57,1%) y fase IV (22,3%). Todos los ensayos fueron multicéntricos (53% nacionales y 47% internacionales). El mayor número de ensayos se realizó en el servicio de oncología (29,4%), seguido de la unidad de hipertensión (21,2%) y neumología (14,1%). Las muestras fueron aportadas en su totalidad por el promotor en un 87,7 % de los EC. El porcentaje restante corresponde a EC gestionados por promotores no comerciales. En un 31,2 % de los ensayos fue necesario el acondicionamiento de las muestras en el servicio de farmacia. El 16,9 % de ensayos contiene muestras que requieren conservación controlada bajo refrigeración. La dispensación se realizó en un 83,2 % de forma individualizada por paciente.

Conclusiones: El mayor número de EC realizados en fase II y III frente a los de fase IV sugiere la buena calidad metodológica de los EC realizados.

La industria farmacéutica tiene un papel preponderante como promotor de EC en nuestro centro, aunque la investigación no comercial es alta. La contribución del SF en los EC no se limita a la "recepción, almacenamiento y dispensación" de las muestras del ensayo. La necesidad de acondicionar para su administración las muestras de EC en el SF, la conservación controlada con registros de temperatura (ambiente y refrigeración) y el elevado porcentaje de ensayos con dispensación individualizada pone de manifiesto la calidad que aporta el SF en la realización de un EC.

161. Adecuación a un protocolo de uso del nuevo medicamento TachoSil®

A. Fernández Pérez, D. Romaní Fernández, I. López Rodríguez, P. Sempere Serrano, F. Fernández Ribeiro y A. Castañeda Chamorro
Complejo Hospitalario Xeral-Calde, Lugo.

Objetivo: Evaluar el grado de adecuación a un protocolo de uso de TachoSil® (esponja de fibrinógeno humano y trombina humana) como tratamiento de apoyo en cirugía para mejorar la hemostasia cuando las técnicas estándar demuestran ser insuficientes.

Material y métodos: estudio retrospectivo desde junio de 2007, momento en el que se incluye en la guía farmacoterapéutica y se aprueba el protocolo de uso de TachoSil®, a abril de 2008, de todas las solicitudes de TachoSil® recibidas por el Servicio de Farmacia. La Comisión de Farmacia y Terapéutica y el Servicio de Cirugía General establecieron un modelo de solicitud individual por paciente en el que se debe especificar diagnóstico, indicación y número de esponjas utilizadas. La indicación clínica para la cual TachoSil® ha demostrado eficacia es sangrado en cirugía hepática; a pesar de ello las indicaciones consensuadas en base a los resultados de varios ensayos clínicos y otros estudios fueron: cirugía hepática conservadora, cirugía renal conservadora, cirugía pulmonar conservadora con fugas de aire grados 1 y 2, cirugía esplénica conservadora, linfadenectomías axilares y linfadenectomías inguinales. En el impreso de solicitud se contempla la posibilidad de otras indicaciones (especificando cual). Se revisa cada solicitud registrando la indicación anotada por el facultativo prescriptor y el número de esponjas utilizadas. Estos datos quedan registrados en el sistema de dispensación automatizada de medicamentos "PYXIS".

Resultados: Durante el período junio de 2007-abril de 2008 el Servicio de Farmacia ha recibido 84 solicitudes de TachoSil® y ha dispensado 99 esponjas. Las solicitudes recibidas para cada una de las indicaciones fueron: cirugía hepática conservadora 6, cirugía pulmonar conservadora 1, cirugía esplénica conservadora 7, linfadenectomías axilares 44, linfadenectomías inguinales 2 y otra indicación 24. En el apartado de otra indicación los casos más frecuentes fueron sangrado postcolecistectomía y sangrado tras resección de colon. El número medio de esponjas utilizadas para cada paciente fue de 1,2. El 100% de las solicitudes recibidas estaban correctamente cumplimentadas.

Conclusiones: A pesar de que TachoSil® únicamente ha demostrado eficacia en cirugía hepática, sólo un 7,1% de las solicitudes fueron para dicha indicación. Destaca el elevado número de casos de linfadenectomía axilar con un 52,4% de las peticiones y el apartado otros con un 28,5%. El número de esponjas empleadas por paciente fue adecuado, ya que en la bibliografía revisada se utilizaron entre 1 y 3 por paciente, llegando incluso en algún caso a 7 unidades. La creación de un protocolo de uso de medicamentos especiales o de especial control por su indicación concreta y elevado precio, logra establecer una buena comunicación con otros servicios, así como controlar la dispensación y consumo de dicho medicamento ya que, en el caso de TachoSil®, supone un precio medio por paciente de 325 euros. Los facultativos del Servicio de Cirugía General opinan que la introducción de este nuevo medicamento en el arsenal terapéutico de nuestro hospital supone una gran mejora en el manejo del sangrado quirúrgico.

Conflicto de intereses: Ninguno.

281. Errores de prescripción de muestras para investigación clínica. ¿Un riesgo potencial para el paciente?

L. Rumi Carrera, M. Martínez Sagues, M. Muñoz García e I. Mangues Bafalluy
Hospital Universitari Arnau de Vilanova de Lleida, Lleida.

Objetivo: Las muestras para investigación clínica son sustancias o medicamentos utilizados en los ensayos clínicos que se dispensan desde los servicios de farmacia. La mayoría se presentan en envases blancos de plástico o cartón, con formas, tamaño y etiquetado similares. El error de dispensación se considera una desviación mayor en el ensayo clínico y podría causar da-

ño en el paciente. Dado que para una dispensación segura, es necesaria la correcta cumplimentación de la prescripción médica, hemos querido determinar la incidencia de errores de prescripción de muestras para investigación clínica en nuestro centro.

Material y método: Estudio retrospectivo, realizado en un hospital universitario médico-quirúrgico, de las dispensaciones realizadas a pacientes ambulatorios, durante 15 meses. Para ello se analizaron las prescripciones de medicación de ensayo clínico. Se excluyeron las dispensaciones realizadas directamente al investigador y las prescripciones informatizadas, obtenidas por el programa de prescripción para preparaciones endovenosas, de los medicamentos antineoplásicos de ensayo que se acondicionaban en farmacia y se administraban en Hospital de Día.

Resultados: Durante el periodo estudiado había 78 ensayos clínicos activos, 15 de los cuales finalizaron y no pudieron ser evaluados. De los 63 ensayos restantes, 46 tenían pacientes incluidos. De estos, se excluyeron 15 ensayos por prescribirse a través del programa Oncofarm y 14 cuyas muestras eran dispensadas directamente al investigador. En 17 ensayos la dispensación se realizaba a los pacientes ambulatorios y 4 eran doble ciego. En total se contabilizaron 564 dispensaciones y 159 pacientes en tratamiento, con una media de 106 dispensaciones al mes. En cada una de las 564 prescripciones contabilizamos 8 oportunidades de error, lo que supone un total de 4512. Se han encontrado un total de 591 (13,09%) errores en las prescripciones. El 96,63% (n = 572) han sido errores de categoría A (circunstancias que pueden dar lugar a error por falta de datos como la omisión del código del ensayo (4,06%), la identificación del paciente (12,85%), el nombre del medicamento (18,10%) o la posología (34,52%). El 4,96% de las prescripciones se realizaron en impresos distintos a la hoja de ensayo clínico establecida. El 3,37% (n = 19) han sido de categoría B (por datos incorrectos que no han llegado al paciente). Entre ellos, los más importantes son los de identificación errónea del paciente, seguidos de aquellos con el nombre del medicamento o posología incorrectos. Del total de prescripciones, 80 correspondían a estudios doble ciego. De éstas, en 23 (28,75%) faltaba el número del frasco de medicación a dispensar y en 8 (10%) el número escrito era incorrecto.

Conclusiones: Se ha producido un porcentaje significativo de errores de prescripción, la mayoría por omisión de datos. Las prescripciones erróneas constituyen un riesgo para el paciente y también para el correcto desarrollo de los ensayos clínicos, ya que una dispensación incorrecta podría ser motivo de salida del paciente de un estudio. El farmacéutico del área de ensayos clínicos deberá llevar a cabo medidas correctoras para reducir la incidencia de los errores de prescripción.

Conflicto de intereses: Ninguno.

325. Valoración de la concordancia de las aportaciones solicitadas por los comités éticos de investigación clínica

C. Salort Llorca, S. Redondo Capafons, S. Quintana Riera y R. Pla Poblador
Hospital Mútua de Terrassa, Terrassa, Barcelona.

Objetivos: Cuantificar y clasificar las aportaciones solicitadas por el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC) de un hospital general universitario y comparar la concordancia de éstas con las solicitadas por los distintos CEIC participantes en un mismo ensayo clínico (EC) a nivel nacional.

Material y métodos: Estudio prospectivo de seis meses de duración (octubre 2007 – marzo 2008), en el que se ha clasificado el tipo de aportaciones solicitadas por el CEIC del hospital, con las solicitadas por el resto de CEIC participantes y se ha evaluado su concordancia. Las aportaciones se clasificaron en aclaración mayor (impide la aprobación del ensayo), aclaración menor (no condiciona la aprobación) o dictamen favorable directo. Los informes desfavorables se contabilizaron como aclaraciones mayores y no se consideraron los informes delegados en el CEIC de referencia. Se consideró que las aportaciones eran concordantes cuando el tipo de aportación solicitada por el CEIC coincidía con la aportación de la mayoría de los CEIC participantes. Se registró si el CEIC actuaba como CEIC implicado o de referencia. Se realizó estadística descriptiva, expresando las variables cualitativas en porcentajes y las cuantitativas en medias con desviación estándar o con medianas y rangos. Se utilizó el test estadístico Kappa de Cohen para realizar la comparación.

Resultados: La actividad media del CEIC durante el periodo del estudio fue de $126,8 \pm 3,6$ EC activos cada mes, 93% de ámbito hospitalario y 7% de atención primaria. Según la fase de investigación los EC estaban distribuidos: 12% fase II, 53% fase III y 35% fase IV. Durante el periodo de estudio, el CEIC evaluó una media de $3,3 \pm 2,0$ EC mensuales (rango 1-6). Se evaluaron un total de 19 protocolos actuando en 12 ocasiones como CEIC im-

plicado (63,2%), en tres como CEIC de referencia (15,8%) y en cuatro como CEIC único (21,0%). Se registraron las aportaciones de los 15 protocolos multicéntricos. Entre todos los CEIC que participaron en la evaluación, se solicitaron 156 aclaraciones mayores (54,5%), 90 menores (31,5%), se emitieron 20 dictámenes favorables (7,0%), cinco dictámenes desfavorables (1,7%) y en 15 ocasiones se delegó en el CEIC de referencia (5,3%). En los EC evaluados estaban implicados una mediana de seis centros (rango 1-24) y se solicitaron 286 aportaciones. El 66,6% de las aclaraciones solicitadas resultaron discordantes ($Kappa = 0,05$; $p = 0,75$) con las solicitadas por nuestro centro, mostrando una amplia dispersión.

Conclusiones: Las aclaraciones solicitadas por los diferentes CEIC que evalúan un mismo ensayo clínico presentan una gran variabilidad y una escasa concordancia.

La evaluación realizada por múltiples CEIC mejora la calidad científica de los protocolos y la seguridad de los pacientes participantes. Es interesante constatar los diferentes puntos de vista en la evaluación de un mismo protocolo.

Conflicto de intereses: Ninguno.

328. Repercusión de la notificación de reacciones adversas de fármacos en investigación: visión de un comité ético de investigación clínica

C. Salort Llorca, S. Redondo Capafons, S. Quintana Riera y R. Pla Poblador
Hospital Mútua de Terrassa. Terrassa. Barcelona.

Objetivos: Cuantificar y clasificar las notificaciones de reacciones adversas (RA) de fármacos en fase de investigación. Valorar la repercusión que tienen estas notificaciones sobre el paciente y sobre el ensayo clínico (EC).

Material y métodos: Estudio prospectivo de seis meses de duración (octubre 2007 – marzo 2008), en el que se evaluaron las notificaciones de RA enviadas por los promotores de EC al comité ético de investigación clínica (CEIC) de un hospital general universitario de 500 camas. Las notificaciones de RA que incluían causalidad se diferenciaron de los informes periódicos de seguridad, en los que no se afiliaba la causalidad. Se registraron el EC, la RA, el fármaco, la unidad médica implicada, la edad y el sexo del paciente, el país donde se produjo la RA, la repercusión que ésta tuvo para el paciente, la relación del fármaco con la RA y las consecuencias que tuvo para el desarrollo del EC.

Resultados: La actividad media del CEIC durante el período del estudio fue de $126,8 \pm 3,6$ EC activos cada mes, 93% de ámbito hospitalario y 7% de atención primaria. Según la fase de investigación los EC estaban distribuidos: 12% fase II, 53% fase III y 35% fase IV. Se registraron 14 informes de seguridad que notificaban 945 RA y 135 RA con causalidad afiliada (de las que el 19,3% se enviaron en repetidas ocasiones). Se recibieron notificaciones de RA de un 17% de los EC activos ($n = 21$). La mediana de RA recibidas por EC fue de cuatro (rango 1-34) y tres EC concentraron el 54% de las notificaciones recibidas. Los pacientes que experimentaron RA tenían una edad media de $59,8 \pm 14,7$ años y el 53,0% de las RA se produjeron en hombres. De las RA recibidas, el 10,3% se produjeron en España (ninguna en nuestro centro), el 12,6% en Europa y el 77,1% a nivel internacional. En cuanto a la repercusión para el paciente, el 85,2% de RA hicieron necesaria su hospitalización o la alargaron, el 9,3% no implicaron hospitalización, el 3,9% resultaron mortales y el 1,6% incapacitaron al paciente. En cuanto a la imputabilidad de las RA notificadas, el 19,3% no estaban relacionadas con el fármaco en investigación, en el 57,0% la relación era posible, en el 10,4% probable y en el 13,3% se consideró definitiva. El 98,5% de las RA notificadas no alteraron el desarrollo del EC y el 1,5% ($n = 2$) hicieron necesaria una modificación en el manual del producto.

Conclusiones: Durante el período de estudio la notificación de RA no ha supuesto la modificación de ningún EC en el hospital. El volumen de RA notificadas supone una importante inversión de tiempo para la Secretaría del CEIC. Previamente a la notificación, sería interesante seleccionar aquellas RA que por su relevancia o gravedad modificasen el desarrollo del EC y en consecuencia resultasen determinantes para el seguimiento de los EC por parte del CEIC.

Conflicto de intereses: Ninguno.

339. Análisis descriptivo de los estudios clínicos relacionados con el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana

M. Rovira Illamola, B. Gómez Pérez, M.T. Martín Conde, S. Fontanals Martínez, C. Codina Jané y J. Ribas Sala
Hospital Clínic i Provincial de Barcelona. Barcelona.

Objetivos: Realizar un análisis descriptivo de los estudios clínicos del Servicio de Infecciones, relacionados con la patología del VIH, aprobados por

el Comité Ético de Investigación Clínica (CEIC), en el período 2005-2007. Calcular el porcentaje que representan los estudios relacionados con el tratamiento del VIH respecto al total.

Material y métodos: La información se obtuvo a partir de la base de datos de ensayos clínicos (EC) del área de EC. Se registró: el ámbito, diseño, grado de enmascaramiento y fase del estudio, el promotor, los fármacos en investigación, la población, el objetivo y la variable principal.

Resultados: Durante el período seleccionado se presentaron para evaluación 68 estudios relacionados con el VIH. De éstos, 58 recibieron dictamen favorable, 4 desfavorable, y 6 fueron cancelados por el promotor antes de recibir dictamen. La gran mayoría de los estudios aprobados eran multicéntricos (54), con predominio de ámbito internacional (39). Respecto al diseño del estudio, todos eran de tipo prospectivo, excepto uno. El 94,8% de los estudios eran experimentales (de los cuales el 80% presentaba asignación aleatoria), y únicamente tres eran estudios observacionales. De estos 44 estudios aleatorios, 32 eran abiertos y el resto doble ciego. Atendiendo a la fase, el 4,5% eran ensayos fase I, el 9,1% fase II, el 36,4% fase III, y el 50% fase IV. Casi dos tercios de los estudios fueron promovidos por la industria farmacéutica. Los fármacos estudiados con más frecuencia fueron: ritonavir (4 estudios), TMC125 (4), darunavir (5), tipranavir (5), nevirapina (6), así como combinaciones de tres fármacos como tratamiento antirretroviral estándar de primera línea (6). La población de estudio principalmente la constituían pacientes infectados por el VIH (94,8%). 17 estudios incluían pacientes naïves y 38 pretratados. De éstos últimos, 14 incluían pacientes con resistencias múltiples al tratamiento o con opciones limitadas o nulas de tratamiento. Sólo 3 estudios tenían a voluntarios sanos como población diana. Cabe destacar que 6 estudios incluían pacientes con coinfección por VHC. Atendiendo al objetivo primario (y variable principal) un 51,7% de los estudios evaluaban eficacia (respuesta virológica: 41,4%, respuesta inmunológica: 6,9%, disminución de efectos secundarios: 3,4%); un 32,8% seguridad y tolerabilidad (efectos adversos: 25,9%, variable no definida: 6,9%); un 5,2% farmacocinética; un 1,7% farmacogenética; un 1,7% adherencia; y 6,9% proporcionaban acceso al fármaco en investigación (efectos adversos: 1,7%, variable no definida: 5,2%). Los estudios relacionados con el VIH constituyeron el 8,8% del total de estudios presentados para evaluación por el CEIC.

Conclusiones: Los estudios relacionados con el VIH constituyen una parte importante de la investigación realizada en el centro. Mayoritariamente son ensayos multicéntricos realizados a nivel internacional. Aunque predomina la industria farmacéutica como promotor, no es nada despreciable el número de ensayos promovidos por sociedades científicas u organismos sin ánimo de lucro.

Conflicto de intereses: Ninguno.

389. Sirolimus en trasplante hepático

S. Cobo Sacristán, A. Ferrer Artola, M. Perayre Badia, D. Comas Sugrañes, M.D. de la Peña Oliete y R. Jódar Masanés
Hospital Universitari de Bellvitge. L'Hospitalet del Llobregat. Barcelona.

Objetivo: Evaluar la eficacia y seguridad de sirolimus en régimen de uso compasivo, en la profilaxis del rechazo en pacientes con trasplante hepático (THO) refractarios o intolerantes a otros inmunosupresores.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de pacientes sometidos a THO tratados con sirolimus entre junio de 2001 y marzo de 2008. De la historia clínica y los resultados de laboratorio se obtuvieron: datos demográficos, motivo y fecha del THO, tratamiento inmunosupresor previo, reacciones adversas derivadas del mismo y fecha de solicitud del uso compasivo. Las variables de eficacia fueron: tasa de supervivencia y mejora de la funcionalidad hepática, medida como la disminución de alanina-amino transferasa (ALT) y bilirrubina respecto al basal. La seguridad se evaluó con la mejora de la función renal y la incidencia de toxicidad asociada a sirolimus (recuento plaquetario y hemoglobina). Todas las variables se evaluaron a los 6 y 12 meses.

Resultados: Se incluyó a 41 pacientes, 11 mujeres y 30 hombres (edad media 57 años). El motivo del THO fue: cirrosis hepática (CH) de origen vírico con hepatocarcinoma (56,4%), CH enólica (23,1%), CH enólica asociada a infección vírica (7,7%), cirrosis biliar primaria (7,7%) y polineuropatía amiloidótica familiar (5,1%). El 97,4% de los pacientes llevaba un régimen inmunosupresor previo con anticalcineurínicos (ciclosporina o tacrolimus). Los efectos adversos más frecuentes asociados a éste, destacados por el clínico en la solicitud, fueron: insuficiencia renal, toxicidad neurológica y alteraciones oftálmicas (73,2%, 7,3% y 4,9%, respectivamente). La supervi-

vencia fue del 75,6% tanto a los 6 como a los 12 meses. Del total de solicitudes sólo se pudieron evaluar 17 pacientes ya que: 3 no llegaron a iniciar tratamiento con sirolimus, 4 lo abandonaron antes de los 6 meses, 5 no fueron valorables por falta de datos analíticos y 2 iniciaron el tratamiento en 2008. Los niveles de ALT se redujeron en el 41,2% de los pacientes en ambos cortes (disminución media $-1,06$ y $-1,00$ $\mu\text{kat/L}$, respectivamente), normalizándose sólo en un paciente. La bilirrubina se redujo en el 31,3% de los pacientes a los 6 meses y en el 25,0% a los 12 (disminución media respecto al basal $-68,8$ y $-43,8$ $\mu\text{mol/L}$), normalizándose en 3 pacientes. En los pacientes evaluados que presentaban IR en el momento de iniciar tratamiento con sirolimus, se observó un descenso de creatinina en el 61,5% a los 6 meses y en el 30,8% a los 12 (disminución media $-39,3$ y $-65,0$ $\mu\text{mol/L}$) aunque en ningún caso llegó a normalizarse. En los 2 cortes estudiados se evidenció trombocitopenia (plaquetas $< 135 \times 10^9/\text{L}$) en pacientes cuyo recuento inicial era normal, en el 12% y el 21% respectivamente. Tres pacientes con valores de hemoglobina normales al inicio, presentaron anemia a los 6 y a los 12 meses (disminución media $-18,2$ y $-25,2$ g/L).

Conclusiones: La conversión a sirolimus demostró ser eficaz en la mejora de la funcionalidad hepática, y seguro a nivel renal, a pesar de la incidencia de efectos adversos. Por ello, sirolimus podría considerarse una alternativa terapéutica de rescate para aquellos pacientes refractarios o intolerantes a los inmunosupresores autorizados en THO.

Conflicto de intereses: Ninguno.

424. Efectividad, seguridad y supervivencia del tratamiento con infliximab y etanercept en espondilitis anquilosante

M. López Sobilla, E. Ciruelo Monje, R. Coloma Peral, V. Ferrandis Tébar, M.T. Criado Illana y M.C. López-Arranz
Hospital General de Segovia. Segovia.

Objetivo: Valorar la efectividad de infliximab y etanercept en espondilitis anquilosante (EA) a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses de tratamiento mediante BASDAI (Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index), así como analizar la seguridad y determinar la supervivencia del tratamiento, entendiendo ésta como el tiempo que transcurre hasta la suspensión del tratamiento debido a ineficacia o a efectos adversos.

Método: Estudio observacional, retrospectivo de una cohorte de pacientes diagnosticados de EA tratados con infliximab o etanercept durante al menos tres meses entre enero de 2002 y enero de 2007. Las variables recogidas por cada paciente fueron: velocidad de sedimentación globular (VSG) y proteína C reactiva (PCR), así como escalas analógicas visuales del dolor de la enfermedad percibida por el médico y por el paciente (EAV médico, EAV paciente) y cuestionarios de calidad de vida (MHAQTotal, Health Assessment Questionnaire). Para el análisis estadístico se utilizó SPSS 15.0.

Resultados: Se incluyó a 46 pacientes (37% mujeres; edad 42 ± 10 años) de los cuales 23 fueron tratados con infliximab y 23 con etanercept. El tiempo transcurrido desde el diagnóstico de EA hasta el comienzo de la terapia con anti-TNF fue $9,57 \pm 7,20$ años. La duración del tratamiento con anti-TNF fue de $19,78 \pm 11,75$ meses. En el estudio comparativo entre los parámetros clínicos de los pacientes evaluados antes de recibir tratamiento y a los 3, 6, 12, 18, 24 y 36 meses se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas en todos ellos ($p \leq 0,02$). A los 24 meses se obtuvo una reducción media del BASDAI de un 65,60% con etanercept y de un 67,7% con infliximab. A los 36 meses, de un 76,69% con etanercept y de un 81,04% con infliximab. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los dos fármacos en ninguna de las variables analizadas en los distintos tiempos de comparación. En el período de seguimiento de 36 meses se suspendió un total de 12 tratamientos con antagonistas del TNF (26,08% de los tratamientos) en un 15,2% por ineficacia (3 con etanercept y 4 con infliximab) y en un 10,8% por efectos adversos (1 con etanercept y 4 con infliximab). La supervivencia del tratamiento con antagonistas del TNF en la población estudiada a los 36 meses fue de un 66% sin que se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre infliximab y etanercept. Las reacciones adversas ocurridas durante el período de seguimiento y que obligaron a la suspensión del tratamiento fueron: neumonía (3), tuberculosis (1) y aparición de lesiones lúpicas (1).

Conclusiones: En EA infliximab y etanercept han demostrado una efectividad, supervivencia del tratamiento y un perfil de seguridad similares sin encontrarse diferencias significativas entre ambos fármacos.

Conflicto de intereses: Ninguno.

433. Efectividad y seguridad precoz de entecavir en pacientes con hepatitis B crónica

J.M. Martínez Sesmero, M. García Palomo, M.T. Acín Gericó, A.R. Rubio Salvador, J. Mateos Rubio y P. Moya Gómez
Hospital Virgen de la Salud. Toledo.

Introducción y objetivos: La enfermedad por el virus de la hepatitis B (VHB) es un enorme problema de salud pública mundial, que afecta a más de 300 millones de personas en todo el mundo, aunque la prevalencia es muy variable entre las distintas zonas geográficas. España, con una prevalencia de portadores del 1-2%, se considera un país de prevalencia baja-media. Los tratamientos más habituales en esta enfermedad, de los que se tiene amplia experiencia, son el interferón, la lamivudina y el adefovir. Desde junio de 2006 la EMEA autorizó entecavir para el tratamiento de la infección crónica por el VHB en adultos con enfermedad hepática compensada y evidencia de replicación vírica activa, niveles de alanina aminotransferasa (ALT) sérica persistentemente elevados y pruebas histológicas de inflamación activa y/o fibrosis. El objetivo del presente estudio es evaluar, a corto plazo, la efectividad y seguridad de entecavir en la citada población diana.

Métodos: Estudio naturalístico, descriptivo y retrospectivo desde junio de 2007 (inclusión de entecavir en la Guía Farmacoterapéutica) hasta marzo de 2008 de los datos de dispensación registrados en la aplicación informática ATHOS[®]-APD y la historia clínica electrónica de nuestra población VHB. La efectividad se basó en la respuesta bioquímica (ALT) y virológica (ADN virus), y los datos de seguridad en la notificación de reacciones adversas (RAM) y la función renal (aclaramiento de creatinina). Se utilizó el programa SPSS[®] 12.0 para el análisis estadístico (análisis descriptivo de las variables incluidas en el estudio).

Resultados: A lo largo del período de estudio comenzaron tratamiento 21 pacientes (66,6% hombres, 34,4% mujeres, edad media = 49,2 años DS = 11, 9 años), de los cuales 15 (71,5%) eran HBeAg negativo y 6 (28,5%) HBeAg positivo. En cuanto a tratamientos previos, 14 (66,6%) no habían sido tratados previamente, 2 (9,5%) eran refractarios a lamivudina, 4 (19,0%) habían sido tratados previamente con adefovir y 1 (4,7%) con peginterferón alfa-2a. La media de seguimiento del tratamiento con entecavir fue de 5,2 meses (DS = 2,1 meses). Todos los pacientes han presentado una disminución de su carga viral respecto al inicio de tratamiento (negativizándose en 4 de ellos -19,0%-), y han reducido sus niveles de ALT (hasta la normalidad en 18 de ellos -85,7%-). No se notificaron RAM graves ni se produjeron modificaciones significativas en la función renal.

Conclusiones: La respuesta temprana a entecavir ha sido exitosa en nuestros pacientes, incluso en los tratados previamente, manifestando un perfil de seguridad y tolerancia aceptable. Puesto que se desconoce la duración óptima del tratamiento con entecavir, y que la respuesta completa al tratamiento significa la normalización de las enzimas hepáticas, la ausencia del DNA del VHB, y la seroconversión, acompañada de una mejoría clínica mantenida, el siguiente paso será evaluar estos mismos parámetros, así como la aparición de resistencias, a más largo plazo.

Conflicto de intereses: Ninguno.

470. Análisis conjunto y evolución de las actividades de las áreas de ensayos clínicos de 5 hospitales españoles de tercer nivel

S. Fontanals Martínez, B. Gómez Pérez, P. Suñé Martín, A. Mur Mur, M. Tordera Baviera y A. Idoipe Tomás
Hospital Clínic de Barcelona. Barcelona.

Objetivo: Analizar la evolución, en el período 2004-2007, de la actividad asistencial que conlleva la evaluación y gestión de ensayos clínicos (EC) por parte de los Comités Éticos de Investigación Clínica (CEIC) y los Servicios de Farmacia (SF) respectivamente, en cinco hospitales españoles de tercer nivel.

Material y métodos: Se analizó retrospectivamente la actividad de las áreas de EC de los SF, así como de los CEIC, a partir de bases de datos de gestión de EC, memorias anuales, indicadores de calidad, etc., de los centros participantes. Las actividades relacionadas con el CEIC consisten en la evaluación de protocolos y de sus posteriores modificaciones, así como el seguimiento preceptivo (actuando como comité implicado o de referencia), y la asistencia a las reuniones del CEIC para toma de decisiones y redacción de las actas de las mismas. Por su parte, la gestión de EC incluye actividades como la atención a los monitores (visitas de inicio, monitorización y cierre), recepción y almacenamiento de muestras en investigación, acondicionamiento de medicamentos (incluidas formas estériles), dispensación, control de adherencia, auditorías, etc.

Resultados: El número total de protocolos evaluados ha aumentado, en general, en este periodo, pasando de 776 protocolos en 2004 a 792 en 2007. Por años, en el 2004, con la entrada en vigor del nuevo Real Decreto de EC en el segundo semestre, la evaluación por los Comités se dividió a partes iguales entre los procedimientos de los dos decretos, habiendo 393 protocolos evaluados con el antiguo, y 383 con el nuevo (dictamen único). Los años 2005 y 2006 acusaron el cambio de normativa y la incertidumbre que la acompañó, evaluándose un total de 725 y 603 protocolos respectivamente, para recuperarse espectacularmente al año siguiente. Este esquema se cumple en mayor o menor medida en cada uno de los centros estudiados. Respecto al número de ensayos unicéntricos, que podrían correlacionarse con la investigación independiente, también han ido aumentando o manteniéndose en los tres primeros años (9, 26 y 24), para doblarse en 2007 (42) gracias a las ayudas de financiación pública. Por su parte, la cifra de ensayos con productos sanitarios se mantiene estable. Respecto a nuestra función sobre la gestión de fármacos en investigación, el número de dispensaciones ha aumentado en los periodos 2004-2005 (21% de promedio) y 2005-2006 (19%), para caer en el 2007 (-10%), probablemente también como consecuencia del decreto ya referido, aunque en el caso de Farmacia se observa con un cierto retraso debido al tiempo necesario para la puesta en marcha del ensayo.

Conclusiones: Se observa la tendencia al alza del número de EC evaluados y, como consecuencia, se prevé un aumento de EC en activo en los SF, lo que repercute de forma importante en la carga asistencial diaria, y hace que las áreas de EC de los SF necesiten cada vez más medios técnicos y personales. Por otra parte, se observa la necesidad de homogeneizar criterios en cuanto al registro de este tipo de actividades, para facilitar el análisis de los datos entre centros y poder establecer comparaciones.

Conflicto de intereses: Ninguno.

525. Efectividad de bevacizumab intravítreo en degeneración macular exudativa asociada a la edad y retinopatía diabética

V. Bosó Ribelles, A. Vázquez Polo, C. Scheau, E. López Briz, I. Font Noguera y J.L. Poveda Andrés
Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Objetivo: Evaluar la efectividad a corto y medio plazo de bevacizumab intravítreo en el tratamiento de la degeneración macular asociada a la edad (DMAE) exudativa y la retinopatía diabética.

Material y métodos: Estudio retrospectivo realizado mediante revisión de historias clínicas. Se incluyó a aquellos pacientes diagnosticados de DMAE exudativa o retinopatía diabética tratados con bevacizumab, previa aprobación del uso compasivo, durante el periodo comprendido entre Enero y Diciembre de 2006. Se excluyó a los pacientes menores de 50 años y a los que se trató concomitantemente con otros antiangiogénicos. La efectividad se evaluó en términos de mejoría de la agudeza visual (AV) y del edema. Se consideró corto plazo a los resultados al mes de tratamiento y medio plazo a los 8 meses.

Resultados: Se revisaron 33 historias clínicas, incluyéndose 26 ojos de 24 pacientes (58,3% hombres), 19 casos de DAME exudativa (73,1%), 7 casos de retinopatía diabética (26,9%). La edad media fue de $73,8 \pm 10$ años (rango: 54-93). Los principales antecedentes fueron diabetes mellitus (tipos 1 y 2) (42,3%), hipertensión arterial (34,6%), catarata (11,3%), operado de catarata (26,9%) y hemorragia vítrea (57,7%). El 61,5% había recibido previamente terapia fotodinámica con verteporfin, el 11,5% tratamiento láser y el 19,2% panfotocoagulación. Los pacientes recibieron una o más dosis de 1,25 mg de bevacizumab intravítreo en función de su evolución clínica. Un mes después del tratamiento, la AV había mejorado en el 52,6% de los casos de DMAE, empeorado en el 26,3% y se mantuvo sin cambios en el 21,1% de los casos. El edema mejoró en el 47,4%, sin cambios en el 47,4% y empeoró en el 5,3%. Entre los ojos con retinopatía diabética la AV se mantuvo sin cambios en el 42,9% de los casos, mejoró en el 28,6% y empeoró en el 28,6%, mientras que el edema se mantuvo sin cambios en el 71,4% de los ojos estudiados. Se obtuvieron datos a medio plazo para 14 casos de DMAE y 5 de retinopatía diabética. La AV mejoró en el 50,0% de los ojos con DMAE, mejoró para después empeorar en el 42,9% y disminuyó en el 7,1% de los casos. El edema mejoró en el 71,4% de los casos, mejoró para después empeorar en el 14,3% y se mantuvo sin cambios en el 14,3%. El 50,0% de estos pacientes había recibido dos dosis de bevacizumab y el 21% tres dosis. La AV disminuyó en el 40% de los ojos con retinopatía diabética, mejorando en el 20% de los casos y el edema se mantuvo sin cambios en todos ellos. En cuatro de los cinco ojos estudiados se admi-

nistró una única dosis de fármaco. El 42,3% de los pacientes inició tratamiento posterior con otro antiangiogénico (15,4% ranibizumab, 11,5% pegaptanib y 15,4% verteporfin).

Conclusiones: En esta serie de casos, el bevacizumab intravítreo parece ser efectivo en la DMAE, tanto a corto como medio plazo, en más de la mitad de los casos, mientras que su efectividad en la retinopatía diabética es mucho más limitada.

Conflicto de intereses: Ninguno.

542. Calidad de la especificación de la inclusión de los pacientes en ensayo clínico en las prescripciones de quimioterapia

J.M. Real, C. Serrano, M.J. Agustín, E. Soler, A. Idoipe y P. Palomo
Hospital Universitario Miguel Servet. Zaragoza.

Objetivos: Evaluar la calidad de las prescripciones de quimioterapia para pacientes incluidos en ensayo clínico analizando si en la orden médica se especifica la participación en el ensayo, información indispensable para la utilización de las correspondientes muestras para investigación clínica y su registro específico, de acuerdo con las normas de buena práctica clínica lo que permite optimizar la gestión de los medicamentos objeto del ensayo así como determinar los principales factores de riesgo para aplicar medidas de mejora.

Material y métodos: Estudio retrospectivo de las incidencias recogidas durante 2006 y 2007 en el servicio de farmacia de un hospital de referencia. Las prescripciones de los servicios de oncología y hematología que omitían la identificación correspondiente a pacientes incluidos en el ensayo clínico se detectaron en el momento de la validación de las órdenes médicas y en las visitas de monitorización registrándose en una base de datos Excel. Se analizaron las siguientes variables: ensayo clínico, número de prescripciones, investigador principal, médico prescriptor, servicio, número y tipo de rama de tratamiento, antineoplásicos implicados y patología. El programa estadístico utilizado fue el SPSS versión 12.0. Se aplicó el test de Chi-cuadrado para la comparación de proporciones. Se consideraron estadísticamente significativas las diferencias encontradas si $p < 0,05$.

Resultados: El servicio de farmacia tenía activos 105 ensayos, 60 de los cuales (57,1%) pertenecían al área de oncología y hematología. Para 48 ensayos de este área, se recibieron 3483 prescripciones en las que se detectaron 216 (6,2%) prescripciones incorrectas. El servicio de hematología realizó 100 prescripciones de las cuales 16 (16,0%) fueron incorrectas y el de oncología realizó 3.383 prescripciones con 200 incorrectas (5,9%), diferencia estadísticamente significativa ($p < 0,05$). Por patologías se encontró mayor frecuencia de error en los ensayos de cáncer de vejiga (33,3% de sus prescripciones), pulmón (29,1%), ovario (19,1%) y mieloma múltiple (17,8%). El 69,0% de los errores se cometieron cuando el prescriptor era distinto al investigador principal y se detectó que el 66,7% de las omisiones se concentraban en tres prescriptores. El 54,6% de los errores corresponden a ensayos clínicos con dos o más ramas de tratamiento. En las prescripciones con error han estado implicados 22 agentes antineoplásicos diferentes destacando la frecuencia de trastuzumab (15,7% del total de errores), paclitaxel (9,7%), bevacizumab (8,3%) y ciclofosfamida (7,4%).

Conclusiones: El 6,2% de las prescripciones de quimioterapia para pacientes incluidos en ensayo clínico no especificaban su participación en el ensayo clínico. La calidad de la identificación de las órdenes médicas está relacionada con el servicio, el médico prescriptor y la patología. El incumplimiento es mayor cuando el médico prescriptor difiere del investigador principal. La interrelación con los agentes más implicados constituirá la medida de mejora para optimizar la gestión de los medicamentos objeto de ensayo y reducir el gasto.

Conflicto de intereses: No existen conflictos de intereses.

577. Seguridad en pacientes de ensayo clínico (EC)

A. Aranguren Oyarzabal, A. Morell Baladrón, G. Fernández Jiménez, C. Martínez Campos y E. Ramírez Herráiz
Hospital Universitario La Princesa. Madrid.

Introducción: Los EC se realizan bajo protocolos de investigación cerrados, con criterios de inclusión y exclusión complejos y con limitación de la información disponible para otros profesionales que tratan al paciente en EC, en ámbitos ajenos al investigador.

Objetivo: Desarrollar un sistema de información que permita minimizar riesgos en la asistencia a los pacientes sujetos a EC, integrando la información asistencial del paciente con la información accesible del EC.

Material y métodos: El Hospital cuenta con dos sistemas de información:

a) Un programa de gestión integrada de EC que engloba la información derivada de la actividad de diferentes partes que colaboran en el desarrollo de la investigación en el hospital: Investigadores, Colaboradores, CEIC, Fundación y Servicio de Farmacia (SF). Este programa recoge datos procedentes del CEIC, del investigador referentes a la inclusión de pacientes y del SF, relativos a muestras de investigación incluyendo la dispensación. Además permite consultar en función del tipo de usuario.

b) Un sistema de información clínico, donde los facultativos pueden consultar informes, analíticas, pruebas de imagen, episodios ambulantes o de hospitalización, y medicación prescrita en Atención Primaria (AP) durante los últimos tres meses. Se reunió un grupo multidisciplinar para establecer un sistema de notificación de alertas. Se identificaron como puntos críticos de seguridad:

a) La correcta identificación por un lado de los pacientes en EC evitando la utilización de iniciales; y por otro, de la denominación del EC utilizando una nomenclatura común.

b) La asistencia al paciente de EC en el ámbito hospitalario (hospitalización, urgencias, consultas), y en AP.

Se establecieron los siguientes procedimientos:

a) Registro informatizado de pacientes incluidos en EC.

b) Registro de la información que el investigador pone a disposición del resto de facultativos que atienden al paciente.

c) Integración de la actividad asistencial del Sistema de información clínico con el programa EC.

Resultados: Se recogieron datos de cuatro meses (enero-abril 2008), desde la implantación del programa. Actualmente hay registrados 605 pacientes con Historia Clínica en el hospital. Este sistema ha permitido realizar 6.891 consultas en la historia de pacientes en EC cuando han sido asistidos por otros facultativos, con la información disponible del protocolo de ese paciente. Los investigadores han recibido 73 alertas de que su paciente de EC, ha tenido un episodio en Urgencias.

Conclusiones: Este sistema: Permite una comunicación rápida de la información relevante para el medico que trata a un paciente en EC. Informa al investigador de los episodios asistenciales nuevos de los pacientes en su EC. Evita confusiones derivadas de utilizar iniciales del paciente y diferentes nombres para un mismo EC.

Discusión: El aumento de la seguridad para el paciente en EC, necesita considerar todos los procesos que recibe el paciente, utilizando conjuntamente la información disponible en cada proceso para alcanzar el objetivo terapéutico, evitando compartimentar la información por áreas de trabajo y los riesgos que esta carencia de información conlleva. En la medida en que se desarrollen sistemas de información integrada o compartida, en el ámbito regional o nacional, se podrían extender los beneficios de estos sistemas. Conflicto de intereses: Ninguno.

634. Situación actual de los ensayos clínicos en el área de oncología: fármacos y nuevas estrategias terapéuticas en investigación

J. Fernández Morató, M. Espona Quer, J. Mateu de Antonio, D. Gómez-Ulloa, O. Urbina Bengoa y E. Salas Sánchez
Hospital del Mar. Barcelona.

Objetivos: Describir el perfil de los ensayos clínicos (EC) del área de oncología gestionados por el servicio de farmacia y analizar tanto los fármacos como las nuevas estrategias terapéuticas (NET) en investigación.

Material y métodos: Estudio descriptivo observacional en un hospital universitario de tercer nivel (450 camas). Se revisaron los EC en activo del período marzo-abril de 2008. Las NET se clasificaron en 3 categorías: A) investigación de una indicación ya autorizada de un fármaco pero incluido en un nuevo esquema quimioterápico, B) búsqueda de una nueva indicación de un fármaco (en monoterapia o en combinación) y C) investigación de un nuevo fármaco (en monoterapia o en combinación). Se recogieron el total de EC, el total de pacientes incluidos y por EC, los datos demográficos, los fármacos investigados, el núm. de EC por fase de estudio y por tipo de neoplasia y el núm. total de NET y por grupo terapéutico, categoría y tipo de neoplasia.

Resultados: Se identificaron 21 EC del área de oncología con un total de 83 pacientes incluidos; media de 4 pacientes por EC (rango: 1-13); media de edad de 65,4 años (IC 95%: 63,0-67,7); hombres: 44 (53%). En estos EC se investigan un total de 19 fármacos diferentes, 4 (21%) de los cuales no están aún comercializados. Núm. de EC por fase de estudio: 12 fase II (57,1%) y 9 fase III (42,9%). Núm. de EC por tipo de neoplasia: 7 (33,2%)

mama, 4 (19,2%) colorrectal, 3 (14%) próstata, 2 (9,6%) gástrico, 2 (9,6%) urotelial, 1 (4,8%) pulmón, 1 (4,8%) cabeza y cuello y 1 (4,8%) renal. Total de NET investigadas: 28. Núm. de NET por grupo terapéutico: 12 (42,9%) con anticuerpos monoclonales (bevacizumab, trastuzumab, pertuzumab, cetuximab, denosumab, CP-751.871), 5 (17,9%) con inhibidores de la tirosín-quinasa (sunitinib, sorafenib, erlotinib, AMG 706), 3 (10,7%) con antimitóticos (paclitaxel, docetaxel, vinorelbina), 4 (14,3%) con agentes alquilantes (oxaliplatino, cisplatino), 2 (7,1%) con antimetabolitos (capecitabina, pemetrexed), 1 (3,6%) con anti-TNF (afibercept) y 1 (3,6%) con agentes de unión al ADN (trabectedina). Núm. de NET por categoría y por tipo de neoplasia: categoría A: 17 (60,7%): 6 (35,1%) mama, 4 (23,6%) colorrectal, 2 (11,8%) urotelial, 2 (11,8%) pulmón, 1 (5,9%) próstata, 1 (5,9%) cabeza y cuello y 1 (5,9%) renal; categoría B: 7 (25%): 2 (28,5%) mama, 2 (28,5%) próstata, 2 (28,5%) gástrico y 1 (14,5%) urotelial; categoría C: 4 (14,3%): 3 (75%) mama y 1 (25%) colorrectal.

Conclusiones: La neoplasia de mama representa el mayor porcentaje de EC en activo del área de oncología del hospital. El desarrollo de nuevos principios activos se reserva mayoritariamente para el tratamiento de este tipo de neoplasia. Actualmente en nuestro centro se realizan un mayor número de EC en fases de desarrollo inicial (fase II). La investigación actual en cáncer está centrada en fármacos de nueva generación, como los anticuerpos monoclonales y los inhibidores de la tirosín-quinasa. Estas moléculas forman parte de la denominada terapia oncológica dirigida. La NET más empleada es la que investiga una indicación ya autorizada de un fármaco pero incluido en un nuevo esquema quimioterápico.

Conflicto de intereses: Ninguno.

636. Valoración de la calidad de las hojas de información al paciente en los estudios farmacogenéticos

V. Collados Arroyo, M. Llopis Fernández, M.D. Nájera Pérez, N. Sala Vilajosana, J. Pastor Cano y I. Sánchez Quiles
Hospital Jose María Morales Meseguer. Murcia.

Introducción: Debido a la entrada en vigor de la Ley 14/2007 de Investigación Biomédica, los ensayos clínicos en los que se realicen análisis farmacogenéticos o necesiten muestras biológicas, deberán proporcionar información, clara, comprensible y ajustada a dicha ley a los sujetos del ensayo en una hoja de información al paciente (HIP) con su correspondiente consentimiento informado (CI).

Objetivo: Valorar la calidad, comprensibilidad y ajuste a la legislación vigente de las HIP de los estudios farmacogenéticos de los ensayos clínicos aprobados en el comité de ensayos clínicos de nuestro hospital durante el año 2007.

Material y método: Se elaboró una lista-guía con 27 ítems que deben contener las HIP y que vienen determinados por la Ley 14/2007. La comprensibilidad se evaluó mediante el cálculo de la fórmula de Flesch-Szigriszt (FS), adaptación al castellano del índice de Flesch, que valora la legibilidad de textos en inglés. Se calculó el % de cumplimiento de los distintos ítems y la media del parámetro cuantitativo. La evaluación se realizó por 2 observadores independientes.

Resultados: Se evaluaron 7 HIP. 5 de ellas pertenecen a estudios de oncohematología y en ninguna, la fecha de publicación fue posterior a la entrada en vigor de la nueva ley (3 de junio de 2007). Sólo 11 de los ítems tuvieron un 100% de cumplimiento y 6 no se cumplieron en ninguna HIP: no se menciona el pago al investigador, la indemnización de los pacientes por las molestias ocasionadas, no se advierte la posibilidad de obtener información sobre su salud ni se indica el destino de la muestra tras el fin del análisis. En el 57,1% (n = 4) de las HIP quedó reflejado el derecho a conocer los datos genéticos que se obtengan a partir del análisis y se asegura la protección de datos en el extranjero. En el 14,28% (n = 1) no aparecía el título del ensayo en la hoja de información, no estaban claros los objetivos del ensayo, no indicaba el derecho a destruir o anonimizar las muestras si se retira el paciente del ensayo ni reflejaba la submisión expresa a la Ley de Protección de Datos 15/1999. Además, las medidas ante acontecimientos adversos, las molestias por la donación y obtención de la muestra, el lugar donde se realizan los análisis y la advertencia de que la información obtenida puede afectar a sus familiares, aparecía en el 14,3% (n = 1). El número de la póliza de seguros estaba en 2 HIP. El valor del índice kappa entre los observadores fue de 0,89. La media de legibilidad fue de 48,43 (+ 3,55) por lo que los textos fueron clasificados como aptos para personas con nivel medio de estudios y propios de divulgación científica o prensa especializada.

Conclusiones: Ninguna de las HIP se ajusta a la legislación vigente. Las HIP son de legibilidad dificultosa, por lo que deben ser adaptados para que sean comprendidos por la toda la población. Las listas-guía son una buena herramienta para que los CEIC evalúen las HIP
Conflicto de intereses: Ninguno.

694. Evolución de la publicación de los ensayos clínicos en un hospital de tercer nivel 2003-2007

M. Jiménez Heredia, E. Morcillo Sánchez, J. Magraner Gil, M.J. Ruiz Caldes y V. Guillot Yacyszyn
Hospital Clínico Universitario de Valencia. Valencia.

Objetivos: La legislación española, a través del RD 223/2004 y de la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, establece los requisitos para la realización de los ensayos clínicos con medicamentos. En cumplimiento de esta normativa legal (artículo 38 y artículo 62, respectivamente) el promotor de un ensayo clínico está obligado a publicar, preferentemente en revistas científicas, los resultados del ensayo clínico, bien sean positivos o negativos. Los objetivos del presente estudio son analizar el grado de publicación de los resultados de los ensayos clínicos tras su finalización en un hospital de tercer nivel entre los años 2003 y 2007, su evolución en el tiempo y el factor de impacto de las revistas científicas utilizadas para su publicación.

Material y métodos: Estudio observacional y retrospectivo de análisis de los ensayos clínicos finalizados en el periodo 2003-2007. Se realizó una búsqueda de las publicaciones mediante PubMed (Medline) usando como límites el tipo de publicación (ensayo clínico) y la fecha de publicación (últimos 5 años). Las variables a estudio fueron: número de publicaciones, tasa media de incidencia de publicación (número de publicaciones respecto al tiempo de seguimiento) y factor de impacto de las revistas científicas utilizadas. El procesamiento estadístico de los datos se realizó mediante SPSS.

Resultados: El número total de ensayos clínicos cerrados en este periodo fue de 120. De los ensayos clínicos cerrados durante el año 2003 sólo el 20 % fue publicado, sin embargo, en los años 2004 y 2005 podemos observar un aumento del porcentaje de publicación (44,7% y 44,0%, respectivamente). Los ensayos clínicos cerrados en 2003 tuvieron una tasa media de incidencia de publicación de 0,046 publicaciones por ensayo-año (IC 95% 0,010 a 0,135) mientras que para los ensayos cerrados en 2007 fue de 0,233 publicaciones por ensayo-año (IC 95% 0,076 a 0,544), con lo que la tasa de publicación en 2007 se multiplicó por 5,06. La media global del factor de impacto de las revistas científicas utilizadas para la publicación se mantuvo constante a lo largo del tiempo y fue de 5,85 (IC 95% 4,09 a 7,60). Comparando las medias del factor de impacto según los años de publicación, mediante el análisis de la varianza, se comprobó que no habían diferencias estadísticamente significativas ($F = 2,16$ $p = 0,89$).

Conclusiones: Tras analizar los resultados observamos que, pese a que el porcentaje de ensayos publicados en el 2003 y en el 2007 es similar, hay un aumento en la tasa de incidencia de publicación ya que disminuye el tiempo desde la finalización del ensayo hasta su publicación. Por otro lado, podemos observar que disminuir el tiempo hasta la publicación no influye negativamente sobre la elección de la revista para la publicación ya que el factor de impacto permanece constante a lo largo del tiempo revisado. Por tanto, podemos concluir que las publicaciones de los resultados de los ensayos clínicos finalizados se realizan en menor tiempo y en mayor cantidad sin perjuicio de la calidad.

Conflicto de intereses: Ninguno.

739. Estudio de utilización de antibióticos en un hospital comarcal

S. Sánchez Suárez, L. Hoyo Gil, T. Cruz Cruz y A. Santa-María Morales
Hospital de El Escorial. San Lorenzo de El Escorial. Madrid.

Objetivo: El grupo J01 constituye el grupo terapéutico que genera mayor parte del gasto total de medicación en los pacientes ingresado en nuestro hospital. En la bibliografía se estima que en el 50% de los casos se produce una mala utilización de este tipo de medicamentos. Para establecer su correcto uso se debe establecer unas normas y recomendaciones escritas (Protocolos de utilización), la detección de las desviaciones de estas normas y la corrección de dichas desviaciones. Para establecer las desviaciones respecto al correcto uso de estos medicamentos se utilizan los Estudios de Utilización de Medicamentos (EUM) para determinar las condiciones reales en las que se están usando. El objetivo de este trabajo es

conocer el patrón de prescripción de los antibióticos (AB) en nuestro hospital.

Material y métodos: Se ha realizado 5 cortes transversales, revisando las historias clínicas (HC) de los pacientes con tratamiento antibiótico. La fuente de obtención de datos fue el sistema informatizado de dosis unitaria y las HC de los pacientes tratados con AB. Se elaboró una hoja de recogida de datos en la que se registraron datos demográficos, datos clínicos (insuficiencia renal, insuficiencia hepática), motivo por el que se prescribe el AB, e información relacionada con el tratamiento (AB, dosis, vía de administración e inicio de tratamiento). Se estableció 5 motivos por el que se prescribe el tratamiento AB: signos clínicos con foco no localizado, sin evidencias de datos clínicos explícitos, foco localizado: tratamiento empírico (TE), tratamiento confirmado con Antibiógrama y profilaxis antibiótica.

Resultados: Se ha revisado un total de 112 HC de pacientes con terapia antibiótica pertenecientes a los siguientes servicios: Cirugía, Traumatología, Medicina Interna, Cardiología y Neumología. El 78,6% de los tratamientos que se prescribieron fue de forma empírica, un 10,7% se confirmó con Antibiógrama, un 5,3% fue por profilaxis antibiótica, un 4,5% correspondía a signos clínicos con foco no localizado y un 0,9% sin evidencias de datos clínicos explícitos. De los tratamientos empíricos el 31,0% correspondían a infecciones del tracto respiratorio de vías altas (con 6 TE diferentes), el 22,6% correspondió a neumonía (con 6 TE diferentes), el 14,3% a EPOC reagudizado (con 4 TE diferentes), el 13,1% a infección del tracto urinario (con 6 TE diferentes), 2,4% a derrame pleural (con 2 TE diferentes) y 2,4% a coledocitis (con 2 TE diferentes). El resto de los diagnósticos, con 1 caso cada uno, fueron: gastroenteritis, absceso hepático, hematuria en paciente portador de sonda, secreción purulenta por nefrostomía, diverticulitis, osteomielitis crónica, fístula entero-vaginal, amputación miembro, úlcera infectada en pie, endocarditis y derrame pleural. Los Antibióticos que más se prescribieron fueron: levofloxacino y amoxicilina-clavulanico (25,8%), ceftriaxona (13,4%) y ciprofloxacino (9,3%).

Conclusiones: El tratamiento empírico es el motivo de prescripción antibiótica principal, dato que coincide con la bibliografía. Se debería estimular la solicitud de cultivos. Existe gran variabilidad dentro del tratamiento empírico aplicado a una misma patología, lo que indica la necesidad de crear Protocolos para disminuir dicha variabilidad.

Conflicto de intereses: Los autores no tienen ningún tipo de conflicto de intereses.

785. Estudio de utilización de tigeciclina en indicaciones no autorizadas en pacientes críticos

A. Sánchez Spitman, P. Más Serrano, M. Aparicio Cueva, L. Pascual Ramírez, P. Pastor Cerdán y J.P. Ordovás Baines
Hospital General Universitario de Alicante. Alicante.

Objetivo: Evaluar la utilización de tigeciclina en indicaciones no autorizadas en pacientes ingresados en unidades de cuidados críticos.

Material y métodos: Estudio observacional retrospectivo de un año de duración (marzo 2007-marzo 2008), en el que se incluyeron todos los pacientes que habían sido tratados con tigeciclina bajo indicaciones no autorizadas y tramitadas como uso compasivo. A partir de las historias clínicas se recogieron las siguientes variables al inicio del tratamiento con tigeciclina: demográficos, diagnóstico principal e indicación de utilización de tigeciclina, situación clínica al inicio del tratamiento (necesidad de ventilación mecánica, fármacos vasoactivos y nutrición parenteral), función renal y hepática, hemograma, marcadores bioquímicos de infección, tratamiento antibiótico previo y duración, tiempo desde ingreso en la unidad de cuidados críticos hasta inicio de tratamiento con tigeciclina, aislamiento microbiológico. La variable de eficacia principal se definió como supervivencia a los 28 días del inicio de tratamiento con tigeciclina y se estableció como variable de eficacia microbiológica la negativización de cultivos.

Resultados: Se incluyeron nueve pacientes, con una edad media de 61 ± 9 años, de los que cinco pacientes ingresaron por patología cerebral, dos por infecciones respiratorias, uno por cirugía cardíaca y uno por aneurisma de la aorta abdominal. Al inicio del tratamiento con tigeciclina todos los pacientes estaban con ventilación mecánica y nutrición parenteral y 6 de ellos necesitaban soporte con fármacos vasoactivos. Los focos de infección fueron pulmonar ($n = 8$), infección por catéter ($n = 2$), sepsis ($n = 1$) y SNC ($n = 1$). Durante el ingreso se aisló *Acinetobacter baumannii* multirresistente ($n = 6$), *Stenotrophomonas maltophilia* multirresistente (incluido a colistina y cotrimoxazol; $n = 1$) y en dos pacientes ambos microorganismos.

Previamente al tratamiento con tigeciclina, siete de los pacientes fueron tratados con colistina (uno fue tratado de forma concomitante con colistina intratecal) y un paciente con cotrimoxazol (infectado por *Stenotrophomonas maltophilia*). El tiempo medio transcurrido desde el ingreso en cuidados críticos hasta el inicio de tratamiento con tigeciclina fue de 16 ± 11 días y el tiempo medio de estancia en la unidad de cuidados críticos fue de 41 ± 11 días. La prescripción de tigeciclina fue motivada por: insuficiencia renal ($n = 5$; Crs media: $2,6 \pm 0,8$ mg/dl), fracaso de tratamiento con colistina ($n = 3$), y pérdida de catéter intraventricular en paciente en tratamiento con colistina intraventricular ($n = 1$). La supervivencia a los 28 días fue de 22% (dos pacientes) y en el 56% de los pacientes el tiempo medio de negativización de los cultivos fue de 11,8 días.

Conclusiones: La tigeciclina puede ser una alternativa a antibióticos utilizados para el tratamiento de infecciones por gérmenes gram (-) multirresistentes como son colistina y cotrimoxazol. Sin embargo, dada la complejidad y la comorbilidad asociada a estos pacientes, es necesario realizar ensayos clínicos en pacientes críticos que permitan conocer la eficacia de tigeciclina en indicaciones no autorizadas.

Conflicto de intereses: Ninguno.

832. Ensayos clínicos en oncología en un hospital terciario

A. Burgos San José, M.A. Bernabeu Martínez, E. Alonso Serrano, A. Gracia Ferrón, S. García Cases y J.P. Ordovás Baines
Hospital General Universitario Alicante. Alicante.

Objetivo: Describir las características de los ensayos clínicos que incluyeron pacientes tratados en el servicio de oncología durante el año 2007.

Material y métodos: Para cada uno de los ensayos clínicos se recogieron los siguientes datos: localización tumoral, indicación, promotor, número de pacientes, fase, tipo, aleatorización, ámbito, enmascaramiento, existencia de grupo control, medicamento (nueva molécula o combinaciones de fármacos ya comercializados) y objetivo principal. La información obtenida procede de la base de datos para la gestión de ensayos clínicos del servicio de farmacia y de la aplicación informática Oncofarm®, utilizada para la prescripción de quimioterapia antineoplásica.

Resultados: 144 pacientes (14,8%) del total de pacientes atendidos en 2007 participaron en alguno de los 26 ensayos clínicos cuya fase de inclusión se encontraba abierta en ese período. La distribución porcentual atendiendo al diagnóstico fue: pulmón (46%), colorrectal (27%), mama (15%), linfoma no hodgkin (LNH) (4%), gástrico (4%), origen desconocido (4%). El número de ensayos clínicos según el estadio y la indicación fue: cáncer pulmón no microcítico (CPNM) II-IIIa adyuvancia (1), CPNM metastásico 1ª línea (5), CPNM metastásico 2ª línea (2), CPNM metastásico 1ª, 2ª o 3ª línea (1), CPNM III soporte (1), cáncer pulmón microcítico (CPM) localizado soporte (1), CPM extendido 1ª línea (1), colorrectal III adyuvancia (2), colorrectal metastásico 1ª línea (3), colorrectal metastásico 2ª línea (1), cáncer de recto III neoadyuvancia (1), cáncer de mama profilaxis (1), mama adyuvancia (2), mama metastásico 1ª línea (1), LNH (1), gástrico metastásico (1), origen desconocido (1). Un 58% de los ensayos clínicos fueron promovidos por la industria farmacéutica y el resto por grupos cooperativos. Los ensayos en fase II suponen un 38% del total y los de fase III un 62%, no habiéndose realizado ningún ensayo fase I ni fase IV. Todos los ensayos fueron multicéntricos, 62% de ámbito internacional y el resto nacional. El 81% fueron aleatorizados, un 19% fueron ensayos doble ciego y en un 65% de los ensayos existía grupo control. Únicamente en un 15% de los ensayos se investigaron moléculas aún no comercializadas. El objetivo principal fue la determinación de la supervivencia global (SG) o de la supervivencia libre de progresión (SLP) en los ensayos fase III realizados en tumores metastásicos, la supervivencia libre de enfermedad (SLE) en los ensayos fase III con intención adyuvante y la determinación de la tasa de respuestas completas u objetivas en los ensayos clínicos fase II.

Conclusiones: La mayoría de los ensayos clínicos fueron realizados en las patologías tumorales más frecuentes, pulmón, colorrectal y mama, lo cual por una parte es lógico pero por otra nos hace pensar que los tumores menos prevalentes pueden no estar adecuadamente representados en la investigación clínica en oncología. Todas las moléculas no comercializadas que fueron objeto de ensayo clínico son de administración oral lo que nos indica la importancia que está cobrando esta vía de administración en los esquemas de tratamiento del cáncer. La investigación promovida por grupos cooperativos es de gran importancia en oncología.

Conflicto de intereses: Ninguno.