



FACULTAT DE FARMÀCIA  
DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

**EVALUACIÓN DE LA COMPRESIBILIDAD Y LEGIBILIDAD DE  
PROSPECTOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS**

MARÍA ÁNGELES PIÑERO LÓPEZ

2014





Universitat  
de Barcelona

FACULTAT DE FARMÀCIA

DEPARTAMENT DE FARMÀCIA I TECNOLOGIA FARMACÈUTICA

PROGRAMA DE DOCTORAT RECERCA, DESENVOLUPAMENT I CONTROL  
DE MEDICAMENTS

**EVALUACIÓN DE LA COMPENSIBILIDAD Y LEGIBILIDAD DE  
PROSPECTOS DE MEDICAMENTOS BIOTECNOLÓGICOS**

Memoria presentada por María Ángeles Piñero López para optar al título de  
doctor por la Universitat de Barcelona

Los directores de tesis:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

Dra. Pilar Modamio Charles

El tutor de tesis:

La doctoranda:

Dr. Eduardo L. Mariño Hernández

María Ángeles Piñero López

MARÍA ÁNGELES PIÑERO LÓPEZ

2014



## DEDICATORIA

*A mis padres, Ángel y Pepi.*

*A mis hermanos, Nuria y Luís Manuel.*



## AGRADECIMIENTOS

A todos los miembros de la *Unitat de Farmàcia Clínica i Farmacoteràpia* de la *Facultat de Farmàcia* de la *Universitat de Barcelona*, por todo el apoyo recibido y por haber creído en este proyecto, y, muy especialmente, al Dr. Eduardo L. Mariño Hernández y a la Dra. Pilar Modamio Charles.

Al Servicio de Información y Documentación de la *European Medicines Agency*, por la información facilitada en relación con los prospectos y los medicamentos biotecnológicos.

A la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, por el asesoramiento referente a la normativa española relacionada con los prospectos.

Al *Servei d' Estadística Aplicada* de la *Universitat Autònoma de Barcelona* y al Dr. Antoni Miñarro de la *Universitat de Barcelona*, por las aclaraciones aportadas en todo lo referente a la Estadística.

A dos grandes amigas, Marta Olius Peyrats y Núria Bru i Miró, por la ayuda en la obtención de toda la información requerida en cuestiones relacionadas con la oficina de farmacia y la búsqueda telemática de información en directorios especializados.



## ABREVIATURAS / SIGLAS

AEMPS: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios

AHCHL: *Ad Hoc Committee on Health Literacy*

ANT: productos basados en anticuerpos monoclonales

Ap.: apartado del prospecto

BALD: *Baker Able Leaflet Design*

CIRF: *Consumer Information Rating Form*

CIT: citocinas

EFPIA: *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations*

EMA: *European Medicines Agency*

ENZ: enzimas terapéuticos

EQIP: *Ensuring Quality Information for Patients*

ESO: Educación Secundaria Obligatoria

FCG: factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre

FKGL: índice de Flesch-Kincaid

GDOIE: Gran Diccionario Oxford Inglés-Español

HLI: *Health Literacy Innovations*

HOR: hormonas recombinantes

IC: Instituto Cervantes

IC 95 %: intervalo de confianza del 95 %

INEE: Instituto Nacional de Evaluación Educativa

MAX: máximo

MIDAS: *Medication Information Design Assessment Scale*

MIN: mínimo

NCES: *National Center for Education Statistics*

NCIOM: *North Carolina Institute of Medicine*

NIDDKD: *National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases*

NIMH: *National Institute of Mental Health*

NLT: *National Literacy Trust*

NVS: *Newest Vital Sign*

OALD: *Oxford Advanced Learner's Dictionary*

PAINT: *Package Insert Test*

PAL: número de palabras o extensión del texto

PEMAT: *Patient Education Materials Assessment Tool*

PERS: nivel de perspicuidad

RAE: Real Academia Española

RAIN: *Readability Assessment Instrument*

REALM: *Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine*

SAHLSA: *Short Assessment of Health Literacy of Spanish-speaking Adults*

SAM: *Suitability Assessment of Materials*

SMOG: índice SMOG

TJC: *The Joint Commission*

TOFHLA: *Test of Functional Health Literacy in Adults*

TRM: *The Royal Marsden*

UE: Unión Europea

USDHHS: *United States Department of Health and Human Services*

USGAO: *United States Government Accountability Office*

WHO: *World Health Organization*

## ÍNDICE

|  |    |
|--|----|
| 1. INTRODUCCIÓN.....   | 9  |
| 1.1 Información escrita para el paciente .....   | 9  |
| 1.2 Alfabetismo de la población .....  | 11 |
| 1.3 Alfabetismo en salud.....  | 15 |
| 1.3.1 Definición.....  | 15 |
| 1.3.2 Alfabetismo en salud de la población.....  | 17 |
| 1.3.3 Consecuencias de un alfabetismo en salud inadecuado .....  | 19 |
| 1.3.4 Métodos de evaluación del alfabetismo en salud del paciente .....                                    | 21 |
| Estimación rápida del alfabetismo en medicina de los adultos .....   | 21 |
| Evaluación del alfabetismo funcional en salud en adultos .....   | 22 |
| Signo vital más reciente .....   | 23 |
| 1.4 Comprensibilidad de un texto .....   | 24 |
| 1.4.1 Comprensibilidad de los textos sanitarios dirigidos al paciente .....                                | 26 |
| 1.5 Fórmulas de evaluación de la comprensibilidad de textos .....  | 27 |
| 1.5.1 Fórmulas de comprensibilidad diseñadas para evaluar textos<br>redactados en inglés .....             | 28 |
| 1.5.2 Fórmulas de comprensibilidad diseñadas para evaluar textos<br>redactados en castellano .....         | 38 |
| 1.6 Aspectos que facilitan la comprensión de los textos relacionados con la<br>salud .....                 | 40 |
| 1.7 Otros métodos de medida de la adecuación de los materiales escritos<br>relacionados con la salud ..... | 42 |
| 1.7.1 Métodos indirectos .....   | 42 |
| Evaluación de idoneidad de materiales .....  | 42 |
| Instrumento de evaluación de la comprensibilidad.....  | 43 |
| Herramienta de evaluación de materiales formativos para el paciente.....                                   | 44 |
| Otras herramientas .....   | 45 |
| 1.7.2 Métodos directos .....   | 46 |
| DISCERN .....  | 46 |
| Métodos directos de evaluación de la comprensibilidad de los<br>prospectos .....                           | 47 |
| Formulario de clasificación/valoración de la información dirigida a  |    |

|   |    |
|---|----|
| los consumidores .....  | 47 |
| Prueba con usuarios .....                                     | 48 |
| Evaluación del prospecto .....                                | 50 |
| 1.8 El prospecto .....  | 50 |
| 1.9 Medicamentos biotecnológicos .....                        | 54 |
| 1.9.1 Descubrimiento y desarrollo .....                       | 56 |
| 1.9.2 Coste .....   | 57 |
| 1.9.3 Innovación .....  | 58 |
| 1.9.4 Biosimilares .....                                      | 59 |
| 1.10 Justificación .....                                      | 60 |
| 2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS .....                                | 65 |
| 2.1 Hipótesis .....   | 65 |
| 2.2 Objetivos .....   | 65 |
| 2.2.1 Objetivo general .....                                  | 65 |
| 2.2.2 Objetivos específicos .....                             | 66 |
| 3. METODOLOGÍA .....  | 69 |
| 3.1 Tipo de estudio .....                                     | 69 |
| 3.2 Muestra de estudio .....                                  | 69 |
| 3.3 Criterios de selección .....                              | 69 |
| 3.3.1 Criterios de inclusión .....                            | 69 |
| 3.3.2 Criterios de exclusión .....                            | 69 |
| 3.4 Fuente de obtención de la muestra objeto de estudio ..... | 70 |
| 3.5 Tamaño muestral .....                                     | 70 |
| 3.6 Apartados evaluados de los prospectos .....               | 72 |
| 3.7 Variables de estudio .....                                | 74 |
| 3.7.1 Variables cuantitativas .....                           | 74 |
| Fórmula SMOG .....  | 75 |
| Fórmula de Flesch-Kincaid .....                               | 78 |
| Fórmula de perspicuidad de Szigriszt .....                    | 82 |
| Extensión de los textos .....                                 | 85 |
| 3.7.2 Variables cualitativas .....                            | 85 |
| 3.8 Procedimiento de análisis de datos .....                  | 86 |
| 3.9 Análisis estadístico .....                                | 87 |
| 3.9.1 Programas informáticos utilizados .....                 | 88 |

|  |     |
|--|-----|
| 3.9.2 Estadística descriptiva .....  | 88  |
| 3.9.3 Inferencia estadística .....   | 92  |
| Pruebas de hipótesis .....   | 92  |
| Prueba de normalidad .....   | 94  |
| Criterios de elección de las pruebas de hipótesis .....  | 96  |
| Inferencia estadística para dos grupos.....  | 97  |
| Prueba paramétrica $t$ .....   | 97  |
| Prueba no paramétrica $U$ de Mann-Whitney.....   | 98  |
| Inferencia estadística para $k$ grupos.....  | 99  |
| Prueba paramétrica del análisis de la varianza .....   | 99  |
| Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis.....   | 101 |
| Prueba no paramétrica de Friedman .....  | 102 |
| Correlación entre las variables .....  | 102 |
| 4. RESULTADOS .....  | 107 |
| 4.1 Estudio comparativo temporal de los prospectos entre los años<br>2007, 2010 y 2013 .....   | 107 |
| 4.1.1 Datos de las muestras .....  | 107 |
| 4.1.2 Análisis estadístico descriptivo .....   | 109 |
| 4.1.3 Pruebas de normalidad .....  | 110 |
| 4.1.4 Inferencia estadística .....   | 115 |
| 4.2 Estudio comparativo entre apartados del prospecto.....   | 116 |
| 4.2.1 Datos de las muestras .....  | 116 |
| 4.2.2 Análisis estadístico descriptivo .....   | 120 |
| 4.2.3 Pruebas de normalidad .....  | 124 |
| 4.2.4 Inferencia estadística .....   | 125 |
| 4.3 Estudio comparativo entre grupos de prospectos en función del tipo de<br>medicamento biotecnológico .....                                | 127 |
| 4.3.1 Datos de las muestras .....  | 127 |
| 4.3.2 Análisis estadístico descriptivo .....   | 129 |
| 4.3.3 Pruebas de normalidad .....  | 134 |
| 4.3.4 Inferencia estadística .....   | 135 |
| 4.4 Estudio comparativo entre grupos de prospectos en función de la<br>fecha de la primera autorización del medicamento biotecnológico ..... | 137 |
| 4.4.1 Datos de las muestras .....  | 137 |

|       |   |     |
|-------|---|-----|
| 4.4.2 | Análisis estadístico descriptivo .....  | 139 |
| 4.4.3 | Pruebas de normalidad .....   | 142 |
| 4.4.4 | Inferencia estadística .....  | 142 |
| 4.5   | Estudio comparativo entre grupos de prospectos en función del<br>laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento<br>biotecnológico ..... | 144 |
| 4.5.1 | Datos de las muestras .....   | 144 |
| 4.5.2 | Análisis estadístico descriptivo .....  | 145 |
| 4.5.3 | Inferencia estadística .....  | 150 |
| 4.6   | Correlación entre las variables .....   | 151 |
| 5.    | DISCUSIÓN.....  | 157 |
| 5.1   | Discusión por objetivos .....   | 157 |
| 5.1.1 | Objetivo 1 .....  | 157 |
|       | Comprensibilidad .....  | 157 |
|       | Extensión .....   | 160 |
| 5.1.2 | Objetivo 2 .....  | 161 |
|       | Comprensibilidad .....  | 161 |
|       | Extensión .....   | 165 |
| 5.1.3 | Objetivo 3 .....  | 178 |
|       | Influencia del tipo de medicamento biotecnológico .....   | 178 |
|       | Comprensibilidad .....  | 178 |
|       | Extensión .....   | 179 |
|       | Influencia de la fecha de la primera autorización .....   | 180 |
|       | Influencia del laboratorio titular de la autorización de<br>comercialización .....  | 180 |
|       | Comprensibilidad .....  | 180 |
|       | Extensión .....   | 181 |
| 5.1.4 | Objetivo 4 .....  | 182 |
| 5.2   | Limitaciones del estudio.....   | 183 |
| 5.3   | Implicaciones en la práctica clínica.....   | 184 |
| 6.    | CONCLUSIONES .....  | 189 |
| 7.    | BIBLIOGRAFÍA.....   | 193 |
| 8.    | DIFUSIÓN DE LA PRESENTE TESIS .....   | 225 |
| 8.1   | Publicaciones.....  | 225 |

|  |     |
|--|-----|
| 8.1.1 <i>Quality health information: readability-measurement formulas for English and Spanish written materials</i> .....                | 225 |
| 8.1.2 <i>Readability assessment of package inserts of biological medicinal products from the European medicines agency website</i> ..... | 225 |
| 8.2 <i>Comunicaciones a congresos</i> .....  | 229 |
| 8.2.1 <i>Readability levels of patient package inserts for biopharmaceuticals (Presentación oral)</i> .....                              | 229 |
| 8.2.2 <i>Analysis of the application of regulations in package leaflet of biotechnological drugs (Póster)</i> .....                      | 229 |



## **1. INTRODUCCIÓN**



## **1. INTRODUCCIÓN**

### **1.1 Información escrita para el paciente**

La formación del paciente es esencial para aumentar la comprensión sobre su condición y tratamiento (Fitzsimmons et al., 2010), y tiene como objetivo modificar el comportamiento de los pacientes en relación a su salud para mejorarla. El conocimiento en salud es, a menudo, un requisito previo para entender la necesidad de realizar un cambio en el comportamiento, y, por ello, la formación del paciente incluye intervenciones informativas que aumentan la autoeficacia y la posibilidad de participar en decisiones relacionadas con la atención sanitaria (Hoffmann y McKenna, 2006).

Laine et al. (1996) constataron que una comunicación efectiva sobre información relacionada con la salud resultó ser el segundo factor más importante que influía en la satisfacción del paciente y en la percepción sobre la calidad de la atención sanitaria recibida, siendo el primer factor el conjunto de habilidades clínicas de los profesionales sanitarios.

Anteriormente al momento actual, la relación médico-paciente se basaba en mayor medida en un modelo paternalista, en el cual el médico constituía prácticamente la única fuente de información para el paciente, y este se limitaba a acatar sus prescripciones y recomendaciones. Hoy en día, los médicos siguen constituyendo, en general, la primera fuente de información para el paciente sobre su enfermedad y otras cuestiones (Wolf et al., 2004), ya que, entre otras cosas, tienen la obligación legal y moral de facilitar al paciente información sobre la naturaleza y propósito del tratamiento, sus beneficios y riesgos potenciales, las consecuencias derivadas de un incumplimiento del tratamiento, y las terapias alternativas disponibles (Chan et al., 2002). Pero también se tiende hacia un modelo de decisiones compartidas, donde el punto de vista de los pacientes (Villar López et al., 2009) y su formación (Patel et al., 2013) son aspectos importantes en esta nueva relación paciente-médico. Además, las nuevas tecnologías han aumentado la capacidad de los pacientes de buscar información específica, y, por ello, actualmente es muy frecuente que, además de la

información recibida por los profesionales sanitarios, algunos pacientes busquen información de manera independiente, siendo Internet la principal fuente de información (Fitzsimmons et al., 2010).

Normalmente, la vía oral es la manera de transmisión de información al paciente más utilizada por el personal sanitario, pero suele ocurrir que la información transmitida oralmente a los pacientes sea malentendida y/u olvidada por estos. En cambio, los materiales escritos, además de reforzar la comunicación oral, ofrecen una serie de ventajas respecto a la comunicación oral, tales como: la consistencia del mensaje, la reutilización, el fácil transporte, la flexibilidad en su entrega y el autoaprendizaje. Así pues, el acceso de los pacientes a la información escrita relacionada con la salud permite aumentar su conocimiento, hecho que conlleva, tal y como se ha comentado anteriormente, a la toma de decisiones por parte de los pacientes sobre su salud y sobre la necesidad de cambios en su comportamiento (Hoffmann y McKenna, 2006). En este sentido, los materiales escritos han demostrado ser efectivos para: promover cambios en los estilos de vida que conducen a un mejor estado de salud, como, por ejemplo, realizar actividad física (Vallance et al., 2008); ayudar a reducir la ansiedad en pacientes que tienen que afrontar situaciones estresantes, como puede ser una operación quirúrgica; y aumentar el grado de satisfacción del paciente con su tratamiento (Chan et al., 2002). Ahora bien, la información escrita dirigida al paciente no debería ser un sustituto de la comunicación oral presencial entre el paciente y los profesionales de la salud, sino que tendría que ser un complemento de la información verbal (TRM, 2013).

Así pues, la publicación de materiales formativos para el paciente que sean comprensibles, teniendo en cuenta las características generales de los pacientes a los que se dirige el material escrito, mejora la comunicación entre el paciente y el entorno sanitario (Williams et al., 2002), y constituye un complemento importante de la comunicación verbal transmitida. Debido al grado de concienciación que se está adquiriendo sobre su importancia, existen iniciativas en algunos países e instituciones que resaltan los beneficios de proporcionar a los pacientes y a sus familias una información escrita sobre su enfermedad y tratamiento, la cual debería ser: clara y comprensible, escrita en el idioma materno del paciente, accesible, basada en la evidencia científica, actualizada, sensible con las personas que poseen necesidades

de comunicación especiales o de tipo cultural, eficiente en costes, y relevante para el paciente (TRM, 2013).

A pesar de la importancia de la información escrita, diferentes estudios han demostrado que solamente un reducido porcentaje de pacientes hospitalizados reciben información escrita relacionada con su enfermedad o tratamiento (Hoffmann y McKenna, 2006), y, además, la poca información que reciben no suele ser la más adecuada en muchos casos. Por ejemplo, se ha comprobado la discrepancia existente entre los materiales escritos proporcionados a los pacientes antes de someterse a una cirugía, y la información que realmente quieren conocer (Rees et al., 2003). Además, encuestas realizadas demostraron la escasez de información diseñada específicamente para reforzar la implicación de los pacientes en las decisiones del tratamiento recibido, en las cuales algunos de ellos hubieran deseado participar más activamente (Coulter et al., 1999). Así pues, los profesionales sanitarios tendrían que desarrollar materiales escritos adecuados si estos no se encuentran disponibles, o, como mínimo, tendrían que revisar la información escrita publicada y su grado de comprensión, sobre todo cuando las habilidades de lectura y el contexto cultural de los pacientes no se corresponden con los de los materiales escritos (Weintraub et al., 2004).

## **1.2 Alfabetismo de la población**

El término anglosajón *literacy* tiene diferentes definiciones, siendo las más aceptadas las siguientes:

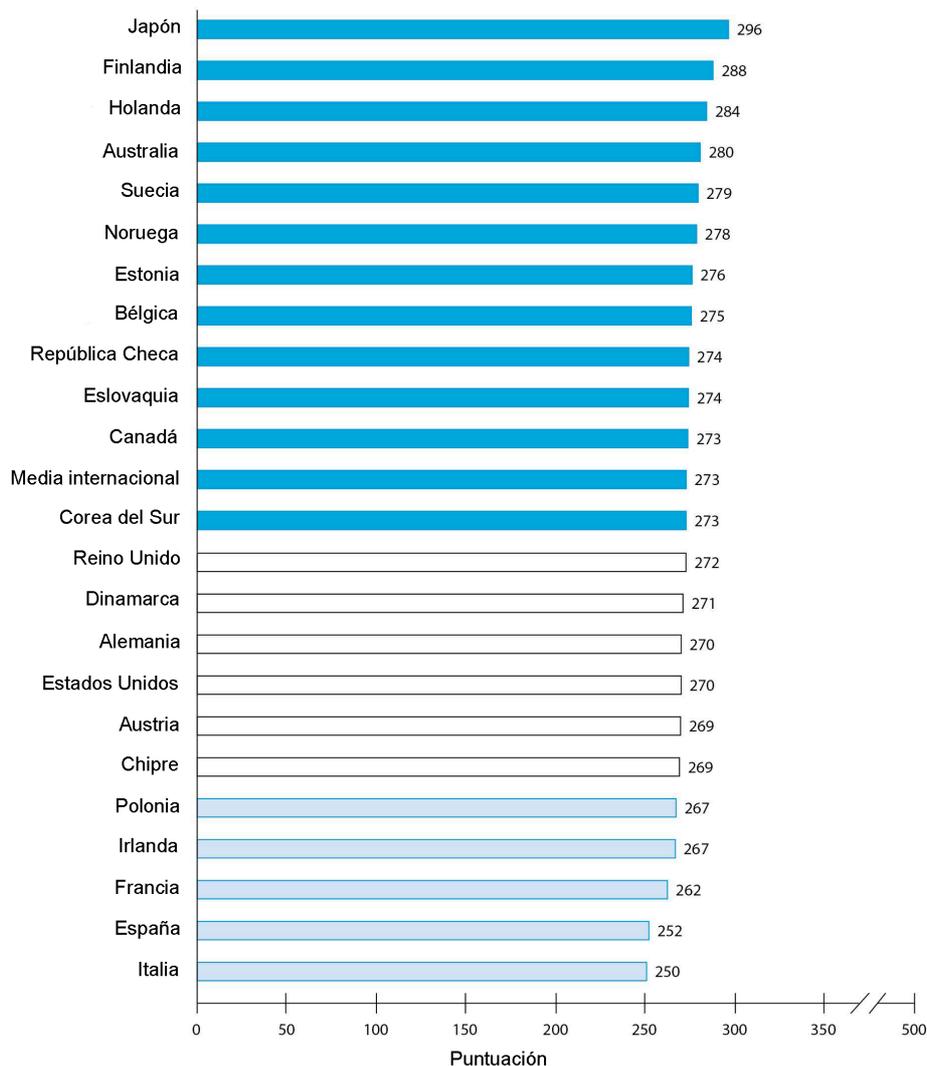
- “La capacidad de leer y de escribir” (OALD, 2005).
- “El conocimiento y habilidades necesarios para comprender y utilizar la información contenida en textos y otros formatos escritos” (Kutner et al., 2006).
- “La comprensión, evaluación y utilización de los textos escritos, y la implicación con ellos para participar en la sociedad, alcanzar metas, y desarrollar el potencial y el conocimiento personal” (Goodman et al., 2013).

Este término se ha traducido al castellano como “alfabetismo” (GDOIE, 2003), el cual se define como el “conocimiento básico de la lectura y la escritura” (RAE, 2014).

El nivel de alfabetismo de la población se suele medir con encuestas o cuestionarios, los cuales pueden ofrecer una puntuación final que informa sobre las habilidades personales de lectura del individuo (HLI, 2010).

El nivel de alfabetismo de la población se ha evaluado en diversos países o zonas. Por ejemplo, en 1992 se concluyó en EE. UU. que, aproximadamente, la mitad de la población adulta presentaba deficiencias en las habilidades lectoras (AHCHL, 1999), y que cerca de 90 millones de personas presentaban un nivel educativo inferior a la etapa de la Secundaria (Nielsen-Bohlman et al., 2004). Otro ejemplo sería el de Inglaterra, donde 5,2 millones de adultos (aproximadamente, el 16 % de su población adulta) posee un nivel de alfabetismo igual o menor al de un niño de 11 años (NLT, 2013).

Más recientemente, en 2012 se comparó el alfabetismo de la población adulta (con edades comprendidas entre 16 y 65 años) de 23 países. En dicho estudio, en el cual se consideró una puntuación máxima de alfabetismo igual a 500, se observó que EE. UU. y Reino Unido poseían unos niveles similares (270 y 272, respectivamente) y muy próximos al valor medio (273), y, en cambio, España quedó en penúltimo lugar (252), siendo Italia el país con peor puntuación (250) (Goodman et al., 2013). A continuación aparecen los países participantes en dicho estudio con la puntuación obtenida (Figura 1):



**Figura 1.** Puntuación media del alfabetismo de la población adulta (16 - 65 años) por país, 2012 (figura adaptada de Goodman et al., 2013)

En muchas herramientas de medida del alfabetismo de la población, este se suele expresar en función del curso escolar del sistema educativo de EE. UU. (en inglés *grade level*) que se correspondería con las habilidades de lectura y comprensión demostradas. La equivalencia entre los cursos escolares de los sistemas educativos estadounidense y español es la siguiente:

*1–6th grade level* = 1º Primaria – 6º Primaria (6 – 12 años)

*7–10th grade level* = 1º ESO – 4º ESO (12 – 16 años)

*11–12th grade level* = Bachillerato (16 – 18 años)

Así, la expresión *grade reading level* indica el número de años de escolarización (desde los seis años) requeridos para comprender un texto, y se suele utilizar para expresar numéricamente el nivel de alfabetismo de una persona. En el presente estudio se ha traducido como “nivel de lectura”.

Hay que tener en cuenta que el hecho de haber cursado un determinado nivel educativo no siempre es indicativo de poseer el correspondiente nivel de lectura. Por ejemplo, puede ocurrir que personas licenciadas o graduadas no tengan hábito de lectura y que, por ello, no tengan una habilidad lectora correspondiente a su titulación, y al contrario, es decir, personas que no hayan recibido una enseñanza superior pero que sí tengan determinadas habilidades lectoras porque sean aficionadas a la lectura. Por lo tanto, el hecho de haber superado (o no) un determinado curso escolar no es sinónimo a poseer el correspondiente nivel de lectura (DuBay, 2004).

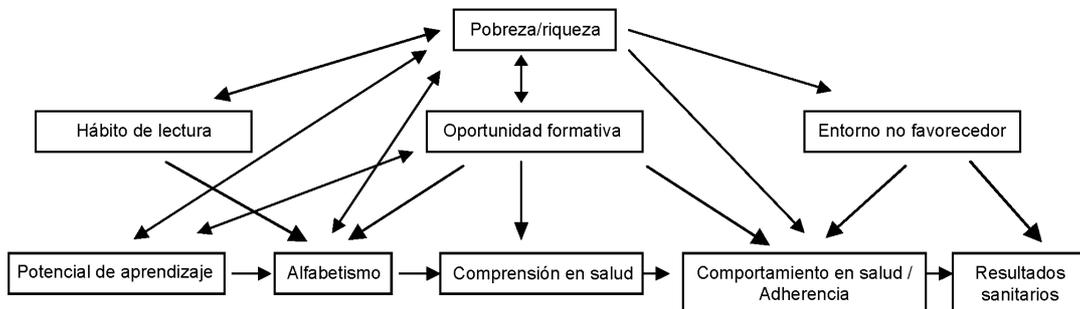
La media del nivel de lectura de la población mayor de dieciséis años en EE. UU. se encuentra alrededor de 8 (Adkins y Singh, 2001; D’Alessandro et al., 2001; Doak y Doak, 2004; Cotugna et al., 2005; Arnold et al., 2006; Collins et al., 2006; Bluman et al., 2009; Glick et al., 2010; Patel et al., 2013), el cual se corresponde con 2º de la ESO del sistema educativo español. En este país también se han obtenido los siguientes datos:

- uno de cada cinco adultos posee un nivel de lectura correspondiente al quinto curso escolar (10-11 años);
- aproximadamente dos de cada cinco personas mayores de 65 años tienen un nivel de lectura inferior al quinto curso escolar (Doak y Doak, 2004).

En el caso de España, el 54 % de las personas con edades comprendidas entre 25 y 65 años poseían en 2011 estudios superiores a 2º de la ESO (equivalente a un nivel de lectura superior a 8), mientras que para el promedio de la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) este porcentaje fue aproximadamente del 75 % (INEE, 2013).

Un aspecto importante del alfabetismo, concerniente a la salud, es el conjunto de relaciones que se establecen entre el alfabetismo y los resultados sanitarios, tal y como se observa en la Figura 2 (Pignone y DeWalt, 2006), ya que se ha constatado

una determinada correlación entre niveles educativos elevados y mejores condiciones de salud de las personas (INEE, 2013).



**Figura 2.** Factores que influyen en el alfabetismo, y relación con los resultados sanitarios (figura adaptada de Pignone y DeWalt, 2006)

### 1.3 Alfabetismo en salud

#### 1.3.1 Definición

*Health literacy* es una expresión anglosajona que se define como “la capacidad de los individuos de obtener, procesar y entender la información básica relacionada con la salud y con el entorno sanitario, la cual es necesaria para tomar las decisiones apropiadas relacionadas con la salud” (Nielsen-Bohlman et al., 2004; Kutner et al., 2006; USDHHS, 2010). El concepto “capacidad de los individuos” es un aspecto importante en la definición, refiriéndose tanto a las habilidades innatas de las personas como a las adquiridas (Nielsen-Bohlman et al., 2004). Una *health literacy* adecuada se puede conseguir mediante la formación del individuo, pero también está influida por la cultura, la lengua, y el entorno asistencial, incluyendo los medios de comunicación, agencias reguladoras, profesionales sanitarios con los que la persona interactúa, y materiales relacionados con la salud (Nielsen-Bohlman et al., 2004). Por lo tanto, un buen nivel de *health literacy* requiere el conocimiento de diversas áreas de conocimiento (cuerpo humano, comportamiento saludable, funcionamiento del sistema sanitario, etc.) (USDHHS, 2010), y depende de factores individuales, sociales y culturales (Nielsen-Bohlman et al., 2004).

Aunque la anterior definición de *health literacy* es la más utilizada y aceptada en las publicaciones (Wolf et al., 2004; Weiss et al., 2005; Davis et al., 2006; Downey y Zun, 2008; Vallance et al., 2008; Walsh y Volsko, 2008; Kondilis et al., 2010; Joram et al., 2012; Gill, 2013), han aparecido otras definiciones, entre las cuales se encuentran:

- “el conjunto de habilidades que incluyen la capacidad de interpretar la lectura y las operaciones numéricas básicas requeridas en el entorno de la asistencia sanitaria” (AHCHL, 1999);
- “la capacidad de las personas de usar sus habilidades lectoras para entender, en cualquier momento de sus vidas, la información escrita relacionada con la salud” (NCES, 2012);
- “el conjunto de aptitudes cognitivas y sociales que determinan la motivación y la capacidad individuales para acceder a la comprensión y utilización de la información relacionada con la promoción y el mantenimiento de una buena salud” (WHO, 2009);
- “la capacidad de las personas para entender la información sanitaria y utilizarla para tomar decisiones apropiadas acerca de su salud y sus cuidados médicos” (MedlinePlus, 2014b).

Se han encontrado las siguientes traducciones al castellano de la expresión inglesa *health literacy*:

- “comprendiendo la información de salud” o “entender la información médica” (MedlinePlus, 2014a);
- “alfabetización en salud” (Díaz Manzano, 2012);
- “alfabetismo o competencias en salud” (Rudd et al., 2013).

En el presente estudio se utilizará la tercera expresión (alfabetismo en salud), ya que es la que mejor se ajusta a la traducción de los dos vocablos ingleses (*health* y *literacy*), y, además, resulta más sencilla de utilizar que otras traducciones.

Una vez analizadas las definiciones de alfabetismo en salud (*health literacy*) y de alfabetismo (*literacy*), se puede concluir que son conceptos distintos, ya que el alfabetismo en salud implica un conjunto mayor de competencias, requiriendo aptitudes de comprensión oral y escrita (incluyendo la capacidad de comunicación con todo el personal sanitario), una habilidad numérica y matemática, y un cierto

conocimiento sobre el funcionamiento del entorno asistencial en un nivel básico (NCIOM, 2007).

Por otro lado, *health numeracy* es una expresión anglosajona que se define como "la capacidad de entender y utilizar la información numérica en el entorno sanitario" (Schapira et al., 2011). Por lo tanto, *health numeracy* se podría traducir como el "conocimiento numérico relacionado con la salud". Este concepto es un aspecto importante y crítico del alfabetismo en salud (Davis et al., 2006), ya que se ha comprobado que, en algunos casos (enfermedades crónicas con una elevada prevalencia, como la diabetes), las demandas numéricas de los textos sanitarios son superiores a las habilidades numéricas de los pacientes a los que se dirigen (Joram et al., 2012).

Debido a su importancia, el conocimiento numérico relacionado con la salud es un aspecto que se evalúa en diversas herramientas de medida del alfabetismo en salud (Joram et al., 2012).

### **1.3.2 Alfabetismo en salud de la población**

En 2003 se evaluó el alfabetismo en salud de la población estadounidense, y se encontró que la mayoría de la población adulta (53 %) tenía un nivel intermedio de alfabetismo en salud, aproximadamente un 22 % lo tenía elemental, y un 14 % lo tenía bajo (Kutner et al., 2006), concluyendo que, aproximadamente, 9 de cada 10 adultos anglohablantes poseían un nivel de alfabetismo en salud limitado, hecho que representó un gran problema social (USDHHS, 2010). También se observó que las personas con un alfabetismo en salud bajo o elemental tenían menos probabilidad de obtener información sanitaria a partir de cualquier tipo de material escrito (periódicos, revistas, libros, Internet, etc.) y más probabilidad de obtenerla de otras fuentes, como la radio o la televisión, que las personas con un alfabetismo en salud adecuado (Kutner et al., 2006).

Diversos estudios posteriores realizados con pacientes corroboraron que un porcentaje importante de la población poseía un alfabetismo en salud bajo o

inadecuado. Por ejemplo, Wolf et al. (2004) concluyeron que casi la mitad de los pacientes entrevistados, todos ellos infectados por el virus de la inmunodeficiencia humana, poseían un alfabetismo en salud inadecuado. Posteriormente, Downey y Zun (2008) concluyeron que alrededor del 20 % de los pacientes encuestados tenían un alfabetismo en salud inadecuado o mínimo, porcentaje que aumentaba en el caso de las personas mayores.

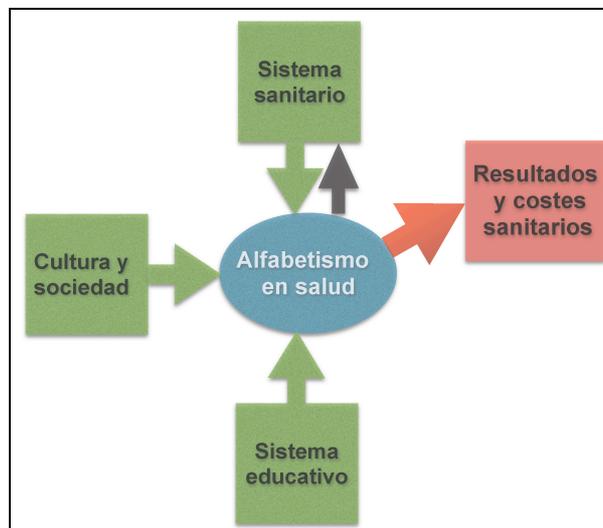
Se han encontrado menos estudios sobre el alfabetismo en salud de la población europea en comparación con los realizados en EE. UU. Sin embargo, en ellos se ha obtenido un resultado similar, es decir, los pacientes evaluados poseen, en general, un alfabetismo en salud inadecuado (Kušec et al., 2006; Ibrahim et al., 2008).

Así pues, los servicios sanitarios utilizan materiales escritos para informar a sus pacientes, pero algunos de estos no se llegan a beneficiar nunca de dichos materiales porque no pueden leerlos o comprenderlos, siendo la información que contienen inaccesible para ellos.

Al estudiar las variables de las que depende el alfabetismo en salud, se ha hallado una relación directa entre un alfabetismo bajo y personas mayores, grupos étnicos minoritarios, y nivel educativo bajo (Wolf et al., 2004; Davis et al., 2006; USDHHS, 2010). En el caso de las personas mayores es evidente, ya que los pacientes de la tercera edad tienen un elevado riesgo de no seguir las recomendaciones terapéuticas porque suelen ser pacientes polimedicados, y también porque en esta franja de edad existe una mayor prevalencia de discapacidades cognitivas (Estrada et al., 2000). En relación con las personas pertenecientes a grupos étnicos minoritarios, muchas no dominan el idioma del país de residencia o el funcionamiento del servicio sanitario (por ejemplo, personas latinoamericanas residentes en EE. UU.), lo cual comporta que posean un alfabetismo en salud menor que el de las personas nativas (Easton et al., 2010). Y, respecto al nivel educativo, ya se ha comentado la relación directa existente entre un elevado nivel educativo y un mejor estado de salud.

### 1.3.3 Consecuencias de un alfabetismo en salud inadecuado

Niveles bajos del alfabetismo en salud están asociados a una peor comprensión de la información sanitaria relacionada con la salud (tanto oral como escrita) debido a la incapacidad del paciente de entenderla (incluyendo el propio diagnóstico de la enfermedad y las pautas del tratamiento), pero también se asocia a resultados sanitarios no deseados, ya que existe una menor probabilidad de cumplir con los protocolos sanitarios (NCIOM, 2007). Por lo tanto, el alfabetismo en salud es un componente esencial en el actual sistema sanitario (Wilson, 2009), puesto que influye de manera directa en el entorno asistencial (Figura 3).



**Figura 3.** Factores que afectan al alfabetismo en salud, y relación de este con el sistema sanitario (figura adaptada de Nielsen-Bohlman et al., 2004)

El alfabetismo en salud se ha relacionado con los siguientes aspectos de la asistencia sanitaria:

- **Conocimiento de la propia enfermedad.**- Un alfabetismo en salud inadecuado implica un menor conocimiento del paciente sobre su enfermedad, y lo incapacita para poder explicar en qué consiste o a qué se debe (Wolf et al., 2004).

- **Estado de salud del paciente.**- Se ha detectado una determinada correlación entre un alfabetismo en salud inadecuado y las bajas laborales de larga duración, de manera que un alfabetismo apropiado se asocia a un mejor estado de salud (Sentell y Halpin, 2006).

- **Adherencia al tratamiento.**- Un alfabetismo en salud inadecuado está asociado a un menor conocimiento sobre cuándo o cómo tomar el medicamento (Wolf et al., 2004; Davis et al., 2006; Smith et al., 2012), hecho que puede disminuir la adherencia (Kalichman et al., 2000; Berkman et al., 2004) y comportar la aparición de efectos adversos (AHCHL, 1999). No obstante, esto no siempre se cumple (Fang et al., 2006), observándose en algún estudio una mayor adherencia en pacientes con un menor alfabetismo en salud (Paasche-Orlow et al., 2006). Algunos autores han sugerido que los pacientes con un alfabetismo bajo pueden tener inicialmente dificultades en aprender las pautas de comportamiento, pero que, posteriormente, pueden superar las barreras iniciales con un apoyo adecuado e instrucciones adicionales (Pignone y DeWalt, 2006).

- **Acontecimientos adversos de los medicamentos.**- Cada año ocurren en EE. UU., aproximadamente, 1,5 millones de acontecimientos adversos evitables relacionados con los medicamentos, la tercera parte de los cuales se da en pacientes ambulatorios (Aspden et al., 2007). Una mejora del alfabetismo en salud de los pacientes conduce a una mayor capacidad de estos para entender cómo usar correctamente los medicamentos prescritos (Wolf y Bailey, 2007), y, por ello, un alfabetismo en salud adecuado puede aumentar la seguridad de la medicación y disminuir la incidencia de los efectos adversos de los medicamentos.

- **Coste sanitario.**- Los acontecimientos adversos evitables representan un elevado coste adicional del sistema sanitario. Por ejemplo, en 2006 se estimó en EE. UU. que el conjunto de estos acontecimientos adversos evitables generó un coste de 3,5 mil millones de dólares (Aspden et al., 2007).

- **Probabilidad de hospitalización.**- Un menor alfabetismo en salud puede aumentar el riesgo de hospitalización (DeWalt et al., 2004). En este sentido, Murray

et al. (2009) encontraron que los pacientes con un alfabetismo en salud adecuado tuvieron un menor riesgo hospitalización por fallo cardíaco.

- **Mortalidad.**- Un alfabetismo en salud inadecuado está correlacionado con un aumento de la mortalidad, al contrario que el nivel educativo o los años de escolarización completados (Lauder, 2008).

La relación del alfabetismo en salud con las anteriores variables se ha constatado también en diversas revisiones de publicaciones en las que se ha estudiado la relación entre el alfabetismo en salud y los resultados sanitarios (AHCHL, 1999; Williams et al., 2002; Berkman et al., 2004; Easton et al., 2010; Baur y Brach, 2013).

### **1.3.4 Métodos de evaluación del alfabetismo en salud del paciente**

Una presentación adecuada de un texto que facilite su lectura, y una redacción del mismo utilizando un léxico sencillo, no implica que el paciente lo esté entendiendo, ya que, para ello, el factor individual es crucial. Por ello, se han creado numerosas herramientas para estimar el alfabetismo en salud del paciente, como, por ejemplo, los que se enumeran a continuación.

#### **Estimación rápida del alfabetismo en medicina de los adultos**

La herramienta "Estimación rápida del alfabetismo en medicina de los adultos" (REALM, acrónimo de la expresión anglosajona *Rapid Estimate of Adult Literacy in Medicine*) está basada en la capacidad de pronunciar correctamente 66 términos médicos comunes. La calificación obtenida oscila entre de 0 y 66, existiendo cuatro rangos de estimación del alfabetismo, en los cuales se relaciona dicha puntuación con el curso escolar correspondiente: 0-18 equivale hasta el tercer curso, 19-44 equivale al intervalo comprendido entre el cuarto y el sexto curso, 45-60 equivale al intervalo comprendido entre el séptimo y el octavo curso, y 61-66 equivale al noveno curso o superior (Hoffmann y McKenna, 2006).

En algunos estudios relacionados con la salud en los que se ha utilizado esta herramienta se han establecido tres rangos de estimación de alfabetismo: bajo (puntuación comprendida entre 0 y 44), elemental (puntuación comprendida entre 45 y 60), y adecuado (puntuación comprendida entre 61 y 66) (Wolf et al., 2004).

Esta herramienta solamente se encuentra en inglés, pero, para solventar esta deficiencia, se realizó su adaptación al español, llamada "Evaluación breve del alfabetismo en salud de los adultos hispanohablantes" (SAHLSA, acrónimo de la expresión anglosajona *Short Assessment of Health Literacy of Spanish-speaking Adults*), la cual mantiene una alta correlación con REALM ( $r = 0,76$ ) (Lee et al., 2006). Además, aunque tan sólo se requieren de 2 a 3 minutos para realizar REALM (Friedman y Hoffman-Goetz, 2006), se desarrollaron dos versiones reducidas de la misma: REALM-*Revised* (REALM-R) (Friedman y Hoffman-Goetz, 2006), y REALM-*Short Form* (REALM-SF) (Arozullah et al., 2007), las cuales se basan en pronunciar 8 y 7 palabras, respectivamente.

A pesar de ser una herramienta bastante utilizada en los materiales escritos relacionados con la salud (Wilson et al., 2003; Wolf et al., 2004; Davis et al., 2006; Griffin et al., 2006; Hoffmann y McKenna, 2006; Ibrahim et al., 2008), la gran limitación de REALM es la escasa relación que existe entre una correcta pronunciación de palabras y el grado de comprensión de sus significados, y, por ello, se considera que no mide la comprensibilidad o interpretación de la información (Luk y Aslani, 2011).

### **Evaluación del alfabetismo funcional en salud en adultos**

"Evaluación del alfabetismo funcional en salud en adultos" (TOFHLA, acrónimo de la expresión anglosajona *Test of Functional Health Literacy in Adults*) es un cuestionario que consta de dos secciones diferenciadas: una con 50 cuestiones de comprensión de lectura sobre tres textos relacionados con la salud que tratan diversas cuestiones médicas, y otra con 17 cuestiones de respuesta múltiple relacionadas con la habilidad numérica. Los textos de la primera sección poseen

espacios en blanco en los que el participante debe escoger, de entre cuatro posibles opciones, la palabra correcta que ha sido eliminada previamente del texto (método *cloze*). En cambio, en la segunda sección se evalúan habilidades numéricas requeridas en el entorno sanitario (por ejemplo, la capacidad de leer y entender la información numérica de los etiquetados de medicamentos) (Baker et al., 1999). Se requieren aproximadamente unos 22 minutos para cumplimentar todo el cuestionario (Baker et al., 1999), el cual posee tres rangos de estimación del alfabetismo en salud sobre una puntuación máxima de 100: adecuado (75-100), elemental (60-74) y bajo (0-60) (Smith et al., 2012).

Esta herramienta mantiene una buena correlación ( $r = 0,84$ ) con REALM (Baker et al., 1999), y se encuentra disponible en castellano y en inglés (Friedman y Hoffman-Goetz, 2006).

Se considera que TOFHLA es un instrumento más exacto que REALM para medir el alfabetismo en salud del paciente, ya que el primero mide la comprensión del texto, incluyendo la capacidad de leer y entender tanto la información en prosa como la numérica, y, en cambio, el segundo solamente evalúa la capacidad del paciente de leer y pronunciar correctamente una serie de palabras (Baker et al., 1999).

Posteriormente, se desarrolló una versión reducida de esta herramienta llamada **S-TOFHLA**, en la cual los tres textos de la primera sección se redujeron a dos textos con 36 cuestiones *cloze*, y las 17 cuestiones numéricas pasaron a ser 4. Esta versión requiere aproximadamente unos 12 minutos para ser cumplimentada, y también mantiene una fuerte correlación ( $r = 0,80$ ) con REALM (Baker et al., 1999).

### **Signo vital más reciente**

"Signo vital más reciente" (NVS, acrónimo de la expresión anglosajona *Newest Vital Sign*) es una herramienta que consiste en la cumplimentación de un cuestionario de 6 preguntas (las respuestas son sí/no) previa lectura de un

folleto sobre nutrición. Se considera que el paciente posee un alfabetismo en salud adecuado si responde correctamente más de cuatro cuestiones, y, en caso contrario, se considera que posee un alfabetismo inadecuado. Esta herramienta se diseñó a partir de TOFHLA, y se encuentra disponible en español y en inglés. Además, al ser tan sencilla, su principal ventaja es el poco tiempo que se requiere (unos 3 minutos) para realizarla (Weiss et al., 2005).

Existen más herramientas para medir el alfabetismo en salud de los pacientes, pero REALM, TOFHLA y S-TOFHLA son las más utilizadas en el entorno sanitario (Berkman et al., 2004, 2011; Luk y Aslani, 2011). A continuación, se incluyen algunas publicaciones en las que se han utilizado dichas herramientas (Tabla 1).

**Tabla 1.** Publicaciones en las que se han utilizado herramientas de medida del alfabetismo en salud

| Herramienta | Publicaciones   |
|-------------|---|
| TOFHLA      | - Gausman Benson y Forman, 2002<br>- Smith et al., 2012   |
| S-TOFHLA    | - Cordasco et al., 2012<br>- Fang et al., 2006<br>- Murray et al., 2009   |
| REALM       | - Davis et al., 2006<br>- Hoffmann y McKenna, 2006<br>- Wilson et al., 2003<br>- Wolf et al., 2004<br>- Wolf et al., 2007 |

#### 1.4 Comprensibilidad de un texto

Existen diversas definiciones del término anglosajón *readability*, entre las cuales se encuentran las siguientes (DuBay, 2004):

- “la suma total de todos los elementos de un material escrito que afectan a su lectura y comprensión, incluyendo el grado de satisfacción del lector”;
- “la facilidad de entender o comprender un texto en función del estilo de la escritura”;
- “la facilidad de leer palabras y frases”;
- “el grado de comprensión de los textos por parte del lector”.

Posteriormente, DuBay (2007) lo definió como “la facilidad de lectura debido a un estilo literario que se ajusta al nivel de lectura de la audiencia”.

En castellano, el término “legibilidad” se suele utilizar como traducción de los vocablos ingleses *readability* y *legibility*, cuando estos no son sinónimos al tener connotaciones distintas: el primer vocablo indica aquello que hace que un texto sea más fácil de leer que otro (DuBay, 2007), y el segundo se refiere a la percepción visual del texto por lo que respecta a sus cualidades tipográficas y de diseño (Muñoz Baquedano, 2006; DuBay, 2007). En cambio, sus traducciones al castellano, “lecturabilidad” y “legibilidad”, respectivamente (Rodríguez Diéguez, 1994), se han utilizado frecuentemente como sinónimos porque los dos aluden a la facilidad o dificultad para leer o entender un texto (Muñoz Baquedano, 2006).

Respecto a los estudios en los que se han analizado textos escritos en castellano relacionados con la salud, aunque en algunos el término *readability* se ha traducido como “comprensibilidad” (Idoate, 2000; Aliende García et al., 2004), en la mayoría se ha traducido como “legibilidad” (Simón Lorda, 1993; Simón Lorda et al., 1997; Blanco Pérez y Gutiérrez Couto, 2002; Rubiera et al., 2004; Barrio-Cantalejo et al., 2008a, 2008b, 2008c; March Cerdá et al., 2010; San Norberto et al., 2011; Álvarez-Díaz, 2012). En algunos de estos estudios se han comentado los diferentes tipos de legibilidad que existen, especificando el tipo de legibilidad evaluado. Por ejemplo, según Álvarez-Díaz (2012), la legibilidad lingüística es una clase de legibilidad que a su vez puede ser de dos tipos: material (referida al aspecto semántico) y formal (referida a la forma del mensaje -número de palabras y de frases, sílabas por frase, etc.-); Álvarez-Díaz (2012) especificó en su estudio que el tipo de legibilidad que evaluó fue la legibilidad lingüística formal. En cambio, Barrio Cantalejo et al. (2008c) explicaron que existen dos dimensiones complementarias de la legibilidad, la legibilidad tipográfica (condicionada por el tamaño, forma, diseño y disposición espacial de los caracteres gráficos del texto) y la legibilidad lingüística, siendo esta última de dos tipos: léxica (relacionada con la semántica) y gramatical (referida a la construcción y estructura gramatical del texto); Barrio Cantalejo et al. (2008c) especificaron en su estudio que el tipo de legibilidad que evaluaron fue la lingüística gramatical.

Según la Real Academia Española (RAE), el término “lecturabilidad” es un calco del inglés *readability* que se ha adoptado como término técnico fundamentalmente en dos ámbitos del conocimiento (RAE, 2011):

- a) En periodismo, donde se utiliza para designar el número de lectores de una publicación periódica. No es asimilable a tirada, ya que un mismo ejemplar puede ser leído por varias personas. Para este concepto, resultaría más recomendable y clara la expresión “número de lectores”.
- b) En bibliología, tipografía y diseño gráfico, donde *lecturabilidad* se utiliza para definir la facilidad de comprensión del contenido de un texto en función de la bondad de su redacción, enfrentado a *legibilidad*, que se refiere a la facilidad con la que un texto puede ser leído en función de sus características tipográficas y de diseño. En este caso, el uso de *lecturabilidad* es innecesario y poco recomendable, ya que a esta definición responden completamente los sustantivos *inteligibilidad* y *comprensibilidad*.

Por ello, siguiendo las recomendaciones de la RAE, en el presente estudio se utilizará el vocablo “comprensibilidad” como traducción del término anglosajón *readability*.

#### **1.4.1 Comprensibilidad de los textos sanitarios dirigidos al paciente**

Por lo que respecta al nivel de *comprensibilidad* idóneo que tendrían que tener los materiales escritos relacionados con la salud y dirigidos al paciente, se han publicado las siguientes recomendaciones:

- Deberían tener un nivel de lectura correspondiente al sexto curso escolar (11 – 12 años) (Doak et al., 1996).
- No deberían superar el nivel correspondiente al sexto o séptimo curso escolar (edades comprendidas entre 11 y 13 años) en textos escritos en inglés (MedlinePlus, 2013b), y, en el caso de textos en castellano, estos deberían estar redactados con un nivel de lectura comprendido entre cuarto y sexto curso escolar (edades comprendidas entre 9 y 12 años) (MedlinePlus, 2013a).
- Deberían tener un nivel máximo de *comprensibilidad* correspondiente al quinto curso escolar (10 – 11 años) (USGAO, 2006; TJC, 2010).

Así pues, se puede considerar que, en general, se recomienda que los textos relacionados con la salud dirigidos al paciente no superen un nivel de comprensibilidad equivalente al sexto curso escolar, aunque siempre es mejor redactarlos utilizando un nivel de lectura lo más bajo posible (Hoffmann y McKenna, 2006).

### **1.5 Fórmulas de evaluación de la comprensibilidad de textos**

Para medir la comprensibilidad de cualquier documento escrito se utilizan unas herramientas llamadas **índices, escalas o fórmulas de comprensibilidad** (en inglés se suelen denominar *readability formulas*), las cuales son instrumentos predictivos de medida de la dificultad de comprensión de un texto relacionado con cualquier ámbito del conocimiento (HLI, 2010). Se empezaron a utilizar aproximadamente en la primera mitad del siglo pasado, y, hoy en día, se siguen utilizando debido a su exactitud y eficacia (HLI, 2010).

Muchas fórmulas de comprensibilidad utilizan dos variables: la longitud de las palabras, en función del número de sílabas por palabra (la cual es indicativa de una dificultad semántica), y la longitud de las frases, en función del número de palabras por frase (la cual es indicativa de una complejidad sintáctica) (HLI, 2010); otras variables utilizadas son la cantidad de palabras ausentes de determinados listados, y la cantidad de polisílabos (palabras de más de dos sílabas).

En los años ochenta existían aproximadamente unas 200 fórmulas de comprensibilidad, habiendo más de un millar de estudios que testificaban su validez teórica y estadística (DuBay, 2007). Respecto al ámbito de aplicación, las fórmulas de comprensibilidad se utilizaron inicialmente en el ámbito educativo, en publicidad, y en el ejército (DuBay, 2004), pero, hoy en día, su uso está ampliamente extendido en otros ámbitos, como son el comercial, el industrial, y el sanitario (DuBay, 2007).

En el entorno sanitario, las fórmulas de comprensibilidad proporcionan de una manera sencilla estimaciones cuantitativas de la dificultad de lectura de la información escrita relacionada con la salud (Doak et al., 1996; Friedman y Hoffman-Goetz, 2006).

### 1.5.1 Fórmulas de comprensibilidad diseñadas para evaluar textos redactados en inglés

La mayoría de puntuaciones obtenidas al aplicar fórmulas de comprensibilidad diseñadas para la lengua inglesa se expresan en función del nivel de lectura o curso escolar requerido para entender el texto; por ejemplo, como ya se ha comentado anteriormente, una puntuación de 6 indica que la persona debería tener un nivel de lectura equivalente al sexto curso (11 – 12 años) para entender el texto.

Con el objeto de averiguar cuáles son las fórmulas de medida de comprensibilidad más aplicadas a los textos relacionados con la salud, en primer lugar se hizo una búsqueda en *Medline* (entre enero de 2000 y diciembre de 2013) utilizando los términos de búsqueda “*readability*” y “*formula*”. A partir de los resultados obtenidos, se excluyeron las publicaciones del ámbito veterinario, y, del resto, se seleccionaron las que se pudieron obtener íntegramente a través del *Centre de Recursos per a l'Aprenentatge i la Investigació* (CRAI) de la *Universitat de Barcelona*. También se utilizaron las referencias de las publicaciones conseguidas para ampliar el listado de artículos consultados. El resultado obtenido se muestra a continuación (Tabla 2).

**Tabla 2.** Publicaciones en las que se han aplicado fórmulas de comprensibilidad en textos relacionados con la salud

| Fórmula de comprensibilidad                   | Publicaciones en las que se ha utilizado la fórmula   |
|---|---|
| <p>SMOG<br/>(n = 49)</p>                      | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ache y Wallace, 2009</li> <li>- Adkins et al., 2001</li> <li>- Adkins y Singh, 2001</li> <li>- Albright et al., 1996</li> <li>- Aliende García et al., 2004</li> <li>- Chung et al., 2000</li> <li>- D'Alessandro et al., 2001</li> <li>- Diamantouros et al., 2013</li> <li>- Edmunds et al., 2013</li> <li>- Estrada et al., 2000</li> <li>- Fitzsimmons et al., 2010</li> <li>- Freda, 2005</li> <li>- Friedman y Hoffman-Goetz, 2003</li> <li>- Friedman y Hoffman-Goetz, 2007</li> <li>- Friedman y Kao, 2008</li> <li>- Gill, 2013</li> <li>- Glick et al., 2010</li> <li>- Gromoske et al., 2011</li> <li>- Hendrickson et al., 2006</li> <li>- Hoffmann y McKenna, 2006</li> <li>- Idoate, 2000</li> <li>- Johnson y Stern, 2004</li> <li>- Joram et al., 2012</li> <li>- Khurana et al., 2003</li> <li>- Kondilis et al., 2010</li> <li>- Kušec et al., 2006</li> <li>- Laplante-Lévesque et al., 2012</li> <li>- Makosky Daley et al., 2009</li> <li>- McInnes y Haglund, 2011</li> <li>- Misra et al., 2013</li> <li>- Patel et al., 2011</li> <li>- Patel et al., 2013</li> <li>- Rennie et al., 2007</li> <li>- Sand-Jecklin, 2007</li> <li>- Shieh y Hosei, 2008</li> <li>- Stinson et al., 2011</li> <li>- Stossel et al., 2012</li> <li>- Swartz, 2010</li> <li>- Vallance et al., 2008</li> <li>- Wallace et al., 2009</li> <li>- Wallace et al., 2010</li> <li>- Wallace y Lennon, 2004</li> <li>- Walsh y Volsko, 2008</li> <li>- Wang et al., 2011</li> <li>- Wegner y Girasek, 2003</li> <li>- Wilson, 2009</li> <li>- Wilson et al., 2003</li> <li>- Wilson et al., 2009</li> <li>- Wilson y Williams, 2003</li> </ul> |
| <p>Fórmula de Flesch-Kincaid<br/>(n = 38)</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Albright et al., 1996</li> <li>- Alexander, 2000</li> <li>- Amini et al., 2007</li> <li>- Bluman et al., 2009</li> <li>- Cotugna et al., 2005</li> <li>- D'Alessandro et al., 2001</li> <li>- Diamantouros et al., 2013</li> <li>- Edmunds et al., 2013</li> <li>- Estrada et al., 2000</li> <li>- Ezeome et al., 2011</li> <li>- Fitzsimmons et al., 2010</li> <li>- Freda, 2005</li> <li>- Friedman y Kao, 2008</li> <li>- Gill, 2013</li> <li>- Glick et al., 2010</li> <li>- Gromoske et al., 2011</li> </ul>  |

**Tabla 2** (continuación)

| Fórmula de comprensibilidad                 | Publicaciones en las que se ha utilizado la fórmula  |
|---|--|
| Fórmula de Flesch-Kincaid<br>(continuación) | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Hendrickson et al., 2006</li> <li>- Khurana et al., 2003</li> <li>- Kondilis et al., 2010</li> <li>- Laplante-Lévesque et al., 2012</li> <li>- Leroy et al., 2008</li> <li>- McInnes y Haglund, 2011</li> <li>- McKearney y McKearney, 2013</li> <li>- Misra et al., 2013</li> <li>- Nair y Cienkowski, 2010</li> <li>- Ott y Hardie, 1997</li> <li>- Patel et al., 2011</li> <li>- Patel et al., 2013</li> <li>- Polishchuk et al., 2012</li> <li>- Rogers et al., 2009</li> <li>- Sabharwal et al., 2008</li> <li>- Stinson et al., 2011</li> <li>- Stossel et al., 2012</li> <li>- Swartz, 2010</li> <li>- Wallace et al., 2010</li> <li>- Walsh y Volsko, 2008</li> <li>- Williamson y Martin, 2010</li> <li>- Wilson, 2009</li> </ul>  |
| Fórmula de Flesch<br>( <i>n</i> = 33)       | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Albright et al., 1996</li> <li>- Amini et al., 2007</li> <li>- Arnold et al., 2006</li> <li>- Atcherson et al., 2011</li> <li>- Barrio-Cantalejo et al., 2008b</li> <li>- Collins et al., 2006</li> <li>- D'Alessandro et al., 2001</li> <li>- Edmunds et al., 2013</li> <li>- Ezeome et al., 2011</li> <li>- Friedman y Kao, 2008</li> <li>- Gill, 2013</li> <li>- Glick et al., 2010</li> <li>- Griffin et al., 2006</li> <li>- Gromoske et al., 2011</li> <li>- Hendrickson et al., 2006</li> <li>- Hill y Bird, 2007</li> <li>- Idoate, 2000</li> <li>- Joram et al., 2012</li> <li>- Kasesnik y Kline, 2011</li> <li>- Laplante-Lévesque et al., 2012</li> <li>- March Cerdá et al., 2010</li> <li>- McInnes y Haglund, 2011</li> <li>- McKearney y McKearney, 2013</li> <li>- Misra et al., 2013</li> <li>- Molassiotis y Xu, 2004</li> <li>- Ott y Hardie, 1997</li> <li>- Patel et al., 2013</li> <li>- Rees et al., 2003</li> <li>- Williamson y Martin, 2010</li> <li>- Wilson, 2009</li> <li>- Zraick et al., 2012</li> <li>- Zraick y Atcherson, 2012</li> <li>- Zwaenepoel y Laekeman, 2003</li> </ul> |
| Índice Fog<br>( <i>n</i> = 16)              | <ul style="list-style-type: none"> <li>- Albright et al., 1996</li> <li>- Amini et al., 2007</li> <li>- Atcherson et al., 2011</li> <li>- Edmunds et al., 2013</li> <li>- Fuller et al., 2007</li> <li>- Gromoske et al., 2011</li> <li>- Kondilis et al., 2010</li> <li>- McInnes y Haglund, 2011</li> <li>- Misra et al., 2013</li> <li>- Ott y Hardie, 1997</li> <li>- Patel et al., 2013</li> <li>- Stossel et al., 2012</li> <li>- Swartz, 2010</li> <li>- Walsh y Volsko, 2008</li> </ul>  |

**Tabla 2** (continuación)

| <b>Fórmula de comprensibilidad</b>                    | <b>Publicaciones en las que se ha utilizado la fórmula</b>  |
|---|---|
| Índice de Fog (continuación)                          | - Zraick et al., 2012<br>- Zraick y Atcherson, 2012   |
| Fórmula de Fry<br>(n = 15)                            | - Albright et al., 1996<br>- Collins et al., 2006<br>- D'Alessandro et al., 2001<br>- Gromoske et al., 2011<br>- Makosky Daley et al., 2009<br>- Misra et al., 2013<br>- Roskos et al., 2008<br>- Sand-Jecklin, 2007<br>- Swartz, 2010<br>- Taylor-Clarke et al., 2012<br>- Wallace et al., 2006a<br>- Wallace et al., 2006b<br>- Wallace et al., 2008<br>- Weintraub et al., 2004<br>- Wiener y Wiener Pla, 2011 |
| Fórmula de Dale-Chall<br>(n = 4)                      | - Albright et al., 1996<br>- Collins et al., 2006<br>- Patel et al., 2011<br>- Swartz, 2010   |
| Fórmula FORCAST<br>(n = 4)                            | - Atcherson et al., 2011<br>- Misra et al., 2013<br>- Zraick et al., 2012<br>- Zraick y Atcherson, 2012   |
| Índice de Coleman-Liau<br>(n = 2)                     | - Misra et al., 2013<br>- Swartz, 2010  |
| Nueva fórmula de Dale-Chall<br>(n = 2)                | - Gromoske et al., 2011<br>- Misra et al., 2013   |
| Nuevo índice de Fog (n = 1)                           | - Misra et al., 2013  |
| Estimación de comprensibilidad de Raygor<br>(n = 1)   | - Misra et al., 2013  |
| Fórmula de Harris-Jacobson<br>(n = 1)                 | - Gromoske et al., 2011   |
| Índice de comprensibilidad automatizado (ARI) (n = 1) | - Swartz, 2010  |

Existen diversas compilaciones de fórmulas de comprensibilidad, las cuales contienen explicaciones detalladas sobre cómo aplicar dichas fórmulas (Szigriszt Pazos,1993; DuBay, 2004). Además, en la mayoría de publicaciones que aparecen en la Tabla 2, en las cuales se han aplicado fórmulas de comprensibilidad a textos sanitarios, aparece una breve descripción de las fórmulas utilizadas.

En conclusión, se observó un uso extendido de estas fórmulas para obtener una estimación cuantitativa de la comprensibilidad del contenido de textos relacionados con la salud (Wang et al., 2013). Según la Tabla 2, la fórmula más utilizada es la fórmula SMOG, en segundo lugar se encuentra la fórmula de Flesch-Kincaid, y en tercer lugar la de Flesch. Este resultado coincide con el obtenido en otras revisiones de publicaciones por lo que respecta a las fórmulas más utilizadas, aunque no coincide en el orden anterior. Por ejemplo, en una reciente revisión de publicaciones,

aparecidas entre 2005 y 2008, en las que se aplicaron fórmulas de comprensibilidad a textos relacionados con la salud, se encontró que la fórmula más utilizada resultó ser la fórmula de Flesch-Kincaid, la segunda fue la fórmula de Flesch, y la tercera fue SMOG (Wang et al., 2013). En otra revisión de publicaciones aparecidas entre 1990 y 2008, sobre la evaluación de información relacionada con los medicamentos, se obtuvo que la fórmula de comprensibilidad más utilizada fue SMOG seguida de la fórmula de Flesch (Luk y Aslani, 2011).

A continuación, se muestran las publicaciones que aparecen en la Tabla 2 acompañadas de las fórmulas que se han utilizado en cada una de ellas y del tipo de materiales escritos evaluados, los cuales fueron básicamente consentimientos informados, información relacionada con medicamentos, material formativo para el paciente, y páginas *web* sobre diferentes enfermedades y tratamientos (Tabla 3).

**Tabla 3.** Fórmulas de comprensibilidad utilizadas y tipo de textos evaluados por publicación

| AUTORES                        | MATERIALES ESCRITOS ANALIZADOS  | SMOG | FKGL | FRE | IF | Fry | DC | FOR | CLI | NDC | NFC | RRE | HJ | ARI |
|--------------------------------|---|------|------|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| Ache y Wallace, 2009           | Materiales formativos para pacientes terminales   | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Adkins et al., 2001            | Materiales formativos para el paciente  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Adkins y Singh, 2001           | Materiales formativos para el paciente sobre salud mental                               | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Albright et al., 1996          | Materiales formativos para el paciente  | x    | x    | x   | x  | x   | x  |     |     |     |     |     |    |     |
| Alexander, 2000                | Folletos para el paciente sobre salud dental  |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Aliende García et al., 2004    | Consentimientos informados  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Amini et al., 2007             | Folletos informativos sobre odontología   |      | x    | x   | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Arnold et al., 2006            | Materiales formativos para padres primerizos  |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Atcherson et al., 2011         | Cuestionarios para el paciente  |      |      | x   | x  |     |    | x   |     |     |     |     |    |     |
| Barrio-Cantalejo et al., 2008b | Prospectos  |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Bluman et al., 2009            | Páginas <i>web</i> sobre ortopedia  |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Chung et al., 2000             | Materiales formativos sobre el cáncer oral  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Collins et al., 2006           | Formularios para el paciente  |      |      | x   |    | x   | x  |     |     |     |     |     |    |     |
| Cotugna et al., 2005           | Materiales formativos para el paciente sobre nutrición                                  |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| D'Alessandro et al., 2001      | Páginas <i>web</i> sobre pediatría  | x    | x    | x   |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Diamantouros et al., 2013      | Folletos formativos para el paciente sobre la warfarina                                 | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Edmunds et al., 2013           | Páginas <i>web</i> sobre enfermedades oftálmicas  | x    | x    | x   | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Estrada et al., 2000           | Materiales formativos sobre anticoagulantes   | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Ezeome et al., 2011            | Consentimientos informados  |      | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Fitzsimmons et al., 2010       | Páginas <i>web</i> sobre la enfermedad de Parkinson                                     | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Freda, 2005                    | Folletos formativos para el paciente  | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Friedman y Hoffman-Goetz, 2003 | Materiales escritos relacionados con el cáncer, dirigidos a personas de la tercera edad | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Friedman y Hoffman-Goetz, 2007 | Páginas <i>web</i> sobre prevención del cáncer  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Friedman y Kao, 2008           | Páginas <i>web</i> sobre el cáncer de próstata  | x    | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Fuller et al., 2007            | Textos de farmacoterapia  |      |      |     | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Gill, 2013                     | Textos informativos sobre analgésicos   | x    | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Glick et al., 2010             | Consentimientos informados odontológicos  | x    | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Griffin et al., 2006           | Materiales formativos para pacientes mayores  |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Gromoske et al., 2011          | Cuestionarios sobre la calidad de vida de pacientes con enfermedades cardíacas          | x    | x    | x   | x  | x   |    |     |     | x   |     |     | x  |     |
| Hendrickson et al., 2006       | Panfletos o folletos sobre salud oral pediátrica  | x    | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Hill y Bird, 2007              | Cuestionarios para el paciente sobre la osteoartritis                                   |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Hoffmann y McKenna, 2006       | Materiales escritos para pacientes con ictus  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Idoate, 2000                   | Consentimientos informados  | x    |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |

**Tabla 3** (continuación)

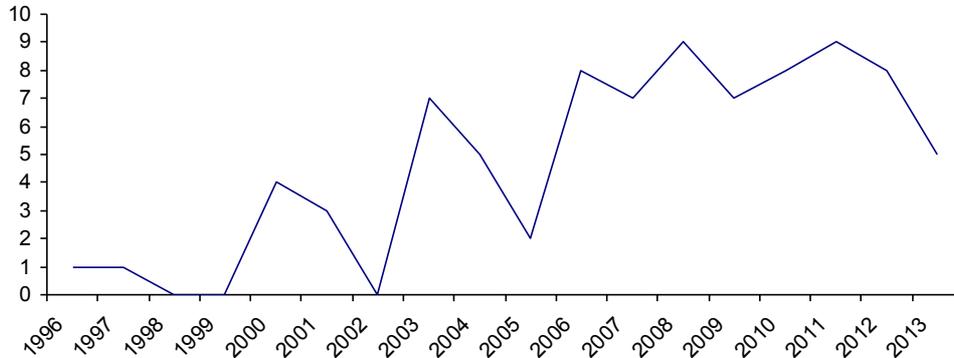
| AUTORES                        | MATERIALES ESCRITOS ANALIZADOS  | SMOG | FKGL | FRE | IF | Fry | DC | FOR | CLI | NDC | NFC | RRE | HJ | ARI |
|--------------------------------|---|------|------|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| Johnson y Stern, 2004          | Materiales formativos para el paciente  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Joram et al., 2012             | Materiales formativos para pacientes diabéticos                                   | x    |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Kasesnik y Kline, 2011         | Textos informativos sobre medicamentos  |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Khurana et al., 2003           | Prospectos de medicamentos oftalmológicos   | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Kondilis et al., 2010          | Panfletos y folletos distribuidos en hospitales y centros sanitarios              | x    | x    |     | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Kušec et al., 2006             | Consentimientos informados  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Laplante-Lévesque et al., 2012 | Páginas <i>web</i> sobre problemas de audición                                    | x    | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Leroy et al., 2008             | Páginas <i>web</i> de enfermedades frecuentes                                     |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Makosky Daley et al., 2009     | Materiales formativos para dejar de fumar   | x    |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| March Cerdá et al., 2010       | Prospectos de medicamentos  |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| McInnes y Haglund, 2011        | Páginas <i>web</i> sobre causas frecuentes de mortalidad                          | x    | x    | x   | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| McKearney y McKearney, 2013    | Páginas <i>web</i> sobre audífonos  |      | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Misra et al., 2013             | Materiales formativos para el paciente  | x    | x    | x   | x  | x   |    | x   | x   | x   | x   | x   |    |     |
| Molassiotis y Xu, 2004         | Páginas <i>web</i> sobre plantas medicinales para el tratamiento del cáncer       |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Nair y Cienkowski, 2010        | Información oral y escrita durante las visitas de orientación auditiva            |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Ott y Hardie, 1997             | Documentos de tipo legal  |      | x    | x   | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Patel et al., 2011             | Información <i>online</i> sobre la enfermedad craneofacial compleja               | x    | x    |     |    |     | x  |     |     |     |     |     |    |     |
| Patel et al., 2013             | Materiales formativos <i>online</i> sobre la cirugía de tiroides                  | x    | x    | x   | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Polishchuk et al., 2012        | Materiales formativos <i>online</i> sobre la cirugía reconstructiva               |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Rees et al., 2003              | Folletos dirigidos al paciente sobre el cáncer de próstata                        |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Rennie et al., 2007            | Páginas <i>web</i> sobre la degeneración macular                                  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Rogers et al., 2009            | Materiales escritos sobre el trastorno por déficit de atención con hiperactividad |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Roskos et al., 2008            | Materiales formativos para el paciente sobre corticoides                          |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Sabharwal et al., 2008         | Materiales formativos para el paciente sobre cirugía ortopédica                   |      | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Sand-Jecklin, 2007             | Materiales formativos para el paciente  | x    |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Shieh y Hosei, 2008            | Materiales formativos sobre salud   | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Stinson et al., 2011           | Páginas <i>web</i> dirigidas a adolescentes con cáncer                            | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Stossel et al., 2012           | Materiales formativos para el paciente  | x    | x    |     | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Swartz, 2010                   | Folletos para padres con hijos que padecen otitis                                 | x    | x    |     | x  | x   | x  |     | x   |     |     |     |    | x   |
| Taylor-Clarke et al., 2012     | Materiales formativos para el paciente sobre salud cardiovascular                 |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |

**Tabla 3** (continuación)

| AUTORES                     | MATERIALES ESCRITOS ANALIZADOS                                       | SMOG | FKGL | FRE | IF | Fry | DC | FOR | CLI | NDC | NFC | RRE | HJ | ARI |
|-----------------------------|--|------|------|-----|----|-----|----|-----|-----|-----|-----|-----|----|-----|
| Vallance et al., 2008       | Materiales formativos relacionados con la actividad física           | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wallace y Lennon, 2004      | Textos relacionados con la salud                                     | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wallace et al., 2006a       | Textos informativos sobre medicamentos que no necesitan receta       |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wallace et al., 2006b       | Materiales formativos para el paciente sobre inhaladores             |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wallace et al., 2008        | Información sobre el medicamento que necesita prescripción médica    |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wallace et al., 2009        | Instrucciones de la prueba de embarazo                               | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wallace et al., 2010        | Información de medicamentos pediátricos                              | x    | x    |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Walsh y Volsko, 2008        | Páginas web sobre causas de mortalidad                               | x    | x    |     | x  |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wang et al., 2011           | Información sobre salud  | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wegner y Girasek, 2003      | Instrucciones de instalación de las sillitas de seguridad para niños | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Weintraub et al., 2004      | Materiales formativos sobre el cáncer de próstata                    |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wiener y Wiener Pla, 2011   | Materiales formativos de prevención y cesación del tabaquismo        |      |      |     |    | x   |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Williamson y Martin, 2010   | Materiales formativos para el paciente disponibles <i>online</i>     |      | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wilson, 2009                | Materiales formativos para el paciente                               | x    | x    | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wilson et al., 2003         | Materiales formativos para el paciente                               | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wilson et al., 2009         | Formularios para el paciente   | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Wilson y Williams, 2003     | Materiales formativos para el paciente                               | x    |      |     |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |
| Zraick et al., 2012         | Cuestionarios para pacientes con problemas de deglución              |      |      | x   | x  |     |    | x   |     |     |     |     |    |     |
| Zraick y Atcherson, 2012    | Cuestionarios para pacientes con disfonía                            |      |      | x   | x  |     |    | x   |     |     |     |     |    |     |
| Zwaenepoel y Laekeman, 2003 | Folletos informativos sobre medicación psicotrópica                  |      |      | x   |    |     |    |     |     |     |     |     |    |     |

SMOG: fórmula SMOG; FKGL: fórmula de Flesch-Kincaid; FRE: fórmula de Flesch; IF: índice Fog de Gunning; Fry: fórmula de Fry; DC: fórmula de Dale-Chall; FOR: fórmula FORCAST; CLI: índice de Coleman-Liau; NDC: nueva fórmula de Dale-Chall; NFC: nuevo índice Fog; RRE: estimación de comprensibilidad de Raygor; HJ: fórmula de Harris-Jacobson; ARI: índice de comprensibilidad automatizado.

Al agrupar los estudios que aparecen en la Tabla 3 por año de publicación, se observa un aumento notable de ellos durante la última década (Figura 4).



**Figura 4.** Número de estudios que han aplicado fórmulas de comprensibilidad a textos sanitarios, por año de publicación

Este incremento se podría deber, en parte, a la proliferación de herramientas informáticas que permiten calcular automáticamente uno o diversos índices de comprensibilidad. Actualmente, existe una gran variedad de programas informáticos comerciales y gratuitos, y páginas de Internet, ampliamente utilizados, que calculan fácil y rápidamente diversos índices de comprensibilidad en un mismo texto (Tablas 4 y 5).

**Tabla 4.** Ejemplos de programas informáticos comerciales que calculan la comprensibilidad de textos escritos

| Programas informáticos comerciales que calculan la comprensibilidad de textos escritos  | Fórmulas que aplica*                                       | Publicaciones en las que se ha utilizado el programa   |
|---|--|--|
| "Readability formulas", Micro Power & Light Co.<br><a href="http://www.micropowerandlight.com/">http://www.micropowerandlight.com/</a>                            | SMOG, FKGL, FRE, IF, Fry, FOR, NDC                         | - Freda, 2005<br>- Fuller et al., 2007<br>- Patel et al., 2011 (Versión 3.0)<br>- Wang et al., 2011<br>- Zraick et al., 2012 (Versión 7.5)<br>- Zraick y Atcherson, 2012 (Versión 7.5) |
| "Readability Studio", Oleander Software.<br><a href="http://oleandersolutions.com/readabilitystudio.html">http://oleandersolutions.com/readabilitystudio.html</a> | SMOG, FKGL, FRE, IF, Fry, FOR, CLI, NDC, NFC, RRE, HJ, ARI | - Gill, 2013 (Versión 2012.0.1)<br>- Misra et al., 2013 (Versión 2012.1)   |

SMOG: fórmula SMOG; FKGL: fórmula de Flesch-Kincaid; FRE: fórmula de Flesch; IF: índice Fog de Gunning; Fry: fórmula de Fry; FOR: fórmula FORCAST; CLI: índice de Coleman-Liau; NDC: nueva fórmula de Dale-Chall; NFC: nuevo índice Fog; RRE: estimación de comprensibilidad de Raygor; HJ: fórmula de Harris-Jacobson; ARI: índice de comprensibilidad automatizado.

(\* Se han enumerado solamente las fórmulas que aparecen en la Tabla 2.

**Tabla 5.** Ejemplos de páginas web que calculan la comprensibilidad de textos escritos

| Páginas web que calculan la comprensibilidad de textos escritos   | Fórmulas que aplica*           | Publicaciones en las que se ha utilizado la página web  |
|---|--------------------------------|---|
| <a href="http://www.online-utility.org/english/readability_test_and_improve.jsp">http://www.online-utility.org/english/readability_test_and_improve.jsp</a>   | SMOG, FKGL, CLI, ARI.          | - Edmunds et al., 2013<br>- Fitzsimmons et al., 2010<br>- Glick et al., 2010<br>- McInnes y Haglund, 2011<br>- Stinson et al., 2011<br>- Stossel et al., 2012<br>- Swartz, 2010 |
| <a href="http://www.readabilityformulas.com/free-readability-formula-tests.php">http://www.readabilityformulas.com/free-readability-formula-tests.php</a>   | SMOG, FKGL, FRE, IF, CLI, ARI. | - Kasesnik y Kline, 2011  |
| <a href="http://www.usingenglish.com/resources/">http://www.usingenglish.com/resources/</a>   | IF                             | - Amini et al., 2007  |
| <a href="http://www.greek-language.gr/greekLang/modern_greek/foreign/tools/readability/index.html">http://www.greek-language.gr/greekLang/modern_greek/foreign/tools/readability/index.html</a> (en griego) | SMOG, FRE, IF.                 | - Kondilis et al., 2010   |

SMOG: fórmula SMOG; FKGL: fórmula de Flesch-Kincaid; FRE: fórmula de Flesch; IF: índice Fog de Gunning; CLI: índice de Coleman-Liau; ARI: índice de comprensibilidad automatizado.

(\*) Se han enumerado solamente las fórmulas que aparecen en la Tabla 2.

Anteriormente a la aparición de estas herramientas informáticas, en los estudios en los que se aplicaban fórmulas de comprensibilidad se solían evaluar textos cortos, utilizando normalmente una fórmula (Baker y Taub, 1983). La aparición de procesadores de texto con la fórmula de Flesch y Flesch-Kincaid incorporados, como, por ejemplo, *Microsoft® Word®* (*Microsoft Corporation*), disparó el uso de estas dos fórmulas. Pero, en los últimos años, el creciente desarrollo de aplicativos informáticos de medida de comprensibilidad ha permitido que, en algunas publicaciones, se hayan utilizado simultáneamente hasta diez fórmulas distintas (Misra et al., 2013). Por otro lado, en algunos casos en los que se han aplicado diversas fórmulas, se ha calculado la media de los índices obtenidos informáticamente, para así conseguir un único valor aproximado de la comprensibilidad del texto (Albright et al., 1996; Gromoske et al., 2011; McInnes y Haglund, 2011).

Otro motivo del uso tan extendido de las fórmulas de comprensibilidad en textos relacionados con la salud ha sido el valor que poseen como método objetivo alternativo a los métodos directos, ya que pueden generar resultados consistentes a los obtenidos con los pacientes (Smith et al., 2013). Por ejemplo, se ha comprobado que el análisis de materiales formativos para el paciente con estas fórmulas obtiene un índice cuyo valor disminuye enormemente al eliminar terminología médica, la cual resulta más complicada de entender para la mayoría de personas (Sand-Jecklin, 2007).

Aunque todas las anteriores fórmulas se diseñaron para la lengua inglesa, algunas se han aplicado a textos relacionados con la salud escritos en otros idiomas. Por ejemplo:

- La fórmula de Flesch se ha utilizado en diferentes tipos de textos redactados en castellano, como consentimientos informados (Simón Lorda, 1993) y prospectos de medicamentos (Barrio-Cantalejo et al., 2008b).
- La fórmula SMOG se ha utilizado en consentimientos informados redactados en lengua croata (Kušec et al., 2006) y en castellano (Aliende García et al., 2004), y, en este último caso, conjuntamente con la fórmula de Flesch (Idoate, 2000).
- La fórmula de Flesch-Kincaid también se ha utilizado en consentimientos informados redactados en castellano (Rubiera et al., 2004).
- Las fórmulas SMOG, Flesch-Kincaid y Fog se han utilizado en folletos distribuidos en hospitales y centros sanitarios redactados en griego (Kondilis et al., 2010).
- La fórmula de Flesch se ha utilizado para evaluar información relacionada con el medicamento redactada en esloveno (Kasesnik y Kline, 2011) y en holandés (Zwaenepoel y Laekeman, 2003).
- El índice Fog se ha utilizado para evaluar la comprensibilidad de páginas web relacionadas con problemas de salud y redactadas en castellano (San Norberto et al., 2011).

### **1.5.2 Fórmulas de comprensibilidad diseñadas para evaluar textos redactados en castellano**

Algunos autores han considerado aceptable la aplicación de fórmulas diseñadas para evaluar textos redactados en inglés a textos redactados en castellano, adaptando la escala de interpretación de los resultados. Por ejemplo:

- Simón Lorda (1993) aceptó la utilización de la fórmula de Flesch en textos redactados en castellano modificando la escala de interpretación de la puntuación obtenida.
- Simón Lorda et al. (1997) establecieron el índice de legibilidad integrada (LEGIN), el cual se obtiene a partir de los índices de Flesch y de complejidad oracional (Simón Lorda et al., 1997). Este índice se aplicó posteriormente para calcular la legibilidad de textos relacionados con la salud (Rubiera et al., 2004).

Por otro lado, también existen fórmulas de comprensibilidad diseñadas específicamente para el castellano, entre las cuales se encuentran:

- La fórmula de Spaulding, la cual utiliza como variables la longitud de las frases (número de palabras por frase), el índice de dificultad de vocabulario (cantidad de palabras que no forman parte de un listado que incluye las palabras más utilizadas en la lengua castellana), y el número total de palabras del texto (Spaulding, 1956).
- La fórmula de Fernández Huerta (1959) y la de Szigriszt Pazos (1993), las cuales son adaptaciones de la fórmula de Flesch al castellano.
- La fórmula de Fry adaptada al castellano (Cradford, 1984).
- La fórmula de García López y Arcos Cebrián (1999), con la que se obtiene la edad para la cual es adecuado el texto.

Para comprobar el grado de aplicación de estas fórmulas a textos sanitarios, en enero de 2013 se realizó una búsqueda en *Medline* utilizando, conjuntamente, las palabras “formula”, “readability” y “Spanish” como criterio de búsqueda, obteniendo solamente cuatro resultados en los que se aplicaron fórmulas. De estos, solamente en uno se aplicó una fórmula diseñada para el castellano (la fórmula de Fernández Huerta), y, en concreto, fue para calcular la comprensibilidad de textos relacionados con algunas enfermedades crónicas (Blanco Pérez y Gutiérrez Couto, 2002).

Por último, también se ha realizado alguna modificación en la escala de interpretación de fórmulas diseñadas para evaluar el contenido de textos redactados en castellano. Por ejemplo, Barrio-Cantalejo et al. (2008c) utilizaron el programa INFLESZ, accesible en versión libre ([www.legibilidad.com](http://www.legibilidad.com)), para obtener los índices de Szigriszt y de Flesch de diferentes tipos de textos y establecer una nueva interpretación cualitativa (escala INFLESZ) del índice de Szigriszt y, al parecer, más ajustada a los hábitos lectores españoles.

Desde la aparición en Internet del programa INFLESZ, han aumentado las publicaciones de análisis de comprensibilidad de textos redactados en castellano relacionados con la salud. En diciembre de 2013 se hizo una búsqueda en *Medline* utilizando como palabras clave “INFLESZ” (en referencia a la escala INFLESZ anteriormente mencionada) o “Szigriszt”, y aparecieron siete resultados, todos ellos posteriores a la aparición de dicho programa (2007, que es el año que aparece como

fecha del *copyright* en la página *web* donde se descarga el programa). En los estudios que se pudieron conseguir íntegramente se constató que, o bien utilizaban solamente la fórmula de perspicuidad de Szigriszt (Barrio-Cantalejo et al., 2009), o bien la utilizaban conjuntamente con la fórmula de Fernández Huerta (Álvarez-Díaz, 2012; San Norberto et al., 2011), mediante el programa INFLESZ, teniendo en cuenta la escala INFLESZ al hacer la valoración cualitativa del índice obtenido.

## **1.6 Aspectos que facilitan la comprensión de los textos relacionados con la salud**

Una de las limitaciones más importantes que poseen las fórmulas de comprensibilidad es el hecho de no considerar ni la calidad del contenido del texto ni la adecuación de este a las necesidades del paciente, ya que, además de la complejidad lingüística, existen otros aspectos que facilitan la comprensión del texto por parte del paciente, como son:

1.- **El diseño.**- En general, es recomendable utilizar tamaños de escritura grandes (Doak et al., 1996) y acompañar el texto de ilustraciones y dibujos, los cuales resultan muy útiles a los pacientes con un bajo nivel de alfabetismo (Houts et al., 2006). Se ha observado que estos criterios no siempre se cumplen (Roskos et al., 2008), lo cual dificulta la comprensión por parte del paciente.

2.- La **elaboración de materiales de lectura fácil o fáciles de leer** (MedlinePlus, 2013a).- Este concepto hace referencia a los textos escritos dirigidos a pacientes con dificultades para leer o comprender la información escrita (MedlinePlus, 2013b). Existen guías en Internet cuyo objetivo es mejorar la calidad de los materiales escritos relacionados con la salud, las cuales informan sobre cómo redactar documentos de lectura fácil (MedlinePlus, 2013b). Además, numerosas entidades y organizaciones relacionadas con la salud disponen de documentos *online* de lectura fácil (McKinney y Kurtz-Rossi, 2013), siendo algunos específicos para determinados problemas de salud, como, por ejemplo, los proporcionados por las entidades *The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases* (NIDDKD, 2013) y *The National Institute of Mental Health* (NIMH, 2013), ambas de

EE. UU. (algunos de estos documentos también se encuentran disponibles en castellano).

Entre las recomendaciones sobre la redacción de este tipo de documentos, se incluyen las siguientes (MedlinePlus, 2013b).

a) En general, tendrían que:

- tener un nivel de lectura entre el cuarto y el sexto curso escolar para textos escritos en lengua española, y entre el sexto y el séptimo para la lengua inglesa;
- empezar cada párrafo con una frase que resuma de forma clara lo que se va a tratar;
- utilizar ejemplos;
- organizar el texto de una manera lógica;
- indicar los puntos más importantes al principio del documento;
- eludir palabras abstractas; y
- enfatizar los beneficios de adoptar el comportamiento recomendado.

b) Respecto al idioma y estilo de redacción, tendrían que:

- intentar evitar la utilización de palabras complejas, términos médicos, abreviaturas y siglas;
- usar oraciones cortas y sencillas, con, como mucho, entre diez y quince palabras por frase;
- utilizar listas en vez de textos;
- usar la voz activa;
- referirse a un término con el mismo vocablo, y usar el estilo positivo siempre que sea posible.

c) Respecto al aspecto y presentación, tendrían que:

- usar colores que atraigan la atención del lector;
- utilizar ilustraciones y fotografías;
- evitar el uso de gráficos y tablas en la medida de lo posible;
- evitar el uso de mayúsculas en palabras u oraciones completas;
- usar negrita para destacar las secciones del documento;
- escribir en letras las fracciones o porcentajes;
- usar una fuente de escritura sencilla (Times Roman, Arial, Tahoma y Helvética) con un tamaño comprendido entre 12 y 14, justificar solamente

el margen izquierdo, usar anchos de columna de unos 30-50 caracteres (incluyendo los espacios), y no utilizar fondos de página.

**3.- Elaboración de materiales adaptados a las necesidades específicas de los pacientes.-** Como paso previo a la redacción del texto siguiendo las anteriores recomendaciones, se tendría que recopilar información sobre la población a la cual se dirige el texto, y, como etapa última, se tendría que hacer una revisión posterior de los textos. Por ello, además de tener en cuenta el diseño y el nivel de lectura del texto, los materiales escritos relacionados con la salud tendrían que estar adaptados a las necesidades específicas de los pacientes (Doak et al., 1996).

## **1.7 Otros métodos de medida de la adecuación de los materiales escritos relacionados con la salud**

### **1.7.1 Métodos indirectos**

#### **Evaluación de idoneidad de materiales**

"Evaluación de idoneidad de materiales" (SAM, acrónimo de la expresión anglosajona *Suitability Assessment of Materials*), establecido por Doak et al. en 1994 (Doak et al., 1996), es un instrumento estandarizado de evaluación de los recursos formativos impresos relacionados con la salud (Vallance et al., 2008), el cual se ha utilizado bastante para medir la adecuación de textos que informan sobre medicamentos (Luk y Aslani, 2011). Una de sus principales ventajas es el elevado grado de aplicación que posee, ya que se puede emplear en materiales impresos y audiovisuales, y también en textos muy extensos porque la herramienta establece criterios objetivos de elección de muestras (Doak et al., 1996).

SAM evalúa 22 aspectos de los textos, clasificados en seis categorías (contenido, nivel de alfabetismo, gráficos, diseño y tipografía, motivación y estimulación para el aprendizaje, e idoneidad cultural), los cuales se evalúan cuantitativamente con los valores 2 (superior), 1 (adecuado), 0 (no apto) o no

aplicable. La suma de todas las puntuaciones proporciona un valor total al texto, pero, al no ser siempre posible evaluar todos los ítems establecidos, la puntuación máxima (44 puntos) puede variar en función del tipo de material; por ello, a partir de la puntuación obtenida, se calcula el porcentaje que representa sobre el máximo posible. La interpretación cualitativa es la siguiente: (70-100) % = material superior; (40-69) % = material adecuado; (0-39) % = material no apto (Doak et al., 1996).

La comprensibilidad del texto es uno de los cinco aspectos que se evalúan en la categoría "nivel de alfabetismo" mediante la fórmula de Fry. Si se obtiene una puntuación de hasta 5 en el nivel de lectura, los textos se clasifican como superiores, entre 6 y 8 como adecuados, y los que obtienen un valor de 9 o superior se clasifican como no aptos (Doak et al., 1996). Los mismos autores de esta herramienta afirmaron que, aunque el nivel de comprensibilidad obtenido al aplicar la fórmula es solamente uno de los 22 factores evaluados, su cálculo es crucial, ya que observaron una alta correlación entre los valores de comprensibilidad y la puntuación global de SAM (Doak et al., 1996).

A pesar de ser un método ampliamente usado para evaluar la adecuación de diferentes tipos de textos relacionados con la salud (Rees et al., 2003; Weintraub et al., 2004; Hoffmann y McKenna, 2006; Shieh y Hosei, 2008; Vallance et al., 2008; Makosky Daley et al., 2009; Glick et al., 2010; Taylor-Clarke et al., 2012), es inherentemente subjetivo en la mayoría de aspectos evaluados (Vallance et al., 2008; Wang et al., 2011). Por otra parte, debido al tiempo requerido (entre 30 y 45 minutos) para evaluar un texto (Doak et al., 1996), se considera un método poco eficaz (Luk y Aslani, 2011).

### **Instrumento de evaluación de la comprensibilidad**

"Instrumento de evaluación de la comprensibilidad" (RAIN, acrónimo de la expresión anglosajona *Readability Assessment Instrument*) es una herramienta que fue establecida por Singh en 1994 para medir de una manera sencilla la comprensibilidad de los materiales escritos de formación al paciente. Se basa en

la evaluación de 8 variables (coherencia global, coherencia local, unidad, adecuación de la audiencia, presencia de preguntas, estilo de escritura, ilustraciones y tipografía) y diversas subvariables (por ejemplo, en la tipografía se miden, entre otros aspectos, la presencia de cursivas y negritas, y la presencia de títulos y subtítulos). Siguiendo las instrucciones de su autor, se considera que la comprensibilidad del texto es aceptable a partir de una puntuación del 80 % (Adkins y Singh, 2001).

Esta herramienta se ha utilizado mucho menos que la anterior en el caso de materiales relacionados con la salud (Luk y Aslani, 2011).

### **Herramienta de evaluación de materiales formativos para el paciente**

"Herramienta de evaluación de materiales formativos para el paciente" (PEMAT, acrónimo de la expresión anglosajona *Patient Education Materials Assessment Tool*) es un método diseñado para evaluar y comparar la comprensibilidad (capacidad de los consumidores de procesar y explicar los mensajes clave) y la factibilidad (capacidad de los consumidores de actuar en función de la información presentada en los materiales) de los materiales formativos para el paciente (Shoemaker et al., 2013).

Existen dos versiones de esta herramienta (Shoemaker et al., 2013):

- a) PEMAT-P, para materiales impresos, el cual consta de 17 ítems que miden la comprensibilidad (por ejemplo, el ítem 3 dice "El material utiliza un lenguaje cotidiano") y de 7 ítems que miden la factibilidad (por ejemplo, el ítem 21 dice "El material se dirige directamente al usuario al describir acciones").
- b) PEMAT-A/V, para materiales audiovisuales, el cual consta de 13 ítems que miden la comprensibilidad y de 4 ítems que miden la factibilidad.

Cada ítem se puntúa con tres valores: 0 (en desacuerdo), 1 (de acuerdo) y NA (no aplicable). PEMAT proporciona dos puntuaciones globales: una para la comprensibilidad, y otra para la factibilidad, las cuales se calculan en forma de

porcentaje a partir de la suma de los puntos obtenidos en cada ítem y del total de ítems que se han podido considerar (Shoemaker et al., 2013).

PEMAT ha sido establecido para ser utilizado por los profesionales de la salud, con objeto de que estos puedan determinar y seleccionar los materiales formativos para el paciente que sean más fáciles de entender (Shoemaker et al., 2013).

Aunque ningún ítem incluye el uso de fórmulas de comprensibilidad, los autores de PEMAT recomiendan utilizar esta herramienta conjuntamente con alguna fórmula de comprensibilidad (Shoemaker et al., 2013).

### **Otras herramientas**

"Garantizar la información de calidad dirigida a los pacientes" (EQIP, acrónimo de la expresión anglosajona *Ensuring Quality Information for Patients*) es una herramienta diseñada para ser utilizada por profesionales de la salud, fabricantes e investigadores, con objeto de medir la calidad de la información de cualquier tipo de material escrito relacionado con la salud, sobre todo en el entorno pediátrico; también proporciona intervenciones que se pueden realizar tras la evaluación de los materiales (Moult et al., 2004).

Esta herramienta consiste en la cumplimentación de un cuestionario de 20 preguntas, existiendo tres respuestas posibles para cada una (sí, parcialmente y no), de manera que la calidad del texto se puntúa en función del cuartil obtenido (Moult et al., 2004). Posteriormente, se añadieron 16 preguntas más al cuestionario para aumentar su fiabilidad (Charvet-Berard et al., 2008).

"Evaluación del diseño de folletos" (BALD, acrónimo de la expresión anglosajona *Baker Able Leaflet Design*) es otra herramienta diseñada en 1997 para evaluar la calidad y el diseño de textos; fue adaptada y modificada en 2002 con el fin de crear una herramienta homóloga para su aplicación en prospectos, la cual se llamó "Evaluación del diseño de la información relacionada con la medicación"

(MIDAS, acrónimo de la expresión anglosajona *Medication Information Design Assessment Scale*) (Krass et al., 2002). Ambas metodologías han sido poco utilizadas en publicaciones relacionadas con la salud (Luk y Aslani, 2011).

### 1.7.2 Métodos directos

La limitación principal de las anteriores herramientas es la ausencia de participación de los pacientes a los cuales se dirigen los materiales escritos, ya que es manifiesta la importancia de la implicación de los usuarios en el desarrollo y evaluación de la información escrita (Coulter et al., 1999). Por ello, se han creado herramientas de evaluación de textos escritos en las que el evaluador es el propio paciente.

#### **DISCERN**

DISCERN se desarrolló en Gran Bretaña en 1999 como la primera herramienta fiable y validada para evaluar la calidad de la información escrita relacionada con la salud referente a las opciones del tratamiento, pudiendo ser utilizada por fabricantes, profesionales de la salud, y pacientes. Es un método basado en 16 preguntas distribuidas en tres secciones. La primera sección evalúa la fiabilidad de la publicación (8 preguntas), la segunda evalúa la calidad de la información sobre la selección del tratamiento (7 preguntas), y la sección final es una pregunta global sobre la calidad de la publicación. Finalmente, se obtiene una puntuación comprendida entre 15 y 75, donde 15 indica poca calidad y 75 indica una alta calidad (Charnock et al., 1999; DISCERN, 2013).

DISCERN puede ser utilizado por personal sanitario, creadores de los textos, y consumidores que quieran tomar decisiones sobre el tratamiento que están recibiendo o quieran ampliar su conocimiento sobre él (DISCERN, 2013).

Su principal limitación es el ámbito de aplicación, ya que solamente se puede emplear para evaluar la calidad de documentos concernientes exclusivamente a la selección de tratamiento (Luk y Aslani, 2011). Aun así, es una herramienta

que ha sido utilizada en diversos estudios (Rees et al., 2003; Molassiotis y Xu, 2004; Stinson et al., 2011; Laplante-Lévesque et al., 2012; McKearney y McKearney, 2013).

### **Métodos directos de evaluación de la comprensibilidad de los prospectos**

En el actual enfoque o modelo de atención centrado en el paciente, el papel que juega la información escrita relacionada con la salud en general, y sobre los medicamentos en particular, es importante para complementar y reforzar la información verbal procedente de los profesionales de la salud (Aslani et al., 2007).

Por ello, se han desarrollado métodos para evaluar la comprensibilidad de los prospectos desde el punto de vista del paciente, como, por ejemplo, los que se enumeran a continuación.

#### **Formulario de clasificación/valoración de la información dirigida a los consumidores**

"Formulario de clasificación/valoración de la información dirigida a los consumidores" (CIRF, acrónimo de la expresión anglosajona *Consumer Information Rating Form*), se desarrolló como un método directo para medir las percepciones de los consumidores respecto a la utilidad, calidad, y grado de comprensibilidad de la información contenida en los prospectos. Se basa en un cuestionario de dos páginas que consta de tres secciones (comprensibilidad, utilidad y cantidad de información, y calidad del diseño), requiriéndose aproximadamente unos veinte minutos para cumplimentarlo. La primera sección incluye cinco cuestiones puntuadas del 1 (muy difícil) al 5 (muy fácil), en la cual se valora la facilidad o dificultad de: leer, entender, recordar, localizar información, y guardar el prospecto para futuras consultas. La segunda sección consta de seis apartados (medicación y sus beneficios, contraindicaciones, uso, precauciones, posibles efectos

adversos, y almacenamiento del medicamento), puntuados en función de la cantidad de información recibida (0 = muy poca o demasiada, 1 = bien) y de su utilidad (en orden creciente del 1 al 3). La tercera sección incluye seis cuestiones de valoración del diseño, puntuadas del 1 (poca calidad) al 5 (alta calidad) (Krass et al., 2002).

Existen pocos estudios en los que se ha utilizado esta herramienta (Luk y Aslani, 2011).

### **Prueba con usuarios**

La normativa vigente señala lo siguiente sobre la participación del paciente en el proceso de evaluación de los prospectos:

- *“El prospecto deberá reflejar los resultados de las consultas con grupos diana de pacientes para garantizar su legibilidad, claridad y facilidad de utilización”* (Directiva 2004/27/CE; Real Decreto 1345/2007).
- *“Por otra parte se proporcionarán a la autoridad competente los resultados de las evaluaciones realizadas en cooperación con grupos diana de pacientes”* (Directiva 2004/27/CE).

Así pues, los prospectos deberían reflejar los resultados de las consultas realizadas a los pacientes diana para asegurar que sean legibles, claros y fáciles de usar (European Commission, 2009). Además, la realización de dichas pruebas es esencial antes de conceder o modificar cualquier procedimiento de autorización (European Commission, 2009).

"Prueba con usuarios" (del inglés *user testing*) es una expresión que se refiere a este tipo de consultas, en las que se evalúa la comprensibilidad de textos escritos en un grupo de las personas destinatarias de los textos. Tiene como objetivo identificar si la información, tal cual es presentada, transmite adecuadamente los mensajes que contiene a sus destinatarios, incluyendo los relacionados con la seguridad y el buen uso del medicamento (Edwards y Chakraborty, 2012). Por lo tanto, esta herramienta no aumenta la calidad de la información, pero sí puede indicar

dónde se encuentran los problemas de comprensión para que estos sean rectificadlos.

La Comisión Europea ha proporcionado una serie de indicaciones para llevar a cabo estas pruebas con grupos de pacientes diana. Por ejemplo, recomienda hacer preguntas que reflejen todos los aspectos importantes que contiene el texto, incluir un conjunto de respuestas posibles, y que la duración de la prueba sea como máximo de 45 minutos (European Commission, 2009).

Estas pruebas directas con pacientes se han aplicado a otros tipos de textos dirigidos también al paciente, como, por ejemplo, el etiquetado de medicamentos, instrucciones de uso de dispositivos vendidos en farmacias, folletos informativos para el paciente (Raynor, 2013), y el resumen del Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de medicamentos (Raynor y Bryant, 2013).

Se ha encontrado que los resultados obtenidos en las pruebas con usuarios se han ajustado a los obtenidos con alguna fórmula de comprensibilidad aplicada. Por ejemplo, Smith et al. (2013) utilizaron consultas directas con pacientes para evaluar la comprensión de folletos informativos sobre el cáncer colorrectal. En dicho estudio, también se evaluó el alfabetismo de los participantes mediante TOFHLA, y la comprensibilidad de los textos analizados mediante la fórmula de Flesch-Kincaid, obteniendo resultados similares al evaluar la comprensión de los textos directamente con pacientes (el folleto se comprendió bien, y los participantes consideraron que el lenguaje usado era fácil de entender) y mediante la fórmula de comprensibilidad (se obtuvo una puntuación correspondiente a las edades 9-10 años, lo cual significa que los textos fueron adecuados para personas con un escaso alfabetismo en salud).

## Evaluación del prospecto

Basándose, entre otras fuentes, en las directrices publicadas por la Comisión Europea sobre la legibilidad de las indicaciones que figuran en el etiquetado y prospecto, de acuerdo con la Directiva 2001/83/EC, Fuchs y Hippus establecieron un cuestionario, a cumplimentar por el paciente, para evaluar la comprensibilidad de la información contenida en el prospecto. Este cuestionario, llamado "Evaluación del prospecto" (PAINT, acrónimo de la expresión anglosajona *Package Insert Test*), consta de 15 preguntas sobre el contenido del prospecto, el 80 % de las cuales están relacionadas con información muy importante (área de aplicación, contraindicaciones, dosis y posibles efectos adversos), y el 20 % restante está relacionado con otro tipo de información (como, por ejemplo, el almacenamiento del medicamento). Todas las cuestiones se evalúan como correctas o incorrectas. Además, al finalizar el cuestionario, los pacientes dan su opinión en una escala de cinco categorías sobre cuestiones como la comprensibilidad, legibilidad, complejidad de la información, claridad y estructura, y confianza en el medicamento descrito (Fuchs y Hippus, 2007).

Aunque la validez y la fiabilidad de esta herramienta no han sido establecidas para poder ampliar su uso según algunos autores (Luk y Aslani, 2011), PAINT ha sido aceptado por las agencias de medicamentos de algunos países europeos (PAINT, 2013).

### 1.8 El prospecto

El vocablo "prospecto" es un cultismo latino procedente del sustantivo *prospectus*, el cual procede a su vez del participio pasivo del verbo *prospicio* (compuesto de la preposición *pro* y del verbo *specio*), que significa "mirar adelante, proveer, cuidar o velar por" (Ernout y Meillet, 1979). El Diccionario de la Lengua Española define prospecto como el "papel o folleto que acompaña a ciertos productos, especialmente los farmacéuticos, en el que se explica su composición, utilidad, modo de empleo, etc."

(RAE, 2014). El Diccionario Terminológico de las Ciencias Farmacéuticas, de la Real Academia Nacional de Farmacia, dice: «El prospecto contiene la información básica en lo que se refiere a la composición, propiedades, uso y posibles contraindicaciones de un fármaco» (Pol Viedma et al., 2008).

Según la normativa vigente, "el prospecto es la información escrita dirigida al paciente o usuario, que acompaña al medicamento" (Real Decreto 1345/2007), cuya inclusión en el acondicionamiento del medicamento es obligatorio en todos los países miembros de la Unión Europea (UE), a no ser que la información exigida figure directamente en el embalaje exterior o en el acondicionamiento primario (Directiva 2001/83/CE; Real Decreto 1345/2007). El prospecto del medicamento es clave en la transmisión a los ciudadanos de la información relacionada con los medicamentos, y, por ello, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) publica circulares con objeto de regular la información que se debe añadir a todos los prospectos y orientar sobre cómo obtener la información más actualizada de la misma (AEMPS, 2011).

El prospecto es el formato más popular en la UE, pero existen diferentes tipos de información escrita sobre el medicamento además del prospecto. Por ejemplo, en los países anglosajones, es muy común que las oficinas de farmacia suministren a los pacientes información escrita sobre el medicamento en el momento de la dispensación (Ruiz Garrido et al., 2006).

Los médicos son los responsables legales de proporcionar directamente a los pacientes la información sobre los medicamentos, pero, en ocasiones, esto no se realiza adecuadamente (Wolf y Bailey, 2007). Por ello, aunque actualmente los profesionales de la salud siguen siendo la primera fuente de información para el paciente en lo que se refiere a los medicamentos, los prospectos constituyen en general la segunda fuente de información (EMA, 2009).

En los medicamentos que no requieren receta para su dispensación, cuyo mercado se encuentra en expansión, resulta importante la lectura y la comprensión de los prospectos para que, junto con la información proporcionada por el farmacéutico, se promueva la seguridad del medicamento, y se logre así optimizar su efectividad y

cumplimiento (Bernardini et al., 2000; Pol Viedma et al., 2008). En el caso de medicamentos que necesitan receta médica, el prospecto puede ayudar a complementar la información recibida por el médico y reforzar la información proporcionada por los profesionales de la salud en general (Aslani et al., 2007). Por lo tanto, los prospectos juegan un papel importante en la promoción de una participación más activa del paciente en la toma de decisiones, hecho que puede comportar un aumento de la adherencia, un uso racional del medicamento y, en consecuencia, una disminución de los costes sanitarios (Bernardini et al., 2000).

Debido a su importancia como complemento de los intercambios orales entre el paciente y el profesional sanitario, los prospectos han sido objeto de algunos estudios en el campo de la lingüística, en los cuales se han manifestado problemas de comprensión por parte del paciente (Ruiz Garrido et al., 2006).

En Europa, se han realizado diversas encuestas dirigidas a los pacientes o consumidores para que estos opinaran sobre el contenido de los prospectos. Por ejemplo:

- En una encuesta realizada en Suecia en 1999 en farmacias comunitarias, se constató que la mayoría de personas pudieron localizar y entender la información que se les pedía (después de haber leído el prospecto), aunque se obtuvieron bajos niveles de comprensión en las cuestiones relacionadas con las interacciones y las contraindicaciones (Gustafsson et al., 2005).

- En una encuesta realizada en Italia en 1997 en diversas farmacias comunitarias, se concluyó que la mayoría de los pacientes (83,5 %) leían los prospectos, aunque, aproximadamente, la mitad de las personas encuestadas tuvieron serias dificultades en entenderlos y en encontrar la información que se les demandaba (Bernardini et al., 2000). Cuando, en el mismo año, se analizó el diseño de los prospectos, cerca de tres quintas partes de las personas encuestadas manifestaron que hubieran preferido un prospecto más esquemático y conciso (Bernardini et al., 2001).

- Posteriormente, en otra encuesta realizada en 2001 a pacientes de farmacias comunitarias de Alemania, la mayoría (aproximadamente un 80 %) afirmaron haber leído el prospecto de los medicamentos recetados por primera vez, pero más de la mitad de los participantes tuvieron dificultades en entender la información contenida en él, y, aproximadamente, un 11 % se sintió inseguro después de haberlo leído (Fuchs et al., 2005).

- Por lo que se refiere a España, en 1995 se evaluó la comprensión de dos tipos de prospecto, el vigente y su correspondiente modificado, mediante la cumplimentación de un cuestionario posterior a su lectura; en este estudio, la media del porcentaje de respuestas correctas fue del 45,7 % en el caso de los prospectos vigentes, aumentando hasta un 75,5 % en los prospectos modificados (Marrugat et al., 2000). En un análisis de opinión posterior, las personas encuestadas manifestaron que debían prestar mucha atención para poder entender el prospecto, ya que el lenguaje utilizado era demasiado técnico o científico (March Cerdá et al., 2010). En otra encuesta realizada telemáticamente en 2007, el 78 % de los participantes afirmaron leer el prospecto, pero solamente a una cuarta parte le resultó útil la información contenida en él; es decir, aproximadamente, una de cada tres personas que leyeron el prospecto obtuvieron beneficio de él (Pol Viedma et al., 2008).

Una encuesta realizada en EE. UU. en 2005 en farmacias comunitarias obtuvo mejores resultados, en la cual se concluyó que el 56,2 % de los pacientes que solicitaron en la farmacia folletos informativos sobre el medicamento adquirido (equivalentes al prospecto europeo) consideraron que la información que contenía era muy fácil de entender, y el 34,5 % la consideró algo fácil; respecto a la utilidad, un 35 % consideró que su información era algo útil, y solamente un 1,2 % consideró que su información no resultaba ser útil (Nathan et al., 2007).

Los anteriores resultados han evidenciado problemas asociados a la calidad de la información contenida en el modelo europeo de prospecto, hecho que contrasta con la normativa vigente, según la cual el contenido del prospecto debe estar redactado en términos claros y comprensibles para los usuarios, debe ser fácilmente legible en la lengua o en las lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización (Directiva

2001/83/CE, Directiva 2004/27/CE), y debe permitir que los pacientes y usuarios actúen de forma adecuada (Real Decreto 1345/2007). Siguiendo las directrices del artículo 65.c de la Directiva 2004/27/CE, la Comisión Europea publicó en 2009 la guía *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*, en la cual se dan orientaciones para una buena redacción del etiquetado y prospecto con objeto de facilitar su comprensión y que, de esta manera, la información contenida en ellos sea accesible para la persona que reciba el medicamento (European Commission, 2009). En esta guía se recomendaba, entre otras cosas, disminuir la longitud de las palabras y de las frases, lo cual hace referencia de manera explícita a las variables de las fórmulas de comprensibilidad utilizadas en el presente estudio.

Por otro lado, el denominado *Working Group on the Quality Review of Documents*, fundado en 1996, se encarga de armonizar la estructura y el contenido de los prospectos en todos los países miembros de la UE. Este grupo está compuesto por representaciones de los Estados miembros, la Comisión Europea, y la EMA, y proporciona asesoramiento a los comités científicos de la EMA y a las compañías fabricantes de medicamentos en aspectos lingüísticos y de comprensión de la información del producto (resumen de las características del medicamento, etiquetado y prospecto), entre otras cuestiones (EMA, 2013d). Aunque la estructura general de las versiones del modelo de prospecto ha ido mejorando desde que se fundó este grupo (EMA, 2013b), se ha constatado que la información que contiene el prospecto no resulta adecuada a los pacientes por lo que respecta a la utilización segura y efectiva de los medicamentos (Wolf et al., 2012).

## **1.9 Medicamentos biotecnológicos**

En la bibliografía se suelen utilizar como sinónimos los términos “medicamentos o productos biológicos”, “biofarmacéuticos” y “medicamentos biotecnológicos”, aunque, según algunos autores, estos conceptos poseen connotaciones distintas.

- Un **producto biológico** (“*biological product*”) es aquel que contiene uno o más principios activos sintetizados o derivados de una fuente biológica (EMA, 2012), los

cuales pueden estar presentes en el cuerpo humano (por ejemplo, la insulina, la hormona del crecimiento o las eritropoyetinas). Los principios activos biológicos son más grandes y más complejos que los no biológicos. Además, el proceso de producción puede provocar cierto grado de variabilidad en las moléculas del mismo principio activo y, en particular, entre los distintos lotes del medicamento (EMA, 2012).

- **Biofarmacéutico** (*“biopharmaceutical”*) es un producto farmacéutico basado en una proteína o ácido nucleico (Crommelin et al., 2003), utilizado para uso terapéutico o diagnóstico, y producido mediante un procedimiento que no incluya la extracción directa del tejido que lo produce de manera natural (Walsh, 2002). Por lo tanto, esta definición incluiría algunos oligonucleótidos sintetizados químicamente (Walsh, 2002).

- **Producto biotecnológico** (*“biotechnology product”*), **medicamento biotecnológico** (*“biotechnology medicine”*) o **producto de biotecnología farmacéutica** (*“product of pharmaceutical biotechnology”*) son términos sinónimos que incluyen aquellos productos farmacéuticos utilizados para uso terapéutico o diagnóstico y producidos parcial o totalmente mediante procesos biotecnológicos (Walsh, 2002), refiriéndose estos al uso de sistemas biológicos (células o tejidos) o moléculas biológicas para producir productos terapéuticos o de diagnóstico (Walsh, 2002; Simoens, 2011).

Como se puede observar, estas definiciones son parecidas, pero no iguales. Por ejemplo, el concepto de medicamento biológico incluye las proteínas terapéuticas obtenidas directamente de la fuente de producción natural, y, en cambio, el término biofarmacéutico las excluye. Por otro lado, el concepto biotecnológico es más amplio que el de biofarmacéutico, ya que el primero incluye tejidos celulares. Aunque, si se considera el método de obtención, un medicamento biotecnológico podría constituir un subtipo de biofarmacéutico, ya que, en el método de obtención de un medicamento biotecnológico, se tiene que utilizar en algún momento la biotecnología, hecho que no es necesario en el biofarmacéutico.

A pesar de las anteriores connotaciones, los términos "biofarmacéutico" y "biotecnológico" se suelen utilizar indistintamente en su concepto más amplio (Rader, 2008), incluyendo tanto a macromoléculas (proteínas y ácidos nucleicos) como a cultivos celulares y/o tejidos, como, por ejemplo, el cultivo de condrocitos utilizado para reparar defectos del cartílago (Walsh, 2002). Walsh (2002) propuso utilizar el concepto de medicamento biotecnológico, debido a su amplio significado, para cualquier producto biológico obtenido por una vía que no fuera la síntesis química, incluyendo las proteínas terapéuticas no recombinantes y los antibióticos extraídos de la fuente de producción natural. Por otro lado, la EMA utiliza, generalmente, el término "medicamento o producto biológico" (EMA, 2012). Por ello, en el presente estudio, los términos *biopharmaceutical* y *biotechnology product* se han traducido como "medicamento biotecnológico", expresión que se ha empleado conjuntamente con la de "producto biológico", en función de la terminología usada en la bibliografía de referencia.

Las solicitudes de autorización de los medicamentos basados en la biotecnología se evalúan en la UE mediante procedimiento centralizado, hecho que implica que una única autorización de comercialización sea válida en todos los países miembros. Además, la EMA publica información de los medicamentos, incluidos los biotecnológicos, entre la cual se encuentran los prospectos de todos los medicamentos autorizados y presentes en el mercado, y redactados en todos los idiomas oficiales de la UE (EMA, 2013a).

### **1.9.1 Descubrimiento y desarrollo**

En 1894 se lanzó al mercado la primera proteína terapéutica (suero antidifteria), pero fue en 1982 cuando se autorizó el primer medicamento recombinante, la insulina Humulin® (Strohl y Knight, 2009). Desde entonces, numerosos medicamentos biotecnológicos han sido autorizados para el tratamiento de una gran variedad de afecciones, aportando enormes beneficios a pacientes con enfermedades graves, como el cáncer o la esclerosis múltiple (Ebberts, 2012). Además, estos medicamentos representan una fracción importante de las nuevas autorizaciones, como se puede verificar con los siguientes datos:

- Desde 1995 (año de introducción en Europa del sistema centralizado de autorización) hasta 2002, se comercializaron en la UE 95 medicamentos biotecnológicos, fracción que representó aproximadamente la tercera parte del total de medicamentos autorizados (Walsh, 2003), y cuyas cifras fueron aproximadas a las de EE. UU. (Crommelin et al., 2003).
- Entre enero de 2006 y junio de 2010 se autorizaron 58 medicamentos biotecnológicos entre EE. UU. y Europa (32 en EE. UU. y 49 en Europa), aunque, en el caso europeo, solamente un 45 % fueron realmente productos nuevos, ya que el resto se trató de biosimilares y modificaciones galénicas de medicamentos ya comercializados. En este intervalo de tiempo, los medicamentos biotecnológicos autorizados en Europa representaron un 18 % del total de productos autorizados, frente al 22 % que se dio entre 2003 y 2006 (Walsh, 2010).
- Según la EMA, en enero de 2013 existían 171 productos biológicos autorizados en Europa (EMA, 2013c), doce de los cuales eran biosimilares (EMA, 2013a).

Se ha observado una ligera disminución en la autorización de nuevos productos biotecnológicos durante los últimos años, debido principalmente a la aparición en el mercado de biosimilares y de nuevas formas farmacéuticas (Walsh, 2010). Aún así, se ha previsto, en los próximos años, una expansión del mercado de los productos biológicos (Goodman, 2009; Walsh, 2010), la cual podría afectar, en principio, a la introducción de productos nuevos y a nuevas indicaciones de los productos ya comercializados, sobre todo en factores hematopoyéticos y vacunas (se cree que el mercado de estos productos experimentará un gran crecimiento en los próximos diez años) (Hiller, 2009).

### **1.9.2 Coste**

Los medicamentos biotecnológicos suelen ser productos más caros que el resto de medicamentos (Blackstone y Fuhr, 2007). Por ejemplo, la terapia de sustitución con enzimas puede llegar a tener, en algunos casos, un coste anual de 450.000 euros por paciente (Schlander y Beck, 2009).

Al elevado coste de los medicamentos biotecnológicos hay que sumar su éxito en algunas terapias, lo cual aumenta su prescripción respecto otros tipos de medicamentos (Hoffman et al., 2012). Por ejemplo, en EE. UU., el gasto hospitalario de este tipo de medicamentos aumentó en 2009 un 14,2 % respecto el año anterior, un 17,2 % en 2010 y un 13,6 % en los primeros nueve meses de 2011 (Hoffman et al., 2012).

El coste de los medicamentos biotecnológicos no siempre va acompañado de una elevada utilidad. Así, la relación coste-utilidad, expresada por año de vida ganado, es poco favorable en el caso de neoplasmas malignos, mientras que en el caso de enfermedades infecciosas es más favorable (Wilson y Neumann, 2012).

En consecuencia, el crecimiento de estos medicamentos ha aumentado, en general, el gasto sanitario (Andria et al., 2013), lo cual comporta que, actualmente, se tengan que tomar decisiones que permitan llegar a un equilibrio entre sostenibilidad, acceso al paciente, e innovación (Blackstone y Fuhr, 2007).

### **1.9.3 Innovación**

Los desafíos que existen hoy en día respecto a la producción de este tipo de medicamentos no se centran solamente en su eficacia terapéutica y seguridad clínica, sino también en lo que concierne a mejoras en el proceso de producción (Jungbauer y Göbel, 2012).

Se cree que una futura contribución de los productos biológicos será la optimización de los sistemas de producción y la creación de nuevos procesos, lo cual tendría como primeros candidatos a los anticuerpos monoclonales (Jungbauer, 2008).

Según algunos investigadores, en la expansión de estos medicamentos hay que mantener un equilibrio entre tres tipos de innovación: innovación del producto (los medicamentos biotecnológicos innovan cuando contienen nuevos principios activos o bien ofrecen tratamientos alternativos a los pacientes), innovación en su producción (en sus inicios, la innovación de los medicamentos biotecnológicos residió en su

producción, ya que la cantidad producida de principio activo por unidad de cultivo aumentó considerablemente, pero, posteriormente, se halló en el desarrollo de principios activos que previamente no se habían podido sintetizar), e innovación en su modelo de regulación (Woollett, 2012).

En un estudio en el que se evaluó el grado de innovación de los medicamentos biotecnológicos autorizados por la EMA entre enero de 2004 y diciembre de 2011 (periodo en el que estos medicamentos representaron el 18,1 % del total aprobados), se observó que el 54,5 % de ellos aportaron una innovación terapéutica real (Andria et al., 2013).

#### **1.9.4 Biosimilares**

Un medicamento biosimilar es un medicamento biológico que se desarrolla para que sea similar a otro medicamento biológico ya existente (el «medicamento de referencia»). Los biosimilares no son iguales a los genéricos, ya que, entre otros aspectos, estos últimos tienen estructuras químicas más simples y se consideran idénticos a sus medicamentos de referencia. El principio activo de un biosimilar y el de su medicamento de referencia son esencialmente la misma sustancia biológica, pero poseen diferencias, debido a la complejidad de su naturaleza y a los métodos de producción, aunque estas diferencias y la variabilidad natural que también posee el biosimilar no afectan ni a la seguridad ni a la eficacia (EMA, 2012).

Los medicamentos biosimilares solamente se pueden autorizar una vez ha expirado el periodo de exclusividad del medicamento biológico de referencia (EMA, 2014). En la UE, las primeras patentes de medicamentos biotecnológicos expiraron en 2001, y, por ello, la EMA no aprobó los primeros biosimilares hasta años después, en 2006 (Simoens, 2011). En mayo de 2014, existían 17 medicamentos biosimilares autorizados en la UE (EMA, 2013a).

## 1.10 Justificación

Numerosos estudios han evaluado el nivel de comprensibilidad de textos relacionados con la salud y, en menor medida, de prospectos, mediante la utilización de fórmulas de comprensibilidad, demostrando, en la mayoría de ellos, que el nivel de lectura requerido superaba el nivel medio de la población a la cual se destinaban (Doak y Doak, 2004; Raynor et al., 2007; Fitzsimmons et al., 2010; McInnes y Haglund, 2011; Joram et al., 2012; Stossel et al., 2012; Edmunds et al., 2013; Gill, 2013; Misra et al., 2013). Esta situación representa un problema, que no solamente afecta a la calidad del texto en sí mismo, sino que también repercute en el sistema sanitario en general (Berkman et al., 2010), ya que se han relacionado niveles de alfabetismo en salud bajos con peores resultados sanitarios, y, también, con una utilización inadecuada de los recursos del sistema sanitario (Berkman et al., 2011).

Idealmente, la comprensibilidad de los textos relacionados con la salud destinados a los pacientes, y, en concreto, la comprensibilidad de los prospectos, tendría que ser evaluada directamente por las personas destinatarias, para asegurar que dicha información se correspondiera con sus habilidades lectoras. No obstante, los métodos directos de evaluación de prospectos aplicados a una muestra significativa de pacientes resultan dificultosos de ejecutar, e, incluso, puede ocurrir que los propios pacientes no den su consentimiento y se nieguen a participar en estas evaluaciones.

Por otro lado, los métodos indirectos (sin participación del paciente) de medida de comprensibilidad y de adecuación de los textos relacionados con la salud, alternativos a las fórmulas, pueden ser útiles, pero no pueden realizar lo que las fórmulas de comprensibilidad sí han demostrado ser capaces de hacer: predecir objetivamente la dificultad del texto como medida de comprensión del mismo (DuBay, 2004).

Por ello, las fórmulas de comprensibilidad constituyen unas herramientas válidas y objetivas para aportar una primera valoración del nivel de comprensibilidad de los prospectos y, en general, de materiales escritos relacionados con la salud, antes de que dichos materiales estén disponibles para los usuarios (HLI, 2010).

Además, apenas se han encontrado estudios longitudinales sobre la comprensibilidad de textos escritos relacionados con la salud, y tampoco sobre los prospectos. Freda (2005) analizó la comprensibilidad (calculada con SMOG y FKGL) de folletos dirigidos al paciente en dos periodos distintos, no encontrando diferencias significativas de comprensibilidad entre los dos grupos temporales establecidos (1990-99 y 2000-2004). Respecto a los prospectos, se encontró un estudio temporal en el que, aunque no se aplicaron fórmulas de comprensibilidad, sí se comparó, entre otros aspectos relacionados con el contenido, la extensión de los prospectos durante cinco años consecutivos (Fuchs et al., 2010).

La Comisión Europea publicó en 2009 la *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*, proporcionando una serie de recomendaciones para intentar mejorar la comprensión de los prospectos por parte del paciente, y, así, conseguir un uso apropiado y seguro de los medicamentos (European Commission, 2009).

Asimismo, durante los últimos años, ha tenido lugar un auge de los medicamentos biotecnológicos, el cual está previsto que continúe en el futuro, dadas sus contribuciones sustanciales en el tratamiento de diferentes enfermedades graves, entre las que se incluye el cáncer (Hiller, 2009). En este momento, el ritmo de crecimiento de los productos biológicos es aproximadamente el doble que el de las moléculas de síntesis química (Morelli, 2013).

Actualmente, nos encontramos ante una demanda cada vez mayor por parte de la población, sobre la necesidad de información de calidad en salud que sea accesible a través de diferentes medios, entre los que se incluye Internet. En este sentido, la EMA pone a disposición de la población, a través de su página *web*, los prospectos de los medicamentos que se autorizan mediante procedimiento centralizado, entre los que se incluyen los medicamentos biotecnológicos.



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**

### **2.1 Hipótesis**

La entrada en vigor en junio de 2009 de la guía de la Comisión Europea *Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use*, y, por consiguiente, su aplicación por parte de los titulares de la autorización de comercialización, supondrá una mejora en los resultados de los índices de comercialización, supondrá una mejora en los resultados de los índices de comprensibilidad utilizados, y esto podría significar una modificación en la extensión de los prospectos de los medicamentos.

### **2.2 Objetivos**

#### **2.2.1 Objetivo general**

Generar evidencia sobre la redacción de los prospectos y su evolución en los últimos seis años de una manera objetiva que sirva para identificar aspectos mejorables y, en su caso, que contribuya a generar los correspondientes informes que puedan plantear intervenciones y/o adoptar decisiones por quien corresponda para promover, en última instancia, la utilización de los medicamentos por parte de los individuos y la sociedad en su conjunto de una forma segura, efectiva y eficiente. Todo ello, es de esperar que permita poner de manifiesto el valor y utilidad de los métodos indirectos de evaluación de la comprensibilidad de los textos escritos relacionados con la salud y dirigidos a los pacientes, como son las fórmulas de comprensibilidad.

### **2.2.2 Objetivos específicos**

- Determinar el grado de comprensibilidad y la extensión de prospectos de medicamentos biotecnológicos que, estando autorizados y comercializados en el año 2007, seguían estándolo en los años 2010 y 2013, y realizar un análisis comparativo temporal de estas variables cuantitativas.
- Estudiar y comparar, para cada año de estudio, el grado de comprensibilidad y la extensión de los prospectos en función de los apartados o epígrafes del prospecto, y determinar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas.
- Estimar y contrastar, para cada año de estudio, la influencia que ejerce sobre el grado de comprensibilidad y la extensión de los prospectos el tipo de medicamento biotecnológico, la fecha de la primera autorización del medicamento, y el laboratorio titular de la autorización de comercialización, y establecer la existencia de asociaciones estadísticamente significativas.
- Analizar la correlación entre las cuatro variables cuantitativas aplicadas (tres índices de comprensibilidad y la extensión de los prospectos seleccionados).

### **3. METODOLOGÍA**



### **3. METODOLOGÍA**

#### **3.1 Tipo de estudio**

Estudio longitudinal analítico.

#### **3.2 Muestra de estudio**

Los prospectos de los medicamentos de origen biotecnológico resultantes tras la aplicación de los criterios de selección previamente establecidos.

#### **3.3 Criterios de selección**

##### **3.3.1 Criterios de inclusión**

1º) Se incluyeron aquellos medicamentos biotecnológicos que fueron autorizados por la EMA hasta agosto de 2002 y que no se habían retirado en diciembre de 2013.

2º) Se escogió un medicamento por principio activo.

##### **3.3.2 Criterios de exclusión**

Se excluyeron los siguientes tipos de medicamentos:

- Las vacunas, porque se utilizan como medida profiláctica, y no cuando se sufre una enfermedad. Además, la mayoría se administran durante la infancia y la adolescencia de acuerdo con un calendario vacunal establecido. Así, se evitó introducir, con su exclusión, un posible sesgo en el estudio con relación al resto de medicamentos.
- Las insulinas, porque los diabéticos son pacientes que poseen, en general, más información sobre su enfermedad y tratamiento, siendo habitual su participación en estrategias y actividades de tipo formativo. Por ello, la importancia de la

comprensibilidad del prospecto para el paciente diabético en este caso puede quedar, en general, relegada a un segundo plano respecto al resto de pacientes.

- La toxina botulínica tipo B (indicada para el tratamiento de la distonía cervical en adultos), por ser, en el momento de inicio del estudio, el único medicamento biotecnológico que se trataba de una toxina.

### **3.4 Fuente de obtención de la muestra objeto de estudio**

La fuente de obtención de la muestra de estudio (prospectos) fue la página *web* de la EMA (EMA, 2013a). Los prospectos de los medicamentos seleccionados se descargaron en tres fechas distintas: enero de 2007, julio de 2010, y agosto de 2013, escogiendo en los tres casos la misma forma farmacéutica para cada prospecto.

### **3.5 Tamaño muestral**

El número total de prospectos de medicamentos biotecnológicos incluidos en este estudio fue de 36, los cuales se clasificaron en cinco tipos (Walsh, 2002, 2003; Crommelin et al., 2003): productos basados en anticuerpos monoclonales, citocinas, enzimas terapéuticos, factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre, y hormonas recombinantes (Tabla 6).

**Tabla 6.** Medicamentos biotecnológicos cuyo prospecto fue evaluado ( $n = 36$ )

| Principio activo   | Fecha de 1ª autorización | Área terapéutica  |
|--|--------------------------|---|
| <b>Productos basados en anticuerpos monoclonales (<math>n = 6</math>)</b>                                      |                          |   |
| Sulesomab  | 14/02/1997               | Osteomielitis   |
| Rituximab  | 02/06/1998               | Artritis reumatoide / Leucemia linfocítica crónica / Linfoma no Hodgkin   |
| Basiliximab  | 09/10/1998               | Rechazo de trasplante / Trasplante de riñón   |
| Infliximab   | 13/08/1999               | Artritis psoriásica / Artritis reumatoide / Colitis ulcerosa / Enfermedad de Crohn / Espondilitis anquilosante / Psoriasis                        |
| Palivizumab  | 13/08/1999               | Virus respiratorio sincitial  |
| Trastuzumab  | 28/08/2000               | Neoplasma de estómago / Neoplasma de mama   |
| <b>Citocinas (<math>n = 11</math>)</b>   |                          |   |
| Interferón beta-1b   | 30/11/1995               | Esclerosis múltiple   |
| Interferón beta-1a   | 13/03/1997               | Esclerosis múltiple   |
| Epoetina beta  | 16/07/1997               | Anemia renal / Anemia sintomática en paciente tratados con quimioterapia / Transfusión autóloga   |
| Tasonermina  | 13/04/1999               | Sarcoma   |
| Etanercept   | 03/02/2000               | Artritis idiopática juvenil / Artritis psoriásica / Artritis reumatoide / Espondilitis anquilosante / Psoriasis                                   |
| Interferón alfa-2b   | 09/03/2000               | Hepatitis B o C crónicas / Leucemia mieloide crónica / Linfoma folicular / Melanoma maligno / Mieloma múltiple / Tricoleucemia / Tumor carcinoide |
| Peginterferón alfa-2b  | 29/05/2000               | Hepatitis C crónica   |
| Darbepoetin alfa   | 08/06/2001               | Anemia sintomática en paciente tratados con quimioterapia / Insuficiencia renal crónica   |
| Anakinra   | 08/03/2002               | Artritis reumatoide   |
| Peginterferón alfa-2a  | 20/06/2002               | Hepatitis B o C crónicas  |
| Pegfilgrastim  | 22/08/2002               | Neutropenia / Neutropenia febril producida por la quimioterapia citotóxica  |
| <b>Enzimas terapéuticos (<math>n = 4</math>)</b>   |                          |   |
| Imiglucerasa   | 17/11/1997               | Enfermedad de Gaucher   |
| Rasburicasa  | 23/02/2001               | Hiperuricemia   |
| Agalsidasa alfa  | 03/08/2001               | Enfermedad de Fabry   |
| Agalsidasa beta  | 03/08/2001               | Enfermedad de Fabry   |
| <b>Factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre (<math>n = 9</math>)</b> |                          |   |
| Eptacog alfa (activado)  | 23/02/1996               | Deficiencia de Factor VII / Hemofilia A o B / Trombastenia de Glanzmann   |
| Reteplesa  | 29/08/1996               | Infarto de miocardio  |
| Desirudina   | 09/07/1997               | Trombosis venosa  |
| Nonacog alfa   | 27/08/1997               | Hemofilia B   |
| Moroctocog alfa  | 13/04/1999               | Hemofilia A   |
| Octocog alfa   | 04/08/2000               | Hemofilia A   |
| Tenecteplasa   | 23/02/2001               | Infarto de miocardio  |
| Factor IX de coagulación humano  | 03/07/2001               | Hemofilia B   |
| Proteína C humana  | 16/07/2001               | Deficiencia de Proteína C / Púrpura fulminante  |
| <b>Hormonas recombinantes (<math>n = 6</math>)</b>   |                          |   |
| Folitropina alfa   | 20/10/1995               | Anovulación / Esterilidad femenina / Hipogonadismo / Técnicas de reproducción asistida  |
| Tirotropina alfa   | 09/03/2000               | Neoplasma de tiroides   |
| Lutropina alfa   | 29/11/2000               | Esterilidad femenina / Inducción de la ovulación  |
| Coriogonadotropina alfa  | 02/02/2001               | Anovulación / Esterilidad femenina / Técnicas de reproducción asistida  |
| Somatropina  | 16/02/2001               | Enanismo hipofisario / Síndrome de Turner   |
| Eptotermina alfa   | 17/05/2001               | Fracturas de tibia  |

$n$ : número de prospectos

### 3.6 Apartados evaluados de los prospectos

Se evaluaron 5 de los 6 apartados o epígrafes habituales que conforman los prospectos, que fueron (EMA, 2013b): “1. Qué es X y para qué se utiliza” ( $n = 36$ ), “2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X” ( $n = 36$ ), “3. Cómo tomar (o usar) X” ( $n = 36$ ), “4. Posibles efectos adversos” ( $n = 36$ ), y “5. Conservación de X” ( $n = 36$ ). Se excluyó el epígrafe “6. Contenido del envase e información adicional”, por ser prácticamente similar en todos los prospectos, y por considerar su contenido menos relevante para el paciente (Fuchs et al., 2005). También se evaluó el apartado “Anexo” en aquellos prospectos donde aparecía ( $n = 10$  en 2007,  $n = 11$  en 2010 y  $n = 12$  en 2013), el cual incluye instrucciones de uso.

Los apartados evaluados de los prospectos se copiaron sin formato en documentos individuales de *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)*, y, antes de calcular las variables cuantitativas, se hicieron las siguientes modificaciones:

- Se eliminaron títulos, subtítulos y citas extraídas del texto (Hawe et al., 1993).
- Se eliminaron tablas, gráficas, imágenes, referencias, encabezados de tablas y pies de figuras.
- Se eliminaron los vocablos referentes al nombre comercial del medicamento, ya que no indican ningún significado al paciente. De esta manera, se suprimió la posible variabilidad de los resultados asociada al nombre del medicamento.
- Todas las abreviaturas, símbolos de unidades y magnitudes, y números, se sustituyeron por su significado (por ejemplo, “etc.” se sustituyó por “etcétera”, “14” por “catorce”, y así sucesivamente), dado que, al aplicar las fórmulas de comprensibilidad, hay que tratar estos casos tal y como se leen en voz alta (Flesch, 1948; McLaughlin, 1969).
- Las siglas también se sustituyeron por su significado si este aparecía previamente en el texto (por ejemplo, “APCR” se sustituyó por “aplasia pura de células rojas”). Si no aparecieron los términos correspondientes, se sustituyeron por la transcripción de su lectura (por ejemplo, “ADN” se sustituyó por “adeene”), ya que, en la mayoría de los casos, las siglas hicieron referencia a terminología que suele ser desconocida para muchos pacientes.
- Se eliminaron las viñetas de los listados (guiones, números, asteriscos, etc.).

- Las palabras compuestas unidas por guiones (u otro símbolo) se consideraron una sola palabra. De la misma manera, cada número representó una palabra, tanto si estaba escrito en letras (“cuarenta y nueve”) como en cifras (“49”) (Hawe et al., 1993).

A continuación, aparece un ejemplo en el que se puede observar el texto original (exceptuando el nombre comercial del medicamento, el cual se ha sustituido por “XXX”) y el texto que se utilizó para calcular las variables cuantitativas (Figura 5).

| Texto original  | Texto modificado  |
|---|---|
| <p>Siga exactamente las instrucciones de administración de XXX de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.</p> <p>La dosis normal de XXX es 1 jeringa precargada (250 microgramos/0,5 ml) en una inyección única. Su médico le habrá explicado exactamente cuándo debe ponerse la inyección.</p> <p>XXX se administra por vía subcutánea, es decir, mediante inyección bajo la piel. Cada jeringa precargada es para un solo uso, sólo debe utilizarse una solución límpida, sin partículas.</p> <p>A veces le pondrá la inyección un médico o enfermero, o bien puede aprender Vd. misma o su pareja a ponerse la inyección en casa.</p> <p>Si se va a administrar XXX usted misma, lea con detenimiento las siguientes instrucciones:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Lávese las manos. Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.</li> <li>2. Reúna todo lo que vaya a necesitar. Tenga en cuenta que las torundas empapadas en alcohol no se incluyen en el embalaje. Busque un lugar limpio y prepare todo: <ul style="list-style-type: none"> <li>- dos torundas de algodón empapadas en alcohol,</li> <li>- una jeringa precargada que contiene el medicamento.</li> </ul> </li> </ol> <p><b>3. Inyección</b></p> <p>Inyecte la solución inmediatamente: su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (p. ej., vientre, parte delantera del muslo). Limpie la zona elegida con un algodón embebido de alcohol. Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de 45° a 90°, con un movimiento similar al de los dardos. Inyecte bajo la piel, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Introduzca la solución presionando suavemente sobre el émbolo. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución. Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel con un algodón embebido de alcohol realizando un movimiento circular.</p> <p><b>4. Deseche todo el material</b></p> <p>Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente la jeringa vacía en una caja para material desechable. Debe desecharse cualquier porción de la solución no utilizada.</p> <p><b>Si Vd. usa más XXX del que debiera</b></p> <p>Si se utiliza demasiado XXX, es posible que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica, que se describe más ampliamente en las secciones "Tenga especial cuidado con XXX" y "Posibles efectos adversos". Si aparecen los síntomas de este síndrome, debe consultar a su médico.</p> <p><b>Si olvidó usar XXX</b><br/>Vd. debe ponerse en contacto con su médico.</p> | <p>Siga exactamente las instrucciones de administración de su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.</p> <p>La dosis normal de es una jeringa precargada (doscientoscincuenta microgramos por cerocomacinco mililitros) en una inyección única. Su médico le habrá explicado exactamente cuándo debe ponerse la inyección.</p> <p>Se administra por vía subcutánea, es decir, mediante inyección bajo la piel. Cada jeringa precargada es para un solo uso, sólo debe utilizarse una solución límpida, sin partículas.</p> <p>A veces le pondrá la inyección un médico o enfermero, o bien puede aprender usted misma o su pareja a ponerse la inyección en casa.</p> <p>Si se va a administrar usted misma, lea con detenimiento las siguientes instrucciones.</p> <p>Lávese las manos. Es importante que sus manos y los materiales que utilice estén lo más limpios posible.</p> <p>Reúna todo lo que vaya a necesitar. Tenga en cuenta que las torundas empapadas en alcohol no se incluyen en el embalaje. Busque un lugar limpio y prepare todo: dos torundas de algodón empapadas en alcohol, una jeringa precargada que contiene el medicamento.</p> <p>Inyecte la solución inmediatamente. Su médico o enfermero le habrán indicado dónde debe poner la inyección (por ejemplo, vientre, parte delantera del muslo). Limpie la zona elegida con un algodón embebido de alcohol. Pellizque enérgicamente la piel e introduzca la aguja con un ángulo de cuarentaycinco grados a noventa grados, con un movimiento similar al de los dardos. Inyecte bajo la piel, según las instrucciones recibidas. No inyecte directamente en una vena. Introduzca la solución presionando suavemente sobre el émbolo. Emplee todo el tiempo que necesite hasta inyectar la totalidad de la solución. Retire inmediatamente la aguja y limpie la piel con un algodón embebido de alcohol realizando un movimiento circular.</p> <p>Una vez finalizada la inyección, deseche inmediatamente la jeringa vacía en una caja para material desechable. Debe desecharse cualquier porción de la solución no utilizada.</p> <p>Si se utiliza demasiado , es posible que se produzca un síndrome de hiperestimulación ovárica, que se describe más ampliamente en las secciones "Tenga especial cuidado con " y "Posibles efectos adversos". Si aparecen los síntomas de este síndrome, debe consultar a su médico.</p> <p>Usted debe ponerse en contacto con su médico.</p> |

**Figura 5.** Ejemplo de modificaciones realizadas en los textos previas al cálculo de las variables cuantitativas (apartado “3. Cómo usar”, coriagonadotropina alfa 2007)

## 3.7 Variables de estudio

### 3.7.1 Variables cuantitativas

En la presente memoria se midieron las siguientes variables cuantitativas de los apartados de los prospectos evaluados: la comprensibilidad, mediante el cálculo de tres índices diferentes, y la extensión de los textos.

Los índices de comprensibilidad calculados fueron los siguientes: el índice SMOG obtenido al aplicar la fórmula SMOG, el índice de Flesch-Kincaid obtenido al aplicar la fórmula de Flesch-Kincaid, y el nivel de perspicuidad obtenido al aplicar la fórmula de Szigriszt.

Se escogió más de una fórmula para el cálculo de la misma magnitud (comprensibilidad) porque, en general, se recomienda utilizar para un mismo texto más de una herramienta de medida de la comprensibilidad, y, en particular, en los textos relacionados con la salud (Friedman y Hoffman-Goetz, 2006).

Se eligieron las anteriores fórmulas de acuerdo con los criterios siguientes:

- SMOG y Flesch-Kincaid son las fórmulas de comprensibilidad más utilizadas en las publicaciones relacionadas con la salud (Tabla 2). Además, ambas fórmulas se validaron con procedimientos distintos, y, asimismo, utilizan diferentes variables para calcular el índice respectivo (Wang et al., 2013). Por ello, puede ser de utilidad contrastar los resultados con ambas fórmulas.
- SMOG se recomienda para su aplicación en textos relacionados con la salud (Wilson, 2009; Fitzsimmons et al., 2010; Wang et al., 2013) debido a que es la única fórmula de comprensibilidad diseñada para una comprensión total del texto. Por otro lado, la determinación de este índice se basa en criterios de validación más recientes que la del resto de fórmulas (Wang et al., 2013). Además, a pesar de haber sido diseñada para evaluar textos escritos en inglés, resulta una herramienta consistente para su uso en textos redactados en castellano (Contreras et al., 1999).
- Se utilizó la fórmula de Szigriszt porque su interpretación cualitativa fue diseñada para evaluar la comprensibilidad de textos escritos en castellano (Szigriszt Pazos,

1993), el cual es el idioma en el que estaban redactados los prospectos analizados en el presente estudio.

Estas tres fórmulas se aplicaron para evaluar la comprensibilidad de cada uno de los epígrafes de cada prospecto y por cada año estudiado. Aunque las fórmulas establecen la posibilidad de utilizar muestras de los textos, se analizó el texto entero de cada epígrafe para minimizar el posible sesgo que podría haber representado la utilización de muestras, ya que se ha constatado la existencia de una variación de hasta tres unidades en el valor obtenido con una misma fórmula cuando se utilizan muestras de los textos evaluados (Wang et al., 2013).

### **Fórmula SMOG**

La fórmula SMOG fue establecida por McLaughlin (1969), quien utilizó el término SMOG en honor a Gunning, creador de otra fórmula (el índice Fog). Sin embargo, en algunas publicaciones, SMOG se ha utilizado como sigla de diversas expresiones, como *Simple Measure of Gobbledygook* (Wilson y Williams, 2003; Friedman y Hoffman-Goetz, 2007; Rennie et al., 2007; Sand-Jecklin, 2007; Friedman y Kao, 2008; Walsh y Volsko, 2008; Wilson, 2009; Fitzsimmons et al., 2010; Glick et al., 2010; Joram et al., 2012; Laplante-Lévesque et al., 2012; Stossel et al., 2012; Gill, 2013; Patel et al., 2013), *Simplified Measure of Gobbledygook* (Nielsen-Bohlman et al., 2004; USGAO, 2006; Ache y Wallace, 2009; Makosky Daley et al., 2009; Swartz, 2010), o *Simplified Measure of Gobbledygoop* (Wallace y Lennon, 2004; Wallace et al., 2009; Wilson et al., 2009), mientras que otros estudios no lo consideran así (Estrada et al., 2000).

El fundamento principal en el cual se basa esta herramienta es la mayor dificultad de comprensión que existe en los textos con muchos polisílabos respecto a los textos con menor número de polisílabos. Por ello, la cantidad de palabras polisílabas (palabras de tres sílabas o más) por frase es la única variable de la fórmula SMOG. Para su aplicación, hay que seguir los siguientes pasos (McLaughlin, 1969):

1. Seleccionar en el texto tres párrafos, de diez frases cada uno, al principio, en medio, y al final del mismo.
2. Contar todos los polisílabos (palabras de tres sílabas o más) en las 30 frases seleccionadas, incluyendo todas las repeticiones de la misma palabra, y teniendo en cuenta que las siglas y los numerales se leen tal cual se pronuncian.
3. Hallar el cuadrado perfecto más cercano al número de polisílabos contenidos en las 30 frases, y calcular su raíz cuadrada. Por ejemplo, si la muestra contiene 95 polisílabos, el cuadrado perfecto más cercano es 100, número que tiene como raíz cuadrada 10.
4. Sumar el valor de 3 a la raíz cuadrada anterior, obteniendo así el índice SMOG (SMOG *grade*), el cual indica el nivel de lectura que una persona debe tener para comprender totalmente el texto evaluado.

McLaughlin (1969) estableció esta fórmula como una herramienta sencilla y fácil de utilizar, porque las fórmulas existentes hasta ese momento eran más complicadas de aplicar, como, por ejemplo, la fórmula de Flesch, en la cual una de las variables es el número de sílabas de la muestra (Flesch, 1948), y, evidentemente, resulta menos costoso contar manualmente el número de palabras de un texto que el número de sílabas del mismo. Además, McLaughlin (1969) afirmó que las muestras de 30 frases suelen contener unas 600 palabras, número que es superior a las 100 palabras de las muestras que fijaban otras fórmulas de comprensibilidad (McLaughlin, 1969).

Siguiendo los pasos anteriores, se obtiene un valor numérico llamado grado o índice SMOG (de ahora en adelante SMOG), el cual estima el nivel de lectura requerido para entender el texto. De esta forma, un SMOG comprendido entre 13 y 16 indica que se requiere un nivel de estudiante universitario para comprender el texto, entre 17 y 18 implica un nivel de licenciado o graduado, y un valor igual a 19 o superior requiere un grado de especialización profesional más alto (McLaughlin, 1969).

Actualmente, existen diversos programas informáticos (Tabla 4) y páginas de Internet con aplicativos gratuitos (Tabla 5) que permiten calcular este índice. A pesar de ello, se prefirió calcular el número de polisílabos y el número de frases manualmente, debido principalmente al desconocimiento de los algoritmos seguidos para calcular las anteriores variables en dichas herramientas, lo cual podría haber causado discrepancias en la obtención del índice (D'Alessandro et al., 2001; Dubay, 2004; Wang et al., 2013). Para obtener SMOG a partir del número de polisílabos y de frases se utilizaron hojas de cálculo *Microsoft® Excel® 2007 (Microsoft Corporation)*.

#### *Precisiones en el cálculo del índice SMOG*

En el presente estudio, no se escogieron muestras de 30 frases porque se evaluó el texto entero. Por ello, en cada apartado de los prospectos, se calculó el número de polisílabos por frase, y después se multiplicó esta cifra por 30 para obtener la cantidad de polisílabos ajustados a 30 frases (Hawe et al., 1993), tal y como se ha especificado en algunos estudios en los se ha utilizado esta fórmula sin usar ningún programa informático (Estrada et al., 2000; Aliende García et al., 2004; Friedman y Kao, 2008; Walsh y Volsko, 2008; Wang et al., 2011; Patel et al., 2013; Wang et al., 2013). Esta manera de aplicar la fórmula se ha llamado en alguna ocasión SMOG-C (Johnson y Stern, 2004).

#### *Fortalezas de esta fórmula*

- Tal y como se ha comentado anteriormente, es una fórmula basada en criterios de validación más recientes que los del resto de fórmulas de comprensibilidad para determinar el nivel educativo al cual se corresponde el texto (Wang et al., 2013).
- Su aplicación manual requiere solamente unos nueve minutos si se utilizan muestras de 30 frases (McLaughlin, 1969). Así pues, es la fórmula más fácil de emplear (Wang et al., 2013) si no se utiliza ningún aplicativo informático.
- El nivel educativo que se corresponde con SMOG es el que permite una comprensión total del texto (McLaughlin, 1969; Wang et al., 2013). Por ello, se considera que la fórmula SMOG es la fórmula de comprensibilidad más

apropiada para su utilización en el entorno sanitario (Fitzsimmons et al., 2010; Wang et al., 2013).

- Posee una alta correlación con los índices obtenidos al aplicar otras fórmulas de comprensibilidad que utilizan otras variables, como, por ejemplo, el índice de facilidad de lectura de Flesch ( $r = -0,95$ ), el índice de Flesch-Kincaid ( $r = 0,93$ ), el índice de Fog ( $r = 0,99$ ) y el índice de Fry ( $r = 0,93$ ) (Vallance et al., 2008).

### **Fórmula de Flesch-Kincaid**

Esta fórmula fue creada por Kincaid et al. (1975) como una herramienta de evaluación de la comprensibilidad de los textos escritos utilizados por el personal alistado en el ejército naval de EE. UU. Se trataba de una adaptación de la fórmula de Flesch (otra herramienta de medida de comprensibilidad de textos muy conocida para la lengua inglesa) con el objeto de conseguir facilitar su aplicación, y adaptar el índice obtenido al sistema educativo estadounidense.

El procedimiento de aplicación de la **fórmula de Flesch** es el siguiente (Flesch,1948):

1. Seleccionar muestras del texto (a menos que se quiera comprobar todo el texto). Si se trata de un artículo, habrá que analizar de tres a cinco muestras, y, si se trata de un libro, de veinticinco a treinta muestras. Si es posible, cada muestra comenzará al inicio de un párrafo. Se tiene que evitar escoger las muestras (“buenas” o “típicas”), y, por ello, hay que seguir un sistema estrictamente numérico de elección, como, por ejemplo, escoger el tercer párrafo de cada página.
2. Contar el total de palabras del texto o, si se están utilizando muestras, contar las palabras de cada muestra hasta llegar a 100, de manera que la muestra final debe contener 100 palabras. Las contracciones y palabras compuestas (unidas por un guión) cuentan como una sola palabra, igual que los números.
3. Contar el número de sílabas de cada muestra de 100 palabras o, si se ha utilizado el texto entero, hay que calcular el número de sílabas que hay

cada 100 palabras. Las sílabas de los números y símbolos se cuentan según se leen en voz alta. Después, se calcula la media entre los valores obtenidos en cada muestra, y el resultado obtenido se denomina “longitud de palabras” (*word length, wl*).

4. Calcular la longitud media en palabras del texto o de todas las muestras combinadas. Para ello, hay que buscar la frase que termine lo más cerca posible de la palabra número 100 de cada muestra (comprendida entre las palabras 94 y 109). A continuación, contar las frases que hay hasta este punto y dividir el número total de palabras por el número total de frases. Se calcula la media entre los valores obtenidos en cada muestra, y el resultado obtenido se denomina “longitud de frases” (*sentence length, sl*). A la hora de contar las frases, no se pueden separar aquellas que estén unidas por conjunciones como “y”, “pero”, etc.
5. Aplicar la siguiente fórmula para obtener la “facilidad de lectura” (*reading ease, RE*):  $RE = 206,835 - 0,846 wl - 1,015 sl$ .

Así, se obtiene un número comprendido entre 0 y 100, el cual es directamente proporcional a la comprensibilidad del texto, de manera que, conforme más alto sea este índice, el texto será más fácil de comprender en función de la siguiente interpretación: muy fácil ( $90 < RE < 100$ ), fácil ( $80 < RE < 90$ ), bastante fácil ( $70 < RE < 80$ ), normal ( $60 < RE < 70$ ), bastante difícil ( $50 < RE < 60$ ), difícil ( $30 < RE < 50$ ) y muy difícil ( $0 < RE < 30$ ). Esta fórmula se validó utilizando preguntas de elección múltiple, y el valor obtenido permitió un 75 % de comprensión del texto (Flesch, 1948), a diferencia del 100 % de la fórmula SMOG.

Para aplicar la **fórmula de Flesch-Kincaid** hay que seguir los mismos pasos explicados anteriormente en la fórmula de Flesch, para finalmente utilizar la siguiente relación matemática (Kincaid et al., 1975):

índice de Flesch-Kincaid =  $0,39$  (palabras / frase) +  $11,8$  (sílabas / palabra) –  $15,59$

En la validación de esta fórmula, la comprensión del texto se evaluó mediante las pruebas *cloze* (Kincaid et al., 1975), en las cuales se suprimen una serie de palabras del texto, de manera que la tarea del participante consiste en deducir

por el contexto las palabras eliminadas y reescribirlas (IC, 2014). El índice de Flesch-Kincaid (de ahora en adelante FKGL, sigla de la expresión *Flesch-Kincaid Grade Level*) obtenido al aplicar la fórmula permite un mínimo del 35 % de aciertos en las pruebas *cloze* (Kincaid et al., 1975); aunque este porcentaje parece bajo, se ha comprobado que una puntuación comprendida entre un 35 % y un 40 % en las pruebas *cloze* es comparable a una puntuación del 75 % en las pruebas basadas en preguntas de elección múltiple (Kincaid et al., 1975).

Al igual que en la fórmula SMOG, la puntuación resultante (FKGL) indica el nivel educativo requerido para entender el texto.

#### *Precisiones en el cálculo de FKGL*

- Debido a la prioridad de analizar los apartados enteros de los prospectos, y no solamente muestras de ellos, el cálculo de este índice no se hizo manualmente, debido al enorme trabajo que hubiese representado calcular el número de sílabas y el número de palabras utilizando textos enteros. Por ello, para su cálculo, se utilizó el procesador de textos *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)* siguiendo los siguientes pasos. En la opción de “Revisar” se activa la casilla “Estadísticas de legibilidad” del apartado “Ortografía y Gramática”, y, en la barra de estado, se selecciona como idioma el inglés. Posteriormente, se inicia la revisión de la ortografía y la gramática del documento omitiendo todas las correcciones, de manera que, al finalizar el proceso, FKGL aparece automáticamente en una ventana flotante junto con el índice de Flesch, el % de frases pasivas, y el cómputo de palabras, caracteres, párrafos, frases, frases por párrafo, palabras por frase, y caracteres por palabra.

- Se comprobó que el número de frases obtenido a partir de la opción de “Estadísticas de legibilidad” coincidiese con el obtenido manualmente en el cálculo de SMOG. Este aplicativo solamente distingue frases cuando existe un punto seguido de un espacio, por lo que se hicieron las siguientes modificaciones en los textos:

- a) los puntos y coma, y los dos puntos separadores de frases, fueron sustituidos por puntos para diferenciar las frases;

b) se eliminaron los puntos de las abreviaturas cuando estas no se encontraban al final de la frase.

#### *Fortalezas de la fórmula de Flesch-Kincaid*

- Es una de las fórmulas más utilizadas en el entorno sanitario junto con la fórmula SMOG (Tabla 2).
- Esta fórmula fue desarrollada mediante las pruebas *cloze*, las cuales presentan la ventaja de medir la comprensión de los textos sin introducir elementos que pueden influir en su valoración. Si se tienen en cuenta las fórmulas más utilizadas en la evaluación de la comprensibilidad de textos relacionados con la salud, es la única fórmula que se validó con este procedimiento (Wang et al., 2013).
- Para el cálculo automático de FKGL no es necesario ningún programa informático específico, porque esta fórmula se encuentra incorporada en el procesador de textos *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)*.

#### *Debilidades de la fórmula de Flesch-Kincaid*

- FKGL indica el nivel educativo requerido para una comprensión parcial del texto, a diferencia de SMOG, el cual indica el nivel educativo requerido para una comprensión completa del texto. Por ello, siempre que se utilizan ambas fórmulas para analizar el mismo texto, SMOG resulta algunas unidades mayor que FKGL, tal y como se ha corroborado en numerosos estudios en los que se ha evaluado la comprensibilidad de textos relacionados con la salud mediante el cálculo de SMOG y FKGL (Tabla 7).

**Tabla 7.** Diferencia de medias de SMOG y FKGL

| <b>Estudios</b>                | <b>SMOG – FKGL</b> |
|--------------------------------|--------------------|
| D'Alessandro et al., 2001      | 5,1                |
| Wilson, 2009                   | 2,9                |
| Patel et al., 2013             | 2,6                |
| Fitzsimmons et al., 2010       | 2,5                |
| Gill, 2013                     | 2,4                |
| Freda, 2005                    | 2,1                |
| Misra et al., 2013             | 2,1                |
| Diamantouros et al., 2013      | 2,0                |
| Estrada et al., 2000           | 1,9                |
| Friedman y Kao, 2008           | 1,7                |
| Wallace et al., 2010           | 1,6                |
| Glick et al., 2010             | 1,5                |
| Edmunds et al., 2013           | 1,4                |
| Laplante-Lévesque et al., 2012 | 1,3                |
| Stossel et al., 2012           | 1,3                |

- Se ha afirmado que esta fórmula tiene como límite superior el valor 12, infravalorando el resultado para valores superiores (Walsh y Volsko, 2008).

### **Fórmula de perspicuidad de Szigriszt**

Se define perspicuidad como “la cualidad de ser inteligible” (RAE, 2014). Por lo tanto, los términos perspicuidad e inteligibilidad se consideran sinónimos en el campo de la lingüística. Szigriszt Pazos (1993) definió este término como “el grado de claridad y estilo inteligible”, y, por ello, denominó “perspicuidad” al índice que se obtenía al aplicar la fórmula que él estableció.

El nivel de perspicuidad (de ahora en adelante PERS) se obtuvo aplicando la fórmula creada por Szigriszt Pazos (1993) para cualquier tamaño de textos redactados en castellano. Szigriszt adaptó la fórmula de Flesch a la lengua española, obteniendo en su estudio la siguiente fórmula:

$$\text{PERS} = 207 - (62,3 \cdot \text{sílabas} / \text{palabras}) - (\text{palabras} / \text{frases})$$

Szigriszt Pazos (1993) también modificó los siete rangos establecidos por Flesch (1948) para indicar el nivel de facilidad de lectura (Tabla 8).

**Tabla 8.** Escala del nivel de perspicuidad

| <b>Nivel</b> | <b>Calidad</b>   | <b>Contenido</b>                      | <b>Tipo de mensaje</b>    |
|--------------|------------------|---------------------------------------|---------------------------|
| 0 a 15       | Muy difícil      | Científico - Filosófico               | Profundo - Oscuro         |
| 15 a 35      | Difícil          | Pedagógico - Especializado            | Aburrido - Complicado     |
| 35 a 50      | Bastante difícil | Literatura - Divulgación              | Importante - Sugestivo    |
| 50 a 65      | Normal           | Informativo                           | Actual - Claro            |
| 65 a 75      | Bastante fácil   | Novela – Educación - Revista femenina | Interesante - Entretenido |
| 75 a 85      | Fácil            | Tipo quioscos                         | Simple                    |
| 85 a 100     | Muy fácil        | Cuentos - Tebeos - Relatos            | Superficial - Coloquial   |

PERS indica la facilidad de lectura (si aumenta el valor del índice también lo hace la facilidad de lectura), y relaciona los valores obtenidos con un calificativo de la calidad del texto, según la Tabla 8. Por lo tanto, el nivel de comprensibilidad de un texto es directamente proporcional a PERS (e inversamente proporcional a SMOG y FKGL).

Dado que las variables de la fórmula de Szigriszt son las mismas que las de la fórmula de Flesch-Kincaid, para calcular PERS se siguieron los siguientes pasos:

1. Se comprobó que el número de frases obtenido manualmente para calcular SMOG coincidiese con el valor proporcionado en la herramienta “Estadísticas de legibilidad” de *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)*, de la misma manera que se hizo al calcular FKGL.
2. El número de palabras se obtuvo directamente a partir de la herramienta “Estadísticas de legibilidad” de *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)*.

3. La variable número de palabras por frase (palabras / frases) se calculó dividiendo el número de palabras entre el número de frases.
4. La variable número de sílabas por palabra (sílabas / palabras) se obtuvo aislando esta variable de la fórmula que utiliza *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)* para obtener FKGL.
5. Se aplicó la fórmula de perspicuidad de Szigriszt siguiendo la relación matemática anteriormente citada para cada apartado de todos los prospectos analizados, obteniendo un valor numérico comprendido entre 0 y 100, llamado índice de Szigriszt o nivel de perspicuidad (PERS), cuya interpretación cualitativa se encuentra en la Tabla 8.
6. Todos los cálculos se hicieron mediante hojas de cálculo *Microsoft® Excel® 2007 (Microsoft Corporation)*.

Szigriszt Pazos (1993) validó esta escala con una muestra general de textos (prensa diaria y revistas de distintos tipos de audiencia). Posteriormente, con la intención de proponer una escala más ajustada a los hábitos lectores españoles, Barrio-Cantalejo et al. (2008c) modificaron la valoración cualitativa de Szigriszt Pazos (1993), al considerar que este no había utilizado ni una muestra representativa de textos ni una selección aleatoria de la misma. Por ello, propusieron una nueva escala denominada escala INFLESZ (Tabla 9).

**Tabla 9.** Escala INFLESZ de interpretación del nivel de perspicuidad

| <b>Puntos</b> | <b>Grado</b>   | <b>Tipo de publicación</b>                                 |
|---------------|----------------|--|
| 0 a 40        | Muy difícil    | Universitario, científico                                  |
| 40 a 55       | Algo difícil   | Bachillerato, divulgación científica, prensa especializada |
| 55 a 65       | Normal         | ESO, prensa general, prensa deportiva                      |
| 65 a 80       | Bastante fácil | Educación primaria, prensa del corazón, novelas de éxito   |
| > 80          | Muy fácil      | Educación primaria, tebeos, cómic                          |

De acuerdo con Barrio-Cantalejo et al. (2008c), para establecer la escala INFLESZ, obtuvieron PERS de 210 publicaciones (de cada publicación utilizaron tres muestras), las cuales fueron de tres tipos: de quiosco (periódicos, libros y

cómics), textos escolares, y revistas científicas. Aunque referenciaron los textos estudiados, no aportaron las muestras utilizadas de cada texto (Barrio-Cantalejo et al., 2008c), cosa que sí hizo Szigriszt Pazos (1993). Además, para calcular el nivel de perspicuidad utilizaron un programa informático, a diferencia de Szigriszt.

### **Extensión de los textos**

Se ha demostrado que el aumento de la extensión de los prospectos disminuye la capacidad de localizar información, la motivación para leerlo, y la confianza de usar el medicamento después de haberlo leído (Fuchs et al., 2010). Por ello, también se evaluó la extensión o total de palabras (de ahora en adelante PAL) de cada apartado de los prospectos, la cual se obtuvo directamente a partir de la herramienta “Estadísticas de legibilidad” de *Microsoft® Word® 2007 (Microsoft Corporation)*.

#### **3.7.2 Variables cualitativas**

Se analizó el grado de afectación que determinadas variables cualitativas podían tener en los tres índices de comprensibilidad y en la extensión de los prospectos. Estas fueron, en concreto, las siguientes:

- **Año de obtención del prospecto** (2007, 2010 y 2013).
- **Tipo de apartado** del prospecto, teniendo en cuenta los criterios explicados en el apartado 3.6 de esta memoria.
- **Tipo de medicamento biotecnológico**, según los grupos establecidos en la Tabla 6.
- **Fecha de la primera autorización** del medicamento biotecnológico, distinguiendo dos intervalos de tiempo de la misma: 1995-99 y 2000-02.
- **Titular de la autorización de comercialización** del medicamento biotecnológico, diferenciando cinco laboratorios (A, B, C, D y E).

### 3.8 Procedimiento de análisis de datos

Se calcularon cuatro variables cuantitativas (tres índices de comprensibilidad -SMOG, FKGL y PERS- y la extensión de los textos -PAL-) de cada epígrafe de los prospectos en tres fechas distintas: enero de 2007, julio de 2010 y agosto de 2013 (fechas de descarga de los prospectos).

A partir de los anteriores valores obtenidos, y de acuerdo a lo comentado en la presente memoria, se hicieron los siguiente estudios comparativos:

**1) Estudio comparativo temporal de los prospectos.-** Para cada variable cuantitativa, se analizaron y compararon los valores obtenidos entre los tres años estudiados. En algunos prospectos (los que no tenían anexo) se disponía de cinco valores (uno por apartado) y en otros de seis (los que sí tenían anexo). Por ello, para tener un solo valor por prospecto analizado, en cada uno de ellos se obtuvieron los promedios de los índices de comprensibilidad y la extensión total a partir de los valores obtenidos en los apartados, y, con estos nuevos valores por prospecto, se realizó el estudio temporal, comparando cada variable cuantitativa entre los años 2007, 2010 y 2013.

**2) Estudio comparativo entre apartados del prospecto.-** Para cada variable cuantitativa y año estudiado, se estudiaron y compararon los valores obtenidos entre los diferentes apartados de los prospectos. Es decir, se compararon los 36 valores del apartado 1 con los respectivos valores de los apartados 2, 3, 4, 5, y con los valores del anexo (que fueron 10 en 2007, 11 en 2010 y 12 en 2013).

**3) Estudio comparativo entre grupos de prospectos.-** Para cada variable cuantitativa y año estudiado, se analizaron y contrastaron los promedios de los índices de comprensibilidad y la extensión total de los prospectos (según el razonamiento expuesto anteriormente) entre diferentes grupos de prospectos, teniendo en cuenta los siguientes criterios para establecer dichos grupos:

**3.1 Tipo de medicamento biotecnológico.-** Se dispuso de cinco grupos de prospectos en función del tipo de medicamento biotecnológico, que fueron: productos basados en anticuerpos monoclonales, citocinas, enzimas

terapéuticos, factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre, y hormonas recombinantes.

**3.2 Fecha de la primera autorización del medicamento biotecnológico.-** Se dispuso de dos grupos de prospectos en función de la fecha de la primera autorización del medicamento, que fueron: los medicamentos que obtuvieron la primera autorización entre 1995 y 1999, y los medicamentos que la obtuvieron entre 2000 y 2002.

**3.3 Laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento biotecnológico.-** Se dispuso de cinco grupos de prospectos en 2007 y de cuatro grupos de prospectos en 2010 y 2013, en función del titular de la comercialización del medicamento. Solamente se escogieron los laboratorios que autorizaron un mínimo de tres medicamentos pertenecientes a la muestra de prospectos analizados en el presente estudio.

**4) Estudio de correlación entre las variables cuantitativas.-** Se analizó la posible correlación entre las cuatro variables cuantitativas, teniendo en cuenta todos los valores obtenidos en cada una de ellas.

### **3.9 Análisis estadístico**

La *Estadística* es el conjunto de métodos necesarios para diseñar, recoger, clasificar, representar y resumir datos, así como para extraer consecuencias científicas a partir de ellos. La *Estadística Descriptiva* hace referencia a la primera parte de la anterior definición (recoger, clasificar, representar y resumir datos), y la *Inferencia Estadística* hace referencia a la segunda parte (extracción de consecuencias científicas a partir de los datos obtenidos) (Martín Andrés y Luna del Castillo, 2004). Todos los números calculados a partir de los datos de una muestra de la población se llaman *estadísticos* (Badiella et al., 2013).

A continuación, se va a explicar el procedimiento seguido en la presente memoria en el análisis estadístico de los datos.

### 3.9.1 Programas informáticos utilizados

Todos los cálculos no estadísticos, y también los gráficos de líneas y de dispersión, se realizaron mediante hojas de cálculo *Microsoft® Excel® 2007* (*Microsoft Corporation*). En cambio, los análisis estadísticos y el resto de gráficos se hicieron utilizando dos programas informáticos: *Deducer* (versión R 2.15.0) y *R-Commander* (versión R 3.1.0).

*Deducer* es un programa de libre acceso para el análisis de datos, diseñado como alternativa al *software* comercial (por ejemplo, SPSS). Posee un sistema de menús para gestionar y manipular bases de datos y analizarlos, y también hojas de cálculo para ver y editar las bases de datos. Entre otras tareas, puede cargar datos de varios formatos (txt, CSV, SPSS, etc.), realizar análisis estadísticos (por ejemplo, comparación de poblaciones y análisis de regresión), y crear gráficos (Badiella et al., 2013). El programa se puede descargar gratuitamente desde el siguiente enlace: <http://www.deducer.org>.

*R-Commander* es una interfaz gráfica de usuario, creada por John Fox (2005) con el objetivo de ofrecer un recurso tecnológico de apoyo a la Estadística (Peró Cebollero et al., 2012).

### 3.9.2 Estadística descriptiva

La *Estadística* estudia fenómenos que no son constantes, los cuales poseen unos valores centrales y unas medidas de oscilación. Por ello, y teniendo en cuenta que las variables calculadas eran cuantitativas, se obtuvieron las siguientes medidas de tendencia central (valores de la variable que indican su “centramiento”) y de variabilidad (valores que indican la dispersión, oscilación o fluctuación del fenómeno estudiado) (Sentís et al., 1995).

a) *Medidas de tendencia central*

a.1) *Media aritmética*.- Se define como la suma de cada uno de los valores ( $x_i$ ) dividida por el número de observaciones ( $n$ ). La media muestral se indica con la letra ( $\bar{x}$ ), y la media poblacional con la letra  $\mu$  (Doménech, 2003a).

$$\bar{x} = \frac{\left( \sum_{i=1}^{i=n} x_i \right)}{n}$$

a.2) *Mediana*.- Es el valor de la variable que ocupa la posición central de la distribución, dividiendo la serie de datos en dos mitades o partes iguales. Los valores extremos no tienen efectos sobre la mediana (al contrario que en el caso de la media aritmética), y, por ello, su uso como medida de tendencia central es más adecuado en el caso de distribuciones asimétricas (Sentís et al., 1995). En distribuciones simétricas la mediana coincide con la media.

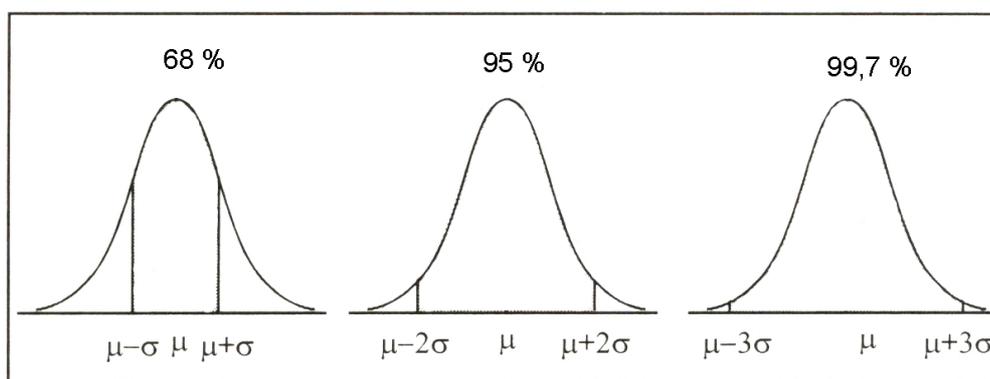
b) *Medidas de variabilidad o dispersión*

b.1) *Desviación típica o estándar*.- Es la raíz cuadrada positiva de la media de la suma de los cuadrados de las diferencias entre cada valor de la variable y la media aritmética de la distribución. La desviación típica muestral se representa con la letra  $S$ , y la desviación típica poblacional se representa con la letra  $\sigma$  (Doménech, 2003a).

$$S = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^{i=n} (x_i - \bar{x})^2}{n - 1}}$$

La desviación estándar es una medida de dispersión que expresa la variabilidad del fenómeno estudiado. Así, cuanto menor sea menor será la dispersión, los datos estarán muy agrupados o próximos a la media, y mayor homogeneidad habrá en el conjunto de valores, y viceversa (Doménech, 2003a).

En una distribución normal (distribución de Laplace-Gauss con forma de campana) la interpretación de la desviación estándar es la siguiente: si se suma y se resta la desviación estándar a la media se obtiene un intervalo que contiene aproximadamente el 68 % de los casos, si se suma y se resta el doble de la desviación estándar a la media se obtiene el intervalo normal que contiene aproximadamente el 95% de los casos, y si se suma y se resta el triple de la desviación estándar a la media se obtiene un intervalo que contiene prácticamente todos los casos (Figura 6) (Doménech, 2003a).



**Figura 6.** Interpretación de la desviación estándar en una distribución normal (figura adaptada de Doménech, 2003a)

La media y la desviación estándar son medidas apropiadas para describir distribuciones normales, y se indican para representar la variabilidad de los sujetos, ya que el intervalo  $\bar{x} \pm 2 S$ , llamado *intervalo de normalidad*, es la zona donde se encuentran los valores del 95 % central de los sujetos o elementos de estudio (Doménech, 2003b).

b.2) *Cuartiles*.- Los cuartiles son cada uno de los tres valores de la variable que dividen la muestra ordenada en cuatro grupos de igual tamaño, de manera que el primer cuartil ( $Q_1$ ) es el primero de estos valores y el tercer cuartil el tercero de estos valores ( $Q_3$ ) (Martín Andrés y Luna del Castillo, 2004). El *rango intercuartílico* o *amplitud intercuartil* es una medida de dispersión de valor igual a la longitud del intervalo que contiene el 50 % central de los individuos de la distribución, y se calcula como  $Q_3 - Q_1$  (Doménech, 2003a), tratándose de una medida de dispersión de la representatividad de la mediana.

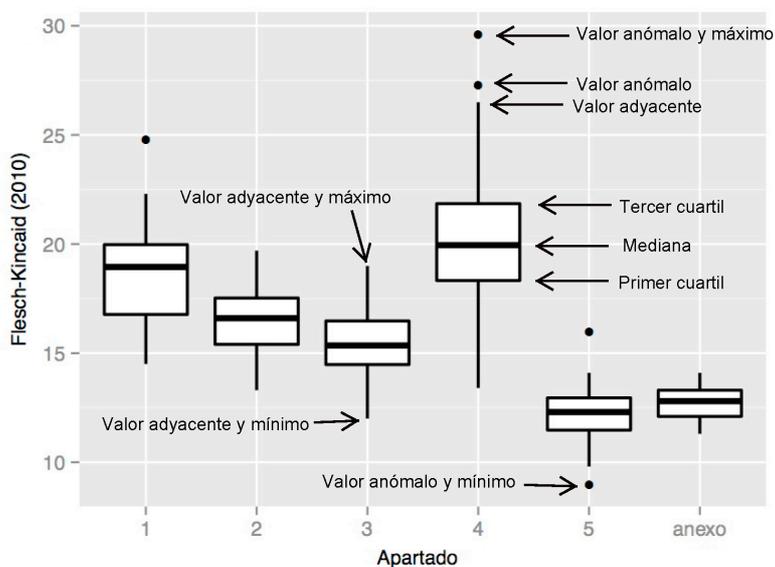
La mediana (que sería equivalente al segundo cuartil) y los cuartiles primero y tercero son estadísticos adecuados para describir la tendencia central y la dispersión de cualquier distribución (Doménech, 2003a).

c) *Valores máximos y mínimos.*

d) *Intervalos de confianza del 95 % de la media.*- Estos intervalos representan la precisión con la que la media  $\bar{x}$  estima la media  $\mu$  de la población origen de la muestra, ya que las observaciones a partir de las cuales se calculan tienen una probabilidad del 95 % de contener la media  $\mu$  (Doménech, 2003b). Estos intervalos se proporcionaron junto con los anteriores estadísticos porque se recomienda utilizar los intervalos de confianza como método de elección para comunicar a la comunidad científica la imprecisión de un valor estimado (Doménech, 2003b). En muestras pequeñas, se obtienen intervalos demasiado amplios, y, por lo tanto, poco informativos; por ello, en la presente tesis, no se calcularon los intervalos de confianza en los estudios comparativos en los que se dispusieron de más de un grupo demasiado pequeño (con menos de cinco casos).

La media y la desviación estándar son índices basados en momentos, y son medidas apropiadas para describir distribuciones simétricas. En cambio, la mediana y los cuartiles son índices basados en ordenaciones, y son apropiados para describir tanto las distribuciones simétricas como las asimétricas, ya que no se ven afectados por los valores alejados (Doménech, 2003a).

Para representar los estadísticos anteriores se utilizó el “diagrama de caja” (en inglés *boxplot*), en el cual se representan las principales características de cualquier distribución (Figura 7): tendencia central (mediana, representada por un trazo grueso en el interior de la caja), asimetría (primer y tercer cuartil, que son respectivamente la base y la tapa de la caja si el diagrama es vertical), valores adyacentes (valores mínimos y máximos que no se consideran valores anómalos), *outliers* o valores anómalos (valores que se alejan del primer o tercer cuartil a una distancia superior a 1,5 veces la amplitud intercuartil o rango intercuartílico) y valores extremos (mínimos y máximos absolutos) (Doménech, 2003a).



**Figura 7.** Ejemplo de diagrama de caja obtenido con *Deducer*

Se escogió este tipo de gráfico para representar los valores descriptivos porque es adecuado para comparar distribuciones de datos cuantitativos de distintos grupos (Doménech, 2003a). Además, permite visualizar de una manera sencilla la simetría y la dispersión de las diferentes muestras. Por ejemplo, si la línea que representa la mediana no se encuentra en medio de una caja, la distribución no será simétrica (por ejemplo, la muestra 1 de la Figura 7 no es simétrica). Además, la altura de la caja es el recorrido intercuartílico, y nos indica la dispersión que acompaña a la mediana, por lo que las distribuciones con cajas más altas tienen una mayor dispersión (por ejemplo, la muestra 4 de la Figura 7 tiene mayor dispersión que la muestra 5). Estos gráficos pueden aparecer en vertical (Figura 7) y también en horizontal.

### 3.9.3 Inferencia estadística

#### Pruebas de hipótesis

Las pruebas de hipótesis constituyen un bloque de instrumentos estadísticos para evaluar la evidencia de una afirmación sobre la población, planteándose esta afirmación en forma de hipótesis de trabajo (Badiella et al., 2013), las cuales son:

Hipótesis nula ( $H_0$ ) → es la hipótesis que se cree cierta por defecto

Hipótesis alternativa o de investigación ( $H_1$ ) → es la hipótesis que se desea probar

Al formular estas dos hipótesis, hay que tener en cuenta las siguientes afirmaciones generales (Milton, 2001):

- La hipótesis nula es la hipótesis de la “no diferencia”.
- Se ha de hacer todo lo posible por detectar o fundamentar la hipótesis alternativa.
- Las hipótesis estadísticas se formulan con la esperanza de que sea posible rechazar la hipótesis nula y aceptar la hipótesis alternativa.

La decisión de aceptar o rechazar la hipótesis nula se toma observando el valor de un estadístico, denominado *estadístico de contraste*, cuya distribución de probabilidad, bajo la probabilidad de que la hipótesis nula es cierta, se conoce. Si el valor del estadístico de contraste cuando la hipótesis nula es cierta difiere de lo esperado, se rechazará la hipótesis nula a favor de la hipótesis alternativa, y, en caso contrario, no se rechazará la hipótesis nula (Milton, 2001).

En estas pruebas, se comete un *error de primera especie* o *tipo I* cuando la hipótesis nula es verdadera y se rechaza, siendo el *riesgo  $\alpha$*  la probabilidad de cometer este error, y se produce un *error de segunda especie* o *tipo II* cuando la hipótesis alternativa es verdadera y se acepta la hipótesis nula, siendo el *riesgo  $\beta$*  la probabilidad de cometer este error (Doménech, 2003c).

Por otro lado, el nivel de significación o valor  $p$  (utilizado frecuentemente como  $p$ -valor, de la traducción del inglés *p-value*) es "la probabilidad que, bajo  $H_0$ , el estadístico de contraste tome un valor al menos tan alejado como el realmente obtenido" (Badiella et al., 2013). Hay que tener en cuenta que:

Cuanto más pequeño sea el valor  $p$  mayor será la evidencia en contra de  $H_0$ , se rechazará la hipótesis nula si el valor  $p$  es menor que el nivel de significación adoptado (en general, 0,05), y en un contraste de hipótesis, se debe rechazar o no la hipótesis nula a favor de la alternativa (Badiella et al., 2013).

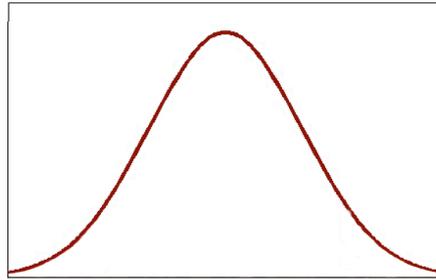
Para evitar que la sumisión a este valor  $p$  lleve a resultados engañosos en un contraste de hipótesis, hay que considerar los siguientes puntos en su interpretación (Badiella et al., 2013):

- Un valor  $p$  menor que 0,05 indica que la diferencia es estadísticamente significativa, pero no tiene por qué ser significativa.
- Las diferencias pueden ser estadísticamente significativas, pero no se consideran categorías en estas diferencias (“muy” significativas, “ligeramente” significativas o “prácticamente” significativas).
- Una diferencia estadísticamente significativa (lo cual significa que es relevante) implica sencillamente que la diferencia no es nula.
- El valor  $p$  y el intervalo de confianza de la diferencia se tienen que presentar en los resultados de un contraste para valorar su relevancia.

Así pues, en todos los estudios comparativos de la presente memoria se utilizaron pruebas estadísticas inferenciales basadas en contrastes de hipótesis, en las cuales se planteó una afirmación sobre la población en forma de hipótesis de trabajo, haciendo referencia a los parámetros de la población. Las hipótesis alternativas que se plantearon en todos los contrastes fueron de tipo bilateral, ya que no se definió el sentido de las posibles desviaciones. Por otro lado, el nivel de significación o valor  $p$  adoptado para rechazar la hipótesis nula fue de 0,05 en todos los casos (la hipótesis nula se rechazó si el valor  $p$  obtenido en las pruebas de hipótesis fue menor que 0,05).

### **Prueba de normalidad**

Antes de realizar cualquier prueba de inferencia estadística, es necesario identificar la distribución de probabilidad de la variable aleatoria que se pretende analizar. Aunque el teorema central del límite permite aceptar el supuesto de normalidad para muestras grandes ( $n \geq 30$ ) (Doménech, 2003d; Però Cebollero et al., 2012), se comprobó la normalidad (Figura 8) de los datos (variables cuantitativas) en todos los grupos (categorías de la variable cualitativa) mediante el contraste de normalidad de Shapiro-Wilk.



**Figura 8.** Forma de la función de densidad de una distribución normal

El contraste de normalidad de Shapiro-Wilk plantea las siguientes hipótesis (Sánchez et al., 1996):

- Hipótesis nula ( $H_0$ ): los datos de la muestra siguen una distribución normal.
- Hipótesis alternativa ( $H_1$ ): los datos de la muestra no siguen una distribución normal.

El programa informático proporcionó un valor  $p$  asociado al estadístico  $W$  de la prueba, a partir del cual se tomó la decisión de aceptar o rechazar la hipótesis nula.

A pesar de que la prueba de normalidad de Kolmogorov-Smirnov también es bastante utilizada, se escogió la prueba de Shapiro-Wilk porque esta última es más recomendable que la de Kolmogorov-Smirnov para muestras de tamaño igual o inferior a 50 casos (Rial Boubeta y Varela Mallou, 2008). La prueba de Shapiro-Wilk tiene poca potencia cuando se realiza en muestras pequeñas, siendo la potencia un concepto estadístico que se define como la probabilidad de rechazar la hipótesis nula cuando esta es realmente falsa (Galindo Villardón y Vicente Galindo, 2013). Cuando las muestras tienen pocos casos, el error estándar es mayor, y la prueba tiene poca sensibilidad para detectar diferencias entre la distribución empírica y la teórica (Doménech, 2003d). Por ello, cuando se obtuvo normalidad de todos los grupos en los contrastes en los que existía alguna muestra pequeña ( $n < 10$ ), se realizó también una única prueba de normalidad al conjunto de las distribuciones, aprovechando la propiedad aditiva de la prueba de Shapiro-Wilk (Doménech, 2003d).

Para verificar los resultados obtenidos con la prueba de Shapiro-Wilk, en el estudio comparativo temporal se contrastaron estos resultados con el análisis visual de histogramas (en caso de seguir una distribución normal, se tiene que observar un

patrón simétrico), gráficos de densidad (en caso de seguir una distribución normal, se tiene que observar simetría y la forma típica de campana), y gráficos QQ y de cuantiles (en caso de seguir una distribución normal, los puntos se tienen que situar sobre la línea dibujada en el gráfico).

### **Criterios de elección de las pruebas de hipótesis**

En todos los estudios comparativos, la variable explicativa o independiente fue cualitativa o categórica (año de obtención del prospecto, apartados del prospecto, tipo de medicamento biotecnológico, fecha de primera autorización del medicamento, y laboratorio titular de su autorización), y la variable respuesta o dependiente fue cuantitativa (índices de comprensibilidad y extensión de los textos).

Si los datos se ajustaron a una distribución normal, se les aplicaron pruebas estadísticas paramétricas. Para poder aplicarlas, todas las distribuciones de los diferentes grupos a comparar tuvieron que seguir una distribución normal, de manera que, si alguna de ellas no siguió una distribución normal, se aplicaron pruebas no paramétricas (Mariño Hernández, 1988).

Además del criterio de normalidad, para saber el tipo de prueba estadística a aplicar, también se tuvo en cuenta si los datos que se comparaban eran no apareados (independientes) o apareados (relacionados). Las *muestras independientes* o *no apareadas* son aquellas para las cuales no existe ningún vínculo entre ellas, mientras que las *muestras relacionadas* o *apareadas* se refieren al mismo grupo de sujetos y miden la misma variable respuesta (Badiella et al., 2013).

Así pues, teniendo en cuenta el criterio de normalidad de la variable respuesta, el número de tipos categóricos de la variable explicativa, y los tipos de datos (apareados o no apareados), se aplicaron las siguientes pruebas de hipótesis (Mariño Hernández, 1988):

- Si los datos de las diferentes categorías de la variable cualitativa siguieron una distribución normal, se aplicó la prueba *t* de Student para comparar dos grupos de la variable cuantitativa, y el análisis de la varianza (ANOVA) para comparar más de

dos grupos. En ambos casos, se aplicaron versiones distintas de las pruebas en función del tipo de datos (apareados o no apareados), y también se comprobó la homocedasticidad u homogeneidad de varianzas con la prueba de Levene para tener en cuenta la aproximación de Welch en caso de rechazar el supuesto de homocedasticidad.

- Si los datos de alguno de los grupos a comparar no siguieron una distribución normal, se aplicó la prueba  $U$  de Mann-Whitney para comparar dos grupos de la variable cuantitativa para datos no apareados, y para comparar más de dos grupos se aplicó la prueba de Friedman si los datos fueron apareados, y la prueba de Kruskal-Wallis si los datos no fueron apareados.

## **Inferencia estadística para dos grupos**

La *Inferencia estadística* para dos grupos de muestras "pretende generalizar los resultados y comparar los datos de una o diversas variables respuesta medidas en dos muestras, sin tener en cuenta otras variables (factores de riesgo)" (Badiella et al., 2013). Se realizaron dos tipos de pruebas de hipótesis para dos grupos: la prueba paramétrica  $t$  y la prueba no paramétrica  $U$  de Mann-Whitney.

### **Prueba paramétrica $t$**

La prueba  $t$  permite determinar si existe relación estadísticamente significativa entre dos variables, la variable cualitativa con dos categorías de respuesta y la variable cuantitativa, comparando las medias de la variable cuantitativa obtenidas en los dos grupos de la variable cualitativa y contrastando las siguientes hipótesis (Peró Cebollero et al., 2012):

$H_0: \mu_1 = \mu_2$  (las medias de los dos grupos son iguales)

$H_1: \mu_1 \neq \mu_2$  (las medias de los dos grupos son diferentes)

El estadístico de contraste de esta prueba es el estadístico  $t$  de Student-Fisher, el cual sigue el modelo de la distribución  $t$  de Student-Fisher, con  $n_1 + n_2 - 2$  grados del libertad. La decisión de rechazar o no la hipótesis nula se tomó a

partir la significación (o valor  $p$ ) asociada al estadístico  $t$  y proporcionada por el programa estadístico (Peró Cebollero et al., 2012).

En la prueba  $t$  también se estimó el intervalo de confianza de la diferencia de medias para contrastar los resultados anteriormente obtenidos, ya que la inclusión del valor cero en el intervalo es una evidencia a favor del cumplimiento de la hipótesis nula (Peró Cebollero et al., 2012).

Esta prueba supone normalidad de grupos y homogeneidad de varianzas (homocedasticidad). Si no se cumplió este último supuesto, se aplicó la **prueba  $t$  corregida para varianzas distintas** teniendo en cuenta la aproximación de Welch (Doménech, 2003d).

Por ello, previamente al contraste de las medias, se realizó la **prueba de Levene** para determinar la existencia o no de igualdad de varianzas. Se aplicó esta prueba porque es más robusta que el resto de pruebas de homocedasticidad ante desplazamientos de los datos respecto la normalidad (Sánchez et al., 1996; Doménech, 2003d), y, además, se puede utilizar para más de dos grupos. El estadístico de contraste de esta prueba sigue una distribución  $F$  de Snedecor (Doménech, 2003d). Los programas estadísticos proporcionan también un valor  $p$  asociado, a partir del cual se adoptó la decisión de aceptar o no el supuesto de homogeneidad de varianzas (hipótesis nula).

### **Prueba no paramétrica $U$ de Mann-Whitney**

La prueba  $U$  de Mann-Whitney, también llamada prueba de Wilcoxon-Mann-Whitney, permite comparar dos muestras independientes cuyos datos no se ajustan a una distribución normal. En este caso, se plantea como hipótesis nula que las dos poblaciones de las que proceden las muestras poseen idéntica distribución, y, en un sentido amplio, se suele interpretar como la igualdad de medianas de ambas poblaciones (Peró Cebollero et al., 2012).

Las hipótesis son las siguientes:

$H_0: Me_1 = Me_2$  (las medianas son iguales)

$H_1: Me_1 \neq Me_2$  (las medianas son diferentes)

La prueba se interpretó a partir del valor  $p$  asociado al estadístico de contraste  $U$  de la prueba y proporcionado por el programa estadístico. Este resultado se contrastó con el obtenido mediante la observación del intervalo de confianza del 95% de la diferencia en el parámetro de localización (mediana de la diferencia entre las dos muestras) (Peró Cebollero et al., 2012), ya que, si el intervalo obtenido contiene el valor cero, se acepta la hipótesis nula.

### **Inferencia estadística para $k$ grupos**

La *Inferencia estadística* para  $k$  grupos permite comparar los datos de una o diversas variables respuesta medidas en más de dos muestras o grupos. En estas pruebas, las variables cuantitativas (variables respuesta) fueron las mismas que en las comparaciones para dos grupos anteriormente mencionadas (es decir, fueron los índices de comprensibilidad y extensión de los textos), pero las variables cualitativas (variable explicativas) fueron distintas.

Se realizaron tres tipos de pruebas de hipótesis para más de dos grupos: la prueba paramétrica del análisis de la varianza, y las pruebas no paramétricas de Kruskal-Wallis y de Friedman.

### **Prueba paramétrica del análisis de la varianza**

El análisis de la varianza o ANOVA (de la terminología inglesa *Analysis of Variance*) de un factor es un procedimiento estadístico paramétrico que se utiliza para comparar varios grupos de una variable cuantitativa que siguen una distribución normal, tratándose de una generalización del estadístico  $t$  de Student-Fischer (Peró Cebollero et al., 2012), y tiene como objetivo principal contrastar si existen diferencias entre las medias de los distintos grupos de la

variable explicativa (Blasco et al., 2012). ANOVA generaliza el contraste de igualdad de medias de dos a  $k$  poblaciones mediante un cociente entre dos varianzas, obteniéndose así un valor  $F$  (Peró Cebollero et al., 2012) que permite contrastar la hipótesis nula de igualdad de  $k$  medias poblacionales.

Las hipótesis de esta prueba son las siguientes (Blasco et al., 2012):

$$H_0: \mu_1 = \mu_2 = \dots = \mu_k$$

$H_1$ : al menos una de las medias no es igual al resto

El estadístico  $F$  de esta prueba se contrasta con el valor de la distribución teórica  $F$  de Snedecor (los grados de libertad del numerador son el número de grupos menos uno, y los del denominador son el número total de observaciones menos el número de grupos) (SPSS, 2013). El programa informático proporcionó un valor  $p$ , asociado al estadístico  $F$ , a partir del cual se tomó la decisión de aceptar o rechazar la hipótesis nula.

Los supuestos de este modelo son: las  $k$  muestras o grupos representan muestras aleatorias independientes, cada una de las  $k$  poblaciones es normal, y estas  $k$  muestras tienen la misma varianza (Milton, 2001). El estadístico  $F$  soporta mejor la violación del supuesto de normalidad que el incumplimiento del supuesto de homocedasticidad (Peró Cebollero et al., 2012). Por ello, previamente se realizó **la prueba de Levene** anteriormente explicada, aplicando **la prueba ANOVA con la aproximación de Welch** si no se cumplió el criterio de homocedasticidad.

Cuando el estadístico  $F$  de la prueba ANOVA resultó ser significativo (valor  $p < 0,05$ ), se realizaron *a posteriori* comparaciones entre pares de medias para encontrar los pares de grupos que produjeron esta significación. Estos contrastes posteriores, llamados **comparaciones múltiples**, no se realizaron con pruebas  $t$  de Student, ya que, si se hubiera hecho así, el riesgo  $\alpha'$  del conjunto de  $z$  comparaciones hubiese sido superior al riesgo  $\alpha$  fijado *a priori* para cada una de estas comparaciones, y hubiera tomado el valor de  $1 - (1 - \alpha)^z$  (Doménech, 2000). Si se desea que el conjunto de  $z$  comparaciones tengan un riesgo de 0,05, cada una de las pruebas debe hacerse con un riesgo menor, lo

cual se consiguió realizando comparaciones múltiples *post hoc* mediante la **corrección de Bonferroni por multiplicidad de contrastes**.

Si los datos de los  $k$  grupos que seguían una distribución normal fueron apareados, se utilizó **el análisis de la varianza (ANOVA) de medidas repetidas o datos apareados**. El planteamiento de la hipótesis nula es el mismo que en la prueba ANOVA.

En ANOVA de medidas repetidas se supone igualdad de varianzas, lo cual equivale a afirmar que la matriz de varianzas-covarianzas es circular o esférica, cumplimiento que se comprueba con la **prueba de esfericidad de Mauchly**. Si esta prueba proporciona un resultado estadísticamente significativo (valor  $p$  menor que 0,05) asociado al estadístico  $W$ , se rechaza la hipótesis de esfericidad. En este caso, una solución alternativa consiste en interpretar el estadístico  $F$  de la prueba ANOVA aplicando un factor corrector, llamado  $\epsilon$  (este corrige los grados de libertad de  $F$ ), obteniendo así un grado de significación corregido (SPSS, 2013).

### **Prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis**

La prueba de Kruskal-Wallis es una generalización de la prueba  $U$  de Mann-Whitney para el caso de más de dos grupos independientes, y no exige los supuestos ni de normalidad ni de homogeneidad de varianzas (Doménech, 2000); por ello, tiene mayor grado de aplicabilidad (Peró Cebollero et al., 2012).

La hipótesis nula es la misma que en la prueba ANOVA (no diferencia entre las poblaciones), pero, al tratarse de una prueba no paramétrica, se comparan medianas en lugar de medias, siendo las hipótesis de esta prueba las siguientes:

$$H_0: Me_1 = Me_2 = \dots = Me_k$$

$H_1$ : al menos una de las medianas no es igual al resto

El programa estadístico proporcionó un valor  $p$ , asociado al estadístico  $H$  de la prueba, a partir del cual se tomó la decisión de aceptar o rechazar la hipótesis

nula. Al igual que en la prueba ANOVA, en los casos en los que se rechazó la hipótesis nula (valor  $p < 0,05$ ) se realizaron comparaciones múltiples *post hoc* aplicando la corrección de Bonferroni (SPSS, 2013).

### **Prueba no paramétrica de Friedman**

La prueba de la suma de rangos de Friedman para muestras relacionadas (o datos apareados) constituye el método no paramétrico clásico para comparar la tendencia central de más de dos grupos de datos apareados. Constituye la generalización de la prueba de rangos con signo de Wilcoxon, y, respecto al ANOVA, no precisa el cumplimiento de normalidad ni de esfericidad (Peró Cebollero et al., 2012).

Así pues, las hipótesis nula y alternativa son las siguientes:

$$H_0: Me_1 = Me_2 = \dots = Me_k$$

$H_1$ : al menos una de las medianas no es igual al resto

La distribución del estadístico  $H$  de la prueba se aproxima a una ji-cuadrado, cuando  $n \cdot k > 25$ , con  $k - 1$  grados de libertad (Martín Andrés y Luna del Castillo, 2004). El programa estadístico proporcionó un valor  $p$ , asociado al estadístico de contraste  $H$ , a partir del cual se interpretó la prueba.

### **Correlación entre las variables**

El modelo de regresión lineal simple es un método estadístico utilizado para evaluar la relación entre dos variables cuantitativas y poder encontrar la recta que se ajuste mejor a los datos. La magnitud y la dirección del grado de asociación lineal entre las dos variables se mide con un coeficiente de correlación (Blasco et al., 2012).

En la presente memoria, se calculó el coeficiente de correlación lineal de Pearson ( $\rho$ ) entre las variables cuantitativas dos a dos. Este coeficiente equivale al cociente entre

la covarianza y el producto de las desviaciones típicas de las dos variables, y cumple las siguientes características (Vargas Sabadías, 1995):

- es adimensional;
- toma valores entre -1 y 1;
- el signo de su valor señala la dirección de la correlación;
- su valor absoluto señala la intensidad de la relación (un valor 0 indica ausencia de correlación lineal, y los valores de -1 y 1 indican una relación lineal perfecta entre las dos variables).

Las hipótesis contrastadas fueron las siguientes:

$H_0: \rho = 0$  (las variables no están correlacionadas)

$H_1: \rho \neq 0$  (las variables están correlacionadas)

siendo  $\rho$  el coeficiente de correlación poblacional (Milton, 2001).

El análisis del grado de correlación se hizo a partir del valor del coeficiente de correlación de Pearson (según su acercamiento en valor absoluto a 1), y también a través del valor  $p$  proporcionado por el programa estadístico (si es menor que 0,05 se interpreta que existe relación lineal significativa entre las variables). La existencia de correlación también se analizó mediante la observación de diagramas de dispersión (en inglés *scatterplots*), en los cuales se representaron la recta de regresión y la nube de puntos correspondientes.



## **4. RESULTADOS**



## **4. RESULTADOS**

### **4.1 Estudio comparativo temporal de los prospectos entre los años 2007, 2010 y 2013**

#### **4.1.1 Datos de las muestras**

De cada apartado o epígrafe de cada uno de los prospectos, y en cada año de estudio, se obtuvo directamente un valor para cada variable cuantitativa (índices de comprensibilidad y extensión). Tal y como se ha explicado anteriormente, para obtener un único valor por variable y prospecto (ya que en algunos prospectos se disponía de cinco valores, y en otros de seis, si disponían de anexo) se obtuvieron los valores medios de cada índice de comprensibilidad y el total de la extensión a partir de los valores obtenidos en los apartados (Tabla 10), los cuales constituyeron los datos de las muestras en todos los estudios comparativos realizados, exceptuando la comparación entre los diferentes apartados del prospecto.

Así pues, para comparar los resultados de las variables cuantitativas entre los tres años de obtención del prospecto, se utilizaron, por prospecto, los valores medios de cada índice de comprensibilidad y su extensión total.

**Tabla 10.** Valores medios de SMOG, FKGL y PERS, y valor total de PAL, por prospecto y año de estudio

| Medicamento (n = 36)            | SMOG |      |      | FKGL |      |      | PERS |      |      | PAL  |      |      |
|---------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                 | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   |
| Agalsidasa alfa                 | 16,6 | 16,6 | 16,6 | 16,4 | 16,3 | 16,0 | 58,4 | 58,9 | 60,2 | 905  | 907  | 940  |
| Agalsidasa beta                 | 18,4 | 18,0 | 18,4 | 19,5 | 18,5 | 18,2 | 45,4 | 50,5 | 51,6 | 986  | 851  | 1131 |
| Anakinra                        | 14,8 | 14,8 | 15,2 | 13,3 | 13,4 | 13,6 | 68,4 | 68,1 | 67,3 | 1349 | 1429 | 1584 |
| Basiliximab                     | 17,0 | 17,2 | 17,2 | 16,6 | 16,5 | 16,7 | 56,3 | 58,5 | 58,0 | 975  | 949  | 970  |
| Coriogonadotropina alfa         | 16,8 | 16,8 | 17,6 | 16,3 | 16,3 | 17,4 | 56,0 | 56,0 | 52,9 | 1217 | 1217 | 1705 |
| Darbepoetin alfa                | 16,3 | 16,2 | 16,5 | 15,4 | 15,0 | 15,5 | 60,8 | 62,1 | 59,9 | 2326 | 2125 | 2324 |
| Desirudina                      | 16,2 | 17,6 | 17,6 | 15,2 | 16,8 | 16,8 | 60,9 | 55,9 | 55,9 | 1253 | 1167 | 1167 |
| Epoetina beta                   | 16,6 | 16,4 | 16,4 | 16,2 | 15,5 | 15,6 | 56,6 | 60,0 | 59,8 | 2587 | 2529 | 2579 |
| Eptacog alfa (activado)         | 15,2 | 16,2 | 16,2 | 14,5 | 15,5 | 15,4 | 63,7 | 62,1 | 62,7 | 1158 | 1426 | 1431 |
| Eptotermina alfa                | 18,6 | 18,6 | 16,8 | 18,1 | 18,1 | 16,1 | 52,8 | 53,7 | 59,0 | 1432 | 1608 | 1057 |
| Etanercept                      | 17,2 | 17,5 | 18,2 | 16,5 | 16,5 | 16,9 | 58,3 | 58,6 | 58,6 | 3109 | 3973 | 4555 |
| Factor IX de coagulación humano | 16,6 | 16,8 | 16,8 | 16,0 | 16,2 | 16,2 | 57,4 | 57,2 | 57,1 | 1737 | 1874 | 1874 |
| Folitropina alfa                | 17,8 | 17,8 | 17,5 | 17,6 | 17,6 | 17,2 | 51,8 | 51,8 | 54,2 | 2560 | 2561 | 3278 |
| Imiglucerasa                    | 18,2 | 18,0 | 18,2 | 18,0 | 17,9 | 17,9 | 50,4 | 51,8 | 51,9 | 1155 | 1062 | 1119 |
| Infliximab                      | 17,8 | 17,6 | 17,8 | 18,3 | 17,1 | 17,4 | 48,4 | 55,2 | 54,1 | 2289 | 2701 | 3134 |
| Interferón alfa-2b              | 17,7 | 17,8 | 17,5 | 16,6 | 16,6 | 16,7 | 57,7 | 57,5 | 57,2 | 3833 | 4006 | 4146 |
| Interferón beta-1a              | 17,6 | 15,5 | 15,3 | 16,8 | 14,1 | 14,1 | 55,4 | 64,7 | 64,6 | 2640 | 2591 | 2630 |
| Interferón beta-1b              | 17,3 | 17,7 | 17,7 | 16,8 | 17,0 | 16,9 | 55,6 | 55,8 | 55,8 | 4868 | 5463 | 5450 |
| Lutropina alfa                  | 17,8 | 17,8 | 17,8 | 17,1 | 17,3 | 17,1 | 54,7 | 53,5 | 54,0 | 1794 | 2110 | 2346 |
| Morococog alfa                  | 18,0 | 17,6 | 18,2 | 17,2 | 16,5 | 16,9 | 54,1 | 57,0 | 55,5 | 1604 | 2169 | 2164 |
| Nonacog alfa                    | 17,0 | 16,8 | 17,2 | 16,2 | 15,7 | 16,2 | 58,1 | 60,5 | 58,3 | 2490 | 2743 | 2432 |
| Octocog alfa                    | 17,6 | 17,4 | 17,4 | 17,3 | 17,1 | 16,8 | 52,9 | 53,3 | 54,8 | 2029 | 2403 | 2249 |
| Palivizumab                     | 15,6 | 16,6 | 16,6 | 15,3 | 15,9 | 16,0 | 61,0 | 59,3 | 59,4 | 548  | 526  | 534  |
| Pegfilgrastim                   | 15,5 | 16,2 | 15,7 | 14,3 | 14,7 | 14,3 | 65,4 | 65,3 | 66,1 | 1532 | 1623 | 1521 |
| Peginterferón alfa-2a           | 17,3 | 15,8 | 16,2 | 16,1 | 14,5 | 14,8 | 60,5 | 64,4 | 63,8 | 3005 | 3545 | 4151 |
| Peginterferón alfa-2b           | 17,7 | 18,5 | 18,7 | 17,5 | 18,1 | 18,6 | 53,8 | 52,6 | 52,1 | 3821 | 4976 | 5752 |
| Proteína C humana               | 17,6 | 17,6 | 17,8 | 17,0 | 17,0 | 17,0 | 55,0 | 55,4 | 55,5 | 1761 | 1760 | 1768 |
| Rasburicasa                     | 16,2 | 17,8 | 18,0 | 15,7 | 17,3 | 17,7 | 57,4 | 53,3 | 52,1 | 766  | 714  | 745  |
| Reteplesa                       | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 15,9 | 15,9 | 15,9 | 60,4 | 60,4 | 60,4 | 1847 | 1905 | 1905 |
| Rituximab                       | 16,2 | 17,4 | 18,0 | 15,0 | 16,6 | 17,1 | 64,0 | 59,0 | 57,7 | 1505 | 2109 | 2702 |
| Somatropina                     | 17,0 | 17,0 | 17,5 | 16,7 | 16,7 | 17,4 | 54,9 | 54,9 | 53,4 | 4041 | 4043 | 4388 |
| Sulesomab                       | 16,2 | 16,6 | 16,6 | 17,9 | 17,2 | 17,1 | 45,9 | 51,4 | 51,6 | 800  | 955  | 962  |
| Tasonermina                     | 19,2 | 17,8 | 18,6 | 19,4 | 16,9 | 18,1 | 47,6 | 56,9 | 52,7 | 2168 | 1433 | 1456 |
| Tenecteplasa                    | 17,8 | 18,0 | 17,4 | 17,7 | 17,6 | 17,0 | 51,4 | 51,9 | 54,6 | 878  | 890  | 1270 |
| Tirotropina alfa                | 18,0 | 17,2 | 17,4 | 17,4 | 16,4 | 16,7 | 53,2 | 56,8 | 55,7 | 1219 | 1240 | 1286 |
| Trastuzumab                     | 17,0 | 17,0 | 17,4 | 16,5 | 16,6 | 17,0 | 58,7 | 58,5 | 56,1 | 1625 | 1699 | 1858 |

n: número de prospectos

#### 4.1.2 Análisis estadístico descriptivo

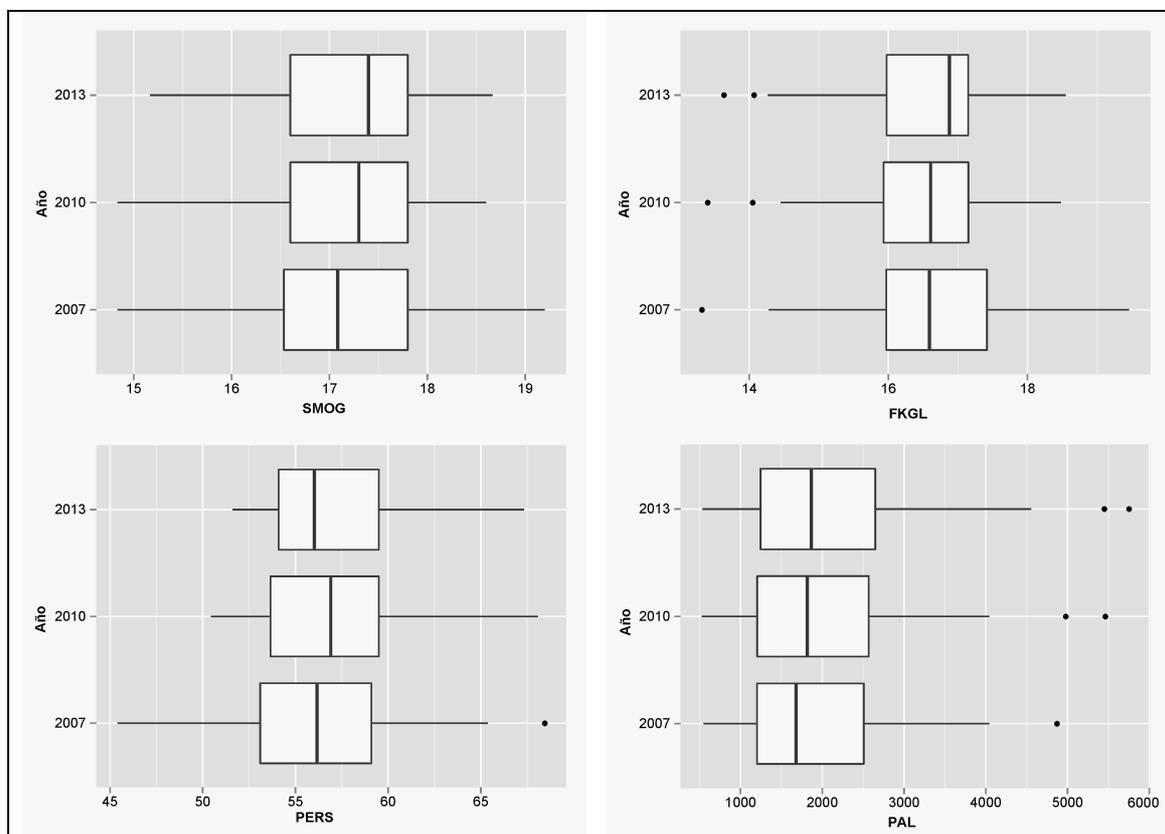
Se calcularon estadísticos descriptivos basados en momentos (la media como medida de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión) y basados en ordenaciones (la mediana como medida de tendencia central, y el primer y tercer cuartil como medida de la dispersión), el intervalo de confianza del 95% de la media, y los valores extremos (mínimo y máximo) (Tabla 11).

**Tabla 11.** Estadística descriptiva de las variables cuantitativas por año de estudio

| Variable    | Año  | n  | Media (S)   | IC 95 %     | Mediana | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | MIN – MAX   |
|-------------|------|----|-------------|-------------|---------|---------------------------------|-------------|
| <b>SMOG</b> | 2007 | 36 | 17,1 (1,0)  | 16,8 – 17,4 | 17,1    | 16,5 – 17,8                     | 14,8 – 19,2 |
|             | 2010 | 36 | 17,1 (0,8)  | 16,9 – 17,4 | 17,3    | 16,6 – 17,8                     | 14,8 – 18,6 |
|             | 2013 | 36 | 17,2 (0,9)  | 16,9 – 17,5 | 17,4    | 16,6 – 17,8                     | 15,2 – 18,7 |
| <b>FKGL</b> | 2007 | 36 | 16,6 (1,3)  | 16,2 – 17,1 | 16,6    | 16,0 – 17,4                     | 13,3 – 19,5 |
|             | 2010 | 36 | 16,5 (1,1)  | 16,1 – 16,9 | 16,6    | 15,9 – 17,2                     | 13,4 – 18,5 |
|             | 2013 | 36 | 16,6 (1,1)  | 16,2 – 16,9 | 16,9    | 16,0 – 17,1                     | 13,6 – 18,6 |
| <b>PERS</b> | 2007 | 36 | 56,2 (5,2)  | 54,4 – 58,0 | 56,2    | 53,1 – 59,1                     | 45,4 – 68,4 |
|             | 2010 | 36 | 57,3 (4,3)  | 55,8 – 58,8 | 56,9    | 53,7 – 59,5                     | 50,5 – 68,1 |
|             | 2013 | 36 | 57,1 (4,2)  | 55,7 – 58,5 | 56,0    | 54,1 – 59,5                     | 51,6 – 67,3 |
| <b>PAL</b>  | 2007 | 36 | 1939 (1031) | 1590 – 2288 | 1681    | 1202 – 2508                     | 548 – 4868  |
|             | 2010 | 36 | 2091 (1210) | 1682 – 2501 | 1817    | 1205 – 2569                     | 526 – 5463  |
|             | 2013 | 36 | 2238 (1335) | 1786 – 2690 | 1866    | 1244 – 2648                     | 534 – 5752  |

n: número de prospectos por grupo; S: desviación estándar; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 % de la media; Q<sub>1</sub>: primer cuartil; Q<sub>3</sub>: tercer cuartil; MIN: mínimo; MAX: máximo.

En la Figura 9 se encuentran representados algunos de los anteriores estadísticos descriptivos en forma de diagrama de caja.



**Figura 9.** Diagramas de caja por variable y año de estudio

#### 4.1.3 Pruebas de normalidad

Según la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, solamente se aceptó el supuesto de normalidad en las muestras de la variable SMOG, ya que en todas ellas el valor  $p$  fue mayor que 0,05 (Tabla 12).

**Tabla 12.** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk

| <b>Variable</b> | <b>n</b> | <b>Año</b> | <b>W</b> | <b>Valor p</b> |
|-----------------|----------|------------|----------|----------------|
| <b>SMOG</b>     | 36       | 2007       | 0,98     | 0,786          |
|                 | 36       | 2010       | 0,96     | 0,198          |
|                 | 36       | 2013       | 0,96     | 0,209          |
| <b>FKGL</b>     | 36       | 2007       | 0,99     | 0,926          |
|                 | 36       | 2010       | 0,96     | 0,176          |
|                 | 36       | 2013       | 0,94     | 0,041*         |
| <b>PERS</b>     | 36       | 2007       | 0,99     | 0,950          |
|                 | 36       | 2010       | 0,96     | 0,290          |
|                 | 36       | 2013       | 0,94     | 0,042*         |
| <b>PAL</b>      | 36       | 2007       | 0,91     | 0,007*         |
|                 | 36       | 2010       | 0,89     | 0,002*         |
|                 | 36       | 2013       | 0,88     | 0,001*         |

*n*: número de prospectos por grupo; *W*: estadístico de contraste.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  se rechazó el supuesto de normalidad.

Con el objeto de comprobar los resultados obtenidos en la prueba de Shapiro-Wilk, se representaron, para cada variable, los correspondientes histogramas y gráficos de densidad, QQ y de cuantilas (Figuras 10-12). Las interpretaciones de estos gráficos concordaron con los resultados obtenidos en la prueba de Shapiro-Wilk, ya que, en los grupos donde se rechazó el supuesto de normalidad, se observó una determinada asimetría en los histogramas y gráficos de densidad, y una distribución no aleatoria (con un determinado patrón) de los puntos alrededor de la línea dibujada en los gráficos QQ y de cuantilas.

Por lo tanto, para comparar los tres grupos de la variable SMOG se utilizaron pruebas paramétricas, y en el resto de variables (FKGL, PERS y PAL) se utilizaron pruebas no paramétricas.

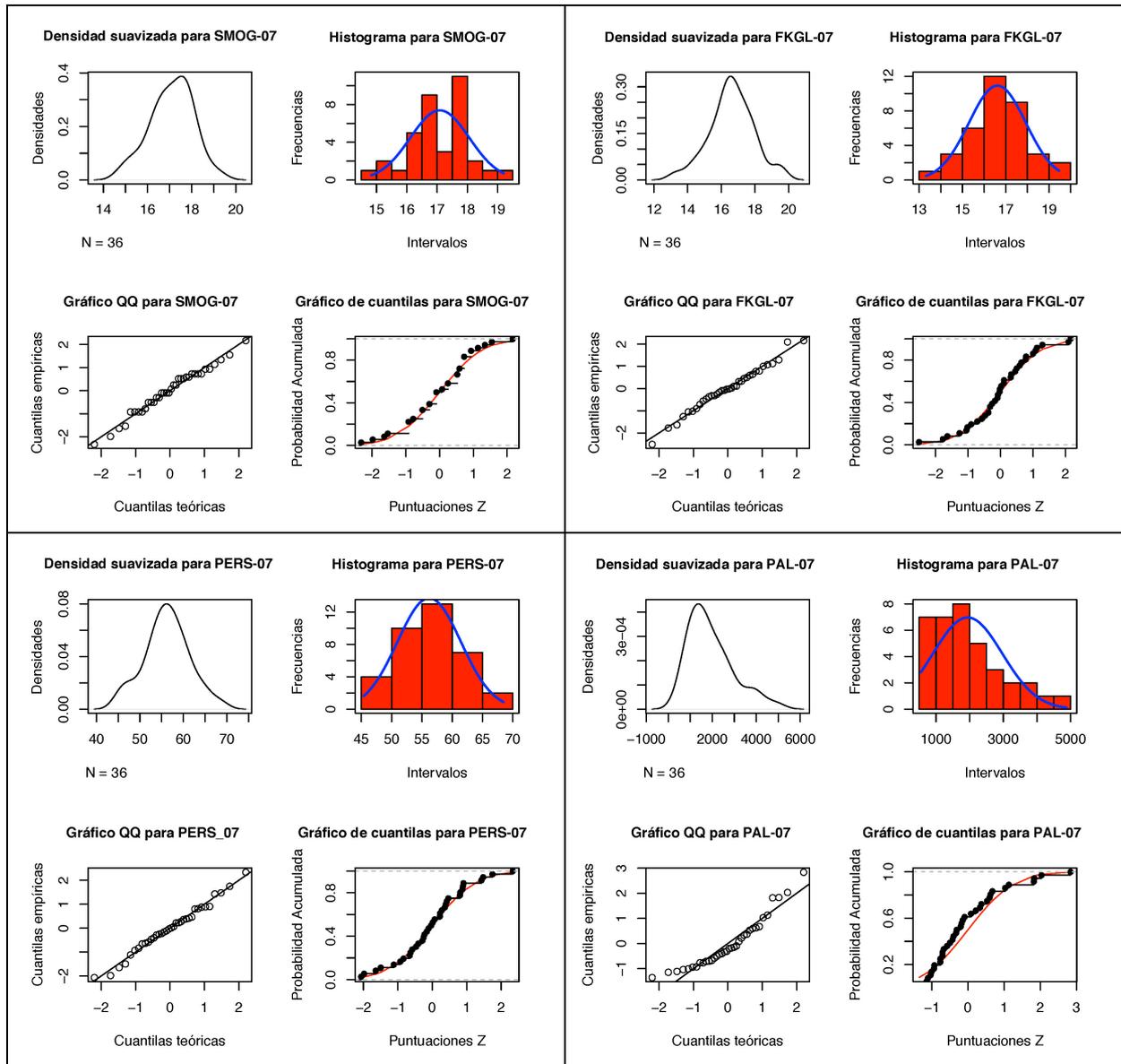


Figura 10. Representación de la bondad de ajuste de las variables en 2007

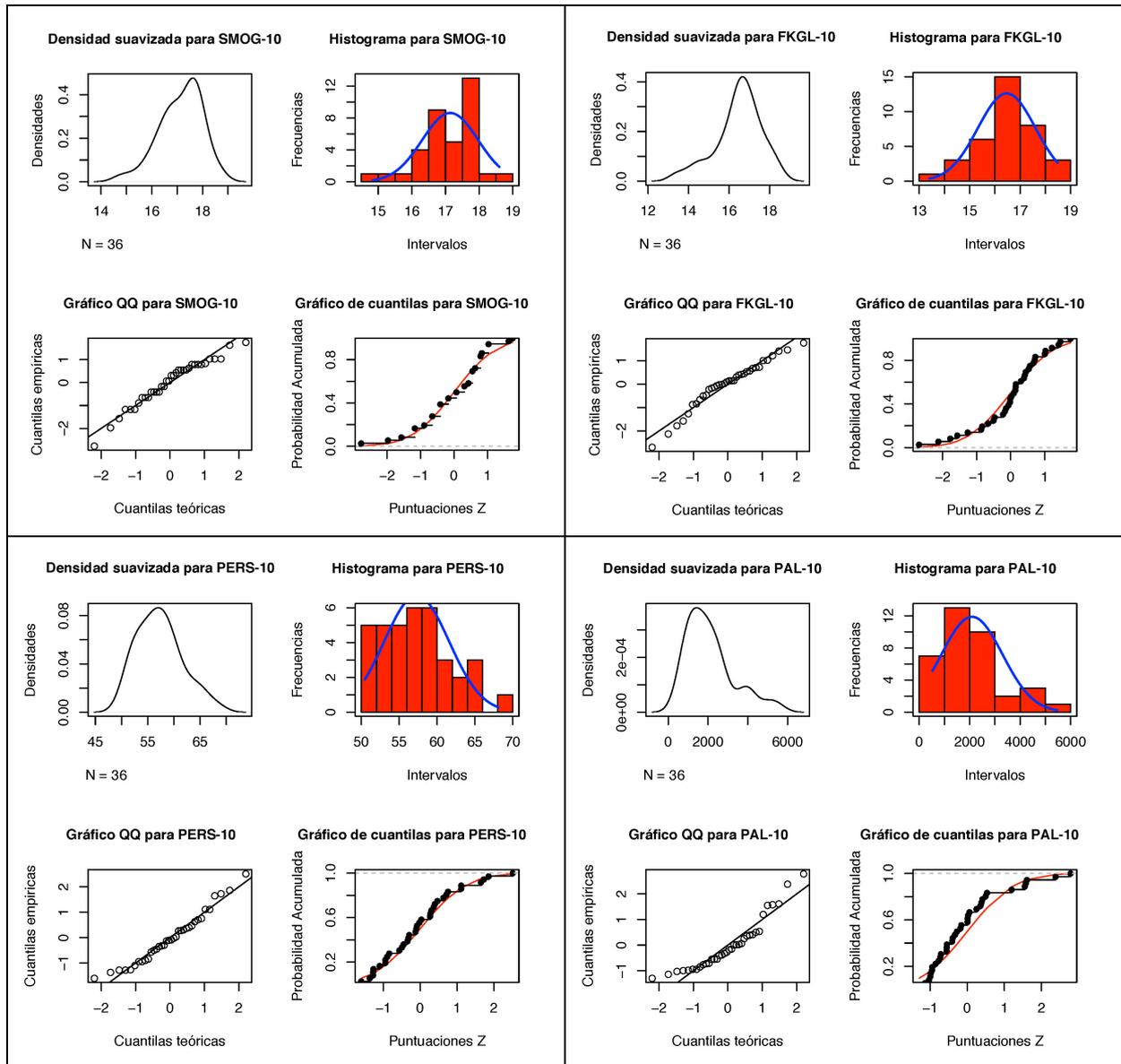


Figura 11. Representación de la bondad de ajuste de las variables en 2010

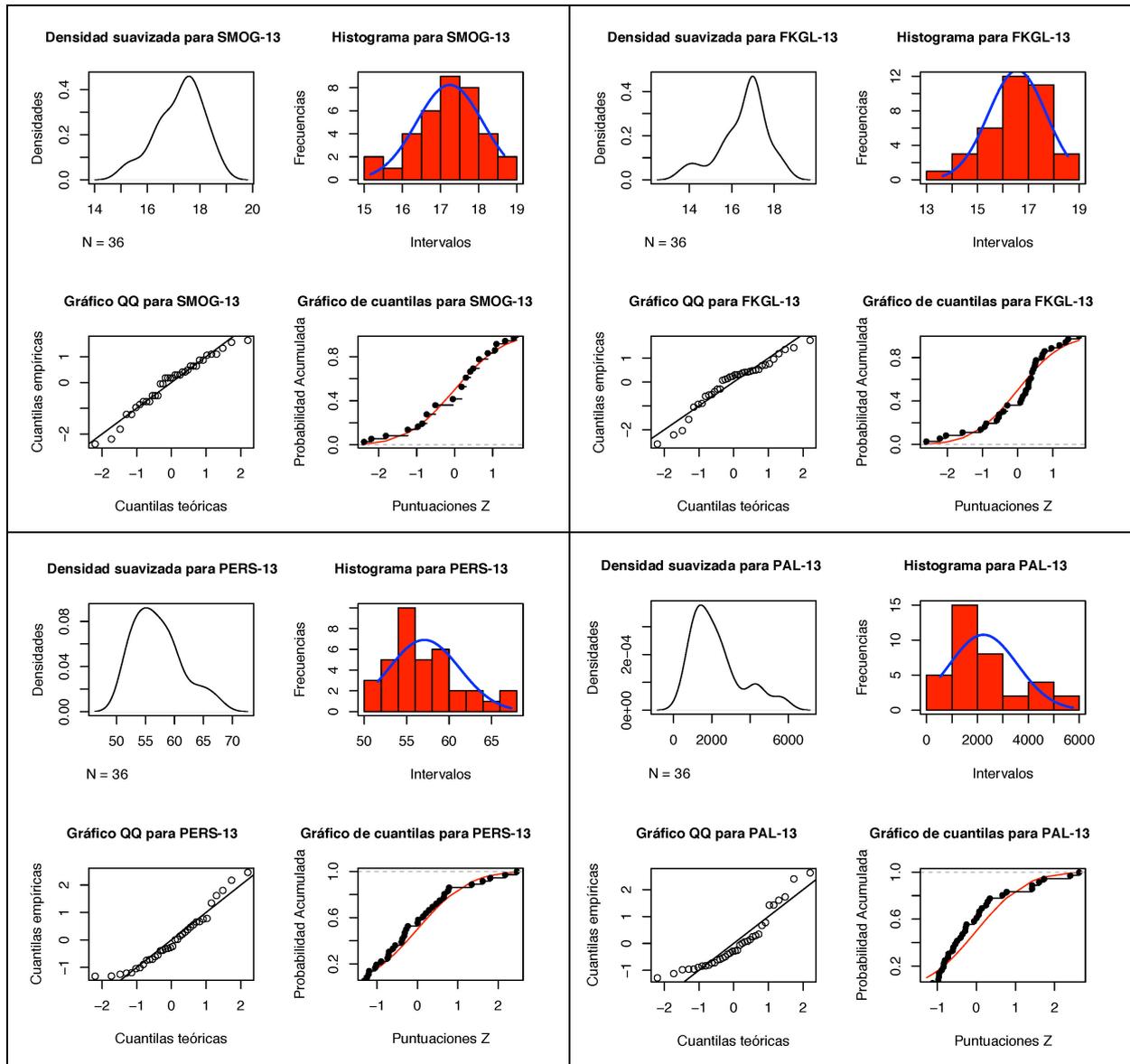


Figura 12. Representación de la bondad de ajuste de las variables en 2013

#### 4.1.4 Inferencia estadística

No se aceptó la condición de esfericidad en la única variable en la que se aceptó la normalidad de los tres grupos (SMOG), ya que el grado de significación asociado a la prueba de esfericidad de Mauchly fue de 0,001 (valor  $p < 0,05$ ). Por ello, se aplicó la prueba ANOVA de medidas repetidas corregida con el factor épsilon de Greenhouse-Geisser (cuyo valor fue de 0,745), el cual modifica los grados de libertad de la prueba para obtener un nuevo grado de significación (SPSS, 2013). Por otro lado, se aplicó la prueba no paramétrica de Friedman para el resto de variables (FKGL, PERS y PAL).

En los tres índices de comprensibilidad se aceptó la hipótesis nula, concluyéndose que no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los tres años estudiados (valor  $p > 0,05$ ), aunque sí se observaron diferencias en la extensión de los prospectos (valor  $p < 0,05$ ) (Tabla 13).

**Tabla 13.** Resultados de las pruebas de hipótesis aplicadas en cada variable

| Variable | Prueba de hipótesis        | $k$ | Estadístico    | $gl$                                | Valor $p$ |
|----------|----------------------------|-----|----------------|-------------------------------------|-----------|
| SMOG     | ANOVA de medidas repetidas | 3   | $F = 0,87$     | $gl_{num}: 1,5$<br>$gl_{den}: 52,2$ | 0,397     |
| FKGL     | Friedman                   | 3   | $X_H^2 = 3,04$ | 2                                   | 0,219     |
| PERS     | Friedman                   | 3   | $X_H^2 = 3,19$ | 2                                   | 0,203     |
| PAL      | Friedman                   | 3   | $X_H^2 = 12,7$ | 2                                   | 0,002*    |

$k$ : número de grupos;  $gl$ : grados de libertad;  $gl_{num}$ : grados de libertad del numerador;  $gl_{den}$ : grados de libertad del denominador.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  existen diferencias estadísticamente significativas entre los tres grupos.

## 4.2 Estudio comparativo entre apartados del prospecto

### 4.2.1 Datos de las muestras

Se tuvieron en cuenta los valores de las variables cuantitativas obtenidos.

**Tabla 14.** Valores SMOG por apartado del prospecto y año de estudio

| Medicamento<br>(n = 36)         | Apartado 1 |    |    | Apartado 2 |    |    | Apartado 3 |    |    | Apartado 4 |    |    | Apartado 5 |    |    | Anexo |    |    |
|---------------------------------|------------|----|----|------------|----|----|------------|----|----|------------|----|----|------------|----|----|-------|----|----|
|                                 | 07         | 10 | 13 | 07         | 10 | 13 | 07         | 10 | 13 | 07         | 10 | 13 | 07         | 10 | 13 | 07    | 10 | 13 |
| Agalsidasa alfa                 | 15         | 15 | 15 | 18         | 18 | 18 | 15         | 15 | 15 | 22         | 22 | 22 | 13         | 13 | 13 | -     | -  | -  |
| Agalsidasa beta                 | 20         | 20 | 20 | 17         | 16 | 17 | 17         | 15 | 15 | 23         | 26 | 26 | 15         | 13 | 14 | -     | -  | -  |
| Anakinra                        | 18         | 18 | 17 | 14         | 14 | 14 | 14         | 14 | 14 | 15         | 15 | 17 | 13         | 13 | 14 | 15    | 15 | 15 |
| Basiliximab                     | 18         | 17 | 17 | 16         | 16 | 16 | 17         | 18 | 18 | 22         | 24 | 24 | 12         | 11 | 11 | -     | -  | -  |
| Coriogonadotropina alfa         | 19         | 19 | 21 | 17         | 17 | 18 | 16         | 16 | 15 | 18         | 18 | 19 | 14         | 14 | 15 | -     | -  | -  |
| Darbepoetin alfa                | 17         | 17 | 18 | 16         | 17 | 18 | 17         | 17 | 17 | 19         | 17 | 16 | 14         | 14 | 15 | 15    | 15 | 15 |
| Desirudina                      | 17         | 19 | 19 | 16         | 18 | 18 | 15         | 16 | 16 | 18         | 21 | 21 | 15         | 14 | 14 | -     | -  | -  |
| Epoetina beta                   | 20         | 19 | 19 | 16         | 16 | 16 | 15         | 15 | 15 | 17         | 17 | 17 | 15         | 15 | 15 | -     | -  | -  |
| Eptacog alfa (activado)         | 17         | 18 | 18 | 15         | 15 | 15 | 15         | 15 | 15 | 17         | 19 | 19 | 12         | 15 | 15 | 15    | 15 | 15 |
| Eptotermina alfa                | 24         | 23 | 18 | 17         | 18 | 18 | 17         | 17 | 17 | 21         | 21 | 17 | 14         | 14 | 14 | -     | -  | -  |
| Etanercept                      | 20         | 21 | 21 | 17         | 18 | 18 | 16         | 17 | 18 | 21         | 20 | 22 | 14         | 14 | 15 | 15    | 15 | 15 |
| Factor IX de coagulación humano | 16         | 16 | 16 | 18         | 19 | 19 | 16         | 16 | 16 | 19         | 19 | 19 | 14         | 14 | 14 | -     | -  | -  |
| Folitropina alfa                | 21         | 21 | 23 | 18         | 18 | 18 | 17         | 17 | 18 | 19         | 19 | 17 | 14         | 14 | 14 | -     | -  | 15 |
| Imiglucerasa                    | 19         | 20 | 21 | 17         | 17 | 17 | 20         | 16 | 16 | 20         | 23 | 23 | 15         | 14 | 14 | -     | -  | -  |
| Infliximab                      | 17         | 16 | 16 | 17         | 17 | 17 | 16         | 14 | 14 | 23         | 26 | 27 | 16         | 15 | 15 | -     | -  | -  |
| Interferón alfa-2b              | 21         | 20 | 18 | 18         | 18 | 18 | 17         | 17 | 17 | 22         | 23 | 23 | 14         | 14 | 14 | 14    | 15 | 15 |
| Interferón beta-1a              | 19         | 17 | 17 | 19         | 16 | 16 | 16         | 14 | 14 | 20         | 18 | 17 | 14         | 14 | 14 | -     | 14 | 14 |
| Interferón beta-1b              | 21         | 19 | 19 | 19         | 17 | 17 | 17         | 17 | 17 | 18         | 23 | 23 | 13         | 14 | 14 | 16    | 16 | 16 |
| Lutropina alfa                  | 21         | 21 | 22 | 18         | 20 | 19 | 16         | 16 | 16 | 20         | 18 | 18 | 14         | 14 | 14 | -     | -  | -  |
| Moroctocog alfa                 | 16         | 19 | 19 | 18         | 17 | 18 | 17         | 17 | 17 | 24         | 19 | 21 | 15         | 16 | 16 | -     | -  | -  |
| Nonacog alfa                    | 16         | 16 | 16 | 19         | 19 | 18 | 16         | 16 | 17 | 18         | 18 | 20 | 16         | 15 | 15 | -     | -  | -  |
| Octocog alfa                    | 18         | 19 | 17 | 17         | 17 | 19 | 17         | 17 | 17 | 22         | 20 | 20 | 14         | 14 | 14 | -     | -  | -  |
| Palivizumab                     | 16         | 18 | 18 | 16         | 16 | 16 | 15         | 16 | 16 | 19         | 21 | 21 | 12         | 12 | 12 | -     | -  | -  |
| Pegfilgrastim                   | 17         | 20 | 20 | 14         | 14 | 14 | 15         | 15 | 15 | 18         | 19 | 16 | 14         | 15 | 15 | 15    | 14 | 14 |
| Peginterferón alfa-2a           | 16         | 16 | 16 | 17         | 17 | 18 | 15         | 16 | 16 | 28         | 18 | 19 | 14         | 14 | 14 | 14    | 14 | 14 |
| Peginterferón alfa-2b           | 18         | 19 | 19 | 18         | 18 | 17 | 15         | 16 | 16 | 26         | 28 | 30 | 13         | 14 | 14 | 16    | 16 | 16 |
| Proteína C humana               | 18         | 18 | 18 | 18         | 18 | 18 | 18         | 18 | 18 | 21         | 21 | 22 | 13         | 13 | 13 | -     | -  | -  |
| Rasburicasa                     | 18         | 19 | 20 | 17         | 19 | 19 | 16         | 16 | 16 | 17         | 22 | 22 | 13         | 13 | 13 | -     | -  | -  |
| Reteplesa                       | 19         | 19 | 19 | 17         | 17 | 17 | 16         | 16 | 16 | 19         | 19 | 19 | 13         | 13 | 13 | -     | -  | -  |
| Rituximab                       | 16         | 16 | 18 | 17         | 17 | 17 | 16         | 16 | 16 | 20         | 25 | 26 | 12         | 13 | 13 | -     | -  | -  |
| Somatropina                     | 19         | 19 | 19 | 18         | 18 | 18 | 16         | 16 | 16 | 21         | 21 | 24 | 13         | 13 | 13 | 15    | 15 | 15 |
| Sulesomab                       | 16         | 17 | 17 | 18         | 17 | 17 | 16         | 16 | 16 | 20         | 20 | 21 | 11         | 13 | 12 | -     | -  | -  |
| Tasonermina                     | 21         | 21 | 21 | 19         | 17 | 17 | 21         | 20 | 19 | 20         | 19 | 23 | 15         | 12 | 13 | -     | -  | -  |
| Tenecteplasa                    | 17         | 17 | 17 | 19         | 19 | 20 | 16         | 16 | 17 | 22         | 23 | 18 | 15         | 15 | 15 | -     | -  | -  |
| Tirotropina alfa                | 22         | 19 | 20 | 17         | 17 | 18 | 17         | 16 | 16 | 21         | 21 | 20 | 13         | 13 | 13 | -     | -  | -  |
| Trastuzumab                     | 18         | 19 | 19 | 17         | 17 | 17 | 15         | 14 | 15 | 22         | 22 | 22 | 13         | 13 | 14 | -     | -  | -  |

n: número de prospectos

**Tabla 15.** Valores FKGL por apartado del prospecto y año de estudio

| Medicamento<br>(n = 36)         | Apartado 1 |      |      | Apartado 2 |      |      | Apartado 3 |      |      | Apartado 4 |      |      | Apartado 5 |      |      | Anexo |      |      |
|---------------------------------|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|-------|------|------|
|                                 | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07    | 10   | 13   |
| Agalsidasa alfa                 | 15,8       | 15,8 | 15,5 | 18,2       | 18,2 | 18,0 | 15,1       | 15,1 | 14,8 | 21,5       | 21,6 | 20,6 | 11,4       | 10,9 | 10,9 | -     | -    | -    |
| Agalsidasa beta                 | 22,3       | 22,3 | 21,1 | 17,1       | 15,6 | 16,3 | 18,4       | 15,5 | 14,5 | 24,1       | 27,3 | 26,5 | 15,4       | 11,7 | 12,6 | -     | -    | -    |
| Anakinra                        | 16,8       | 16,8 | 16,6 | 12,6       | 13,4 | 13,1 | 12,7       | 12,6 | 12,4 | 13,8       | 13,4 | 14,9 | 11,5       | 11,4 | 11,9 | 12,5  | 12,8 | 12,9 |
| Basiliximab                     | 17,5       | 16,7 | 16,7 | 14,5       | 15,3 | 15,3 | 16,7       | 17,6 | 17,6 | 22,2       | 23,9 | 24,7 | 12,1       | 9,0  | 9,0  | -     | -    | -    |
| Coriogonadotropina alfa         | 20,3       | 20,3 | 22,8 | 16,1       | 16,1 | 17,3 | 14,5       | 14,5 | 14,9 | 17,4       | 17,4 | 18,5 | 13,1       | 13,1 | 13,4 | -     | -    | -    |
| Darbepoetin alfa                | 17,2       | 17,5 | 18,3 | 15,6       | 15,3 | 17,0 | 16,8       | 17,1 | 17,1 | 17,8       | 16,1 | 15,6 | 12,8       | 12,2 | 12,8 | 12,4  | 12,0 | 12,3 |
| Desirudina                      | 15,5       | 19,0 | 19,0 | 15,6       | 17,4 | 17,4 | 14,3       | 14,3 | 14,3 | 17,6       | 20,5 | 20,5 | 13,2       | 12,9 | 12,9 | -     | -    | -    |
| Epoetina beta                   | 20,8       | 19,7 | 19,7 | 15,2       | 15,4 | 15,6 | 14,0       | 13,8 | 13,8 | 16,1       | 15,9 | 15,9 | 14,9       | 12,8 | 12,8 | -     | -    | -    |
| Eptacog alfa (activado)         | 16,9       | 17,5 | 17,5 | 13,9       | 15,4 | 15,2 | 13,7       | 14,8 | 14,6 | 17,3       | 18,8 | 18,6 | 12,0       | 13,2 | 13,2 | 13,0  | 13,2 | 13,2 |
| Eptotermina alfa                | 25,6       | 24,8 | 18,3 | 17,1       | 17,5 | 17,3 | 14,9       | 15,3 | 14,9 | 21,2       | 21,3 | 16,3 | 11,7       | 11,8 | 13,8 | -     | -    | -    |
| Etanercept                      | 21,4       | 21,2 | 20,2 | 16,2       | 16,8 | 17,2 | 15,0       | 15,9 | 16,5 | 20,8       | 19,0 | 21,2 | 12,7       | 12,5 | 13,1 | 13,0  | 13,3 | 13,3 |
| Factor IX de coagulación humano | 15,9       | 15,9 | 15,9 | 16,9       | 18,5 | 18,5 | 14,9       | 14,9 | 15,0 | 18,6       | 18,6 | 18,6 | 13,7       | 13,2 | 13,2 | -     | -    | -    |
| Folitropina alfa                | 21,6       | 21,6 | 23,2 | 17,7       | 17,7 | 17,6 | 17,0       | 17,0 | 19,5 | 19,3       | 19,3 | 15,9 | 12,6       | 12,6 | 13,2 | -     | -    | 13,6 |
| Imiglucerasa                    | 19,5       | 20,9 | 20,9 | 15,6       | 16,7 | 17,0 | 20,0       | 15,4 | 15,6 | 19,3       | 23,1 | 23,1 | 15,8       | 13,2 | 13,0 | -     | -    | -    |
| Infliximab                      | 18,7       | 17,6 | 17,6 | 16,3       | 15,3 | 15,7 | 16,7       | 13,6 | 13,6 | 23,8       | 26,5 | 27,7 | 16,1       | 12,4 | 12,6 | -     | -    | -    |
| Interferón alfa-2b              | 18,8       | 18,3 | 18,3 | 17,3       | 17,4 | 17,6 | 17,3       | 17,4 | 17,3 | 21,6       | 22,3 | 22,3 | 12,1       | 12,0 | 12,3 | 12,4  | 12,4 | 12,4 |
| Interferón beta-1a              | 18,7       | 15,8 | 15,8 | 18,5       | 15,5 | 15,5 | 13,9       | 12,0 | 12,2 | 19,2       | 16,8 | 16,7 | 13,5       | 12,4 | 12,4 | -     | 11,8 | 11,8 |
| Interferón beta-1b              | 20,9       | 19,1 | 19,1 | 17,5       | 16,1 | 16,0 | 17,6       | 16,7 | 16,7 | 16,8       | 23,5 | 23,5 | 12,9       | 12,2 | 12,2 | 14,9  | 14,1 | 14,1 |
| Lutropina alfa                  | 21,3       | 21,3 | 21,7 | 17,3       | 19,7 | 18,2 | 15,2       | 15,2 | 15,3 | 19,1       | 17,9 | 17,2 | 12,4       | 12,4 | 13,3 | -     | -    | -    |
| Moroctocog alfa                 | 15,3       | 17,9 | 17,9 | 17,2       | 16,5 | 17,1 | 15,7       | 15,0 | 15,1 | 23,6       | 18,8 | 20,0 | 14,3       | 14,1 | 14,5 | -     | -    | -    |
| Nonacog alfa                    | 15,3       | 15,3 | 15,0 | 18,6       | 18,3 | 17,5 | 14,4       | 14,4 | 15,5 | 17,7       | 17,8 | 20,2 | 15,0       | 12,8 | 13,0 | -     | -    | -    |
| Octocog alfa                    | 18,8       | 20,2 | 17,1 | 16,3       | 16,9 | 18,2 | 16,9       | 16,4 | 16,3 | 20,6       | 18,9 | 18,9 | 13,8       | 13,2 | 13,7 | -     | -    | -    |
| Palivizumab                     | 17,7       | 19,6 | 19,6 | 15,2       | 14,9 | 14,9 | 15,6       | 15,1 | 15,1 | 17,1       | 20,3 | 20,5 | 10,8       | 9,8  | 9,8  | -     | -    | -    |
| Pegfilgrastim                   | 16,8       | 19,1 | 19,1 | 13,4       | 13,3 | 13,2 | 14,3       | 14,6 | 14,4 | 17,5       | 17,3 | 15,0 | 12,2       | 12,5 | 12,7 | 11,5  | 11,3 | 11,2 |
| Peginterferón alfa-2a           | 14,5       | 14,5 | 14,7 | 16,1       | 16,2 | 16,8 | 13,6       | 13,8 | 14,1 | 28,9       | 18,4 | 18,8 | 11,5       | 11,6 | 12,2 | 12,2  | 12,2 | 12,2 |
| Peginterferón alfa-2b           | 18,4       | 19,2 | 19,9 | 16,7       | 16,8 | 16,4 | 14,5       | 15,5 | 15,1 | 27,0       | 29,6 | 32,6 | 14,1       | 13,4 | 13,3 | 14,1  | 14,0 | 14,0 |
| Proteína C humana               | 17,3       | 17,2 | 17,2 | 17,3       | 17,4 | 17,3 | 17,6       | 17,7 | 17,6 | 21,3       | 21,1 | 21,4 | 11,7       | 11,5 | 11,5 | -     | -    | -    |
| Rasburicasa                     | 16,6       | 19,9 | 20,5 | 16,7       | 18,6 | 19,2 | 17,3       | 16,3 | 16,5 | 17,8       | 21,0 | 21,1 | 10,0       | 10,6 | 11,0 | -     | -    | -    |
| Reteplesa                       | 17,9       | 17,9 | 17,9 | 14,8       | 14,8 | 14,8 | 15,8       | 15,9 | 15,9 | 18,8       | 18,8 | 18,8 | 12,1       | 12,1 | 12,1 | -     | -    | -    |
| Rituximab                       | 14,4       | 15,7 | 16,3 | 15,1       | 15,1 | 15,4 | 15,8       | 15,8 | 15,8 | 18,9       | 25,3 | 26,5 | 10,6       | 11,0 | 11,4 | -     | -    | -    |
| Somatropina                     | 19,6       | 19,6 | 19,6 | 17,6       | 17,6 | 17,7 | 17,5       | 17,4 | 17,5 | 20,6       | 20,6 | 24,7 | 11,3       | 11,4 | 11,3 | 13,3  | 13,3 | 13,3 |
| Sulesomab                       | 14,9       | 15,8 | 15,8 | 18,5       | 18,5 | 18,5 | 20,5       | 18,7 | 19,2 | 19,1       | 19,6 | 19,6 | 16,7       | 13,6 | 12,5 | -     | -    | -    |
| Tasonermina                     | 22,6       | 20,4 | 20,4 | 18,1       | 17,3 | 16,5 | 20,9       | 19,0 | 18,8 | 20,3       | 18,1 | 23,1 | 15,0       | 9,8  | 11,8 | -     | -    | -    |
| Tenecteplasa                    | 16,6       | 16,6 | 16,6 | 18,7       | 18,9 | 20,0 | 14,6       | 13,9 | 15,1 | 22,4       | 22,7 | 18,3 | 16,0       | 16,0 | 15,2 | -     | -    | -    |
| Tirotropina alfa                | 23,0       | 18,9 | 20,5 | 16,1       | 15,9 | 16,4 | 16,8       | 15,4 | 15,5 | 19,8       | 20,5 | 19,4 | 11,3       | 11,3 | 11,9 | -     | -    | -    |
| Trastuzumab                     | 18,1       | 19,4 | 20,3 | 16,0       | 16,1 | 15,6 | 14,9       | 14,3 | 14,9 | 21,8       | 21,7 | 20,9 | 11,7       | 11,7 | 13,5 | -     | -    | -    |

n: número de prospectos

**Tabla 16.** Valores PERS por apartado del prospecto y año de estudio

| Medicamento<br>(n = 36)         | Apartado 1 |      |      | Apartado 2 |      |      | Apartado 3 |      |      | Apartado 4 |      |      | Apartado 5 |      |      | Anexo |      |      |
|---------------------------------|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|-------|------|------|
|                                 | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07    | 10   | 13   |
| Agalsidasa alfa                 | 56,8       | 56,8 | 58,2 | 51,7       | 51,7 | 53,0 | 60,6       | 60,6 | 62,2 | 45,1       | 44,8 | 47,3 | 77,9       | 80,5 | 80,5 | -     | -    | -    |
| Agalsidasa beta                 | 37,3       | 37,3 | 41,1 | 51,7       | 57,7 | 56,3 | 46,1       | 59,3 | 64,5 | 31,2       | 20,9 | 24,0 | 60,7       | 77,0 | 72,2 | -     | -    | -    |
| Anakinra                        | 53,6       | 53,6 | 53,8 | 69,5       | 65,9 | 68,3 | 71,3       | 71,6 | 72,6 | 67,0       | 68,6 | 63,0 | 77,2       | 77,6 | 75,5 | 72,2  | 71,2 | 70,6 |
| Basiliximab                     | 52,5       | 54,8 | 54,8 | 63,8       | 59,2 | 59,0 | 56,9       | 56,0 | 56,1 | 36,1       | 33,8 | 31,0 | 72,1       | 88,8 | 88,8 | -     | -    | -    |
| Coriogonadotropina alfa         | 37,9       | 37,9 | 28,3 | 57,6       | 57,6 | 56,2 | 62,3       | 62,3 | 60,1 | 52,2       | 52,2 | 49,8 | 70,2       | 70,2 | 70,1 | -     | -    | -    |
| Darbepoetin alfa                | 52,8       | 50,8 | 47,4 | 57,5       | 61,4 | 54,1 | 55,9       | 55,0 | 56,0 | 54,4       | 55,8 | 56,4 | 70,8       | 74,4 | 71,7 | 73,5  | 75,1 | 73,7 |
| Desirudina                      | 61,0       | 46,4 | 46,4 | 59,3       | 53,3 | 53,3 | 65,3       | 66,9 | 66,9 | 50,6       | 43,4 | 43,4 | 68,2       | 69,6 | 69,6 | -     | -    | -    |
| Epoetina beta                   | 39,0       | 43,7 | 43,7 | 60,8       | 59,9 | 58,9 | 65,9       | 67,0 | 67,0 | 56,5       | 58,4 | 58,4 | 60,6       | 71,1 | 71,1 | -     | -    | -    |
| Eptacog alfa (activado)         | 57,5       | 57,0 | 57,0 | 63,4       | 57,8 | 58,9 | 66,9       | 62,4 | 63,6 | 51,1       | 54,0 | 55,3 | 71,7       | 70,4 | 70,4 | 71,5  | 70,9 | 70,9 |
| Eptotermina alfa                | 31,9       | 37,2 | 54,5 | 50,8       | 51,5 | 53,1 | 62,4       | 60,8 | 64,2 | 42,2       | 42,8 | 56,8 | 76,7       | 76,3 | 66,5 | -     | -    | -    |
| Etanercept                      | 38,4       | 40,9 | 48,7 | 59,0       | 57,0 | 56,3 | 64,5       | 61,5 | 59,6 | 45,1       | 49,7 | 44,2 | 70,5       | 71,7 | 72,2 | 72,0  | 71,0 | 70,9 |
| Factor IX de coagulación humano | 57,2       | 57,2 | 57,2 | 54,6       | 49,8 | 49,8 | 62,4       | 62,0 | 61,4 | 47,0       | 47,0 | 47,0 | 65,8       | 70,1 | 70,1 | -     | -    | -    |
| Folitropina alfa                | 36,4       | 36,4 | 29,9 | 53,2       | 53,2 | 55,7 | 53,2       | 53,3 | 42,7 | 46,0       | 46,0 | 58,6 | 70,4       | 70,4 | 69,6 | -     | -    | 68,6 |
| Imiglucerasa                    | 43,4       | 40,1 | 40,1 | 58,5       | 51,8 | 51,6 | 45,7       | 60,1 | 59,6 | 43,9       | 37,2 | 37,3 | 60,3       | 70,0 | 70,9 | -     | -    | -    |
| Infliximab                      | 42,3       | 45,5 | 45,4 | 57,5       | 62,2 | 60,9 | 54,3       | 66,0 | 66,1 | 30,1       | 27,6 | 23,7 | 57,7       | 74,8 | 74,5 | -     | -    | -    |
| Interferón alfa-2b              | 50,9       | 53,3 | 53,3 | 53,8       | 53,0 | 52,5 | 53,1       | 52,5 | 52,8 | 39,6       | 37,1 | 36,8 | 75,1       | 75,4 | 74,3 | 73,5  | 73,4 | 73,4 |
| Interferón beta-1a              | 51,1       | 57,8 | 57,8 | 48,2       | 58,5 | 58,5 | 67,0       | 73,4 | 72,3 | 43,8       | 52,9 | 53,1 | 66,8       | 72,4 | 72,4 | -     | 73,4 | 73,5 |
| Interferón beta-1b              | 40,5       | 43,9 | 44,0 | 54,0       | 59,0 | 59,4 | 51,6       | 56,0 | 56,0 | 55,5       | 35,6 | 35,0 | 68,1       | 73,1 | 73,1 | 64,1  | 67,4 | 67,4 |
| Lutropina alfa                  | 39,3       | 39,3 | 37,2 | 53,2       | 43,5 | 50,7 | 60,3       | 60,4 | 59,9 | 48,6       | 51,8 | 54,0 | 72,2       | 72,3 | 68,2 | -     | -    | -    |
| Morococog alfa                  | 61,4       | 51,4 | 51,4 | 54,1       | 55,3 | 54,1 | 60,3       | 64,0 | 63,6 | 30,6       | 47,6 | 44,0 | 64,1       | 66,4 | 64,7 | -     | -    | -    |
| Nonacog alfa                    | 61,9       | 61,9 | 62,2 | 51,3       | 52,3 | 55,1 | 66,1       | 66,0 | 60,1 | 47,9       | 48,3 | 42,9 | 63,3       | 74,3 | 71,1 | -     | -    | -    |
| Octocog alfa                    | 43,4       | 38,0 | 52,0 | 58,3       | 55,1 | 52,1 | 54,7       | 56,4 | 56,2 | 44,8       | 50,5 | 47,3 | 63,4       | 66,5 | 66,4 | -     | -    | -    |
| Palivizumab                     | 46,4       | 40,3 | 40,3 | 63,3       | 65,5 | 65,5 | 62,7       | 64,6 | 64,6 | 54,4       | 42,2 | 42,6 | 78,0       | 84,0 | 84,0 | -     | -    | -    |
| Pegfilgrastim                   | 54,3       | 52,7 | 52,7 | 65,5       | 66,1 | 67,0 | 65,5       | 62,4 | 63,5 | 54,5       | 58,0 | 62,1 | 74,1       | 74,3 | 73,5 | 78,2  | 78,2 | 78,0 |
| Peginterferón alfa-2a           | 62,7       | 63,4 | 63,4 | 57,4       | 57,0 | 56,7 | 69,9       | 69,2 | 68,0 | 20,0       | 44,5 | 44,7 | 78,1       | 77,3 | 75,1 | 74,8  | 74,8 | 74,9 |
| Peginterferón alfa-2b           | 47,3       | 47,8 | 44,4 | 55,8       | 55,3 | 57,6 | 65,3       | 61,2 | 63,6 | 24,3       | 17,8 | 10,7 | 62,4       | 65,7 | 68,9 | 67,5  | 67,8 | 67,5 |
| Proteína C humana               | 50,9       | 51,6 | 51,6 | 54,5       | 54,0 | 54,5 | 53,4       | 52,8 | 53,3 | 41,8       | 43,1 | 42,3 | 74,6       | 75,6 | 75,6 | -     | -    | -    |
| Rasburicasa                     | 54,9       | 40,0 | 39,2 | 52,9       | 46,7 | 45,4 | 49,0       | 54,9 | 53,8 | 48,0       | 44,9 | 42,7 | 82,0       | 79,8 | 79,2 | -     | -    | -    |
| Reteplesa                       | 56,0       | 56,0 | 56,0 | 65,1       | 65,1 | 65,1 | 59,0       | 58,6 | 58,6 | 47,9       | 47,9 | 47,9 | 74,2       | 74,2 | 74,2 | -     | -    | -    |
| Rituximab                       | 64,1       | 59,0 | 56,8 | 64,7       | 63,8 | 63,2 | 59,1       | 60,3 | 60,7 | 51,2       | 32,0 | 29,6 | 80,7       | 80,0 | 78,1 | -     | -    | -    |
| Somatropina                     | 43,0       | 43,0 | 43,0 | 51,6       | 51,6 | 51,2 | 46,9       | 47,5 | 46,8 | 40,4       | 40,4 | 31,8 | 77,7       | 77,1 | 77,7 | 69,8  | 69,8 | 69,8 |
| Sulesomab                       | 63,5       | 60,4 | 60,4 | 44,7       | 44,1 | 44,1 | 29,6       | 41,0 | 39,0 | 48,4       | 47,7 | 47,7 | 43,1       | 64,0 | 66,9 | -     | -    | -    |
| Tasonermina                     | 35,0       | 42,4 | 42,4 | 50,7       | 51,8 | 54,4 | 44,5       | 47,6 | 48,3 | 46,2       | 54,5 | 41,6 | 61,6       | 88,0 | 77,0 | -     | -    | -    |
| Tenecteplasa                    | 56,8       | 56,8 | 56,8 | 45,5       | 44,5 | 42,1 | 66,5       | 71,0 | 68,3 | 33,7       | 32,9 | 46,9 | 54,3       | 54,3 | 58,8 | -     | -    | -    |
| Tirotropina alfa                | 32,3       | 46,6 | 42,5 | 57,5       | 58,3 | 57,0 | 52,6       | 59,2 | 58,4 | 45,3       | 41,7 | 44,9 | 78,0       | 78,0 | 75,9 | -     | -    | -    |
| Trastuzumab                     | 51,2       | 45,8 | 44,1 | 61,4       | 60,9 | 61,9 | 58,8       | 63,1 | 61,6 | 43,1       | 43,8 | 45,8 | 78,8       | 78,8 | 67,2 | -     | -    | -    |

n: número de prospectos

**Tabla 17.** Valores PAL por apartado del prospecto y año de estudio

| Medicamento<br>(n = 36)         | Apartado 1 |     |     | Apartado 2 |      |      | Apartado 3 |      |      | Apartado 4 |      |      | Apartado 5 |     |     | Anexo |      |      |
|---------------------------------|------------|-----|-----|------------|------|------|------------|------|------|------------|------|------|------------|-----|-----|-------|------|------|
|                                 | 07         | 10  | 13  | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10   | 13   | 07         | 10  | 13  | 07    | 10   | 13   |
| Agalsidasa alfa                 | 88         | 88  | 87  | 327        | 327  | 352  | 133        | 133  | 133  | 256        | 258  | 267  | 101        | 101 | 101 | -     | -    | -    |
| Agalsidasa beta                 | 86         | 86  | 105 | 294        | 218  | 284  | 140        | 124  | 216  | 319        | 343  | 407  | 147        | 80  | 119 | -     | -    | -    |
| Anakinra                        | 166        | 166 | 174 | 214        | 237  | 254  | 142        | 140  | 152  | 143        | 166  | 305  | 137        | 136 | 142 | 547   | 584  | 557  |
| Basiliximab                     | 172        | 155 | 155 | 355        | 333  | 343  | 173        | 206  | 207  | 243        | 233  | 243  | 32         | 22  | 22  | -     | -    | -    |
| Coriogonadotropina alfa         | 135        | 135 | 136 | 355        | 355  | 711  | 360        | 360  | 399  | 256        | 256  | 322  | 111        | 111 | 137 | -     | -    | -    |
| Darbepoetin alfa                | 250        | 245 | 219 | 373        | 412  | 580  | 621        | 545  | 570  | 335        | 152  | 173  | 155        | 147 | 165 | 592   | 624  | 617  |
| Desirudina                      | 137        | 104 | 104 | 528        | 426  | 426  | 305        | 285  | 285  | 196        | 229  | 229  | 87         | 123 | 123 | -     | -    | -    |
| Epoetina beta                   | 228        | 174 | 174 | 601        | 669  | 719  | 1228       | 1114 | 1114 | 461        | 466  | 466  | 69         | 106 | 106 | -     | -    | -    |
| Eptacog alfa (activado)         | 125        | 140 | 140 | 126        | 191  | 191  | 233        | 269  | 272  | 134        | 216  | 218  | 59         | 131 | 131 | 481   | 479  | 479  |
| Eptotermina alfa                | 80         | 82  | 75  | 541        | 706  | 596  | 511        | 510  | 103  | 222        | 231  | 172  | 78         | 79  | 111 | -     | -    | -    |
| Etanercept                      | 227        | 292 | 347 | 524        | 972  | 1142 | 394        | 530  | 562  | 686        | 740  | 950  | 146        | 160 | 268 | 1132  | 1279 | 1286 |
| Factor IX de coagulación humano | 62         | 62  | 62  | 651        | 733  | 733  | 664        | 708  | 708  | 271        | 271  | 271  | 89         | 100 | 100 | -     | -    | -    |
| Folitropina alfa                | 170        | 170 | 183 | 560        | 560  | 790  | 1331       | 1332 | 1029 | 372        | 372  | 472  | 127        | 127 | 165 | -     | -    | 639  |
| Imiglucerasa                    | 164        | 170 | 170 | 320        | 173  | 205  | 402        | 284  | 310  | 179        | 293  | 294  | 90         | 142 | 140 | -     | -    | -    |
| Infliximab                      | 433        | 401 | 399 | 1032       | 1137 | 1389 | 336        | 223  | 225  | 352        | 808  | 982  | 136        | 132 | 139 | -     | -    | -    |
| Interferón alfa-2b              | 120        | 119 | 119 | 1137       | 1106 | 1213 | 784        | 781  | 808  | 984        | 1225 | 1211 | 162        | 159 | 179 | 646   | 616  | 616  |
| Interferón beta-1a              | 190        | 281 | 281 | 540        | 458  | 458  | 1080       | 273  | 294  | 716        | 702  | 687  | 114        | 162 | 162 | -     | 715  | 748  |
| Interferón beta-1b              | 247        | 398 | 399 | 1641       | 1572 | 1572 | 600        | 423  | 423  | 921        | 957  | 942  | 109        | 121 | 121 | 1350  | 1992 | 1993 |
| Lutropina alfa                  | 128        | 128 | 128 | 375        | 583  | 814  | 866        | 875  | 938  | 327        | 388  | 323  | 98         | 136 | 143 | -     | -    | -    |
| Morococog alfa                  | 99         | 100 | 100 | 248        | 318  | 334  | 943        | 998  | 1001 | 173        | 524  | 494  | 141        | 229 | 235 | -     | -    | -    |
| Nonacog alfa                    | 68         | 68  | 79  | 845        | 868  | 817  | 889        | 915  | 849  | 520        | 665  | 516  | 168        | 227 | 171 | -     | -    | -    |
| Octocog alfa                    | 85         | 94  | 83  | 278        | 315  | 400  | 1143       | 1190 | 1244 | 381        | 652  | 296  | 142        | 152 | 226 | -     | -    | -    |
| Palivizumab                     | 143        | 54  | 54  | 89         | 92   | 92   | 154        | 167  | 167  | 113        | 140  | 148  | 49         | 73  | 73  | -     | -    | -    |
| Pegfilgrastim                   | 208        | 136 | 136 | 142        | 187  | 193  | 139        | 154  | 154  | 336        | 396  | 313  | 144        | 192 | 195 | 563   | 558  | 530  |
| Peginterferón alfa-2a           | 124        | 101 | 139 | 837        | 927  | 1293 | 497        | 509  | 621  | 769        | 1232 | 1309 | 133        | 131 | 140 | 645   | 645  | 649  |
| Peginterferón alfa-2b           | 242        | 162 | 281 | 1018       | 1148 | 1489 | 518        | 709  | 703  | 797        | 1726 | 1976 | 92         | 89  | 164 | 1154  | 1142 | 1139 |
| Proteína C humana               | 166        | 167 | 167 | 519        | 519  | 519  | 715        | 711  | 712  | 251        | 253  | 260  | 110        | 110 | 110 | -     | -    | -    |
| Rasburicasa                     | 135        | 77  | 86  | 217        | 172  | 188  | 177        | 138  | 138  | 180        | 264  | 250  | 57         | 63  | 83  | -     | -    | -    |
| Reteplesa                       | 73         | 73  | 73  | 648        | 648  | 648  | 702        | 760  | 760  | 361        | 361  | 361  | 63         | 63  | 63  | -     | -    | -    |
| Rituximab                       | 189        | 276 | 343 | 484        | 498  | 524  | 202        | 270  | 294  | 596        | 964  | 1438 | 34         | 101 | 103 | -     | -    | -    |
| Somatropina                     | 144        | 144 | 144 | 598        | 598  | 735  | 441        | 444  | 438  | 600        | 600  | 814  | 144        | 143 | 143 | 2114  | 2114 | 2114 |
| Sulesomab                       | 297        | 325 | 325 | 251        | 307  | 307  | 99         | 185  | 193  | 116        | 75   | 75   | 37         | 63  | 62  | -     | -    | -    |
| Tasonermina                     | 196        | 96  | 96  | 732        | 452  | 462  | 513        | 373  | 389  | 651        | 455  | 440  | 76         | 57  | 69  | -     | -    | -    |
| Tenecteplasa                    | 149        | 149 | 149 | 277        | 277  | 413  | 89         | 93   | 88   | 283        | 291  | 498  | 80         | 80  | 122 | -     | -    | -    |
| Tirotropina alfa                | 192        | 123 | 123 | 337        | 514  | 535  | 283        | 314  | 308  | 309        | 191  | 214  | 98         | 98  | 106 | -     | -    | -    |
| Trastuzumab                     | 250        | 311 | 226 | 640        | 640  | 535  | 121        | 131  | 162  | 569        | 572  | 831  | 45         | 45  | 104 | -     | -    | -    |

n: número de prospectos

## 4.2.2 Análisis estadístico descriptivo

Se calcularon estadísticos descriptivos basados en momentos (la media como medida de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión) y basados en ordenaciones (la mediana como medida de tendencia central, y el primer y tercer cuartil como medida de la dispersión), el intervalo de confianza del 95% de la media, y los valores extremos (mínimo y máximo) (Tabla 18).

**Tabla 18.** Estadística descriptiva de las variables cuantitativas por apartado del prospecto y año de estudio

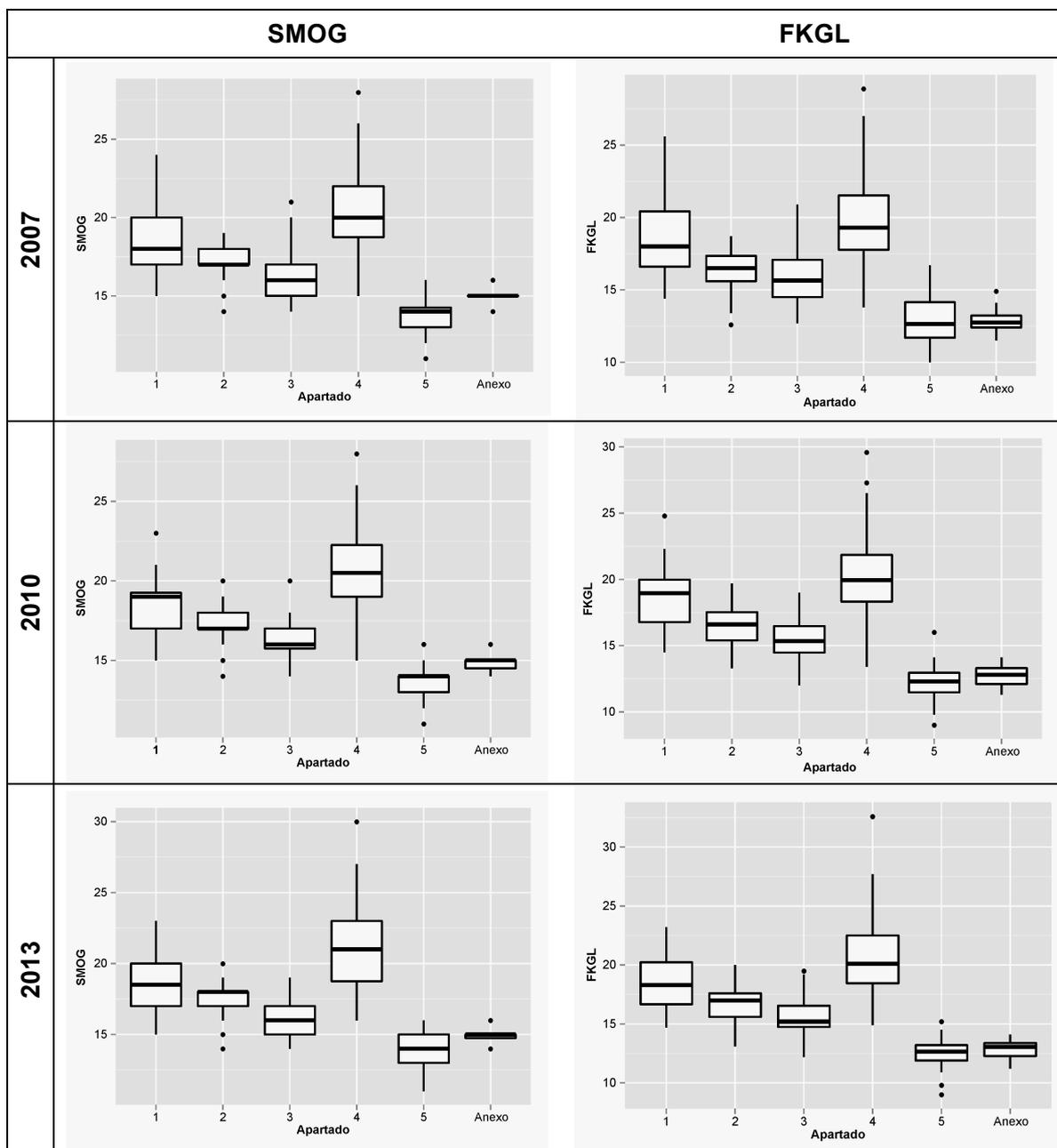
| Variable | Año  | Apartado   | n  | Media (S)  | IC 95 %     | Mediana | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | MIN – MAX   |
|----------|------|------------|----|------------|-------------|---------|---------------------------------|-------------|
| SMOG     | 2007 | Apartado 1 | 36 | 18,4 (2,1) | 17,7 – 19,1 | 18,0    | 17,0 – 20,0                     | 15 – 24     |
|          |      | Apartado 2 | 36 | 17,2 (1,3) | 16,8 – 17,6 | 17,0    | 17,0 – 18,0                     | 14 – 19     |
|          |      | Apartado 3 | 36 | 16,3 (1,4) | 15,8 – 16,7 | 16,0    | 15,0 – 17,0                     | 14 – 21     |
|          |      | Apartado 4 | 36 | 20,3 (2,6) | 19,5 – 21,2 | 20,0    | 18,8 – 22,0                     | 15 – 28     |
|          |      | Apartado 5 | 36 | 13,7 (1,2) | 13,3 – 14,1 | 14,0    | 13,0 – 14,3                     | 11 – 16     |
|          |      | Anexo      | 10 | 15,0 (0,7) | 14,5 – 15,5 | 15,0    | 15,0 – 15,0                     | 14 – 16     |
|          | 2010 | Apartado 1 | 36 | 18,5 (1,8) | 17,9 – 19,1 | 19,0    | 17,0 – 19,3                     | 15 – 23     |
|          |      | Apartado 2 | 36 | 17,2 (1,3) | 16,8 – 17,6 | 17,0    | 17,0 – 18,0                     | 14 – 20     |
|          |      | Apartado 3 | 36 | 16,1 (1,2) | 15,7 – 16,5 | 16,0    | 15,8 – 17,0                     | 14 – 20     |
|          |      | Apartado 4 | 36 | 20,7 (2,8) | 19,7 – 21,7 | 20,5    | 19,0 – 22,3                     | 15 – 28     |
|          |      | Apartado 5 | 36 | 13,7 (1,0) | 13,4 – 14,1 | 14,0    | 13,0 – 14,0                     | 11 – 16     |
|          |      | Anexo      | 11 | 14,9 (0,7) | 14,4 – 15,4 | 15,0    | 14,5 – 15,0                     | 14 – 16     |
|          | 2013 | Apartado 1 | 36 | 18,6 (1,9) | 17,9 – 19,2 | 18,5    | 17,0 – 20,0                     | 15 – 23     |
|          |      | Apartado 2 | 36 | 17,4 (1,3) | 16,9 – 17,8 | 18,0    | 17,0 – 18,0                     | 14 – 20     |
|          |      | Apartado 3 | 36 | 16,2 (1,2) | 15,8 – 16,6 | 16,0    | 15,0 – 17,0                     | 14 – 19     |
|          |      | Apartado 4 | 36 | 20,9 (3,3) | 19,8 – 22,0 | 21,0    | 18,8 – 23,0                     | 16 – 30     |
|          |      | Apartado 5 | 36 | 13,9 (1,0) | 13,5 – 14,2 | 14,0    | 13,0 – 15,0                     | 11 – 16     |
|          |      | Anexo      | 12 | 14,9 (0,7) | 14,5 – 15,3 | 15,0    | 14,8 – 15,0                     | 14 – 16     |
| FKGL     | 2007 | Apartado 1 | 36 | 18,4 (2,7) | 17,5 – 19,3 | 18,0    | 16,6 – 20,4                     | 14,4 – 25,6 |
|          |      | Apartado 2 | 36 | 16,4 (1,5) | 15,9 – 16,9 | 16,5    | 15,6 – 17,4                     | 12,6 – 18,7 |
|          |      | Apartado 3 | 36 | 16,0 (1,9) | 15,3 – 16,6 | 15,7    | 14,5 – 17,1                     | 12,7 – 20,9 |
|          |      | Apartado 4 | 36 | 20,0 (3,0) | 19,0 – 21,0 | 19,3    | 17,8 – 21,5                     | 13,8 – 28,9 |
|          |      | Apartado 5 | 36 | 13,0 (1,7) | 12,4 – 13,6 | 12,7    | 11,7 – 14,2                     | 10,0 – 16,7 |
|          |      | Anexo      | 10 | 12,9 (1,0) | 12,2 – 13,6 | 12,8    | 12,4 – 13,2                     | 11,5 – 14,9 |
|          | 2010 | Apartado 1 | 36 | 18,6 (2,3) | 17,8 – 19,4 | 19,0    | 16,8 – 20,0                     | 14,5 – 24,8 |
|          |      | Apartado 2 | 36 | 16,6 (1,5) | 16,1 – 17,1 | 16,6    | 15,4 – 17,5                     | 13,3 – 19,7 |
|          |      | Apartado 3 | 36 | 15,5 (1,6) | 15,0 – 16,0 | 15,4    | 14,5 – 16,5                     | 12,0 – 19,0 |
|          |      | Apartado 4 | 36 | 20,4 (3,4) | 19,2 – 21,5 | 20,0    | 18,3 – 21,9                     | 13,4 – 29,6 |
|          |      | Apartado 5 | 36 | 12,2 (1,3) | 11,7 – 12,6 | 12,3    | 11,5 – 13,0                     | 9,0 – 16,0  |
|          |      | Anexo      | 11 | 12,8 (0,9) | 12,2 – 13,4 | 12,8    | 12,1 – 13,3                     | 11,3 – 14,1 |
|          | 2013 | Apartado 1 | 36 | 18,5 (2,2) | 17,8 – 19,3 | 18,3    | 16,7 – 20,2                     | 14,7 – 23,2 |
|          |      | Apartado 2 | 36 | 16,7 (1,5) | 16,2 – 17,2 | 17,0    | 15,6 – 17,6                     | 13,1 – 20,0 |
|          |      | Apartado 3 | 36 | 15,6 (1,7) | 15,1 – 16,2 | 15,2    | 14,8 – 16,6                     | 12,2 – 19,5 |
|          |      | Apartado 4 | 36 | 20,5 (3,9) | 19,2 – 21,8 | 20,1    | 18,5 – 22,5                     | 14,9 – 32,6 |
|          |      | Apartado 5 | 36 | 12,5 (1,2) | 12,1 – 12,9 | 12,7    | 11,9 – 13,2                     | 9,0 – 15,2  |
|          |      | Anexo      | 12 | 12,9 (0,9) | 12,3 – 13,4 | 13,1    | 12,3 – 13,4                     | 11,2 – 14,1 |

Tabla 18 (continuación)

| Variable    | Año  | Apartado   | n  | Media (S)   | IC 95 %     | Mediana | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | MIN – MAX   |
|-------------|------|------------|----|-------------|-------------|---------|---------------------------------|-------------|
| <b>PERS</b> | 2007 | Apartado 1 | 36 | 49,0 (9,6)  | 45,8 – 52,3 | 51,0    | 40,2 – 56,8                     | 31,9 – 64,1 |
|             |      | Apartado 2 | 36 | 56,5 (5,8)  | 54,5 – 58,4 | 56,6    | 52,6 – 59,6                     | 44,7 – 69,5 |
|             |      | Apartado 3 | 36 | 58,0 (8,7)  | 55,1 – 61,0 | 59,7    | 53,2 – 65,3                     | 29,6 – 71,3 |
|             |      | Apartado 4 | 36 | 44,7 (9,5)  | 41,5 – 47,9 | 45,6    | 41,4 – 50,8                     | 20,0 – 67,0 |
|             |      | Apartado 5 | 36 | 69,5 (8,5)  | 66,6 – 72,4 | 70,7    | 63,4 – 76,8                     | 43,1 – 82,0 |
|             |      | Anexo      | 10 | 71,7 (3,9)  | 68,9 – 74,5 | 72,1    | 70,2 – 73,5                     | 64,1 – 78,2 |
|             | 2010 | Apartado 1 | 36 | 48,5 (8,1)  | 45,8 – 51,3 | 47,2    | 40,7 – 56,2                     | 36,4 – 63,4 |
|             |      | Apartado 2 | 36 | 55,9 (6,0)  | 53,8 – 57,9 | 56,2    | 51,8 – 59,4                     | 43,5 – 66,1 |
|             |      | Apartado 3 | 36 | 60,2 (6,9)  | 57,8 – 62,5 | 60,7    | 56,0 – 64,2                     | 41,0 – 73,4 |
|             |      | Apartado 4 | 36 | 44,4 (10,4) | 40,9 – 47,9 | 44,8    | 39,6 – 50,8                     | 17,8 – 68,6 |
|             |      | Apartado 5 | 36 | 74,0 (6,5)  | 71,8 – 76,2 | 74,3    | 70,4 – 77,4                     | 54,3 – 88,8 |
|             |      | Anexo      | 11 | 72,1 (3,3)  | 69,9 – 74,3 | 71,2    | 70,3 – 74,1                     | 67,4 – 78,2 |
|             | 2013 | Apartado 1 | 36 | 48,8 (8,6)  | 45,9 – 51,7 | 50,0    | 42,9 – 56,2                     | 28,3 – 63,4 |
|             |      | Apartado 2 | 36 | 55,9 (5,9)  | 53,9 – 57,9 | 55,9    | 52,8 – 58,9                     | 42,1 – 68,3 |
|             |      | Apartado 3 | 36 | 59,8 (7,5)  | 57,3 – 62,3 | 60,4    | 56,1 – 64,3                     | 39,0 – 72,6 |
|             |      | Apartado 4 | 36 | 44,2 (11,3) | 40,4 – 48,0 | 44,8    | 40,5 – 50,6                     | 10,7 – 63,0 |
|             |      | Apartado 5 | 36 | 72,7 (5,6)  | 70,8 – 74,6 | 72,2    | 69,6 – 75,6                     | 58,8 – 88,8 |
|             |      | Anexo      | 12 | 71,6 (3,2)  | 69,6 – 73,6 | 70,9    | 69,5 – 73,6                     | 67,4 – 78,0 |
| <b>PAL</b>  | 2007 | Apartado 1 | 36 | 166 (75)    | 140 – 191   | 157     | 123 – 199                       | 62 – 433    |
|             |      | Apartado 2 | 36 | 518 (323)   | 409 – 628   | 502     | 290 – 642                       | 89 – 1641   |
|             |      | Apartado 3 | 36 | 498 (351)   | 379 – 617   | 422     | 176 – 705                       | 89 – 1331   |
|             |      | Apartado 4 | 36 | 399 (236)   | 320 – 479   | 331     | 238 – 576                       | 113 – 984   |
|             |      | Apartado 5 | 36 | 102 (39)    | 88 – 115    | 100     | 74 – 138                        | 32 – 168    |
|             |      | Anexo      | 10 | 922 (519)   | 551 – 1294  | 646     | 570 – 1149                      | 481 – 2114  |
|             | 2010 | Apartado 1 | 36 | 163 (93)    | 131 – 194   | 138     | 96 – 171                        | 54 – 401    |
|             |      | Apartado 2 | 36 | 546 (337)   | 432 – 660   | 478     | 313 – 678                       | 92 – 1572   |
|             |      | Apartado 3 | 36 | 477 (339)   | 362 – 592   | 367     | 201 – 710                       | 93 – 1332   |
|             |      | Apartado 4 | 36 | 491 (364)   | 368 – 614   | 367     | 248 – 655                       | 75 – 1726   |
|             |      | Apartado 5 | 36 | 116 (46)    | 101 – 132   | 116     | 80 – 142                        | 22 – 229    |
|             |      | Anexo      | 11 | 977 (588)   | 582 – 1372  | 645     | 600 – 1211                      | 479 – 2114  |
|             | 2013 | Apartado 1 | 36 | 168 (96)    | 136 – 201   | 140     | 99 – 192                        | 54 – 399    |
|             |      | Apartado 2 | 36 | 618 (388)   | 487 – 750   | 530     | 341 – 749                       | 92 – 1572   |
|             |      | Apartado 3 | 36 | 471 (327)   | 361 – 582   | 350     | 204 – 709                       | 88 – 1244   |
|             |      | Apartado 4 | 36 | 532 (426)   | 388 – 677   | 342     | 258 – 719                       | 75 – 1976   |
|             |      | Apartado 5 | 36 | 132 (50)    | 115 – 149   | 127     | 104 – 163                       | 22 – 268    |
|             |      | Anexo      | 12 | 947 (572)   | 584 – 1310  | 644     | 601 – 1176                      | 479 – 2114  |

n: número de prospectos por grupo; S: desviación estándar; IC 95 %: intervalo de confianza del 95 % de la media; Q<sub>1</sub>: primer cuartil; Q<sub>3</sub>: tercer cuartil; MIN: mínimo; MAX: máximo.

En las Figuras 13 y 14 se encuentran representados algunos de los anteriores estadísticos descriptivos en forma de diagrama de caja.



**Figura 13.** Diagramas de caja de SMOG y FKGL por apartado del prospecto y año de estudio

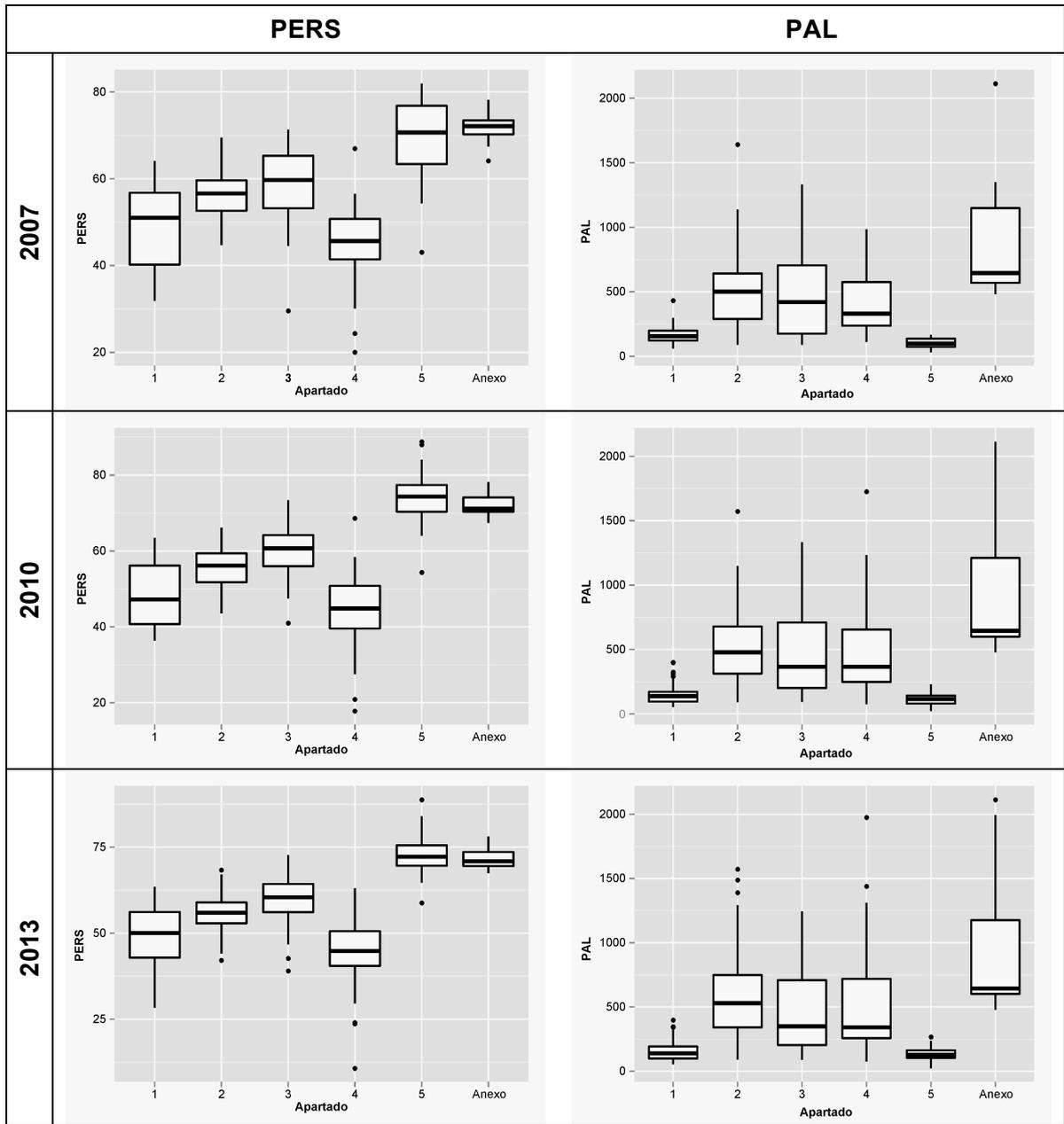


Figura 14. Diagramas de caja de PERS y PAL por apartado del prospecto y año de estudio

### 4.2.3 Pruebas de normalidad

Según la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk, se aceptó el supuesto de normalidad (valor  $p > 0,05$ ) en todos los grupos de FKGL del 2010, y en los de PERS para el año 2013 (Tabla 19). Por lo tanto, en estos contrastes se utilizaron pruebas paramétricas, y en el resto se utilizaron pruebas no paramétricas.

**Tabla 19.** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk

| Variable    | Apartado   | n            | 2007 |         | 2010 |         | 2013 |         |
|-------------|------------|--------------|------|---------|------|---------|------|---------|
|             |            |              | W    | Valor p | W    | Valor p | W    | Valor p |
| <b>SMOG</b> | Apartado 1 | 36           | 0,94 | 0,048*  | 0,95 | 0,116   | 0,97 | 0,358   |
|             | Apartado 2 | 36           | 0,90 | 0,003*  | 0,92 | 0,016*  | 0,90 | 0,004*  |
|             | Apartado 3 | 36           | 0,82 | 0,000*  | 0,89 | 0,002*  | 0,94 | 0,041*  |
|             | Apartado 4 | 36           | 0,96 | 0,157   | 0,96 | 0,236   | 0,95 | 0,127   |
|             | Apartado 5 | 36           | 0,94 | 0,045*  | 0,91 | 0,007*  | 0,90 | 0,005*  |
|             | Anexo      | (10,11,12)#  | 0,81 | 0,022*  | 0,82 | 0,018*  | 0,81 | 0,012*  |
| <b>FKGL</b> | Apartado 1 | 36           | 0,96 | 0,214   | 0,97 | 0,558   | 0,98 | 0,646   |
|             | Apartado 2 | 36           | 0,97 | 0,306   | 0,98 | 0,727   | 0,98 | 0,610   |
|             | Apartado 3 | 36           | 0,93 | 0,035*  | 0,98 | 0,854   | 0,96 | 0,278   |
|             | Apartado 4 | 36           | 0,95 | 0,098   | 0,96 | 0,257   | 0,94 | 0,044*  |
|             | Apartado 5 | 36           | 0,95 | 0,116   | 0,96 | 0,282   | 0,96 | 0,160   |
|             | Anexo      | (10,11,12) # | 0,94 | 0,547   | 0,96 | 0,784   | 0,96 | 0,820   |
| <b>PERS</b> | Apartado 1 | 36           | 0,95 | 0,091   | 0,94 | 0,049*  | 0,96 | 0,258   |
|             | Apartado 2 | 36           | 0,98 | 0,778   | 0,97 | 0,372   | 0,98 | 0,648   |
|             | Apartado 3 | 36           | 0,93 | 0,023*  | 0,97 | 0,515   | 0,95 | 0,084   |
|             | Apartado 4 | 36           | 0,96 | 0,164   | 0,97 | 0,471   | 0,95 | 0,107   |
|             | Apartado 5 | 36           | 0,94 | 0,039*  | 0,96 | 0,274   | 0,97 | 0,455   |
|             | Anexo      | (10,11,12) # | 0,97 | 0,852   | 0,97 | 0,836   | 0,95 | 0,622   |
| <b>PAL</b>  | Apartado 1 | 36           | 0,91 | 0,007*  | 0,86 | 0,000*  | 0,86 | 0,000*  |
|             | Apartado 2 | 36           | 0,89 | 0,002*  | 0,91 | 0,007*  | 0,90 | 0,003*  |
|             | Apartado 3 | 36           | 0,91 | 0,006*  | 0,89 | 0,002*  | 0,90 | 0,003*  |
|             | Apartado 4 | 36           | 0,90 | 0,004*  | 0,84 | 0,000*  | 0,81 | 0,000*  |
|             | Apartado 5 | 36           | 0,96 | 0,168   | 0,97 | 0,511   | 0,97 | 0,358   |
|             | Anexo      | (10,11,12) # | 0,80 | 0,015*  | 0,77 | 0,004*  | 0,76 | 0,003*  |

n: número de prospectos por grupo (#: el anexo constó de 10 prospectos en 2007, 11 en 2010 y 12 en 2013); W: estadístico de contraste.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  se rechazó el supuesto de normalidad.

#### 4.2.4 Inferencia estadística

Teniendo en cuenta los resultados obtenidos en la prueba de normalidad, se aplicó la prueba paramétrica ANOVA para FKGL en 2010 y PERS en 2013, y la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis en el resto de casos. Antes de aplicar la prueba paramétrica, se realizó *a priori* la prueba de Levene, en función de la cual se rechazó la igualdad de varianzas de los seis grupos (valor  $p < 0,001$ ), por lo que se aplicó ANOVA teniendo en cuenta la aproximación de Welch (Tabla 20).

**Tabla 20.** Resultados de las pruebas de hipótesis aplicadas por variable y año de estudio

| Variable    | Prueba de hipótesis | Año  | k | Estadístico      | gl                                  | Valor p |
|-------------|---------------------|------|---|------------------|-------------------------------------|---------|
| <b>SMOG</b> | Kruskal-Wallis      | 2007 | 6 | $X_H^2 = 129,10$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 2010 | 6 | $X_H^2 = 136,70$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 2013 | 6 | $X_H^2 = 132,20$ | 5                                   | 0,000*  |
| <b>FKGL</b> | Kruskal-Wallis      | 2007 | 6 | $X_H^2 = 115,80$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | ANOVA (Welch)       | 2010 | 6 | $F = 88,62$      | $g/_{num} = 5$<br>$g/_{den} = 69,3$ | 0,000*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 2013 | 6 | $X_H^2 = 132,36$ | 5                                   | 0,000*  |
| <b>PERS</b> | Kruskal-Wallis      | 2007 | 6 | $X_H^2 = 106,46$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 2010 | 6 | $X_H^2 = 130,95$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | ANOVA (Welch)       | 2013 | 6 | $F = 87,12$      | $g/_{num} = 5$<br>$g/_{den} = 75,1$ | 0,000*  |
| <b>PAL</b>  | Kruskal-Wallis      | 2007 | 6 | $X_H^2 = 104,18$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 2010 | 6 | $X_H^2 = 103,28$ | 5                                   | 0,000*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 2013 | 6 | $X_H^2 = 101,57$ | 5                                   | 0,000*  |

k: número de grupos; gl: grados de libertad;  $g/_{num}$ : grados de libertad del numerador;  $g/_{den}$ : grados de libertad del denominador.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

Se rechazó la hipótesis nula en todos los contrastes, aceptando la existencia de diferencias estadísticamente significativas (valor  $p < 0,001$ ) entre los seis apartados de los prospectos en las cuatro variables y años estudiados.

En todos los casos se aplicó la comparación múltiple *post hoc* de Bonferroni para observar las diferencias entre pares de grupos (Tabla 21).

**Tabla 21.** Valores *p* obtenidos al aplicar la corrección de Bonferroni por multiplicidad de contrastes

|             | 2007  |                                 |       |       |       | 2010  |                                 |       |       |       | 2013  |                                 |       |       |       |   |
|-------------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|-------|---------------------------------|-------|-------|-------|---|
|             | Ap. 1 | Ap. 2                           | Ap. 3 | Ap. 4 | Ap. 5 | Ap. 1 | Ap. 2                           | Ap. 3 | Ap. 4 | Ap. 5 | Ap. 1 | Ap. 2                           | Ap. 3 | Ap. 4 | Ap. 5 |   |
| <b>SMOG</b> | Ap. 2 | 0,448                           | -     | -     | -     | -     | 0,019*                          | -     | -     | -     | -     | 0,099                           | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 3 | 0,000*0,005*                    | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,002*                    | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,002*                    | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 4 | 0,011*0,000*0,000*              | -     | -     | -     | -     | 0,012*0,000*0,000*              | -     | -     | -     | -     | 0,023*0,000*0,000*              | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 5 | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | - |
|             | Anexo | 0,000*0,001*0,027*0,000*0,025*  | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,029*0,000*0,011*  | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,017*0,000*0,030*  | -     | -     | -     | - |
| <b>FKGL</b> | Ap. 2 | 0,025*                          | -     | -     | -     | -     | 0,001*                          | -     | -     | -     | -     | 0,008*                          | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 3 | 0,001* 1,000                    | -     | -     | -     | -     | 0,000* 0,467                    | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,043*                    | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 4 | 0,262 0,000*0,000*              | -     | -     | -     | -     | 0,005*0,000*0,000*              | -     | -     | -     | -     | 0,348 0,000*0,000*              | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 5 | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | - |
|             | Anexo | 0,000*0,000*0,000*0,000* 1,000  | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,003*0,000* 1,000  | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000* 1,000  | -     | -     | -     | - |
| <b>PERS</b> | Ap. 2 | 0,013*                          | -     | -     | -     | -     | 0,002*                          | -     | -     | -     | -     | 0,003*                          | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 3 | 0,001* 1,000                    | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,046*                    | -     | -     | -     | -     | 0,000* 0,580                    | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 4 | 1,000 0,000*0,000*              | -     | -     | -     | -     | 1,000 0,000*0,000*              | -     | -     | -     | -     | 0,192 0,000*0,000*              | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 5 | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | - |
|             | Anexo | 0,000*0,000*0,000*0,000* 1,000  | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000* 1,000  | -     | -     | -     | -     | 0,000*0,000*0,000*0,000* 1,000  | -     | -     | -     | - |
| <b>PAL</b>  | Ap. 2 | 0,000*                          | -     | -     | -     | -     | 0,000*                          | -     | -     | -     | -     | 0,000*                          | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 3 | 0,000* 1,000                    | -     | -     | -     | -     | 0,000* 1,000                    | -     | -     | -     | -     | 0,000* 1,000                    | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 4 | 0,000* 1,000 1,000              | -     | -     | -     | -     | 0,000* 1,000 1,000              | -     | -     | -     | -     | 0,000* 1,000 1,000              | -     | -     | -     | - |
|             | Ap. 5 | 0,000*0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 0,721 0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | -     | 1,000 0,000*0,000*0,000*        | -     | -     | -     | - |
|             | Anexo | 0,000* 0,103 0,129 0,013*0,000* | -     | -     | -     | -     | 0,000* 0,101 0,038*0,025*0,000* | -     | -     | -     | -     | 0,000* 0,558 0,072 0,028*0,000* | -     | -     | -     | - |

Ap. 1: "Qué es X y para qué se utiliza"; Ap. 2: "Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X"; Ap. 3: "Cómo tomar (o usar) X"; Ap. 4: "Posibles efectos adversos"; Ap. 5: "Conservación de X".

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  existen diferencias estadísticamente significativas entre el par de grupos considerado.

### **4.3 Estudio comparativo entre grupos de prospectos en función del tipo de medicamento biotecnológico**

#### **4.3.1 Datos de las muestras**

Los datos utilizados en este análisis comparativo fueron los valores medios de cada índice de comprensibilidad y la extensión total por prospecto, los cuales se clasificaron en cinco grupos ( $k = 5$ ) en función del tipo de medicamento biotecnológico, que fueron: productos basados en anticuerpos monoclonales, citocinas, enzimas terapéuticos, factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre, y hormonas recombinantes (Tabla 22).

**Tabla 22.** Valores medios de SMOG, FKGL, y PERS, y valor total de PAL, por prospecto y año de estudio

| Medicamento   | SMOG |      |      | FKGL |      |      | PERS |      |      | PAL  |      |      |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   |
| <b>Productos basados en anticuerpos monoclonales (n = 6)</b>                                      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Basiliximab   | 17,0 | 17,2 | 17,2 | 16,6 | 16,5 | 16,7 | 56,3 | 58,5 | 58,0 | 975  | 949  | 970  |
| Infliximab  | 17,8 | 17,6 | 17,8 | 18,3 | 17,1 | 17,4 | 48,4 | 55,2 | 54,1 | 2289 | 2701 | 3134 |
| Palivizumab   | 15,6 | 16,6 | 16,6 | 15,3 | 15,9 | 16,0 | 61,0 | 59,3 | 59,4 | 548  | 526  | 534  |
| Rituximab   | 16,2 | 17,4 | 18,0 | 15,0 | 16,6 | 17,1 | 64,0 | 59,0 | 57,7 | 1505 | 2109 | 2702 |
| Sulesomab   | 16,2 | 16,6 | 16,6 | 17,9 | 17,2 | 17,1 | 45,9 | 51,4 | 51,6 | 800  | 955  | 962  |
| Trastuzumab   | 17,0 | 17,0 | 17,4 | 16,5 | 16,6 | 17,0 | 58,7 | 58,5 | 56,1 | 1625 | 1699 | 1858 |
| <b>Citocinas (n = 11)</b>   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Anakinra  | 14,8 | 14,8 | 15,2 | 13,3 | 13,4 | 13,6 | 68,4 | 68,1 | 67,3 | 1349 | 1429 | 1584 |
| Darbepoetin alfa  | 16,3 | 16,2 | 16,5 | 15,4 | 15,0 | 15,5 | 60,8 | 62,1 | 59,9 | 2326 | 2125 | 2324 |
| Epoetina beta   | 16,6 | 16,4 | 16,4 | 16,2 | 15,5 | 15,6 | 56,6 | 60,0 | 59,8 | 2587 | 2529 | 2579 |
| Etanercept  | 17,2 | 17,5 | 18,2 | 16,5 | 16,5 | 16,9 | 58,3 | 58,6 | 58,6 | 3109 | 3973 | 4555 |
| Interferón alfa-2b  | 17,7 | 17,8 | 17,5 | 16,6 | 16,6 | 16,7 | 57,7 | 57,5 | 57,2 | 3833 | 4006 | 4146 |
| Interferón beta-1a  | 17,6 | 15,5 | 15,3 | 16,8 | 14,1 | 14,1 | 55,4 | 64,7 | 64,6 | 2640 | 2591 | 2630 |
| Interferón beta-1b  | 17,3 | 17,7 | 17,7 | 16,8 | 17,0 | 16,9 | 55,6 | 55,8 | 55,8 | 4868 | 5463 | 5450 |
| Pegfilgrastim   | 15,5 | 16,2 | 15,7 | 14,3 | 14,7 | 14,3 | 65,4 | 65,3 | 66,1 | 1532 | 1623 | 1521 |
| Peginterferón alfa-2a   | 17,3 | 15,8 | 16,2 | 16,1 | 14,5 | 14,8 | 60,5 | 64,4 | 63,8 | 3005 | 3545 | 4151 |
| Peginterferón alfa-2b   | 17,7 | 18,5 | 18,7 | 17,5 | 18,1 | 18,6 | 53,8 | 52,6 | 52,1 | 3821 | 4976 | 5752 |
| Tasonermina   | 19,2 | 17,8 | 18,6 | 19,4 | 16,9 | 18,1 | 47,6 | 56,9 | 52,7 | 2168 | 1433 | 1456 |
| <b>Enzimas terapéuticos (n = 4)</b>   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Agalsidasa alfa   | 16,6 | 16,6 | 16,6 | 16,4 | 16,3 | 16,0 | 58,4 | 58,9 | 60,2 | 905  | 907  | 940  |
| Agalsidasa beta   | 18,4 | 18,0 | 18,4 | 19,5 | 18,5 | 18,2 | 45,4 | 50,5 | 51,6 | 986  | 851  | 1131 |
| Imiglucerasa  | 18,2 | 18,0 | 18,2 | 18,0 | 17,9 | 17,9 | 50,4 | 51,8 | 51,9 | 1155 | 1062 | 1119 |
| Rasburicasa   | 16,2 | 17,8 | 18,0 | 15,7 | 17,3 | 17,7 | 57,4 | 53,3 | 52,1 | 766  | 714  | 745  |
| <b>Factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre (n = 9)</b> |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Desirudina  | 16,2 | 17,6 | 17,6 | 15,2 | 16,8 | 16,8 | 60,9 | 55,9 | 55,9 | 1253 | 1167 | 1167 |
| Eptacog alfa (activado)   | 15,2 | 16,2 | 16,2 | 14,5 | 15,5 | 15,4 | 63,7 | 62,1 | 62,7 | 1158 | 1426 | 1431 |
| Factor IX de coagulación humano   | 16,6 | 16,8 | 16,8 | 16,0 | 16,2 | 16,2 | 57,4 | 57,2 | 57,1 | 1737 | 1874 | 1874 |
| Moroctocog alfa   | 18,0 | 17,6 | 18,2 | 17,2 | 16,5 | 16,9 | 54,1 | 57,0 | 55,5 | 1604 | 2169 | 2164 |
| Nonacog alfa  | 17,0 | 16,8 | 17,2 | 16,2 | 15,7 | 16,2 | 58,1 | 60,5 | 58,3 | 2490 | 2743 | 2432 |
| Octocog alfa  | 17,6 | 17,4 | 17,4 | 17,3 | 17,1 | 16,8 | 52,9 | 53,3 | 54,8 | 2029 | 2403 | 2249 |
| Proteína C humana   | 17,6 | 17,6 | 17,8 | 17,0 | 17,0 | 17,0 | 55,0 | 55,4 | 55,5 | 1761 | 1760 | 1768 |
| Reteplassa  | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 15,9 | 15,9 | 15,9 | 60,4 | 60,4 | 60,4 | 1847 | 1905 | 1905 |
| Tenecteplasa  | 17,8 | 18,0 | 17,4 | 17,7 | 17,6 | 17,0 | 51,4 | 51,9 | 54,6 | 878  | 890  | 1270 |
| <b>Hormonas recombinantes (n = 6)</b>   |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Coriogonadotropina alfa   | 16,8 | 16,8 | 17,6 | 16,3 | 16,3 | 17,4 | 56,0 | 56,0 | 52,9 | 1217 | 1217 | 1705 |
| Eptoterminalfa  | 18,6 | 18,6 | 16,8 | 18,1 | 18,1 | 16,1 | 52,8 | 53,7 | 59,0 | 1432 | 1608 | 1057 |
| Folitropina alfa  | 17,8 | 17,8 | 17,5 | 17,6 | 17,6 | 17,2 | 51,8 | 51,8 | 54,2 | 2560 | 2561 | 3278 |
| Lutropina alfa  | 17,8 | 17,8 | 17,8 | 17,1 | 17,3 | 17,1 | 54,7 | 53,5 | 54,0 | 1794 | 2110 | 2346 |
| Somatropina   | 17,0 | 17,0 | 17,5 | 16,7 | 16,7 | 17,4 | 54,9 | 54,9 | 53,4 | 4041 | 4043 | 4388 |
| Tirotropina alfa  | 18,0 | 17,2 | 17,4 | 17,4 | 16,4 | 16,7 | 53,2 | 56,8 | 55,7 | 1219 | 1240 | 1286 |

n: número de prospectos por grupo.

### **4.3.2 Análisis estadístico descriptivo**

Se calcularon estadísticos descriptivos basados en momentos (la media como medida de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión) y basados en ordenaciones (la mediana como medida de tendencia central, y el primer y tercer cuartil como indicadores de la dispersión), el intervalo de confianza del 95% de la media, y los valores extremos (mínimo y máximo) (Tabla 23).

**Tabla 23.** Estadística descriptiva de las variables cuantitativas por tipo de medicamento biotecnológico y año de estudio

| Variable    | Año  | Grupo | n  | Media (S)  | IC 95 %     | Mediana | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | MIN – MAX   |
|-------------|------|-------|----|------------|-------------|---------|---------------------------------|-------------|
| <b>SMOG</b> | 2007 | ANT   | 6  | 16,6 (0,8) | 15,8 – 17,5 | 16,6    | 16,2 – 17,0                     | 15,6 – 17,8 |
|             |      | CIT   | 11 | 17,0 (1,2) | 16,2 – 17,8 | 17,3    | 16,5 – 17,6                     | 14,8 – 19,2 |
|             |      | ENZ   | 4  | 17,4 (1,1) | 15,6 – 19,1 | 17,4    | 16,5 – 18,3                     | 16,2 – 18,4 |
|             |      | FCG   | 9  | 17,0 (0,9) | 16,3 – 17,7 | 17,0    | 16,6 – 17,6                     | 15,2 – 18,0 |
|             |      | HOR   | 6  | 17,7 (0,7) | 17,0 – 18,4 | 17,8    | 17,2 – 18,0                     | 16,8 – 18,6 |
|             | 2010 | ANT   | 6  | 17,1 (0,4) | 16,6 – 17,5 | 17,1    | 16,7 – 17,4                     | 16,6 – 17,6 |
|             |      | CIT   | 11 | 16,7 (1,2) | 16,0 – 17,5 | 16,4    | 16,0 – 17,7                     | 14,8 – 18,5 |
|             |      | ENZ   | 4  | 17,6 (0,7) | 16,5 – 18,7 | 17,9    | 17,5 – 18,0                     | 16,6 – 18,0 |
|             |      | FCG   | 9  | 17,2 (0,6) | 16,7 – 17,6 | 17,4    | 16,8 – 17,6                     | 16,2 – 18,0 |
|             |      | HOR   | 6  | 17,5 (0,7) | 16,8 – 18,2 | 17,5    | 17,1 – 17,8                     | 16,8 – 18,6 |
|             | 2013 | ANT   | 6  | 17,3 (0,6) | 16,6 – 17,9 | 17,3    | 16,8 – 17,7                     | 16,6 – 18,0 |
|             |      | CIT   | 11 | 16,9 (1,3) | 16,0 – 17,8 | 16,5    | 15,9 – 17,9                     | 15,2 – 18,7 |
|             |      | ENZ   | 4  | 17,8 (0,8) | 16,5 – 19,1 | 18,1    | 17,7 – 18,3                     | 16,6 – 18,4 |
|             |      | FCG   | 9  | 17,3 (0,6) | 16,8 – 17,7 | 17,4    | 16,8 – 17,6                     | 16,2 – 18,2 |
|             |      | HOR   | 6  | 17,4 (0,3) | 17,1 – 17,8 | 17,5    | 17,4 – 17,6                     | 16,8 – 17,8 |
| <b>FKGL</b> | 2007 | ANT   | 6  | 16,6 (1,4) | 15,2 – 18,0 | 16,6    | 15,6 – 17,6                     | 15,0 – 18,3 |
|             |      | CIT   | 11 | 16,3 (1,6) | 15,2 – 17,3 | 16,5    | 15,8 – 16,8                     | 13,3 – 19,4 |
|             |      | ENZ   | 4  | 17,4 (1,7) | 14,7 – 20,1 | 17,2    | 16,2 – 18,4                     | 15,7 – 19,5 |
|             |      | FCG   | 9  | 16,3 (1,1) | 15,5 – 17,1 | 16,2    | 15,9 – 17,2                     | 14,5 – 17,7 |
|             |      | HOR   | 6  | 17,2 (0,7) | 16,5 – 17,9 | 17,2    | 16,8 – 17,6                     | 16,3 – 18,1 |
|             | 2010 | ANT   | 6  | 16,7 (0,5) | 16,2 – 17,1 | 16,6    | 16,5 – 17,0                     | 15,9 – 17,2 |
|             |      | CIT   | 11 | 15,7 (1,5) | 14,7 – 16,6 | 15,5    | 14,6 – 16,8                     | 13,4 – 18,1 |
|             |      | ENZ   | 4  | 17,5 (0,9) | 16,0 – 18,9 | 17,6    | 17,0 – 18,0                     | 16,3 – 18,5 |
|             |      | FCG   | 9  | 16,5 (0,7) | 15,9 – 17,0 | 16,5    | 15,9 – 17,0                     | 15,5 – 17,6 |
|             |      | HOR   | 6  | 17,1 (0,7) | 16,3 – 17,8 | 17,0    | 16,5 – 17,6                     | 16,3 – 18,1 |
|             | 2013 | ANT   | 6  | 16,9 (0,5) | 16,4 – 17,4 | 17,1    | 16,8 – 17,1                     | 16,0 – 17,4 |
|             |      | CIT   | 11 | 15,9 (1,7) | 14,8 – 17,0 | 15,6    | 14,5 – 16,9                     | 13,6 – 18,6 |
|             |      | ENZ   | 4  | 17,4 (1,0) | 15,8 – 19,0 | 17,8    | 17,2 – 18,0                     | 16,0 – 18,2 |
|             |      | FCG   | 9  | 16,5 (0,6) | 16,0 – 16,9 | 16,8    | 16,2 – 16,9                     | 15,4 – 17,0 |
|             |      | HOR   | 6  | 17,0 (0,5) | 16,5 – 17,5 | 17,2    | 16,8 – 17,3                     | 16,1 – 17,4 |

**Tabla 23** (continuación)

| Variable    | Año  | Grupo | n  | Media (S)   | IC 95 %     | Mediana | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | MIN – MAX   |
|-------------|------|-------|----|-------------|-------------|---------|---------------------------------|-------------|
| <b>PERS</b> | 2007 | ANT   | 6  | 55,7 (7,1)  | 48,2 – 63,2 | 57,5    | 50,4 – 60,4                     | 45,9 – 64,0 |
|             |      | CIT   | 11 | 58,2 (5,6)  | 54,4 – 62,0 | 57,7    | 55,5 – 60,6                     | 47,6 – 68,4 |
|             |      | ENZ   | 4  | 52,9 (6,1)  | 43,1 – 62,6 | 53,9    | 49,1 – 57,6                     | 45,4 – 58,4 |
|             |      | FCG   | 9  | 57,1 (4,1)  | 54,0 – 60,2 | 57,4    | 54,1 – 60,4                     | 51,4 – 63,7 |
|             |      | HOR   | 6  | 53,9 (1,6)  | 52,3 – 55,6 | 53,9    | 52,9 – 54,8                     | 51,8 – 56,0 |
|             | 2010 | ANT   | 6  | 57,0 (3,1)  | 53,7 – 60,2 | 58,5    | 56,0 – 58,9                     | 51,4 – 59,3 |
|             |      | CIT   | 11 | 60,5 (4,8)  | 57,3 – 63,7 | 60,0    | 57,2 – 64,6                     | 52,6 – 68,1 |
|             |      | ENZ   | 4  | 53,6 (3,7)  | 47,7 – 59,5 | 52,6    | 51,5 – 54,7                     | 50,5 – 58,9 |
|             |      | FCG   | 9  | 57,1 (3,4)  | 54,4 – 59,7 | 57,0    | 55,4 – 60,4                     | 51,9 – 62,1 |
|             |      | HOR   | 6  | 54,5 (1,8)  | 52,6 – 56,4 | 54,3    | 53,5 – 55,8                     | 51,8 – 56,8 |
|             | 2013 | ANT   | 6  | 56,2 (2,9)  | 53,2 – 59,1 | 56,9    | 54,6 – 57,9                     | 51,6 – 59,4 |
|             |      | CIT   | 11 | 59,8 (5,2)  | 56,3 – 63,3 | 59,8    | 56,5 – 64,2                     | 52,1 – 67,3 |
|             |      | ENZ   | 4  | 54,0 (4,2)  | 47,3 – 60,6 | 52,0    | 51,8 – 54,1                     | 51,6 – 60,2 |
|             |      | FCG   | 9  | 57,2 (2,8)  | 55,1 – 59,3 | 55,9    | 55,5 – 58,3                     | 54,6 – 62,7 |
|             |      | HOR   | 6  | 54,9 (2,3)  | 52,5 – 57,2 | 54,1    | 53,5 – 55,4                     | 52,9 – 59,0 |
| <b>PAL</b>  | 2007 | ANT   | 6  | 1290 (640)  | 619 – 1962  | 1240    | 844 – 1595                      | 548 – 2289  |
|             |      | CIT   | 11 | 2840 (1045) | 2138 – 3542 | 2640    | 2247 – 3465                     | 1349 – 4868 |
|             |      | ENZ   | 4  | 953 (162)   | 695 – 1211  | 946     | 870 – 1028                      | 766 – 1155  |
|             |      | FCG   | 9  | 1640 (488)  | 1265 – 2015 | 1737    | 1253 – 1847                     | 878 – 2490  |
|             |      | HOR   | 6  | 2044 (1101) | 889 – 3199  | 1613    | 1272 – 2369                     | 1217 – 4041 |
|             | 2010 | ANT   | 6  | 1490 (825)  | 624 – 2355  | 1327    | 951 – 2007                      | 526 – 2701  |
|             |      | CIT   | 11 | 3063 (1420) | 2109 – 4017 | 2591    | 1874 – 3990                     | 1429 – 5463 |
|             |      | ENZ   | 4  | 884 (144)   | 654 – 1113  | 879     | 817 – 946                       | 714 – 1062  |
|             |      | FCG   | 9  | 1815 (589)  | 1363 – 2268 | 1874    | 1426 – 2169                     | 890 – 2743  |
|             |      | HOR   | 6  | 2130 (1072) | 1005 – 3255 | 1859    | 1332 – 2448                     | 1217 – 4043 |
|             | 2013 | ANT   | 6  | 1693 (1051) | 590 – 2796  | 1414    | 964 – 2491                      | 534 – 3134  |
|             |      | CIT   | 11 | 3286 (1584) | 2222 – 4350 | 2630    | 1954 – 4353                     | 1456 – 5752 |
|             |      | ENZ   | 4  | 984 (182)   | 695 – 1273  | 1030    | 891 – 1122                      | 745 – 1131  |
|             |      | FCG   | 9  | 1807 (443)  | 1466 – 2147 | 1874    | 1431 – 2164                     | 1167 – 2432 |
|             |      | HOR   | 6  | 2343 (1283) | 997 – 3690  | 2026    | 1391 – 3045                     | 1057 – 4388 |

n: número de prospectos por grupo; S: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95 % de la media; Q<sub>1</sub>: primer cuartil; Q<sub>3</sub>: tercer cuartil; MIN: mínimo; MAX: máximo; ANT: productos basados en anticuerpos monoclonales; CIT: citocinas; ENZ: enzimas terapéuticos; FCG: factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre; HOR: hormonas recombinantes.

En la Figuras 15 y 16 se encuentran representados algunos de los anteriores estadísticos descriptivos en forma de diagrama de caja.

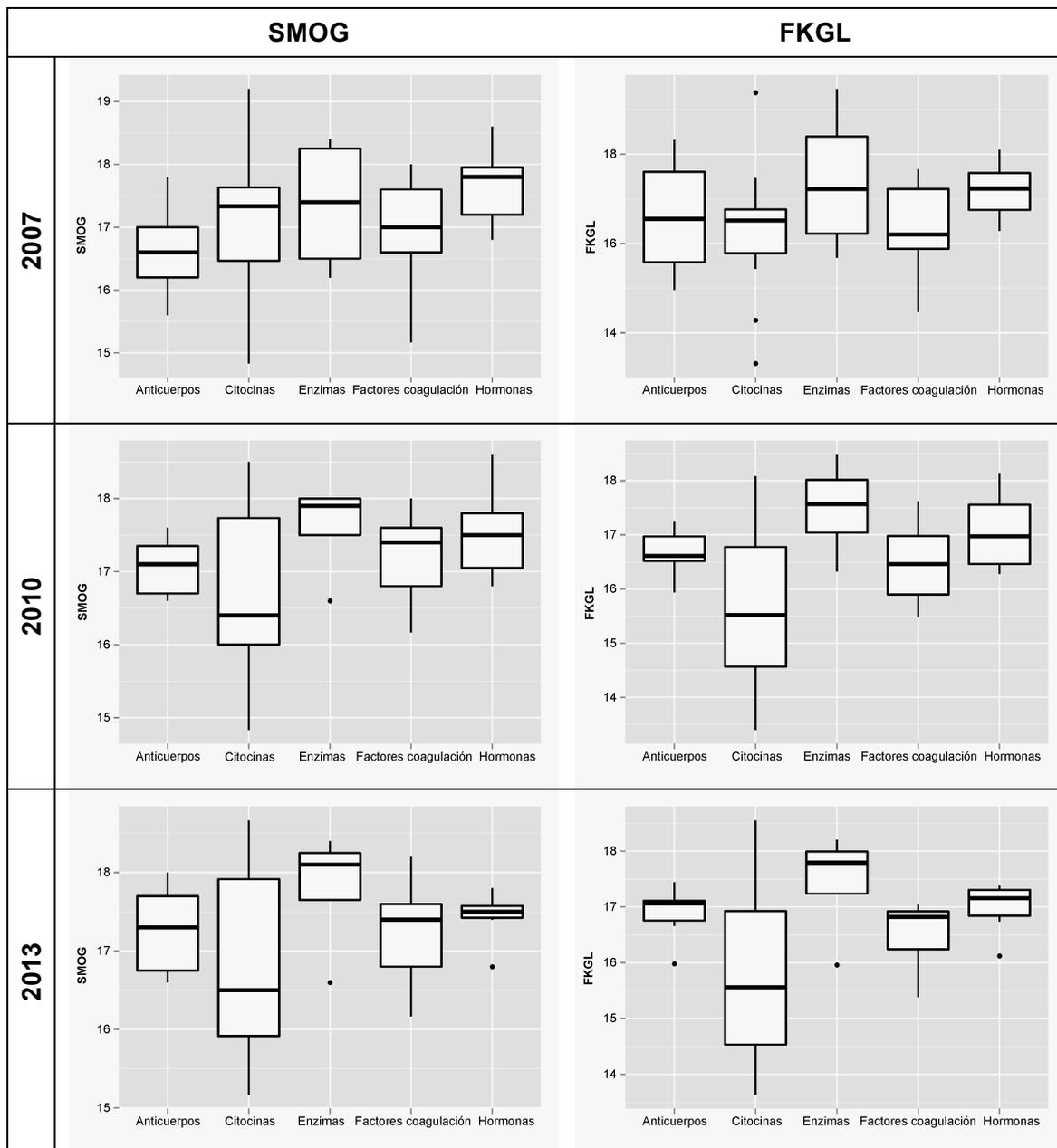


Figura 15. Diagramas de caja de las variables SMOG y FKGL por tipo de medicamento biotecnológico y año de estudio

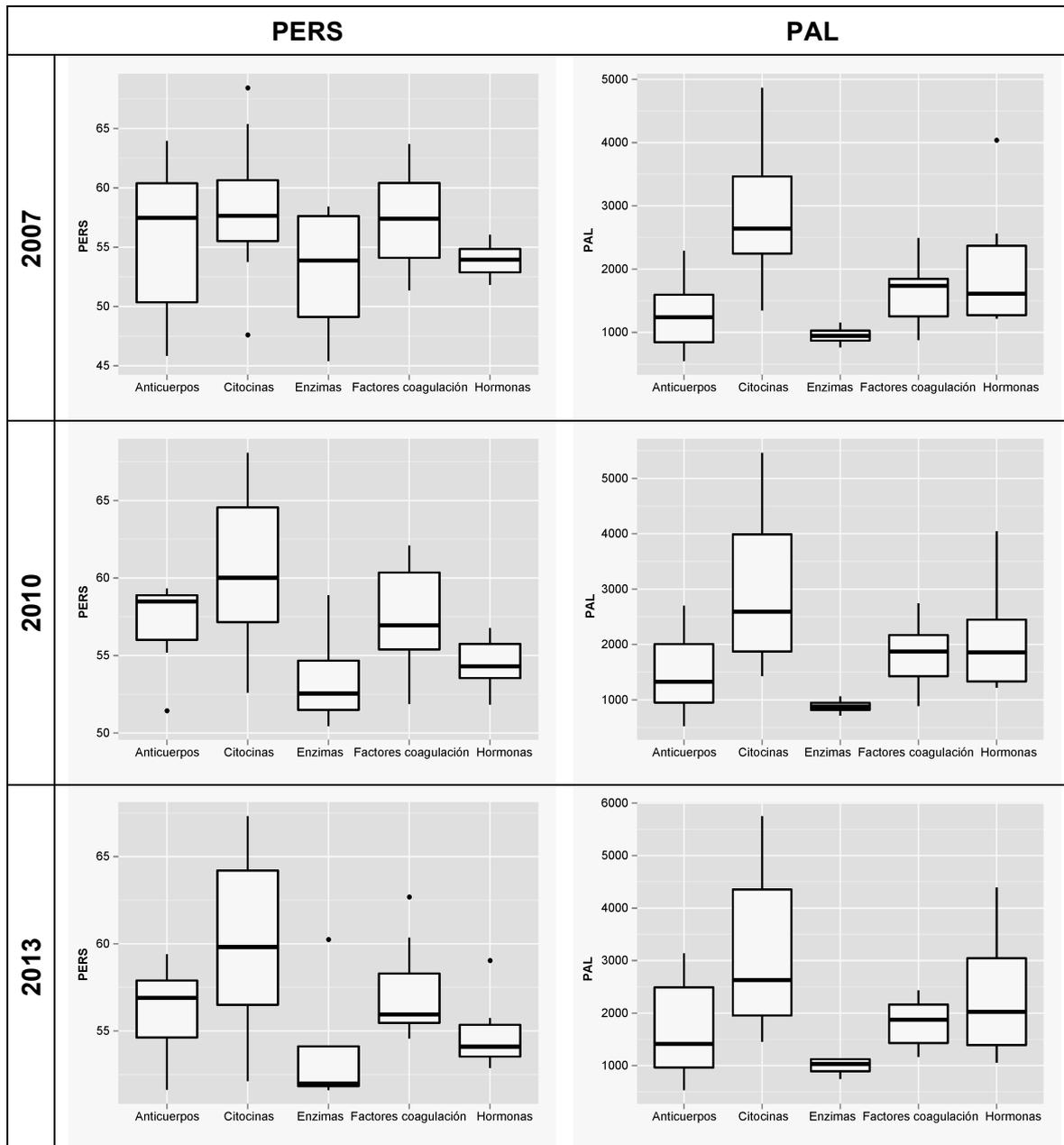


Figura 16. Diagramas de caja de las variables PERS y PAL por tipo de medicamento biotecnológico y año de estudio

### 4.3.3 Pruebas de normalidad

Según los resultados obtenidos en la prueba de Shapiro-Wilk (Tabla 24), el supuesto de normalidad se rechazó en SMOG 2010, y PERS 2010 y 2013.

**Tabla 24.** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk

| Variable    | Grupo | n  | 2007 |         | 2010 |         | 2013 |         |
|-------------|-------|----|------|---------|------|---------|------|---------|
|             |       |    | W    | Valor p | W    | Valor p | W    | Valor p |
| <b>SMOG</b> | ANT   | 6  | 0,95 | 0,749   | 0,92 | 0,493   | 0,91 | 0,425   |
|             | CIT   | 11 | 0,94 | 0,567   | 0,94 | 0,528   | 0,92 | 0,337   |
|             | ENZ   | 4  | 0,85 | 0,233   | 0,73 | 0,024*  | 0,81 | 0,115   |
|             | FCG   | 9  | 0,92 | 0,426   | 0,91 | 0,346   | 0,98 | 0,951   |
|             | HOR   | 6  | 0,93 | 0,614   | 0,93 | 0,582   | 0,85 | 0,165   |
| <b>FKGL</b> | ANT   | 6  | 0,92 | 0,539   | 0,95 | 0,722   | 0,89 | 0,300   |
|             | CIT   | 11 | 0,94 | 0,555   | 0,96 | 0,806   | 0,95 | 0,598   |
|             | ENZ   | 4  | 0,96 | 0,760   | 0,99 | 0,947   | 0,82 | 0,148   |
|             | FCG   | 9  | 0,94 | 0,612   | 0,97 | 0,901   | 0,87 | 0,115   |
|             | HOR   | 6  | 0,99 | 0,984   | 0,93 | 0,543   | 0,84 | 0,126   |
| <b>PERS</b> | ANT   | 6  | 0,93 | 0,550   | 0,79 | 0,044*  | 0,95 | 0,716   |
|             | CIT   | 11 | 0,97 | 0,887   | 0,97 | 0,887   | 0,95 | 0,640   |
|             | ENZ   | 4  | 0,90 | 0,451   | 0,89 | 0,368   | 0,67 | 0,005*  |
|             | FCG   | 9  | 0,97 | 0,901   | 0,96 | 0,791   | 0,87 | 0,114   |
|             | HOR   | 6  | 0,96 | 0,813   | 0,97 | 0,906   | 0,84 | 0,135   |
| <b>PAL</b>  | ANT   | 6  | 0,95 | 0,779   | 0,94 | 0,673   | 0,91 | 0,420   |
|             | CIT   | 11 | 0,97 | 0,853   | 0,92 | 0,324   | 0,90 | 0,185   |
|             | ENZ   | 4  | 1,00 | 0,986   | 0,99 | 0,971   | 0,88 | 0,340   |
|             | FCG   | 9  | 0,98 | 0,946   | 0,98 | 0,984   | 0,95 | 0,686   |
|             | HOR   | 6  | 0,82 | 0,083   | 0,87 | 0,216   | 0,92 | 0,530   |

*n*: número de prospectos por grupo; *W*: estadístico de contraste; ANT: productos basados en anticuerpos monoclonales; CIT: citocinas; ENZ: enzimas terapéuticos; FCG: factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre; HOR: hormonas recombinantes.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  se rechazó el supuesto de normalidad.

También se tuvo en cuenta la propiedad aditiva de la prueba de Shapiro-Wilk, ya que todos los grupos, excepto uno (citocinas), tenían menos de 10 casos, de modo que, según los resultados de la tabla 12, tampoco se aceptó la normalidad en FKGL 2013 ni en ningún año de PAL.

#### 4.3.4 Inferencia estadística

En los contrastes en los que se aceptó la normalidad de todos los grupos, se aplicó *a priori* la prueba de Levene para comprobar la homocedasticidad en los grupos (Tabla 25).

**Tabla 25.** Prueba de Levene de contraste de la homocedasticidad

| Variable    | Año  | <i>k</i> | <i>F</i> | <i>gl</i> <sub>num</sub> | <i>gl</i> <sub>den</sub> | Valor <i>p</i> |
|-------------|------|----------|----------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>SMOG</b> | 2007 | 5        | 0,51     | 4                        | 31                       | 0,730          |
|             | 2013 | 5        | 3,35     | 4                        | 31                       | 0,022*         |
| <b>FKGL</b> | 2007 | 5        | 0,72     | 4                        | 31                       | 0,583          |
|             | 2010 | 5        | 3,92     | 4                        | 31                       | 0,011*         |
| <b>PERS</b> | 2007 | 5        | 1,70     | 4                        | 31                       | 0,176          |

*k*: número de grupos; *F*: estadístico de contraste; *gl*<sub>num</sub>: grados de libertad del numerador; *gl*<sub>den</sub>: grados de libertad del denominador.

(\*) Valor *p* < 0,05 ⇒ se rechazó el supuesto de homogeneidad de varianzas.

Si el valor *p* obtenido en la prueba de Levene fue mayor que 0,05 se aceptó la homogeneidad de varianzas y se aplicó ANOVA, y si el valor *p* fue menor que 0,05 se rechazó el supuesto de homogeneidad de varianzas y se aplicó ANOVA teniendo en cuenta la aproximación de Welch. Por otro lado, en los contrastes en los que se rechazó el supuesto de normalidad se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis (Tabla 26).

**Tabla 26.** Resultados de las pruebas de hipótesis aplicadas por variable y año de estudio

| Variable    | Prueba de hipótesis | k | Año  | Estadístico     | gl                                  | Valor p |
|-------------|---------------------|---|------|-----------------|-------------------------------------|---------|
| <b>SMOG</b> | ANOVA               | 5 | 2007 | $F = 0,97$      | $g/_{num} = 4$<br>$g/_{den} = 31$   | 0,437   |
|             | Kruskal-Wallis      | 5 | 2010 | $X_H^2 = 4,80$  | 4                                   | 0,308   |
|             | ANOVA (Welch)       | 5 | 2013 | $F = 0,70$      | $g/_{num} = 4$<br>$g/_{den} = 12,3$ | 0,605   |
| <b>FKGL</b> | ANOVA               | 5 | 2007 | $F = 0,94$      | $g/_{num} = 4$<br>$g/_{den} = 31$   | 0,457   |
|             | ANOVA (Welch)       | 5 | 2010 | $F = 2,34$      | $g/_{num} = 4$<br>$g/_{den} = 12,4$ | 0,112   |
|             | Kruskal-Wallis      | 5 | 2013 | $X_H^2 = 7,93$  | 4                                   | 0,094   |
| <b>PERS</b> | ANOVA               | 5 | 2007 | $F = 1,19$      | $g/_{num} = 4$<br>$g/_{den} = 31$   | 0,335   |
|             | Kruskal-Wallis      | 5 | 2010 | $X_H^2 = 11,09$ | 4                                   | 0,026*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 5 | 2013 | $X_H^2 = 8,42$  | 4                                   | 0,077   |
| <b>PAL</b>  | Kruskal-Wallis      | 5 | 2007 | $X_H^2 = 14,42$ | 4                                   | 0,002*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 5 | 2010 | $X_H^2 = 14,25$ | 4                                   | 0,007*  |
|             | Kruskal-Wallis      | 5 | 2013 | $X_H^2 = 14,41$ | 4                                   | 0,009*  |

k: número de grupos; gl: grados de libertad;  $g/_{num}$ : grados de libertad del numerador;  $g/_{den}$ : grados de libertad del denominador.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En los casos en los que se observaron diferencias de la variable cuantitativa entre los diferentes grupos de medicamentos, se aplicó la comparación múltiple *post hoc* de Bonferroni para identificar los pares de grupos que causaron estas diferencias (Tabla 27), aceptando la existencia de diferencias significativas cuando el valor  $p$  fue menor que 0,05.

**Tabla 27.** Valores *p* obtenidos al aplicar la corrección de Bonferroni por multiplicidad de contrastes

|             | 2007       |        |        |       | 2010  |       |        |       | 2010  |       |        |        |       |
|-------------|------------|--------|--------|-------|-------|-------|--------|-------|-------|-------|--------|--------|-------|
|             | ANT        | CIT    | ENZ    | FCG   | ANT   | CIT   | ENZ    | FCG   | ANT   | CIT   | ENZ    | FCG    |       |
| <b>PERS</b> | <b>CIT</b> |        |        |       | 1,000 | -     | -      | -     |       |       |        |        |       |
|             | <b>ENZ</b> |        |        |       | 1,000 | 0,396 | -      | -     |       |       |        |        |       |
|             | <b>FCG</b> |        |        |       | 1,000 | 1,000 | 1,000  | -     |       |       |        |        |       |
|             | <b>HOR</b> |        |        |       | 1,000 | 0,071 | 1,000  | 1,000 |       |       |        |        |       |
| <b>PAL</b>  | <b>CIT</b> | 0,048* | -      | -     | -     | 0,365 | -      | -     | -     | 0,782 | -      | -      | -     |
|             | <b>ENZ</b> | 1,000  | 0,015* | -     | -     | 1,000 | 0,015* | -     | -     | 1,000 | 0,015* | -      | -     |
|             | <b>FCG</b> | 1,000  | 0,057  | 0,196 | -     | 1,000 | 0,465  | 0,112 | -     | 1,000 | 0,200  | 0,028* | -     |
|             | <b>HOR</b> | 1,000  | 1,000  | 0,095 | 1,000 | 1,000 | 1,000  | 0,095 | 1,000 | 1,000 | 1,000  | 0,381  | 1,000 |

ANT: productos basados en anticuerpos monoclonales; CIT: citocinas; ENZ: enzimas terapéuticos; FCG: factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre; HOR: hormonas recombinantes.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  existen diferencias estadísticamente significativas entre el par de grupos.

#### 4.4 Estudio comparativo entre grupos de prospectos en función de la fecha de la primera autorización del medicamento biotecnológico

##### 4.4.1 Datos de las muestras

Los datos utilizados en este análisis comparativo fueron los valores medios de cada índice de comprensibilidad y la extensión total por prospecto, los cuales se clasificaron en dos grupos ( $k = 2$ ) en función de la fecha de autorización del medicamento biotecnológico, que fueron: los que fueron autorizados entre los años 1995 y 1999, y los que lo fueron entre 2000 y 2002 (Tabla 28).

**Tabla 28.** Valores medios de SMOG, FKGL, y PERS, y valor total de PAL, por prospecto y año de estudio

| Medicamento                          | SMOG |      |      | FKGL |      |      | PERS |      |      | PAL  |      |      |
|--------------------------------------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|                                      | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   |
| <b>Autorización 1995-99 (n = 16)</b> |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Basiliximab                          | 17,0 | 17,2 | 17,2 | 16,6 | 16,5 | 16,7 | 56,3 | 58,5 | 58,0 | 975  | 949  | 970  |
| Desirudina                           | 16,2 | 17,6 | 17,6 | 15,2 | 16,8 | 16,8 | 60,9 | 55,9 | 55,9 | 1253 | 1167 | 1167 |
| Epoetina beta                        | 16,6 | 16,4 | 16,4 | 16,2 | 15,5 | 15,6 | 56,6 | 60,0 | 59,8 | 2587 | 2529 | 2579 |
| Eptacog alfa (activado)              | 15,2 | 16,2 | 16,2 | 14,5 | 15,5 | 15,4 | 63,7 | 62,1 | 62,7 | 1158 | 1426 | 1431 |
| Folitropina alfa                     | 17,8 | 17,8 | 17,5 | 17,6 | 17,6 | 17,2 | 51,8 | 51,8 | 54,2 | 2560 | 2561 | 3278 |
| Imiglucerasa                         | 18,2 | 18,0 | 18,2 | 18,0 | 17,9 | 17,9 | 50,4 | 51,8 | 51,9 | 1155 | 1062 | 1119 |
| Infliximab                           | 17,8 | 17,6 | 17,8 | 18,3 | 17,1 | 17,4 | 48,4 | 55,2 | 54,1 | 2289 | 2701 | 3134 |
| Interferón beta-1a                   | 17,6 | 15,5 | 15,3 | 16,8 | 14,1 | 14,1 | 55,4 | 64,7 | 64,6 | 2640 | 2591 | 2630 |
| Interferón beta-1b                   | 17,3 | 17,7 | 17,7 | 16,8 | 17,0 | 16,9 | 55,6 | 55,8 | 55,8 | 4868 | 5463 | 5450 |
| Moroctocog alfa                      | 18,0 | 17,6 | 18,2 | 17,2 | 16,5 | 16,9 | 54,1 | 57,0 | 55,5 | 1604 | 2169 | 2164 |
| Nonacog alfa                         | 17,0 | 16,8 | 17,2 | 16,2 | 15,7 | 16,2 | 58,1 | 60,5 | 58,3 | 2490 | 2743 | 2432 |
| Palivizumab                          | 15,6 | 16,6 | 16,6 | 15,3 | 15,9 | 16,0 | 61,0 | 59,3 | 59,4 | 548  | 526  | 534  |
| Retepласa                            | 16,8 | 16,8 | 16,8 | 15,9 | 15,9 | 15,9 | 60,4 | 60,4 | 60,4 | 1847 | 1905 | 1905 |
| Rituximab                            | 16,2 | 17,4 | 18,0 | 15,0 | 16,6 | 17,1 | 64,0 | 59,0 | 57,7 | 1505 | 2109 | 2702 |
| Sulesomab                            | 16,2 | 16,6 | 16,6 | 17,9 | 17,2 | 17,1 | 45,9 | 51,4 | 51,6 | 800  | 955  | 962  |
| Tasonermina                          | 19,2 | 17,8 | 18,6 | 19,4 | 16,9 | 18,1 | 47,6 | 56,9 | 52,7 | 2168 | 1433 | 1456 |
| <b>Autorización 2000-02 (n = 20)</b> |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Agalsidasa alfa                      | 16,6 | 16,6 | 16,6 | 16,4 | 16,3 | 16,0 | 58,4 | 58,9 | 60,2 | 905  | 907  | 940  |
| Agalsidasa beta                      | 18,4 | 18,0 | 18,4 | 19,5 | 18,5 | 18,2 | 45,4 | 50,5 | 51,6 | 986  | 851  | 1131 |
| Anakinra                             | 14,8 | 14,8 | 15,2 | 13,3 | 13,4 | 13,6 | 68,4 | 68,1 | 67,3 | 1349 | 1429 | 1584 |
| Coriogonadotropina alfa              | 16,8 | 16,8 | 17,6 | 16,3 | 16,3 | 17,4 | 56,0 | 56,0 | 52,9 | 1217 | 1217 | 1705 |
| Darbepoetin alfa                     | 16,3 | 16,2 | 16,5 | 15,4 | 15,0 | 15,5 | 60,8 | 62,1 | 59,9 | 2326 | 2125 | 2324 |
| Eptoterminalfa                       | 18,6 | 18,6 | 16,8 | 18,1 | 18,1 | 16,1 | 52,8 | 53,7 | 59,0 | 1432 | 1608 | 1057 |
| Etanercept                           | 17,2 | 17,5 | 18,2 | 16,5 | 16,5 | 16,9 | 58,3 | 58,6 | 58,6 | 3109 | 3973 | 4555 |
| Factor IX de coagulación humano      | 16,6 | 16,8 | 16,8 | 16,0 | 16,2 | 16,2 | 57,4 | 57,2 | 57,1 | 1737 | 1874 | 1874 |
| Interferón alfa-2b                   | 17,7 | 17,8 | 17,5 | 16,6 | 16,6 | 16,7 | 57,7 | 57,5 | 57,2 | 3833 | 4006 | 4146 |
| Lutropina alfa                       | 17,8 | 17,8 | 17,8 | 17,1 | 17,3 | 17,1 | 54,7 | 53,5 | 54,0 | 1794 | 2110 | 2346 |
| Octocog alfa                         | 17,6 | 17,4 | 17,4 | 17,3 | 17,1 | 16,8 | 52,9 | 53,3 | 54,8 | 2029 | 2403 | 2249 |
| Pegfilgrastim                        | 15,5 | 16,2 | 15,7 | 14,3 | 14,7 | 14,3 | 65,4 | 65,3 | 66,1 | 1532 | 1623 | 1521 |
| Peginterferón alfa-2a                | 17,3 | 15,8 | 16,2 | 16,1 | 14,5 | 14,8 | 60,5 | 64,4 | 63,8 | 3005 | 3545 | 4151 |
| Peginterferón alfa-2b                | 17,7 | 18,5 | 18,7 | 17,5 | 18,1 | 18,6 | 53,8 | 52,6 | 52,1 | 3821 | 4976 | 5752 |
| Proteína C humana                    | 17,6 | 17,6 | 17,8 | 17,0 | 17,0 | 17,0 | 55,0 | 55,4 | 55,5 | 1761 | 1760 | 1768 |
| Rasburicasa                          | 16,2 | 17,8 | 18,0 | 15,7 | 17,3 | 17,7 | 57,4 | 53,3 | 52,1 | 766  | 714  | 745  |
| Somatropina                          | 17,0 | 17,0 | 17,5 | 16,7 | 16,7 | 17,4 | 54,9 | 54,9 | 53,4 | 4041 | 4043 | 4388 |
| Tenecteplasa                         | 17,8 | 18,0 | 17,4 | 17,7 | 17,6 | 17,0 | 51,4 | 51,9 | 54,6 | 878  | 890  | 1270 |
| Tirotropina alfa                     | 18,0 | 17,2 | 17,4 | 17,4 | 16,4 | 16,7 | 53,2 | 56,8 | 55,7 | 1219 | 1240 | 1286 |
| Trastuzumab                          | 17,0 | 17,0 | 17,4 | 16,5 | 16,6 | 17,0 | 58,7 | 58,5 | 56,1 | 1625 | 1699 | 1858 |

*n*: número de prospectos por grupo.

#### 4.4.2 Análisis estadístico descriptivo

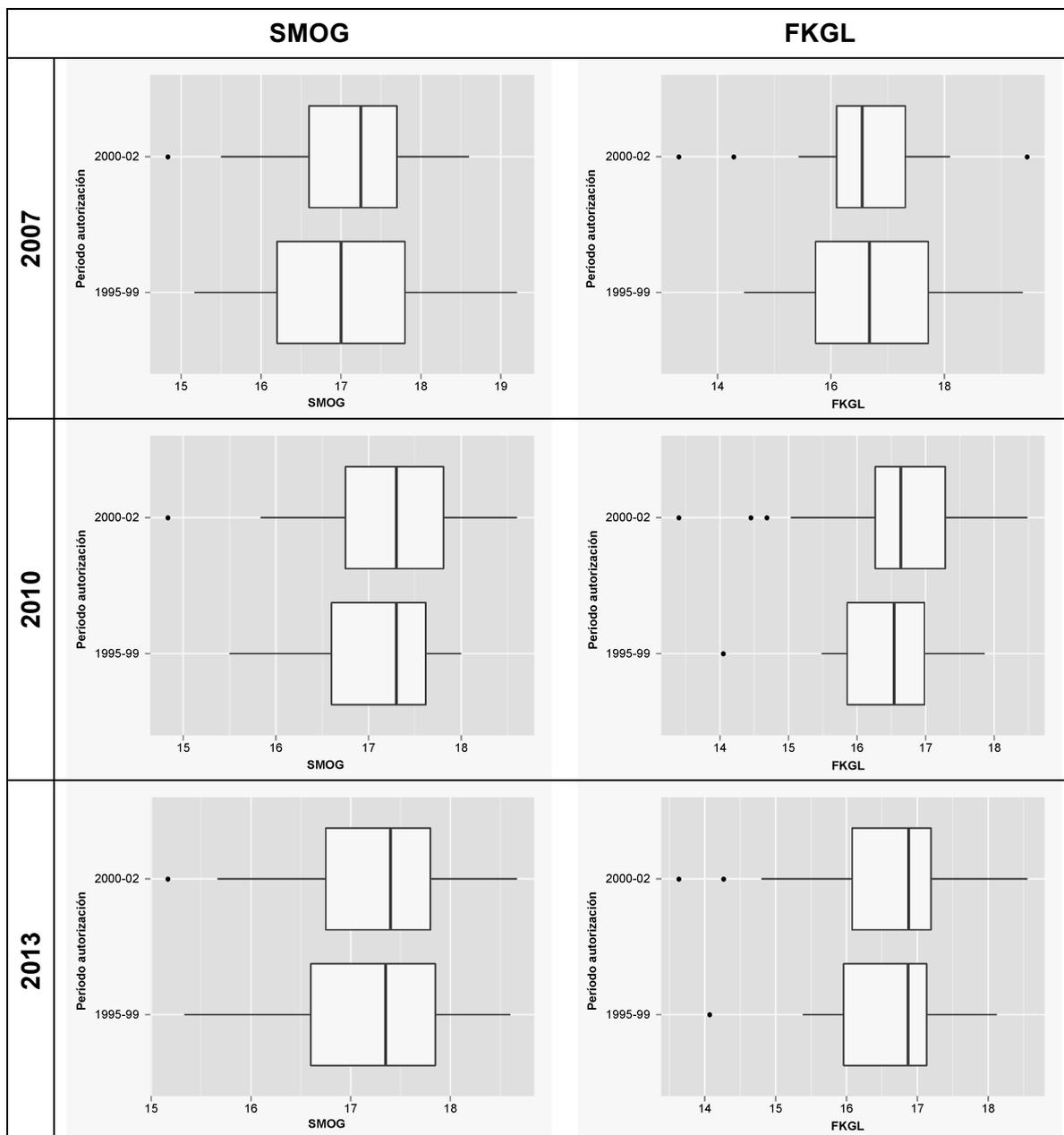
Se calcularon índices basados en momentos (la media como medida de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión), índices basados en ordenaciones (la mediana como medida de tendencia central, y el primer y tercer cuartil como indicativo de la dispersión), el intervalo de confianza del 95% de la media, y los valores extremos (mínimo y máximo) (Tabla 29).

**Tabla 29.** Estadística descriptiva de las variables cuantitativas por periodo de primera autorización del medicamento y año de estudio

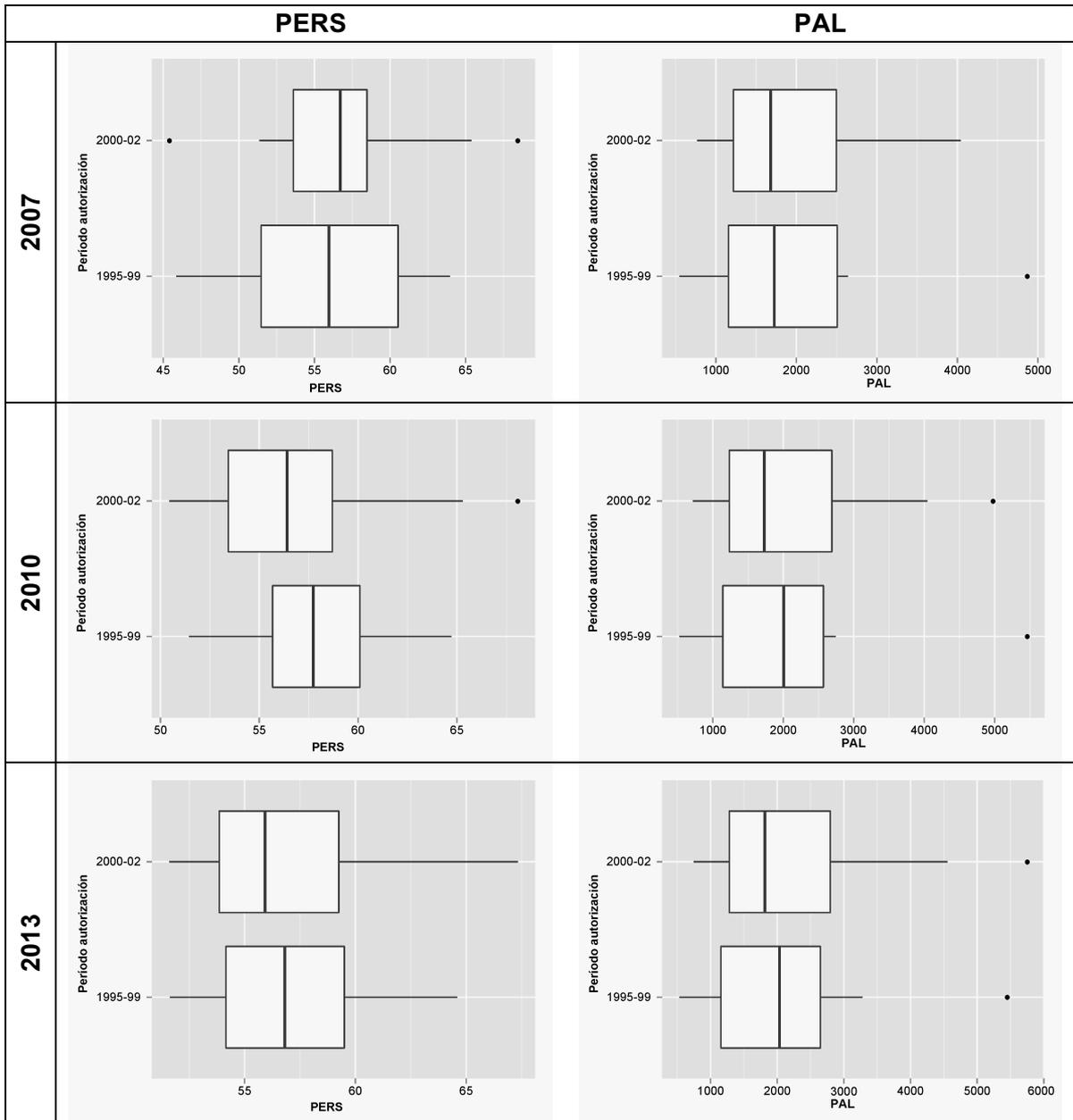
| Variable    | Año  | Periodo autorización | n  | Media (S)   | IC 95 %     | Mediana | Q <sub>1</sub> – Q <sub>3</sub> | MIN – MAX   |
|-------------|------|----------------------|----|-------------|-------------|---------|---------------------------------|-------------|
| <b>SMOG</b> | 2007 | 1995-99              | 16 | 17,0 (1,0)  | 16,5 – 17,6 | 17,0    | 16,2 – 17,8                     | 15,2 – 19,2 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 17,1 (0,9)  | 16,7 – 17,6 | 17,3    | 16,6 – 17,7                     | 14,8 – 18,6 |
|             | 2010 | 1995-99              | 16 | 17,1 (0,7)  | 16,7 – 17,5 | 17,3    | 16,6 – 17,6                     | 15,5 – 18,0 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 17,2 (0,9)  | 16,7 – 17,6 | 17,3    | 16,8 – 17,8                     | 14,8 – 18,6 |
|             | 2013 | 1995-99              | 16 | 17,2 (0,9)  | 16,8 – 17,7 | 17,4    | 16,6 – 17,9                     | 15,3 – 18,6 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 17,2 (0,9)  | 16,8 – 17,7 | 17,4    | 16,8 – 17,8                     | 15,2 – 18,7 |
| <b>FKGL</b> | 2007 | 1995-99              | 16 | 16,7 (1,4)  | 16,0 – 17,4 | 16,7    | 15,7 – 17,7                     | 14,5 – 19,4 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 16,6 (1,3)  | 15,9 – 17,2 | 16,6    | 16,1 – 17,3                     | 13,3 – 19,5 |
|             | 2010 | 1995-99              | 16 | 16,4 (1,0)  | 15,9 – 16,9 | 16,5    | 15,9 – 17,0                     | 14,1 – 17,9 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 16,5 (1,3)  | 15,9 – 17,1 | 16,6    | 16,3 – 17,3                     | 13,4 – 18,5 |
|             | 2013 | 1995-99              | 16 | 16,6 (1,0)  | 16,0 – 17,1 | 16,9    | 16,0 – 17,1                     | 14,1 – 18,1 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 16,6 (1,2)  | 16,0 – 17,1 | 16,9    | 16,1 – 17,2                     | 13,6 – 18,6 |
| <b>PERS</b> | 2007 | 1995-99              | 16 | 55,6 (5,6)  | 52,6 – 58,6 | 56,0    | 51,5 – 60,5                     | 45,9 – 64,0 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 56,6 (5,0)  | 54,3 – 59,0 | 56,7    | 53,6 – 58,5                     | 45,4 – 68,4 |
|             | 2010 | 1995-99              | 16 | 57,5 (3,8)  | 55,5 – 59,6 | 57,7    | 55,7 – 60,1                     | 51,4 – 64,7 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 57,1 (4,7)  | 54,9 – 59,3 | 56,4    | 53,4 – 58,7                     | 50,5 – 68,1 |
|             | 2013 | 1995-99              | 16 | 57,0 (3,8)  | 55,0 – 59,0 | 56,8    | 54,2 – 59,5                     | 51,6 – 64,6 |
|             |      | 2000-02              | 20 | 57,1 (4,6)  | 55,0 – 59,2 | 55,9    | 53,9 – 59,2                     | 51,6 – 67,3 |
| <b>PAL</b>  | 2007 | 1995-99              | 16 | 1903 (1049) | 1344 – 2462 | 1726    | 1157 – 2508                     | 548 – 4868  |
|             |      | 2000-02              | 20 | 1968 (1043) | 1480 – 2456 | 1681    | 1219 – 2496                     | 766 – 4041  |
|             | 2010 | 1995-99              | 16 | 2018 (1172) | 1393 – 2643 | 2007    | 1141 – 2569                     | 526 – 5463  |
|             |      | 2000-02              | 20 | 2150 (1266) | 1557 – 2742 | 1730    | 1234 – 2689                     | 714 – 4976  |
|             | 2013 | 1995-99              | 16 | 2120 (1223) | 1468 – 2771 | 2035    | 1155 – 2648                     | 534 – 5450  |
|             |      | 2000-02              | 20 | 2333 (1443) | 1657 – 3008 | 1813    | 1282 – 2796                     | 745 – 5752  |

n: número de prospectos por grupo; S: desviación estándar; IC 95%: intervalo de confianza del 95 % de la media; Q<sub>1</sub>: primer cuartil; Q<sub>3</sub>: tercer cuartil; MIN: mínimo; MAX: máximo.

En la figuras 17 y 18 se encuentran representados algunos de los anteriores estadísticos descriptivos en forma de diagrama de caja.



**Figura 17.** Diagramas de caja de las variables SMOG y FKGL por periodo de primera autorización del medicamento y año de estudio



**Figura 18.** Diagramas de caja de las variables PERS y PAL por periodo de primera autorización del medicamento y año de estudio

#### 4.4.3 Pruebas de normalidad

A partir de los resultados obtenidos tras aplicar la prueba de normalidad de Shapiro-Wilk (Tabla 30), se aceptó el supuesto de normalidad en todos los grupos de los índices de comprensibilidad (valor  $p > 0,05$ ), y se rechazó en la extensión de los prospectos (valor  $p < 0,05$ ), de manera que, en las primeras variables se aplicaron pruebas paramétricas, y en la segunda se aplicaron pruebas no paramétricas.

**Tabla 30.** Prueba de normalidad de Shapiro-Wilk

| Variable | Periodo autorización | n  | 2007 |         | 2010 |         | 2013 |         |
|----------|----------------------|----|------|---------|------|---------|------|---------|
|          |                      |    | W    | Valor p | W    | Valor p | W    | Valor p |
| SMOG     | 1995-99              | 16 | 0,98 | 0,988   | 0,92 | 0,169   | 0,97 | 0,842   |
|          | 2000-02              | 20 | 0,96 | 0,455   | 0,96 | 0,531   | 0,95 | 0,393   |
| FKGL     | 1995-99              | 16 | 0,98 | 0,965   | 0,95 | 0,493   | 0,95 | 0,444   |
|          | 2000-02              | 20 | 0,95 | 0,422   | 0,94 | 0,193   | 0,93 | 0,156   |
| PERS     | 1995-99              | 16 | 0,96 | 0,610   | 0,96 | 0,656   | 0,97 | 0,805   |
|          | 2000-02              | 20 | 0,96 | 0,483   | 0,93 | 0,127   | 0,91 | 0,061   |
| PAL      | 1995-99              | 16 | 0,88 | 0,038*  | 0,85 | 0,013*  | 0,90 | 0,078   |
|          | 2000-02              | 20 | 0,87 | 0,012*  | 0,87 | 0,011*  | 0,84 | 0,004*  |

n: número de prospectos por grupo; W: estadístico de contraste.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  se rechazó el cumplimiento de normalidad.

#### 4.4.4 Inferencia estadística

En los contrastes en los que se aceptó la normalidad de todos los grupos, se aplicó *a priori* la prueba de Levene (Tabla 31), aceptando el supuesto de homocedasticidad en función de los resultados obtenidos en dicha prueba (valor  $p > 0,05$  en todos los contrastes).

**Tabla 31.** Prueba de Levene de contraste de la homocedasticidad

| Variable    | Año  | <i>k</i> | <i>F</i> | <i>gl</i> <sub>num</sub> | <i>gl</i> <sub>den</sub> | Valor <i>p</i> |
|-------------|------|----------|----------|--------------------------|--------------------------|----------------|
| <b>SMOG</b> | 2007 | 2        | 0,25     | 1                        | 34                       | 0,617          |
|             | 2010 | 2        | 0,70     | 1                        | 34                       | 0,410          |
|             | 2013 | 2        | 0,09     | 1                        | 34                       | 0,765          |
| <b>FKGL</b> | 2007 | 2        | 0,34     | 1                        | 34                       | 0,563          |
|             | 2010 | 2        | 0,59     | 1                        | 34                       | 0,447          |
|             | 2013 | 2        | 0,17     | 1                        | 34                       | 0,679          |
| <b>PERS</b> | 2007 | 2        | 0,58     | 1                        | 34                       | 0,451          |
|             | 2010 | 2        | 0,40     | 1                        | 34                       | 0,531          |
|             | 2013 | 2        | 0,18     | 1                        | 34                       | 0,674          |

*k*: número de grupos; *F*: estadístico de contraste; *gl*<sub>num</sub>: grados de libertad del numerador; *gl*<sub>den</sub>: grados de libertad del denominador.

Se aplicó la prueba *t* para datos no apareados, teniendo en cuenta el supuesto de homogeneidad de varianzas, para contrastar grupos cuya variable cuantitativa fue un índice de comprensibilidad (SMOG, FKGL y PERS), y en la extensión de los prospectos (PAL) se aplicó la prueba *U* de Mann-Whitney (Tabla 32). A partir de la observación del grado de significación, se concluyó, en todos los contrastes, que no existían diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos considerados (valor  $p > 0,05$ ). Estos resultados estuvieron en consonancia con la observación del intervalo de la diferencia del parámetro de localización (media o mediana, según el caso), ya que todos ellos incluyeron el valor cero. Por lo tanto, se aceptó la hipótesis nula de las pruebas de hipótesis, concluyendo que no existían diferencias estadísticamente significativas en las variables cuantitativas estudiadas entre los prospectos en función del año de la primera autorización del medicamento.

**Tabla 32.** Resultados de las pruebas de hipótesis aplicadas por variable y año de estudio

| Variable | Prueba de hipótesis             | Año  | k | Dif.  | IC 95% dif.  | Estadístico      | gl | Valor p |
|----------|---------------------------------|------|---|-------|--------------|------------------|----|---------|
| SMOG     | Prueba <i>t</i> de Student      | 2007 | 2 | -0,08 | -0,75 , 0,59 | <i>t</i> = -0,25 | 34 | 0,807   |
|          |                                 | 2010 | 2 | -0,08 | -0,65 , 0,50 | <i>t</i> = -0,27 | 34 | 0,791   |
|          |                                 | 2013 | 2 | 0,01  | -0,60 , 0,61 | <i>t</i> = 0,02  | 34 | 0,987   |
| FKGL     | Prueba <i>t</i> de Student      | 2007 | 2 | 0,12  | -0,79 , 1,03 | <i>t</i> = 0,27  | 34 | 0,792   |
|          |                                 | 2010 | 2 | -0,09 | -0,88 , 0,70 | <i>t</i> = -0,24 | 34 | 0,814   |
|          |                                 | 2013 | 2 | 0,03  | -0,76 , 0,81 | <i>t</i> = 0,07  | 34 | 0,944   |
| PERS     | Prueba <i>t</i> de Student      | 2007 | 2 | -1,02 | -4,62 , 2,59 | <i>t</i> = -0,57 | 34 | 0,570   |
|          |                                 | 2010 | 2 | 0,42  | -2,55 , 3,38 | <i>t</i> = 0,29  | 34 | 0,777   |
|          |                                 | 2013 | 2 | -0,07 | -2,94 , 2,81 | <i>t</i> = -0,05 | 34 | 0,963   |
| PAL      | Prueba <i>U</i> de Mann-Whitney | 2007 | 2 | -44,4 | -650 , 636   | <i>Z</i> = 156   | –  | 0,899   |
|          |                                 | 2010 | 2 | 34,8  | -844 , 680   | <i>Z</i> = 162   | –  | 0,949   |
|          |                                 | 2013 | 2 | -89,3 | -893 , 774   | <i>Z</i> = 156   | –  | 0,899   |

*k*: número de grupos; dif.: diferencias del parámetro de localización; IC 95% dif.: intervalo de confianza del 95 % para la diferencia en el parámetro de localización; *gl*: grados de libertad.

## 4.5 Estudio comparativo entre grupos de prospectos en función del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento biotecnológico

### 4.5.1 Datos de las muestras

Los datos utilizados en este análisis comparativo fueron los valores medios de cada índice de comprensibilidad y la extensión total por prospecto, los cuales se clasificaron en cuatro grupos ( $k = 4$ ) o cinco grupos ( $k = 5$ ), según el año estudiado, en función del laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento biotecnológico (Tabla 33).

En este estudio comparativo, no se pudieron considerar todos los prospectos, ya que solamente se contrastaron los laboratorios que autorizaron un mínimo de tres medicamentos de la muestra objeto de estudio, teniendo en cuenta que se estimó como un mismo titular de la autorización de comercialización del medicamento el que derivó de alguna fusión.

**Tabla 33.** Valores medios de SMOG, FKGL, y PERS, y valor total de PAL, por prospecto y año de estudio

| Medicamento   | SMOG |      |      | FKGL |      |      | PERS |      |      | PAL  |      |      |
|---|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
|   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   | 07   | 10   | 13   |
| <b>Laboratorio A (n = 3)</b>                                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Anakinra  | 14,8 | –    | –    | 13,3 | –    | –    | 68,4 | –    | –    | 1349 | –    | –    |
| Darbepoetin alfa  | 16,3 | –    | –    | 15,4 | –    | –    | 60,8 | –    | –    | 2326 | –    | –    |
| Pegfilgrastim   | 15,5 | –    | –    | 14,3 | –    | –    | 65,4 | –    | –    | 1532 | –    | –    |
| <b>Laboratorio B (n = 3)</b>                                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Agalsidasa beta   | 18,4 | 18,0 | 18,4 | 19,5 | 18,5 | 18,2 | 45,4 | 50,5 | 51,6 | 986  | 851  | 1131 |
| Imiglucerasa  | 18,2 | 18,0 | 18,2 | 18,0 | 17,9 | 17,9 | 50,4 | 51,8 | 51,9 | 1155 | 1062 | 1119 |
| Tirotropina alfa  | 18,0 | 17,2 | 17,4 | 17,4 | 16,4 | 16,7 | 53,2 | 56,8 | 55,7 | 1219 | 1240 | 1286 |
| <b>Laboratorio C (n = 5 en 2007 y n = 4 en 2010 y 2013)</b> |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Epoetina beta   | 16,6 | 16,4 | 16,4 | 16,2 | 15,5 | 15,6 | 56,6 | 60,0 | 59,8 | 2587 | 2529 | 2579 |
| Peginterferón alfa-2a                                       | 17,3 | 15,8 | 16,2 | 16,1 | 14,5 | 14,8 | 60,5 | 64,4 | 63,8 | 3005 | 3545 | 4151 |
| Reteplesa   | 16,8 | –    | –    | 15,9 | –    | –    | 60,4 | –    | –    | 1847 | –    | –    |
| Rituximab   | 16,2 | 17,4 | 18,0 | 15,0 | 16,6 | 17,1 | 64,0 | 59,0 | 57,7 | 1505 | 2109 | 2702 |
| Trastuzumab   | 17,0 | 17,0 | 17,4 | 16,5 | 16,6 | 17,0 | 58,7 | 58,5 | 56,1 | 1625 | 1699 | 1858 |
| <b>Laboratorio D (n = 3)</b>                                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Coriogonadotropina alfa                                     | 16,8 | 16,8 | 17,6 | 16,3 | 16,3 | 17,4 | 56,0 | 56,0 | 52,9 | 1217 | 1217 | 1705 |
| Folitropina alfa  | 17,8 | 17,8 | 17,5 | 17,6 | 17,6 | 17,2 | 51,8 | 51,8 | 54,2 | 2560 | 2561 | 3278 |
| Lutropina alfa  | 17,8 | 17,8 | 17,8 | 17,1 | 17,3 | 17,1 | 54,7 | 53,5 | 54,0 | 1794 | 2110 | 2346 |
| <b>Laboratorio E (n = 3)</b>                                |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |      |
| Etanercept  | 17,2 | 17,5 | 18,2 | 16,5 | 16,5 | 16,9 | 58,3 | 58,6 | 58,6 | 3109 | 3973 | 4555 |
| Moroctocog alfa   | 18,0 | 17,6 | 18,2 | 17,2 | 16,5 | 16,9 | 54,1 | 57,0 | 55,5 | 1604 | 2169 | 2164 |
| Nonacog alfa  | 17,0 | 16,8 | 17,2 | 16,2 | 15,7 | 16,2 | 58,1 | 60,5 | 58,3 | 2490 | 2743 | 2432 |

n: número de prospectos por grupo.

#### 4.5.2 Análisis estadístico descriptivo

Se calcularon estadísticos descriptivos basados en momentos (la media como medida de tendencia central, y la desviación estándar como medida de dispersión) y basados en ordenaciones (la mediana como medida de tendencia central, y el primer y tercer cuartil como indicativo de la dispersión), y los valores extremos (mínimo y máximo) (Tabla 34). No se calcularon los intervalos de confianza debido al reducido tamaño

muestral de los grupos, ya que con muestras demasiado pequeñas se obtienen intervalos demasiado amplios, y, por lo tanto, poco informativos.

**Tabla 34.** Estadística descriptiva de las variables cuantitativas por laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento y año de estudio

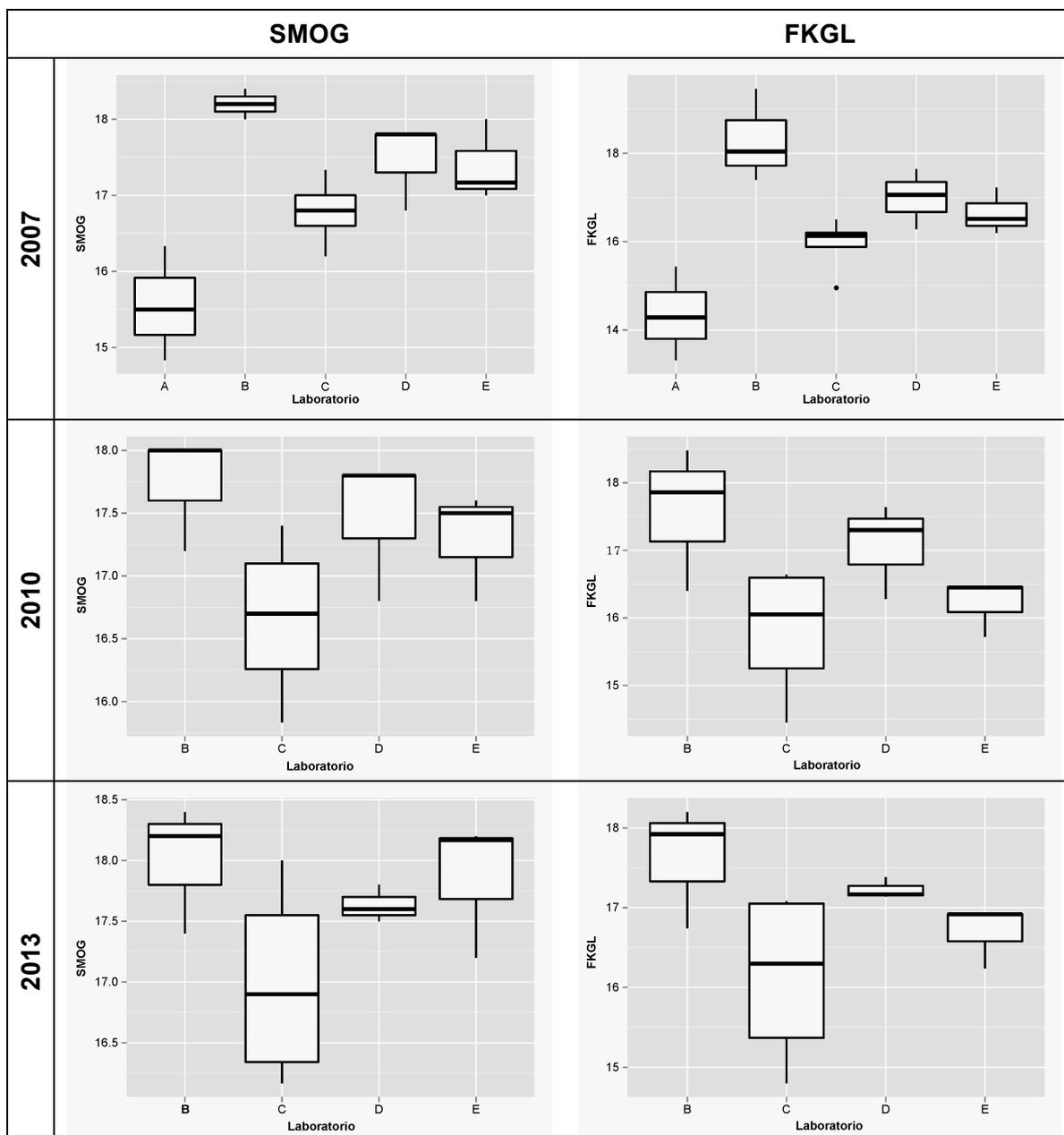
| <b>Variable</b> | <b>Año</b>  | <b>Titular</b> | <b>n</b>   | <b>Media (S)</b> | <b>Mediana</b> | <b>Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub></b> | <b>MIN – MAX</b> |             |
|-----------------|-------------|----------------|------------|------------------|----------------|--------------------------------------|------------------|-------------|
| <b>SMOG</b>     | 2007        | A              | 3          | 15,6 (0,8)       | 15,5           | 15,2 – 15,9                          | 14,8 – 16,3      |             |
|                 |             | B              | 3          | 18,2 (0,2)       | 18,2           | 18,1 – 18,3                          | 18,0 – 18,4      |             |
|                 |             | C              | 5          | 16,8 (0,4)       | 16,8           | 16,6 – 17,0                          | 16,2 – 17,3      |             |
|                 |             | D              | 3          | 17,5 (0,6)       | 17,8           | 17,3 – 17,8                          | 16,8 – 17,8      |             |
|                 |             | E              | 3          | 17,4 (0,5)       | 17,2           | 17,1 – 17,6                          | 17,0 – 18,0      |             |
|                 | 2010        | B              | 3          | 17,7 (0,5)       | 18,0           | 17,6 – 18,0                          | 17,2 – 18,0      |             |
|                 |             | C              | 4          | 16,7 (0,7)       | 16,7           | 16,3 – 17,1                          | 15,8 – 17,4      |             |
|                 |             | D              | 3          | 17,5 (0,6)       | 17,8           | 17,3 – 17,8                          | 16,8 – 17,8      |             |
|                 |             | E              | 3          | 17,3 (0,4)       | 17,5           | 17,2 – 17,6                          | 16,8 – 17,6      |             |
|                 | 2013        | B              | 3          | 18,0 (0,5)       | 18,2           | 17,8 – 18,3                          | 17,4 – 18,4      |             |
|                 |             | C              | 4          | 17,0 (0,9)       | 16,9           | 16,3 – 17,6                          | 16,2 – 18,0      |             |
|                 |             | D              | 3          | 17,6 (0,2)       | 17,6           | 17,6 – 17,7                          | 17,5 – 17,8      |             |
|                 |             | E              | 3          | 17,9 (0,6)       | 18,2           | 17,7 – 18,2                          | 17,2 – 18,2      |             |
|                 | <b>FKGL</b> | 2007           | A          | 3                | 14,3 (1,1)     | 14,3                                 | 13,8 – 14,9      | 13,3 – 15,4 |
|                 |             |                | B          | 3                | 18,3 (1,1)     | 18,0                                 | 17,7 – 18,8      | 17,4 – 19,5 |
| C               |             |                | 5          | 15,9 (0,6)       | 16,1           | 15,9 – 16,2                          | 15,0 – 16,5      |             |
| D               |             |                | 3          | 17,0 (0,7)       | 17,1           | 16,7 – 17,4                          | 16,3 – 17,6      |             |
| E               |             |                | 3          | 16,6 (0,5)       | 16,5           | 16,4 – 16,9                          | 16,2 – 17,2      |             |
| 2010            |             | B              | 3          | 17,6 (1,1)       | 17,9           | 17,1 – 18,2                          | 16,4 – 18,5      |             |
|                 |             | C              | 4          | 15,8 (1,0)       | 16,1           | 15,3 – 16,6                          | 14,5 – 16,6      |             |
|                 |             | D              | 3          | 17,1 (0,7)       | 17,3           | 16,8 – 17,5                          | 16,3 – 17,6      |             |
|                 |             | E              | 3          | 16,2 (0,4)       | 16,5           | 16,1 – 16,5                          | 15,7 – 16,5      |             |
| 2013            |             | B              | 3          | 17,6 (0,8)       | 17,9           | 17,3 – 18,1                          | 16,7 – 18,2      |             |
|                 |             | C              | 4          | 16,1 (1,1)       | 16,3           | 15,4 – 17,1                          | 14,8 – 17,1      |             |
|                 |             | D              | 3          | 17,2 (0,1)       | 17,2           | 17,2 – 17,3                          | 17,1 – 17,4      |             |
|                 | E           | 3              | 16,7 (0,4) | 16,9             | 16,6 – 16,9    | 16,2 – 16,9                          |                  |             |

**Tabla 34** (continuación)

| <b>Variable</b> | <b>Año</b> | <b>Titular</b> | <b>n</b>    | <b>Media (S)</b> | <b>Mediana</b> | <b>Q<sub>1</sub> – Q<sub>3</sub></b> | <b>MIN – MAX</b> |             |
|-----------------|------------|----------------|-------------|------------------|----------------|--------------------------------------|------------------|-------------|
| <b>PERS</b>     | 2007       | A              | 3           | 64,9 (3,8)       | 65,4           | 63,1 – 66,9                          | 60,8 – 68,4      |             |
|                 |            | B              | 3           | 49,6 (3,9)       | 50,4           | 47,9 – 51,8                          | 45,4 – 53,2      |             |
|                 |            | C              | 5           | 60,0 (2,7)       | 60,4           | 58,7 – 60,5                          | 56,6 – 64,0      |             |
|                 |            | D              | 3           | 54,2 (2,1)       | 54,7           | 53,3 – 55,4                          | 51,8 – 56,0      |             |
|                 |            | E              | 3           | 56,8 (2,4)       | 58,4           | 56,1 – 58,2                          | 54,1 – 58,3      |             |
|                 | 2010       | B              | 3           | 53,0 (3,3)       | 51,8           | 51,1 – 54,3                          | 50,5 – 56,8      |             |
|                 |            | C              | 4           | 60,5 (2,7)       | 59,5           | 58,9 – 61,1                          | 58,5 – 64,4      |             |
|                 |            | D              | 3           | 53,8 (2,1)       | 53,5           | 52,7 – 54,8                          | 51,8 – 56,0      |             |
|                 |            | E              | 3           | 58,7 (1,8)       | 58,6           | 57,8 – 59,6                          | 57,0 – 60,5      |             |
|                 | 2013       | B              | 3           | 53,1 (2,3)       | 51,9           | 51,8 – 53,8                          | 51,6 – 55,7      |             |
|                 |            | C              | 4           | 59,4 (3,3)       | 58,8           | 57,3 – 60,8                          | 56,1 – 63,8      |             |
|                 |            | D              | 3           | 53,7 (0,7)       | 54,0           | 53,5 – 54,1                          | 52,9 – 54,2      |             |
|                 |            | E              | 3           | 57,5 (1,7)       | 58,3           | 56,9 – 58,5                          | 55,5 – 58,6      |             |
|                 | <b>PAL</b> | 2007           | A           | 3                | 1736 (519)     | 1532                                 | 1441 – 1929      | 1349 – 2326 |
|                 |            |                | B           | 3                | 1120 (120)     | 1155                                 | 1071 – 1187      | 986 – 1219  |
| C               |            |                | 5           | 2114 (652)       | 1847           | 1625 – 2587                          | 1505 – 3005      |             |
| D               |            |                | 3           | 1857 (674)       | 1794           | 1506 – 2177                          | 1217 – 2560      |             |
| E               |            |                | 3           | 2401 (756)       | 2490           | 2047 – 2800                          | 1604 – 3109      |             |
| 2010            |            | B              | 3           | 1051 (195)       | 1062           | 957 – 1151                           | 851 – 1240       |             |
|                 |            | C              | 4           | 2471 (792)       | 2319           | 2007 – 2783                          | 1699 – 3545      |             |
|                 |            | D              | 3           | 1963 (684)       | 2110           | 1664 – 2336                          | 1217 – 2561      |             |
|                 |            | E              | 3           | 2962 (922)       | 2743           | 2456 – 3358                          | 2169 – 3973      |             |
| 2013            |            | B              | 3           | 1179 (93)        | 1131           | 1125 – 1209                          | 1119 – 1286      |             |
|                 |            | C              | 4           | 2823 (961)       | 2641           | 2399 – 3064                          | 1858 – 4151      |             |
|                 |            | D              | 3           | 2443 (791)       | 2346           | 2026 – 2812                          | 1705 – 3278      |             |
|                 | E          | 3              | 3050 (1310) | 2432             | 2298 – 3494    | 2164 – 4555                          |                  |             |

*n*: número de prospectos por grupo; S: desviación estándar; Q<sub>1</sub>: primer cuartil; Q<sub>3</sub>: tercer cuartil; MIN: mínimo; MAX: máximo.

En la figuras 19 y 20 se muestran algunos de los anteriores estadísticos descriptivos en forma de diagramas de caja.



**Figura 19.** Diagramas de caja de las variables SMOG y FKGL por laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento y año de estudio

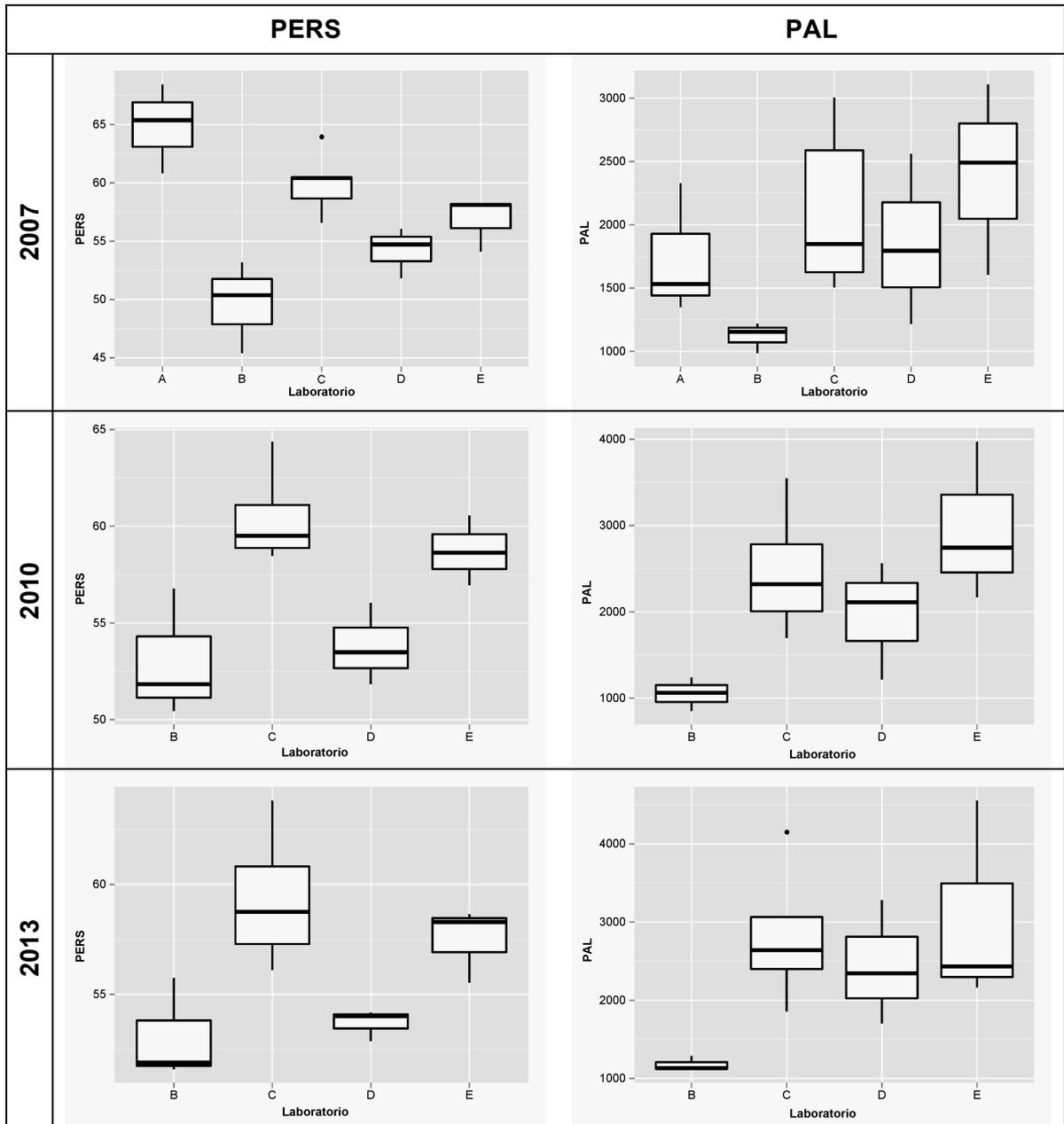


Figura 20. Diagramas de caja de las variables PERS y PAL por laboratorio titular de la autorización de comercialización del medicamento y año de estudio

### 4.5.3 Inferencia estadística

No se aplicó la prueba de bondad de ajuste de normalidad en este estudio comparativo, porque esta prueba carece de potencia para detectar desvíos importantes de normalidad en muestras demasiado pequeñas (como es este caso). Por ello, en todos los contrastes se aplicaron pruebas de hipótesis no paramétricas (Tabla 35).

**Tabla 35.** Resultados de las pruebas de hipótesis aplicadas por variable y año de estudio

| Variable    | Prueba de hipótesis | Año  | $k$ | Estadístico     | $gl$ | Valor $p$ |
|-------------|---------------------|------|-----|-----------------|------|-----------|
| <b>SMOG</b> | Kruskal-Wallis      | 2007 | 5   | $X_H^2 = 12,47$ | 4    | 0,014*    |
|             |                     | 2010 | 4   | $X_H^2 = 5,30$  | 3    | 0,151     |
|             |                     | 2013 | 4   | $X_H^2 = 3,88$  | 3    | 0,275     |
| <b>FKGL</b> | Kruskal-Wallis      | 2007 | 5   | $X_H^2 = 13,23$ | 4    | 0,010*    |
|             |                     | 2010 | 4   | $X_H^2 = 3,74$  | 3    | 0,291     |
|             |                     | 2013 | 4   | $X_H^2 = 5,91$  | 3    | 0,116     |
| <b>PERS</b> | Kruskal-Wallis      | 2007 | 5   | $X_H^2 = 13,69$ | 4    | 0,008*    |
|             |                     | 2010 | 4   | $X_H^2 = 9,25$  | 3    | 0,026*    |
|             |                     | 2013 | 4   | $X_H^2 = 8,46$  | 3    | 0,037*    |
| <b>PAL</b>  | Kruskal-Wallis      | 2007 | 5   | $X_H^2 = 8,06$  | 4    | 0,089     |
|             |                     | 2010 | 4   | $X_H^2 = 7,25$  | 3    | 0,064     |
|             |                     | 2013 | 4   | $X_H^2 = 6,81$  | 3    | 0,078     |

$k$ : número de grupos;  $gl$ : grados de libertad.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  existen diferencias estadísticamente significativas entre los grupos.

En los contrastes en los que se observaron diferencias estadísticamente significativas, se aplicó la comparación múltiple *post hoc* de Bonferroni, en la cual no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas entre ningún par de grupos considerado (valor  $p > 0,05$ ).

#### 4.6 Correlación entre las variables

Para calcular la correlación lineal entre las variables cuantitativas, se utilizaron todos los pares de valores obtenidos directamente. De esta forma, en total se utilizaron 573 valores de cada variable (en cada una de ellas se obtuvieron 190 valores en 2007, 191 en 2010 y 192 en 2013), a partir de los cuales se calcularon los parámetros que miden la correlación entre pares de variables (Tabla 36), y se obtuvieron los diagramas de dispersión correspondientes (Figuras 21 y 22).

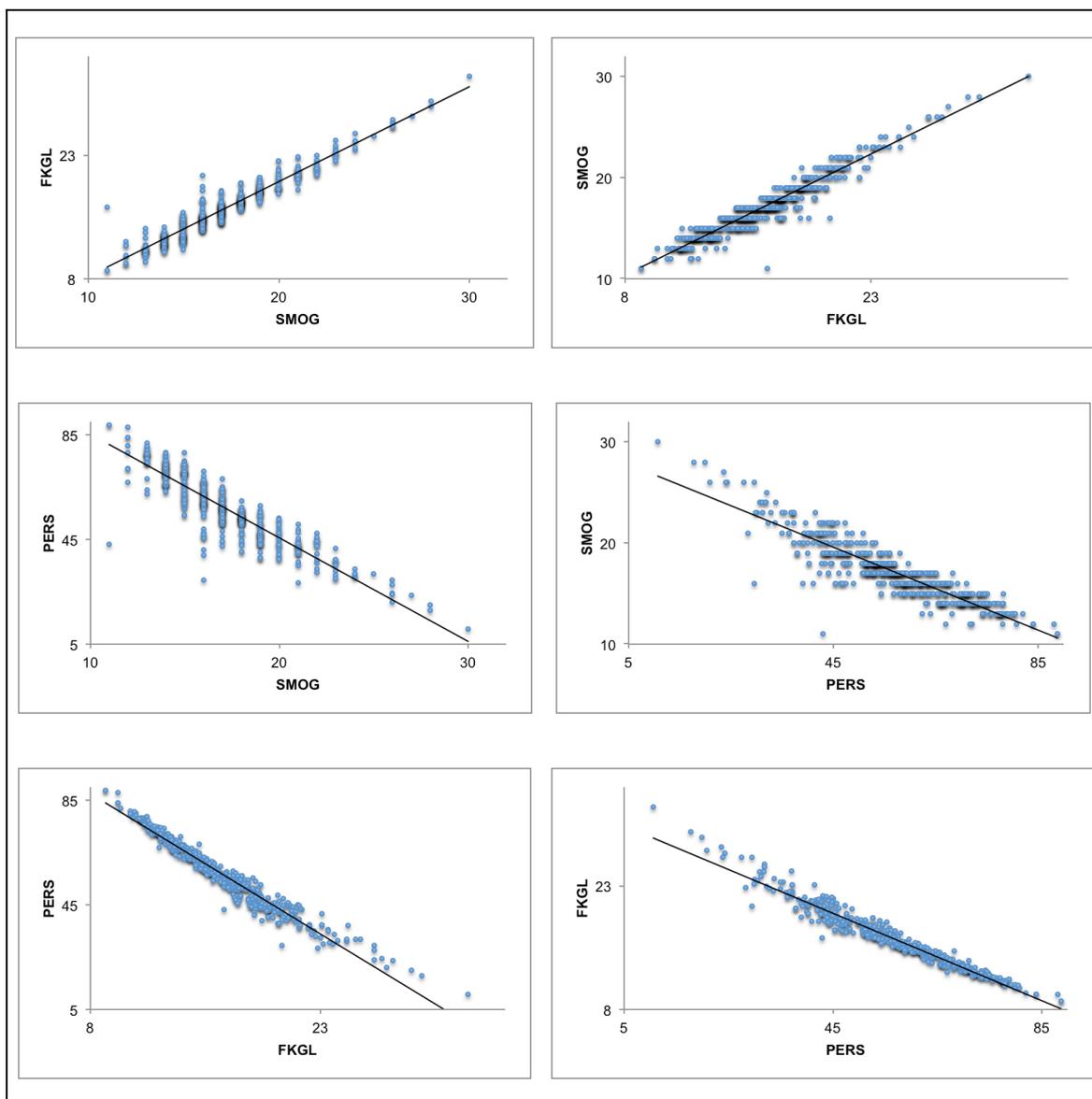
**Tabla 36.** Correlación entre las variables cuantitativas

| Par de variables | <i>r</i> | IC 95%          | <i>t</i> | <i>gl</i> | Valor <i>p</i> |
|------------------|----------|-----------------|----------|-----------|----------------|
| SMOG – FKGL      | 0,960    | 0,953 , 0,966   | 81,71    | 571       | 0,000*         |
| SMOG – PERS      | -0,899   | -0,913 , -0,882 | -48,98   | 571       | 0,000*         |
| FKGL – PERS      | -0,976   | -0,979 , -0,971 | -106,10  | 571       | 0,000*         |
| PAL – SMOG       | 0,228    | 0,149 , 0,304   | 5,60     | 571       | 0,000*         |
| PAL – FKGL       | 0,161    | 0,080 , 0,240   | 3,90     | 571       | 0,000*         |
| PAL – PERS       | -0,124   | -0,204 , -0,042 | -2,98    | 571       | 0,003*         |

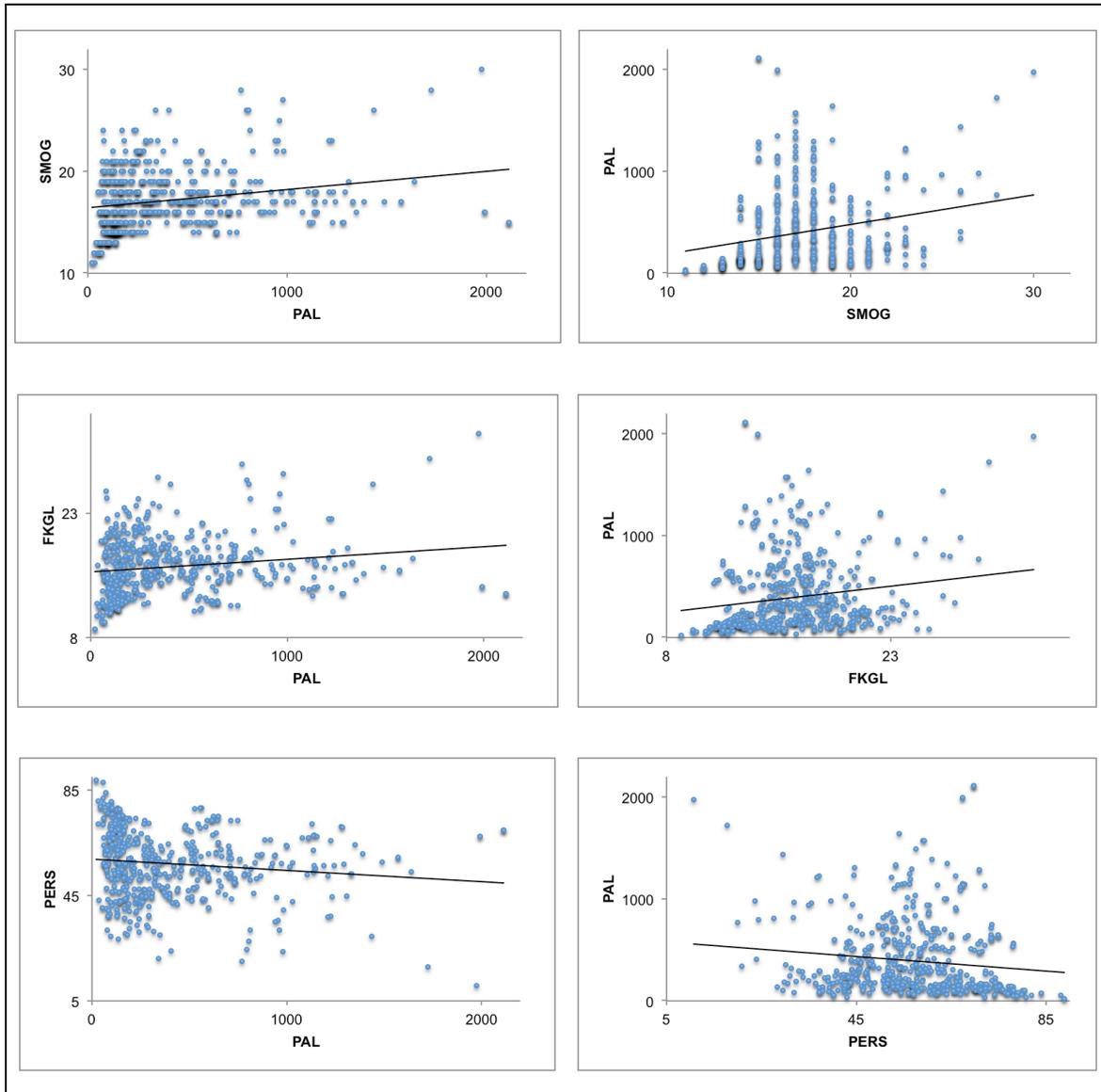
*r*: coeficiente de correlación de Pearson; IC 95%: intervalo de confianza del 95% del coeficiente de correlación; *t*: estadístico de contraste; *gl*: grados de libertad.

(\*) Valor  $p < 0,05 \Rightarrow$  se acepta una correlación lineal entre las dos variables consideradas.

Aunque se observó una correlación lineal entre todos los pares de variables considerados según el grado de significación (valor  $p < 0,05$ ), no ocurrió lo mismo al observar el coeficiente de correlación de Pearson (*r*), a partir del cual se consideró que existía una correlación lineal entre las variables cuando los valores de *r* fueron próximos a 1 o -1.



**Figura 21.** Diagramas de dispersión cuyas variables son índices de comprensibilidad



**Figura 22.** Diagramas de dispersión cuyas variables son la extensión de los textos y un índice de comprensibilidad



## **5. DISCUSIÓN**



## 5. DISCUSIÓN

Es evidente la revolución que los medicamentos biotecnológicos han aportado a la medicina moderna (Jungbauer y Graumann, 2012). Entre los ejemplos más destacados, se incluye la aparición de la somatostatina, la insulina y la hormona del crecimiento humanas en los años 80, y la de los anticuerpos monoclonales recombinantes y las proteínas más complejas en los años 90 (Strohl y Knight, 2009). Además, la mayoría de medicamentos biotecnológicos se suelen utilizar para enfermedades crónicas (Jungbauer y Graumann, 2012), hecho que aumenta su relevancia.

En la actualidad, los medicamentos biotecnológicos representan una parte importante del arsenal terapéutico, aportando terapias nuevas para el paciente, y constituyen los medicamentos que, probablemente, puedan tener un mayor impacto en el futuro inmediato en la asistencia sanitaria (Woollett, 2012).

### 5.1 Discusión por objetivos

**5.1.1 Objetivo 1. Determinar el grado de comprensibilidad y la extensión de prospectos de medicamentos biotecnológicos que, estando autorizados y comercializados en el año 2007, seguían estándolo en los años 2010 y 2013, y realizar un análisis comparativo temporal de estas variables cuantitativas.**

#### Comprensibilidad

Se determinó el nivel de comprensibilidad de los prospectos de medicamentos biotecnológicos disponibles en la página *web* de la EMA en tres años distintos (2007, 2010 y 2013), y se analizaron y compararon los resultados obtenidos.

En la Tabla 11 y la Figura 9 se observa claramente que las variables SMOG, FKGL y PERS se mantuvieron prácticamente constantes durante los tres años estudiados. Debido a esta similitud entre los valores centrales de los índices de comprensibilidad

de cada año, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p > 0,05$ ) entre los tres años estudiados (Tabla 13).

Así pues, no existió ninguna mejora en la comprensibilidad de los prospectos estudiados en el periodo de tiempo analizado.

El resultado obtenido es un dato relevante, ya que no se ajustó al resultado esperado de acuerdo con la guía publicada por la Comisión Europea en el año 2009, en la cual se hacían las siguientes recomendaciones (entre otras) respecto a la sintaxis utilizada en la redacción de los prospectos (European Commission, 2009):

- utilizar palabras sencillas con pocas sílabas;
- no usar frases largas, ya que es mejor usar un par de frases cortas que una frase larga (sobre todo en información nueva).

Teniendo en cuenta estos criterios, la comprensibilidad de los prospectos tendría que haber mejorado en el periodo de tiempo estudiado, y no fue así.

Por lo que respecta al análisis cualitativo, es importante destacar que:

- Todos los valores SMOG y FKGL (Tabla 10) superaron los valores recomendados en los materiales de salud, ya que en este tipo de textos se aconseja mantener el lenguaje con un nivel de lectura (índices SMOG y FKGL) alrededor de 6 (Doak et al., 1996; Doak y Doak, 2004; Nielsen-Bohlman et al., 2004; MedlinePlus, 2013a).
- Todos los valores de PERS obtenidos fueron menores de 75 (Tabla 10), lo cual significa que, en los tres años estudiados, ningún prospecto resultó fácil de entender según la escala de perspicuidad de Szigriszt (Tabla 8).
- Los valores centrales de PERS (Tabla 11) se encontraron en la categoría de normal según la escala de Szigriszt (Tabla 8), ya que estuvieron comprendidos entre 50 a 65. Ballesteros-Peña y Fernández-Aedo (2013) obtuvieron un promedio de PERS en el mismo intervalo, según la escala INFLESZ, cuando analizaron la comprensibilidad de los treinta prospectos más dispensados en España entre noviembre de 2006 y octubre de 2007.

Tal y como se ha comentado anteriormente, estos resultados no se ajustan con las directrices europeas, según las cuales “*El prospecto deberá ser fácilmente legible en la lengua o en las lenguas oficiales del Estado miembro de comercialización*” (Directiva 2004/27/CE). La exigua comprensibilidad de los prospectos ya se observó en España hace más de una década en un estudio en el que se analizó la comprensibilidad de los prospectos de los 100 medicamentos más prescritos durante el año 2003, mediante la fórmula de Flesch, en el que solamente un medicamento obtuvo una puntuación aceptable (March Cerdá et al., 2010). La información contenida en los prospectos se considera difícil de asimilar por parte de los pacientes (March Cerdá et al., 2010), habiéndose observado que, probablemente, los pacientes no sean capaces de entender completamente los prospectos, y, por lo tanto, tampoco sean capaces de seguir las instrucciones para conseguir el beneficio esperado tras el uso del medicamento (Fuchs et al., 2006). Encuestas realizadas sobre el contenido de los prospectos han concluido que es esencial mejorarlo (sobre todo en los apartados referidos a las instrucciones de dosis y los posibles efectos adversos) para que esta información sea más accesible al paciente (Fuchs y Hippus, 2007).

Así pues, a pesar de los esfuerzos de la UE y de las autoridades reguladoras de cada Estado miembro para mejorar la utilidad de los prospectos, esta es aún discutible, lo cual puede afectar directamente al sistema sanitario, tal y como se ha comentado en el apartado de *Introducción* de la presente memoria. Por ejemplo, en 2004 se estimó en EE. UU. que, como mínimo, cada año ocurren 1,5 millones de acontecimientos adversos prevenibles relacionados con los medicamentos, y, además, se constató que una de las causas de los errores de medicación fue el diseño y el contenido inadecuados de los materiales escritos recibidos por el paciente, incluyendo el prospecto (Aspden et al., 2007). Por lo tanto, una mejora de la legibilidad y la comprensibilidad de la información que acompaña a los medicamentos podría ayudar a garantizar un uso apropiado y seguro de los mismos (Shrank et al., 2007).

Algunos de los principales defectos de los prospectos existentes actualmente son (EMA, 2009):

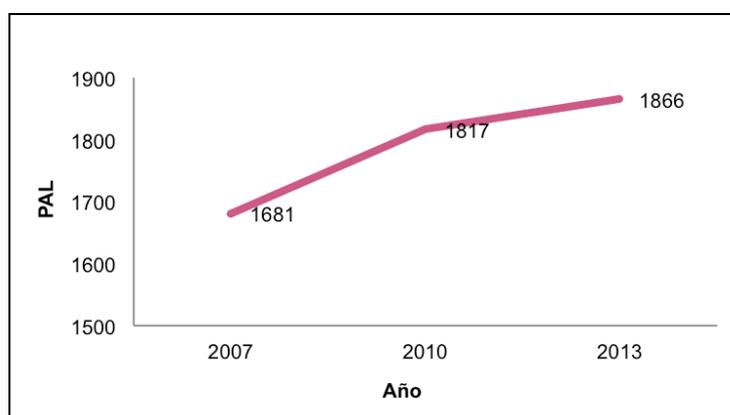
- No presentan una descripción clara de los riesgos y de los beneficios del medicamento (esta última información se suele omitir).

- El tipo de lenguaje utilizado no es acorde con los niveles de alfabetismo de la mayoría de usuarios, ya que resulta complicado y poco concreto para el paciente (tendrían que estar redactados de una manera más clara y comprensible).
- El diseño (incluyendo las ilustraciones) no facilita su lectura.
- Faltan algunas aclaraciones redactadas en un lenguaje sencillo.

Además, según la *European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations* (EFPIA), el modelo de prospecto de los medicamentos en la UE tendría que ser menos rígido, considerar en mayor medida las necesidades de los pacientes, y reflejar un alineamiento flexible entre las regulaciones de la EMA y las nacionales (EFPIA, 2014).

### Extensión

Se encontraron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p < 0,05$ ) en la extensión de los prospectos entre los tres años estudiados (Tabla 13), observando un aumento de esta variable a lo largo del sexenio estudiado (Tabla 11, Figura 23).



**Figura 23.** Evolución temporal de la mediana de la extensión de los prospectos estudiados

Es importante señalar que, en el presente estudio, se eliminó, aproximadamente, un promedio de un 30 % del total del texto de los prospectos antes de calcular las variables cuantitativas, debido a que determinadas partes del prospecto no se analizaron (en concreto, la introducción y el apartado 6), y al procesamiento que se hizo en los textos y que se encuentra explicado en el apartado *Metodología* de la

presente memoria. Así pues, si se añade este porcentaje a los valores medios de la extensión de los textos en los tres años (Tabla 11), los nuevos promedios ajustados que se obtienen son: 2770 palabras en 2007, 2987 palabras en 2010 y 3197 palabras en 2013. Estos valores son superiores a los obtenidos en otros estudios, ya que Fuchs et al. (2010) observaron que, en Alemania en el año 2005, la media de la extensión de los prospectos de medicamentos que necesitaban prescripción médica para su dispensación fue de 2410 palabras.

En el presente estudio se encontró que el promedio de la extensión de los prospectos había aumentado, aproximadamente, en un 15 % en el sexenio considerado (Tabla 11). Esta tendencia existe desde hace varios años en Europa, ya que Fuchs et al. (2010) constataron un aumento del 63 % en la extensión de los prospectos entre 2000 y 2004. El aumento de la extensión del prospecto se ha relacionado con una disminución de la capacidad de localizar información, de la motivación de la lectura, y de la confianza en el uso de los medicamentos después de haber leído el prospecto (Fuchs et al., 2010).

El aumento de la extensión de los prospectos de los medicamentos en Europa tiene diferentes causas, entre las cuales destacan el avance en nuevas terapias (información que se incluye en los prospectos), la aparición de modelos de prospectos más extensos, y nuevas demandas por parte de la EMA (Fuchs et al., 2010).

**5.1.2 Objetivo 2. Estudiar y comparar, para cada año de estudio, el grado de comprensibilidad y la extensión de los prospectos en función de los apartados o epígrafes del prospecto, y determinar la existencia de asociaciones estadísticamente significativas**

### **Comprensibilidad**

Los estadísticos descriptivos de los índices de comprensibilidad difirieron entre los seis apartados analizados que conforman el prospecto para cada índice de comprensibilidad y año de estudio (Tabla 18, Figuras 13 y 14), observándose lo siguiente:

- El apartado 4 presentó, en los tres años, los valores de la mediana más altos y mayor dispersión de datos en SMOG y FKGL, y, en el lado opuesto, el apartado 5 presentó los valores más bajos en los mismos índices.
- PERS presentó una mayor simetría en las distribuciones.
- En los tres índices de comprensibilidad, el apartado que presentó una menor dispersión de datos fue el anexo.

En consecuencia, se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p < 0,001$ ) entre los diferentes apartados de los prospectos para cada índice de comprensibilidad y año estudiado (Tabla 20).

En la multiplicidad de contrastes posterior, se observaron diferencias significativas (valor  $p < 0,05$ ) entre casi todos los pares de apartados (Tabla 21), excepto:

- Los apartados 1 (“Qué es X y para qué se utiliza”) y 2 (“Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X”) no presentaron diferencias estadísticamente significativas en SMOG en los años 2007 y 2013.
- El apartado 5 (“Conservación de X”) y el anexo no presentaron diferencias estadísticamente significativas en FKGL, y tampoco se observaron entre los apartados 1 (“Qué es X y para qué se utiliza”) y 4 (“Posibles efectos adversos”) en 2007 y 2013, y entre los apartados 2 (“Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X”) y 3 (“Cómo tomar (o usar) X”) en los años 2007 y 2010.
- No se observaron diferencias estadísticamente significativas en PERS para ningún año estudiado entre los apartados 5 y el anexo, y tampoco entre los apartados 1 y 4. En los años 2007 y 2013 tampoco se observaron diferencias entre los apartados 2 y 3.

Así pues, teniendo en cuenta los anteriores resultados, y de forma global, se encontró que los pares de apartados que presentaron menos diferencias en su comprensibilidad (considerando FKGL y PERS) fueron los pares de apartados 2-3, 1-4 y 5-anexo.

Las medianas de SMOG oscilaron entre 14 del apartado 5 en los tres años, y 20 (en 2007), 20,5 (en 2010) y 21 (en 2013) del apartado 4; estos valores fueron similares, aunque, en general, ligeramente superiores a los obtenidos con FKGL (Tabla 18). Estos resultados también se ajustaron a los obtenidos con PERS, ya que, según este

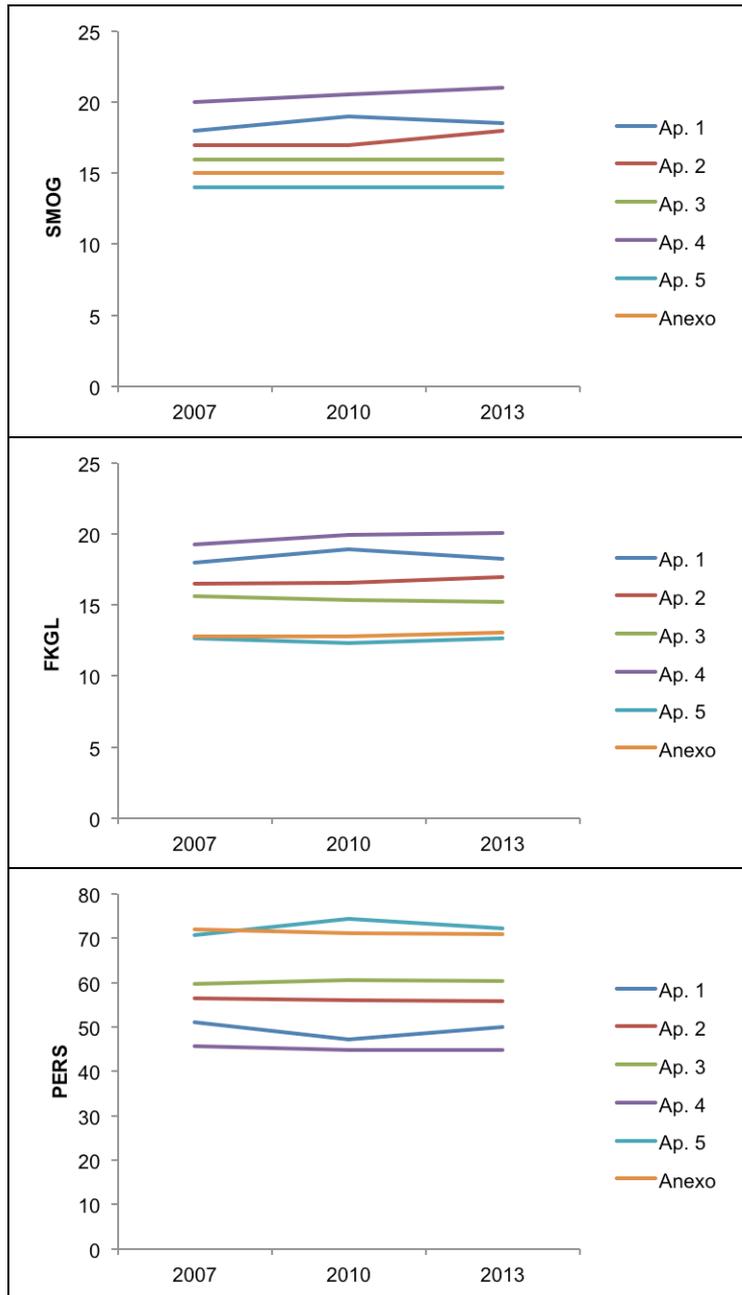
índice, los valores más bajos de las medianas (más difícil de entender) se correspondieron con el apartado 4 en los tres años, y los valores más altos (más fácil de entender) se correspondieron con el anexo en 2007 (esto difirió de los otros dos índices, en los cuales el apartado más fácil de entender en 2007 fue el apartado 5) y con el apartado 5 en 2010 y 2013 (Tabla 18).

En función de los resultados de la Tabla 18, se determinó el siguiente orden decreciente de comprensibilidad de los distintos apartados de los prospectos (desde el más fácil de entender al más difícil): **“5. Conservación de X” > “Anexo” > “3. Cómo tomar (o usar) X” > “2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X” > “1. Qué es X y para qué se utiliza” > “4. Posibles efectos adversos”**.

El apartado 4 contiene información relacionada con los efectos adversos. Fuchs et al. (2010) demostraron que la mayor parte de palabras complejas (casi siempre términos médicos) que contiene el prospecto están relacionadas con los efectos adversos, hecho que podría explicar el resultado obtenido. El apartado 5, en cambio, está relacionado con el almacenamiento del medicamento, en el cual no se utiliza ninguna terminología específica o difícil.

El resultado anterior no coincidió exactamente con el obtenido por Ballesteros-Peña y Fernández Aedo (2013), quienes obtuvieron el siguiente orden decreciente de comprensibilidad de los distintos apartados de los prospectos de los medicamentos más dispensados en España en el periodo 2006-07: apartado 5 > apartado 3 > apartado 4 > apartado 2 > apartado 1. Se puede observar que Ballesteros-Peña y Fernández Aedo (2013) obtuvieron un resultado similar que el obtenido en la presente tesis, exceptuando el anexo (el cual no fue evaluado por dichos investigadores) y el apartado 4 ("Efectos adversos").

A continuación, se muestra la tendencia de la comprensibilidad de cada apartado en el sexenio estudiado (Figura 24), donde se han representado las medianas de los tres índices para cada año estudiado (Tabla 18).



**Figura 24.** Evolución temporal de la comprensibilidad de los apartados de los prospectos (Ap. 1: “Qué es X y para qué se utiliza”; Ap. 2: “Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X”; Ap. 3: “Cómo tomar (o usar) X”; Ap. 4: “Posibles efectos adversos”; Ap. 5: “Conservación de X”)

En la Figura 24, se puede observar una disminución de la comprensibilidad del apartado 4 en los tres índices durante el periodo de tiempo estudiado (SMOG y FKGL aumentó, y PERS disminuyó), apartado que, además, resultó precisamente el más difícil de entender.

A partir de la observación de las medianas de PERS (Tabla 18), y teniendo en cuenta la interpretación cualitativa del índice (Tabla 8), se concluyó lo siguiente: el apartado 4 fue bastante difícil de entender, el apartado 1 fue normal en 2007 y bastante difícil en 2010 y 2013, los apartados 2 y 3 se correspondieron con la categoría de normal, y el apartado 5 y el anexo resultaron ser bastante fáciles. Estos resultados concuerdan con los obtenidos en PERS en la multiplicidad de contrastes (Tabla 21), según la cual no se observaron diferencias estadísticamente significativas, en ninguno de los tres años estudiados, en la comprensibilidad de los pares de apartados 1-4 (obtuvieron la misma categoría en 2010 y 2013) y 5-anexo (obtuvieron la misma categoría en los tres años), ni tampoco en el par 2-3 en 2007 y 2013 (obtuvieron la misma categoría en los tres años).

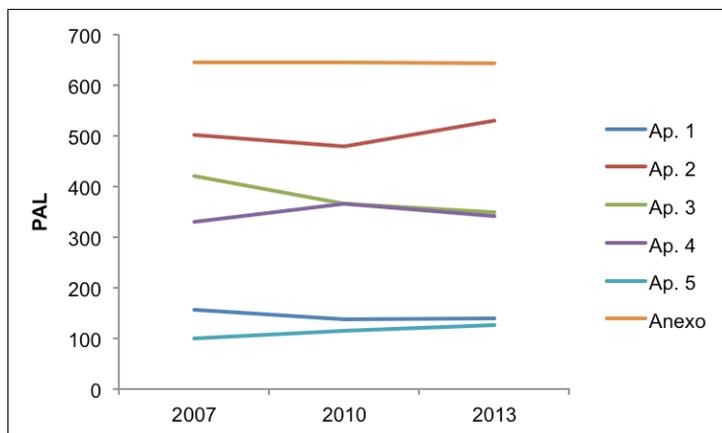
Así pues, los apartados 1 (“Qué es X y para qué se utiliza”) y 4 (“Posibles efectos adversos”) de los prospectos resultaron bastante difíciles de entender en 2010 y 2013, y, además, la comprensibilidad del apartado 4 (el más difícil) disminuyó en el periodo de tiempo estudiado (Figura 24). Estos dos apartados contienen información relacionada con las indicaciones terapéuticas y los efectos adversos, respectivamente, los cuales son considerados muy importantes por los pacientes (Fuchs et al., 2005). En cambio, el apartado más fácil de entender (apartado 5, “Conservación”) contiene información considerada menos importante por el paciente (Fuchs et al., 2005).

## **Extensión**

Respecto a la extensión, se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p < 0,001$ ) entre los diferentes apartados de los prospectos por año estudiado (Tabla 20).

El apartado más extenso en los tres años estudiados, teniendo en cuenta los valores de las medianas, fue el anexo (el cual obtuvo también mayor dispersión de datos), y el apartado menos extenso fue el apartado 5 (Tabla 18, Figura 14), resultando el siguiente orden decreciente (desde el apartado más extenso al menos extenso): **“Anexo” > “2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X” > “3. Cómo tomar (o usar) X” > “4. Posibles efectos adversos” > “1. Qué es X y para qué se utiliza” > “5. Conservación de X”**.

A continuación, se muestra la tendencia de la extensión de cada apartado en el sexenio estudiado (Figura 25), donde se han representado las medianas de PAL (Tabla 18).



**Figura 25.** Evolución temporal de la extensión de los apartados de los prospectos (Ap. 1: “Qué es X y para qué se utiliza”; Ap. 2: “Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X”; Ap. 3: “Cómo tomar (o usar) X”; Ap. 4: “Posibles efectos adversos”; Ap. 5: “Conservación de X”)

En la Figura 25 se observa que los pares de apartados 1-5, 3-4 y 2-anexo tuvieron una extensión similar, sobre todo en 2010 y 2013, resultados que concuerdan con los obtenidos en la multiplicidad de contrastes (Tabla 21), donde, además, se pueden observar otras similitudes.

Se puede observar que el apartado 3 (“Cómo tomar (o usar) X”) disminuyó su extensión a lo largo del sexenio 2007-13, y, en cambio, el apartado 2 (“Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X”), experimentó un aumento considerado en el intervalo de tiempo 2010-13 (Figura 25). Como se ha comentado anteriormente, un posible motivo de este aumento podría ser consecuencia de políticas de prevención llevadas a cabo en la UE. En este sentido, la EMA puede valorar como importante la incorporación de información en el prospecto, considerada relevante para el usuario a quien va destinado, con objeto de prevenir los efectos adversos de los medicamentos.

El apartado 5 (“Conservación de X”) resultó el menos extenso y también el más comprensible. En cambio, el anexo fue el apartado más extenso (Figura 25), pero resultó más comprensible que otros, en parte porque posee mayor número de frases

cortas que otros apartados, y también porque apenas se utilizan tecnicismos en su redacción. Por otro lado, el apartado 4 (“Posibles efectos adversos”) no fue el más extenso, pero resultó ser el menos comprensible porque, en la mayoría de los prospectos, consta de largas enumeraciones de términos médicos complejos (por ejemplo, algunos efectos adversos enumerados han sido "aparición de exantemas en el lugar de la inyección" o "empeoramiento de enfermedad nerviosa desmielinizante") que pueden impedir una interpretación adecuada por parte del paciente. Además, no siempre se incluye una breve explicación en términos más sencillos, salvo algunas ocasiones (por ejemplo, en un prospecto analizado aparece, junto el efecto adverso "sarcoidosis", la explicación "enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor e hinchazón en las articulaciones, lesiones cutáneas e inflamación de glándulas").

Para poder ilustrar los resultados obtenidos, a continuación aparecen muestras de apartados de los prospectos, en las cuales se ha eliminado el nombre comercial del medicamento biotecnológico (Figuras 26-28). Se ha escogido el apartado más fácil (SMOG y FKGL mínimos, y PERS máximo, que coincidió con el menos extenso), el apartado más difícil (SMOG y FKGL máximos, y PERS mínimo), y el apartado más extenso (PAL máximo).

|  |
|--|
| <p><b>5. CONSERVACIÓN DE</b></p> <p>Conservar en nevera (entre 2°C y 8°C).</p> <p>Mantener fuera del alcance y de la vista de los niños.</p> |
|--|

**Figura 26.** Muestra del apartado más fácil y menos extenso (basiliximab, 2013)

#### 4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Aunque no se van a producir todos los efectos adversos que a continuación se señalan, algunos de ellos podrían precisar atención médica. Cuando se usa este medicamento solo, algunos de ellos será menos probable que se produzcan y ha habido algunos que no se han producido nunca.

##### **Problemas psiquiátricos y sistema nervioso central:**

Algunas personas sufren depresión cuando usan este medicamento solo o en tratamiento de combinación con ribavirina, y en algunos casos se han producido pensamientos amenazadores para la vida de otras personas, pensamientos suicidas o comportamiento agresivo (a veces hacia otras personas). Algunos pacientes han llegado a suicidarse. Solicite atención de urgencia si nota que se está deprimiendo, tiene pensamientos de suicidio o nota cambios en su comportamiento. Pida a un miembro de su familia o a un amigo íntimo que le ayude a estar alerta ante signos de depresión o cambios en su comportamiento.

*Los niños y adolescentes* son particularmente propensos a desarrollar depresión cuando son tratados con este medicamento y ribavirina. Contacte inmediatamente con el médico o busque tratamiento de urgencia si muestran cualquier síntoma de comportamiento inusual, se sienten deprimidos, o sienten deseos de autolesionarse o de dañar a los demás.

##### **Crecimiento y desarrollo (niños y adolescentes):**

Durante el año de tratamiento con este medicamento en combinación con ribavirina, algunos niños y adolescentes no crecieron ni ganaron tanto peso como el esperado. Algunos niños no alcanzaron la altura esperada durante 1-5 años después de acabar el tratamiento.

**Avisé a su médico de inmediato** si advierte alguno de estos efectos adversos durante el tratamiento:

- dolor torácico; alteraciones en el latido cardíaco,
- problemas respiratorios (incluida la dificultad para respirar),
- confusión, sensación de depresión, deseo de causarse daño a sí mismo o a los demás, alucinaciones, convulsión (“ataque”),
- alteraciones del sueño, el pensamiento o la concentración; dificultad para permanecer despierto, sensación de entumecimiento u hormigueo, mareos,
- fuerte dolor de estómago o retortijones; sangre o coágulos en las heces (o heces negras, alquitranadas),
- dolor lumbar bajo o de costado; dificultad o incapacidad para orinar,
- fiebre o escalofríos que aparecen después de unas semanas de tratamiento,
- dolor o inflamación muscular (a veces, intensos),
- problemas en los ojos, de la visión o de la audición,
- enrojecimiento intenso o doloroso de la piel o las mucosas,
- hemorragia intensa de la nariz, las encías u otras partes del organismo.

Figura 27. Muestra del apartado más difícil (peginterferón alfa-2b, 2013)

Los posibles efectos adversos que se indican seguidamente aparecen agrupados por su frecuencia de aparición:

|                               |  |
|-------------------------------|--|
| <b>Muy frecuentes</b>         | (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)                      |
| <b>Frecuentes</b>             | (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)                         |
| <b>Poco frecuentes</b>        | (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)                        |
| <b>Raros</b>                  | (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)                      |
| <b>Muy raros</b>              | (pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas)                     |
| <b>Frecuencia no conocida</b> | (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles) |

Los efectos adversos que se han comunicado **en adultos** con este medicamento solo o con la combinación de este medicamento y ribavirina cápsulas son los siguientes:

*Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:*

- sensación de depresión, irritabilidad, dificultad para dormir o permanecer dormido, sensación de angustia o nerviosismo, dificultad para concentrarse, oscilaciones del estado de ánimo,
- dolor de cabeza, mareos, sensación de cansancio, escalofríos violentos, fiebre, síntomas de tipo gripal, infección vírica, debilidad,
- dificultad para respirar, faringitis (inflamación de la garganta), tos,
- dolor de estómago, vómitos, náuseas, diarrea, pérdida de apetito, pérdida de peso, sequedad de boca,
- caída del cabello, picor, piel seca, erupción de la piel, irritación o enrojecimiento de la piel (y raramente, daño) en el punto de inyección,
- reducción del número de glóbulos rojos (que puede causar fatiga, dificultad para respirar, mareos), reducción del número de ciertos glóbulos blancos (que aumenta la sensibilidad a diferentes infecciones),
- dolor en articulaciones y músculos, dolor muscular y óseo.

*Efectos adversos comunicados frecuentemente:*

- reducción del número de las células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, exceso de ácido úrico en la sangre (como en la gota), bajo nivel de calcio en sangre,
- disminución de la actividad de la glándula tiroidea (que le puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar su sensibilidad al frío y otros síntomas), aumento de la actividad de la glándula tiroidea (que puede causar nerviosismo, intolerancia al calor y sudoración excesiva, pérdida de peso, palpitaciones, temblores), inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), sed,
- comportamiento alterado o agresivo (a veces dirigido contra otras personas), agitación, nerviosismo, sensación de sueño, trastornos del sueño, sueños raros, falta de interés por las actividades, falta de interés por el sexo, problemas de erección, aumento del apetito, confusión, temblor en las manos, mala coordinación, vértigo (sensación de rotación), entumecimiento, dolor u hormigueo, aumento o disminución de la sensibilidad del tacto, músculos tensos, dolor en las extremidades, artritis, migraña, aumento de la sudoración,
- dolor o infección ocular, visión borrosa, ojos secos o llorosos, cambios en la audición o pérdida de la audición, zumbido de oídos,
- sinusitis, infecciones respiratorias, obstrucción o goteo nasal, dificultades al hablar, hemorragia nasal, herpes labial (herpes simple), infecciones por hongos o bacterias, infección o dolor de oído,
- indigestión (malestar de estómago), ardor de estómago, enrojecimiento o llagas en la boca, sensación de quemazón en la lengua, encías enrojecidas o sangrantes, estreñimiento, gases intestinales (flato), hinchazón, hemorroides, llagas en la lengua, alteraciones del gusto, problemas dentales, pérdida excesiva de líquidos corporales, inflamación del hígado,
- psoriasis, sensibilidad a la luz solar, erupción cutánea con lesiones puntuales, enrojecimiento o trastornos de la piel, cara hinchada, manos o pies hinchados, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné, urticaria, textura anormal del cabello, alteraciones de las uñas, dolor en el punto de inyección,

Figura 27 (continuación)

- período menstrual difícil, irregular o ausente, período menstrual anormalmente intenso y prolongado, problemas que afectan a los ovarios o la vagina, dolor de las mamas, problemas sexuales, irritación de la próstata, aumento de las ganas de orinar,
- dolor torácico, dolor en el costado derecho alrededor de las costillas, malestar, tensión arterial alta o baja, sensación de desmayo, sofocos, palpitaciones, latido cardíaco rápido.

*Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:*

- suicidio, intento de suicidio, pensamientos amenazadores para la propia vida, crisis de angustia, delirios, alucinaciones,
- reacción de hipersensibilidad a la medicación, ataque cardíaco, inflamación del páncreas, dolor de huesos, diabetes mellitus,
- exudados algodonosos (manchas blancas en la retina).

*Efectos adversos comunicados raramente:*

- cetoacidosis diabética (urgencia médica debida a la acumulación de cuerpos cetónicos en la sangre cuando se altera el control de la diabetes),
- convulsiones y trastornos bipolares (alteraciones del estado de ánimo caracterizadas por episodios alternantes de tristeza y excitación),
- problemas oculares, como cambios en la visión, daños en la retina, obstrucción de la arteria retiniana, inflamación del nervio óptico, hinchazón del ojo,
- insuficiencia cardíaca congestiva, alteración del ritmo cardíaco, pericarditis (inflamación del revestimiento del corazón), inflamación y degeneración del tejido muscular y de los nervios periféricos, problemas de riñón,
- sarcoidosis (enfermedad caracterizada por fiebre persistente, pérdida de peso, dolor e hinchazón en las articulaciones, lesiones cutáneas e inflamación de glándulas).

*Efectos adversos comunicados muy raramente:*

- anemia aplásica, ictus (trastorno cerebrovascular), necrosis epidérmica tóxica/síndrome de Stevens Johnson/eritema multiforme (gama de erupciones cutáneas de distinto grado de gravedad, incluida la muerte, que pueden ir asociadas a ampollas en la boca, nariz, ojos y otras mucosas y escarificación de la zona afectada de la piel).
- Se ha comunicado muy raramente pérdida de conciencia con interferones alfa, sobre todo en pacientes de edad avanzada tratados con dosis elevadas.

*Se han comunicado los siguientes efectos adversos con este medicamento solo o en combinación con ribavirina, aunque con frecuencia no conocida:*

- aplasia de la serie roja (enfermedad en la que el organismo interrumpe o reduce la producción de glóbulos rojos). Produce anemia grave, con síntomas como cansancio inhabitual y falta de energía.
- parálisis facial (debilidad y depresión de un lado de la cara), reacciones alérgicas graves, como angioedema (enfermedad de la piel de tipo alérgico caracterizada por zonas de hinchazón delimitada que afectan a la piel y sus capas subcutáneas, las mucosas y a veces los órganos internos), manía (entusiasmo excesivo o poco razonable), derrame pericárdico (acumulación de líquido que se localiza entre el pericardio (el revestimiento del corazón) y el propio corazón), síndrome de Vogt-Koyanagi-Harada (enfermedad inflamatoria autoinmune que afecta a los ojos, piel y membranas de los oídos, cerebro y médula espinal).
- pensamientos amenazadores para la vida de otras personas.

Si es usted un **paciente infectado por el VHC y el VIH y está recibiendo TARGA**, la adición de este medicamento y ribavirina puede aumentar el riesgo de acidosis láctica, insuficiencia hepática y desarrollo de alteraciones sanguíneas (reducción del número de glóbulos rojos que transportan oxígeno, de ciertos glóbulos blancos que combaten las infecciones y de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas).

**Figura 27** (continuación)

Se han producido además los siguientes efectos adversos (no mencionados previamente) con la combinación de este medicamento y ribavirina cápsulas (adultos) en pacientes infectados por el VHC y el VIH y tratados con TARGA:

- candidiasis oral (aftas bucales),
- metabolismo deficiente de las grasas,
- disminución de los linfocitos CD4,
- disminución del apetito,
- dolor de espalda,
- hepatitis
- dolor en las extremidades,
- y diversas anomalías en los valores sanguíneos en los análisis de laboratorio.

#### **Efectos adversos en niños y adolescentes**

Se han producido los siguientes efectos adversos con la combinación de este medicamento y ribavirina **en niños y adolescentes:**

##### *Efectos adversos comunicados muy frecuentemente:*

- pérdida de apetito, mareos, dolor de cabeza, vómitos, náuseas, dolor de estómago,
- caída del cabello, piel seca, dolor en articulaciones y músculos, enrojecimiento en el punto de inyección,
- irritabilidad, sensación de cansancio, malestar, dolor, escalofríos, síntomas de tipo gripal, debilidad, disminución de la tasa de crecimiento (altura y peso para la edad),
- reducción del número de glóbulos rojos que puede producir fatiga, dificultad para respirar, mareos.

##### *Efectos adversos comunicados frecuentemente:*

- infección por hongos, resfriado común, herpes labial, faringitis (inflamación de la garganta), sinusitis, infección en los oídos, tos, dolor de garganta, sensación de frío, dolor ocular,
- reducción del número de células sanguíneas para la coagulación llamadas plaquetas, que puede provocar fácilmente hematomas y sangrado espontáneo, inflamación de glándulas (inflamación de ganglios linfáticos), anomalías en las pruebas de función tiroidea, reducción de la actividad de la glándula tiroidea que puede hacer sentirse cansado, deprimido, aumentar la sensibilidad al frío y otros síntomas,
- deseo o intento de hacerse daño a sí mismo, comportamiento agresivo, agitación, ira, alteraciones del estado de ánimo, nerviosismo o inquietud, depresión, sensación de angustia, dificultades para dormir o para permanecer dormido, inestabilidad emocional, sueño de mala calidad, sensación de sueño, alteración de la atención,
- alteraciones del gusto, diarrea, malestar de estómago, dolor de boca,
- desmayo, palpitaciones (latidos cardíacos violentos), latido cardíaco rápido, sofocos, hemorragia nasal,
- llagas en la boca, labios agrietados y grietas en las comisuras de la boca, erupción cutánea, picor, eczema (piel inflamada, roja, con picor y seca, con posibles lesiones que supuran), acné,
- dolor de espalda, dolor de músculos y huesos, dolor en las extremidades, sequedad, dolor, erupción de la piel, irritación o picor en el punto de inyección.

##### *Efectos adversos comunicados poco frecuentemente:*

- dolor o dificultad al orinar, ganas frecuentes de orinar, exceso de proteínas en la orina, menstruación dolorosa,
- picores en la zona anal (lombrices o ascárides), inflamación de la mucosa que recubre el estómago y el intestino, encías inflamadas, inflamación del hígado,
- comportamiento anormal, trastornos emocionales, miedos, pesadillas, temblores, disminución de la sensibilidad al tacto, sensación de entumecimiento u hormigueo, dolor que irradia a lo largo de uno o más nervios, somnolencia,
- sangrado de la mucosa que tapiza la superficie interior de los párpados, picor ocular, dolor ocular, visión borrosa, intolerancia a la luz,
- hipotensión arterial, palidez, malestar nasal, goteo nasal, respiración sibilante, dificultad para respirar, dolor o malestar torácico,

**Figura 27** (continuación)

- enrojecimiento, hinchazón, dolor en la piel, herpes zoster, piel sensible a la luz solar, erupción de la piel con ampollas, decoloración de la piel, descamación de la piel, reducción del tejido muscular, contracciones musculares, dolor en la cara, hematomas.

**Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.**

Recordatorio a pacientes adultos tratados con tratamiento de combinación con este medicamento, boceprevir y ribavirina: Lea también la sección "Posibles efectos adversos" del prospecto de boceprevir a cerca de los efectos adversos que han sido comunicados con tratamiento triple.

**Figura 27** (continuación)

**Pluma precargada  
Instrucciones de uso con**

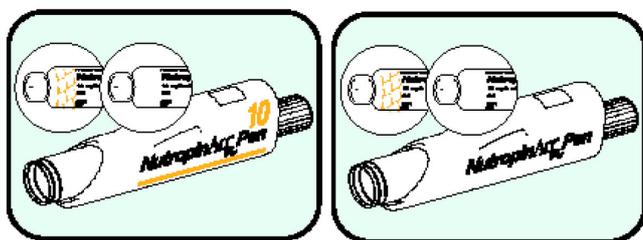
**ESTE MEDICAMENTO NO DEBE INYECTARSE HASTA QUE EL MÉDICO O ENFERMERO/A LE HAYA ENSEÑADO LA TÉCNICA EXACTA**

**Precaución:**

Antes de usar la pluma precargada, lea detenidamente las siguientes instrucciones. También le recomendamos que solicite a su médico o enfermero/a que le enseñen cómo emplearlo.

La pluma precargada está diseñada para usarla sólo con cartuchos de (para uso en vía subcutánea exclusivamente).

Como muestran las siguientes ilustraciones, la pluma y los cartuchos están disponibles en dos diseños (con o sin el color amarillo adicional). El funcionamiento de la pluma y el contenido de los cartuchos es el mismo para ambos diseños. Cualquiera de los diseños del cartucho puede emplearse con cualquiera de los diseños de la pluma



Utilice sólo las agujas de pluma recomendadas por su médico o enfermero/a.

La escala de dosis situada junto a la ventana del portacartuchos no se debe utilizar como medida de dosificación. Sólo se debe utilizar para calcular la dosis que queda en el cartucho. Consulte siempre la pantalla LCD (pantalla de cristal líquido) en vez de guiarse por los clics perceptibles para preparar una inyección de. Los clics son sólo una confirmación sonora de que se ha movido la ruedecilla negra de dosificación.

Guarde siempre la pluma y los cartuchos en un lugar limpio y seguro de la nevera, a una temperatura comprendida entre 2 y 8°C y mántengalos fuera del alcance y de la vista de los niños. Protéjalos de la luz intensa. Utilice una nevera portátil para guardar su pluma precargada cuando viaje. está formulado para soportar un plazo máximo de una hora al día fuera de la nevera. Evite zonas con temperaturas extremas. Compruebe la fecha de caducidad del cartucho antes del uso.

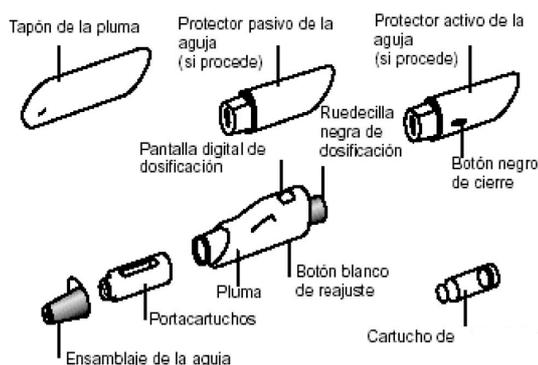
**Para evitar que se produzca una infección, siga estas medidas de seguridad:**

- Lávese bien las manos con agua y jabón antes de utilizar la pluma.
- Limpie el tapón de goma del cartucho con un algodón o una torunda, impregnados con alcohol.
- Evite en todo momento tocar el tapón de goma del cartucho.
- Si toca el tapón de goma del cartucho por accidente, límpielo de nuevo con una torunda impregnada en alcohol.
- No utilice la misma aguja para más de una persona.
- Utilice las agujas sólo una vez.

**Componentes de la pluma precargada :**

La siguiente lista incluye los elementos necesarios para poner una inyección. Reúna todos estos componentes antes del uso.

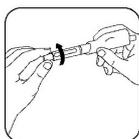
Figura 28. Muestra del apartado más extenso (somatotropina, 2013)



**El cartucho y la pluma de** *se suministran separadamente.*  
**Parte I: preparación e inyección**

Siga las instrucciones de esta sección si utiliza la pluma por primera vez o va a cambiar un cartucho vacío.

Inspeccione todos los cartuchos nuevos antes del uso. En ocasiones, después de la refrigeración, es posible que observe la presencia de pequeñas partículas incoloras en la solución de *insulina*, lo cual no es infrecuente en soluciones que contienen proteínas como *insulina* y no indica que se haya modificado la concentración del producto. Deje que el cartucho adquiera la temperatura ambiente y muévelo suavemente. No lo agite. Si la solución está turbia, poco clara o contiene materia sólida, no se deberá utilizar el cartucho. Devuelva el cartucho a su farmacéutico o médico de cabecera.

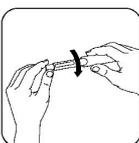


1. Retire el tapón verde de la pluma y desenrosque el portacartuchos de la misma. Si es necesario, retire el cartucho vacío y deséchelo de forma adecuada.

2. Apriete el botón blanco de reajuste.



3. Gire la ruedecilla negra de dosificación en el sentido contrario a las agujas del reloj para colocarlo en su posición inicial hasta que deje de girar (*véase la ilustración*). A continuación, gire la ruedecilla de dosificación en el sentido de las agujas del reloj hasta alcanzar la primera posición en la que se oiga un clic (aproximadamente  $\frac{1}{4}$  de giro). Esto garantiza el reajuste de la vara de empuje del émbolo, que vuelve a la posición inicial. Si no se lleva a cabo este paso, cuando se apriete la ruedecilla de dosificación por primera vez, *la dosis de insulina* se podría salir o el cartucho se podría romper.

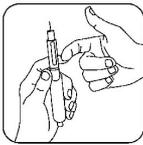


4. Introduzca el cartucho en el portacartuchos y luego enrosque el portacartuchos de nuevo en la pluma (*tenga cuidado de no tocar el tapón de goma.*)

5. Retire el precinto de papel de la nueva aguja y enrósquela en el portacartuchos.

6. Retire con cuidado los dos tapones de protección de la aguja tirando ligeramente de ellos. No deseche el tapón más grande, puesto que se usará más tarde para extraer y desechar la aguja de forma adecuada.

**Figura 28** (continuación)



7. Mientras sujeta la pluma con la aguja apuntando hacia arriba, toque con cuidado el portacartuchos para desplazar las burbujas de aire que pueda haber hacia la parte superior. Mientras continúa sujetando la pluma precargada hacia arriba, ajuste la ruedecilla negra de dosificación introduciéndola hasta que haga clic. Verá aparecer una gota de solución.

**Tenga paciencia: si no aparece el medicamento a los pocos segundos, es posible que tenga que apretar el botón de reajuste de nuevo.**



8. Si no aparece una gota de medicamento, apriete el botón blanco de reajuste de nuevo. A continuación, gire la ruedecilla negra de dosificación en el sentido de las agujas del reloj (*véase la ilustración*) hasta que se oiga un clic (0,1 mg). Si, por accidente, la gira demasiado, gírela al revés hasta que oiga un clic (0,1 mg).

9. Mientras continúa sujetando la pluma hacia arriba, ajuste la ruedecilla negra de dosificación introduciéndola de nuevo y observe la punta de la aguja para comprobar si aparece una gota de medicina. Repita los pasos 8 y 9 hasta que aparezca.

10. Apriete el botón blanco de reajuste.

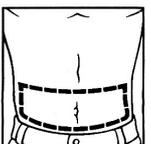


11. Seleccione la dosis requerida girando la ruedecilla negra de dosificación. Si no puede seleccionar la dosis completa, empiece un cartucho nuevo (como se describe en la Parte I) o inyecte la dosis parcial. Después, empiece un cartucho nuevo (como se describe en la Parte I) para administrar la cantidad restante de su medicación. Su médico o enfermero/a le aconsejarán sobre el procedimiento de administración de la última dosis del cartucho.

**Limpie el lugar de la inyección con un algodón o gasa impregnada en solución aséptica. Los puntos de inyección incluyen la parte superior de los brazos, el abdomen y la parte superior de los muslos. Alterne los puntos de inyección para evitar molestias. Aunque tenga preferencia por un punto, deberá alternar los puntos de inyección.**



Parte superior del brazo

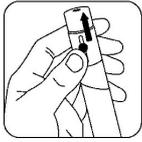


Abdomen



Muslo

Figura 28 (continuación)



12. Si utiliza el protector pasivo (o no utiliza el protector) continúe en el paso 13. Si utiliza el protector activo, deslice el protector en la pluma precargada y empuje los dos botones negros de cierre del protector de la aguja hacia la punta.

13. Coloque la punta de la pluma precargada en el punto de inyección preparado e introduzca la aguja en la piel empujando la pluma hacia abajo hasta que el protector esté totalmente presionado. Su médico o enfermero/a le mostrarán cómo hacerlo. En este momento estará preparado para administrar la dosis. Apriete la ruedecilla negra de dosificación. Espere 5 segundos después de apretar el botón y luego retire la pluma de la piel. Podría aparecer una gota de sangre. Si lo desea, ponga una tirita en el punto de inyección.

14. Retire el protector de la aguja de la pluma (si lo ha utilizado) y coloque el tapón de aguja más grande sobre una superficie plana. Deslice la aguja hacia adentro del tapón para recogerla y empuje hacia abajo cerrándolo del todo. Desenrosque la aguja y deséchela de forma adecuada. Su médico o enfermero/a le dirán cómo desechar los elementos empleados para la inyección. Guarde siempre el recipiente de recogida de las agujas fuera del alcance de los niños.

15. Ponga el tapón de la pluma y vuelva a colocarla en su funda con la ruedecilla negra de dosificación presionada hacia adentro. Siempre debe guardar la pluma en una nevera. No retire el cartucho entre las inyecciones. **NO CONGELAR.**

**Para administrar otras inyecciones con la pluma precargada** , ponga una aguja nueva, apriete el botón blanco de reajuste y seleccione su dosis.

#### Parte II: conservación y mantenimiento

Siga estos consejos para garantizar el cuidado adecuado de la pluma precargada :

- Mantenga siempre la pluma precargada y el cartucho en una nevera y protéjalos de la luz cuando no los esté usando.
- Puede sacar la pluma y el cartucho de la nevera hasta 45 minutos antes del uso.
- No permita que se congele la pluma y/o el cartucho . Póngase en contacto con su médico o enfermero/a para cambiarlo si la pluma o el cartucho no funcionan.
- Evite temperaturas extremas. La solución en el cartucho es estable durante 28 días después de usarlo por primera vez cuando se conserva entre 2 y 8°C.
- Si necesita limpiar la pluma no la ponga en agua. Utilice un paño húmedo para eliminar la suciedad. No use alcohol.
- Al iniciar un cartucho nuevo, es posible que tenga que repetir los pasos 8 y 9 de la Parte I hasta un total de 6 veces (0,6 mg) para eliminar las burbujas de aire que pueda haber. Pueden quedar pequeñas burbujas sin que la dosis se vea afectada.
- La pluma precargada debe contener la solución en uso. No retire el cartucho entre inyecciones.
- El cartucho de puede usarse durante un máximo de 28 días.
- No guarde la pluma precargada con la aguja puesta.

#### Parte III: agujas para la pluma precargada

Su médico o enfermero/a le recomendará una aguja que sea adecuada para Vd. Utilice siempre las agujas recomendadas.

Es posible que las agujas procedentes de otras regiones o países no sirvan para su pluma precargada . Si viaja fuera de la Unión Europea, asegúrese de llevar consigo agujas suficientes para el tiempo que dure su estancia.

#### Parte IV: preguntas frecuentes

Figura 28 (continuación)

**P: ¿Debo cambiar la aguja cada vez que utilizo la pluma precargada ?**  
R: Sí. Debe utilizarse una aguja nueva para cada inyección. La aguja sólo es estéril la primera vez que se usa.

**P: ¿Dónde debo guardar la pluma precargada ?**  
R: La pluma precargada se debe guardar en su funda y en una nevera cuando haya un cartucho insertado. Al viajar, lleve la pluma precargada en una nevera portátil. **NO CONGELAR.**

**P: ¿Por qué conservo la medicación en la nevera?**  
R: Para mantener su concentración.

**P: ¿Puedo almacenar la pluma precargada en el congelador?**  
R: No. La congelación dañaría la pluma y al medicamento.

**P: ¿Durante cuánto tiempo puedo dejar la pluma precargada y el cartucho fuera de la nevera?**  
R: Recomendamos que no sea más de una hora. Su médico o enfermero/a le aconsejará acerca de la conservación de la pluma.

**P: ¿Cuál es la dosis máxima que puede administrar la pluma precargada en una inyección?**  
R: La pluma precargada puede administrar una dosis mínima de 0,1 mg hasta una dosis máxima de 4,0 mg (40 clicks). Si usted intenta dosificar más de 4 mg de una sola vez, o bien se verterá el medicamento fuera de la aguja y se perderá, o bien se ejercerá un exceso de presión en el cartucho y puede romperse.

**P: ¿Puedo girar la ruedecilla negra de dosificación hacia atrás si la he girado demasiado?**  
R: Sí. Puede girar la ruedecilla negra de dosificación hacia atrás hasta que aparezca el número correcto en la pantalla LCD.

**P: ¿Qué debo hacer si la solución que queda en el cartucho no es suficiente para mi próxima dosis?**  
R: Su médico o enfermero/a le aconsejará qué hacer para la última dosis del cartucho.

**P: ¿Por qué tengo que girar hacia atrás la ruedecilla negra de dosificación de la pluma precargada cada vez que cambio el cartucho?**  
R: Esto garantiza que la vara de empuje del émbolo vuelva a la posición inicial. Si no se hace, el líquido se saldría de la aguja al colocar un cartucho nuevo en la pluma.

**P: ¿Puedo utilizar la pluma precargada sin los protectores?**  
R: Sí. La pluma precargada funciona sin los protectores, ya que son opcionales para ayudarle a administrar la inyección.

**P: ¿Qué debo hacer si se me cae la pluma precargada ?**  
R: Si se le cae la pluma precargada, compruebe si el cartucho está dañado. También debe comprobar la pluma para determinar si la ruedecilla negra de dosificación se mueve hacia arriba y hacia abajo de forma adecuada y el contador LCD funciona. Si su cartucho o su pluma están dañados, pida a su médico o enfermero/a que se los cambien.

**P: ¿Durante cuánto tiempo puedo utilizar la pluma precargada ?**  
R: La pluma precargada está diseñada para que dure 24 meses desde el momento en que use la pluma por primera vez.

**P: ¿Qué significan las letras 'bt' que parpadean en la pantalla LCD?**

Figura 28 (continuación)

R: Quieren decir que las pilas de la pluma precargada se están descargando. Póngase en contacto con su médico o enfermero/a para que se las cambien. En general, las pilas duran 24 meses y tienen 4 semanas de vida desde el momento en que las letras ‘bt’ comienzan a parpadear.

**P: ¿Cómo cambio la pluma precargada ?**

R: Póngase en contacto con su médico o enfermero/a si necesita una pieza de recambio o si necesita cambiar la pluma entera.

Para más información, por favor contacte con el representante local. Su representante local es el mismo para el dispositivo de administración y para el medicamento, según se detalla al dorso. Para contactar con el representante local, consulte la sección 6, al dorso de este prospecto.

**Figura 28** (continuación)

El apartado que resultó más comprensible (muy fácil) y menos extenso fue el apartado 5 de basiliximab en 2010 y 2013 (Figura 26), el que resultó menos comprensible (muy difícil) fue el apartado 4 de peginterferón alfa-2b en 2013 (Figura 27), y el apartado más extenso fue el anexo de la somatropina en los tres años (Figura 28).

**5.1.3 Objetivo 3. Estimar y contrastar, para cada año de estudio, la influencia que ejerce sobre el grado de comprensibilidad y la extensión de los prospectos el tipo de medicamento biotecnológico, la fecha de la primera autorización del medicamento, y el laboratorio titular de la autorización de comercialización, y establecer la existencia de asociaciones estadísticamente significativas.**

## **Influencia del tipo de medicamento biotecnológico**

### **Comprensibilidad**

Los estadísticos descriptivos de los tres índices de comprensibilidad por grupo de prospectos aparecen en la Tabla 23 (representados gráficamente en las Figuras 15 y 16), en los cuales se observó una gran dispersión de datos en las citocinas en 2010 y 2013.

No se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p > 0,05$ ) en los tres años estudiados entre los grupos de prospectos en función del tipo de

medicamento biotecnológico, excepto en PERS en 2010 (Tabla 26). En este último caso, la multiplicidad de contrastes no mostró diferencia alguna en ningún par de grupos (Tabla 27), al contrario del resultado esperado (existencia de diferencias en, como mínimo, un par de grupos), debido, probablemente, al elevado grado de conservación que tiene la comparación múltiple de Bonferroni, lo cual implica que suele considerar significativas menos diferencias de las que debería (SPSS, 2013). De todas maneras, en función de los resultados de la Tabla 26, se puede afirmar que, de forma global, la variable cualitativa considerada (tipo de medicamento biotecnológico) no influyó en la comprensibilidad del prospecto, ya que solamente se observaron diferencias en PERS en 2010 (las cuales no se pudieron constatar mediante la multiplicidad de contrastes).

A partir de las medianas de PERS (Tabla 23), y teniendo en cuenta la escala del nivel de perspicuidad (Tabla 8), todos los grupos considerados en los tres años tuvieron una calidad normal de perspicuidad.

### **Extensión**

Los estadísticos descriptivos obtenidos mostraron diferencias notables entre los grupos de medicamentos (Tabla 23). Las citocinas obtuvieron el prospecto más extenso y con mayor dispersión de datos en los tres años, y los enzimas constituyeron el grupo con menor extensión en el mismo y también una menor dispersión de datos (Figura 16).

En consecuencia, sí se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p < 0,05$ ) en la extensión de los prospectos en función del tipo de medicamento biotecnológico en todos los años estudiados (Tabla 26), debido, principalmente, a la diferencia existente entre citocinas y enzimas (Tabla 27).

Por lo tanto, la variable cualitativa considerada (tipo de medicamento biotecnológico) sí influyó en la extensión de los prospectos.

En un estudio anterior, también se observaron diferencias en la extensión de los prospectos entre dos tipos de medicamentos, los cuales se establecieron en función del requerimiento o no de prescripción médica (Fuchs et al., 2010). Así pues, teniendo en cuenta los resultados obtenidos en el presente trabajo y en otros, se puede concluir que el tipo de medicamento, según distintos criterios, es un factor categórico que puede influir en la extensión de los prospectos.

### **Influencia de la fecha de la primera autorización**

Los estadísticos descriptivos de las cuatro variables cuantitativas fueron similares en los dos grupos establecidos de prospectos (Tabla 29, Figuras 17 y 18). En consecuencia, no se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p > 0,05$ , valor cero incluido en el intervalo de confianza de la diferencia del parámetro de localización) entre los prospectos autorizados en el periodo 1995-99 y los autorizados en el periodo 2000-02 (Tabla 32).

Por lo tanto, la variable cualitativa considerada (fecha de primera autorización del medicamento biotecnológico) no influyó ni en la comprensibilidad del prospecto ni en su extensión.

### **Influencia del laboratorio titular de la autorización de comercialización**

#### **Comprensibilidad**

A partir del análisis de los valores centrales de los tres índices de comprensibilidad (Tabla 34) se observó que el laboratorio B obtuvo una menor comprensibilidad en los tres índices (mayores SMOG y FKGL y menor PERS) y años estudiados, y, en el lado opuesto, el laboratorio A obtuvo en 2007 una mayor comprensibilidad, y en 2010 y 2013 lo fue el laboratorio C.

En las pruebas de hipótesis se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p < 0,05$ ) en 2007 para todos los índices de

comprensibilidad, y en los dos años restantes para PERS (Tabla 35). No obstante, las pruebas realizadas con pocos casos (como ocurrió en este contraste) carecen de potencia, ya que la variabilidad del muestreo (error estándar) es muy grande (Doménech, 2003c).

En los casos en que se observaron diferencias en las pruebas de hipótesis, no se obtuvieron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p > 0,05$ ) en ningún par de grupos analizado en la comparación múltiple *post hoc*, debido, probablemente, al alto grado de conservación de la prueba de Bonferroni, y al pequeño número de casos de los grupos considerados.

En consecuencia, se concluyó que la variable cualitativa considerada (laboratorio titular de la autorización de comercialización) mostraba una cierta tendencia a influir en la comprensibilidad del prospecto, pero no se pudo afirmar, debido al reducido tamaño muestral.

Teniendo en cuenta los valores de las medianas de PERS (Tabla 34) y la interpretación del nivel de perspicuidad (Tabla 8), se concluyó que los laboratorios considerados elaboraron sus prospectos con una calidad normal, excepto el laboratorio A, que resultó ser bastante fácil en 2007.

### **Extensión**

El laboratorio B fue el que obtuvo valores menores en la extensión de los prospectos en los tres años estudiados, y más distantes del resto de laboratorios (Tabla 34, Figura 20).

No se observaron diferencias estadísticamente significativas (valor  $p > 0,05$ ) en la extensión de los prospectos entre los diferentes laboratorios (Tabla 35), a pesar de las diferencias observadas en los datos descriptivos (Tabla 34, Figura 20). Por ejemplo, en 2007 la mediana de la extensión de los prospectos osciló entre 1155 palabras del laboratorio B y 2490 del laboratorio E, en 2010 osciló entre 1062 palabras del laboratorio B y 2743 del laboratorio E, y en 2013 osciló entre 1131 palabras del laboratorio B y 2641 del laboratorio C.

En consecuencia, no se pudo concluir estadísticamente que la variable cualitativa considerada (laboratorio titular de la autorización de comercialización) influyera en la extensión del prospecto.

#### **5.1.4 Objetivo 4. Analizar la correlación entre las cuatro variables cuantitativas (tres índices de comprensibilidad y la extensión de los prospectos seleccionados)**

Los resultados obtenidos mostraron una alta correlación entre los índices de comprensibilidad (Tabla 36), siendo la correlación más alta entre FKGL y PERS ( $r = -0,976$ ), hecho que se puede deber a la utilización de las mismas variables para calcular el índice respectivo. De todos modos, las correlaciones entre SMOG y FKGL ( $r = 0,960$ ) y entre SMOG y PERS ( $r = -0,899$ ) fueron aceptables, a pesar de utilizar variables distintas, sobre todo en el primer caso. Los valores del coeficiente de correlación de Pearson (ceranos a 1 o -1) resultaron consistentes con los obtenidos en la significación (valor  $p < 0,05$ ) y con la observación de los diagramas de dispersión correspondientes, en los que los puntos de la nube se encuentran muy próximos a la recta de regresión (Figura 21).

La correlación entre cada uno de los tres índices de comprensibilidad y la extensión de los textos resultó significativa (valor  $p < 0,05$ ), pero este resultado que no se ajustó al obtenido ni en los respectivos coeficientes de correlación (valores más cercanos a cero que a 1 o -1) (Tabla 36) ni en los diagramas de dispersión (Figura 22) en los que los puntos de la nube se encuentran bastante alejados de la recta de regresión. Esta diferencia de resultados se debió, probablemente, al gran tamaño muestral considerado ( $n = 573$ ). Por ello, se calculó el coeficiente de determinación ( $r^2$ ), el cual es el cuadrado del coeficiente de correlación (Milton, 2001). Los coeficientes de determinación de las rectas de regresión representadas (Figura 22) resultaron 0,052, 0,026 y 0,015, en los pares de variables PAL-SMOG, PAL-FKGL y PAL-PERS, respectivamente. Si el coeficiente de determinación se multiplica por 100, se obtiene el porcentaje de la variación de Y que puede atribuirse a la relación lineal entre X e Y, de manera que, si  $r^2$  es grande, se concluye que existe una relación lineal fuerte entre X e Y, concluyendo lo contrario si el porcentaje es pequeño (Milton, 2001). Es decir, en los

pares de variables anteriores, aproximadamente el 5,2 %, el 2,6 % y el 1,5 % de la variación de Y se atribuyó a una asociación lineal con X, respectivamente, siendo en cada caso el porcentaje restante la variación de Y no explicada, y, por lo tanto, concluyendo que la correlación existente entre cada uno de los índices de comprensibilidad considerados y la extensión de palabras fue muy débil.

Así pues, se observó una fuerte asociación lineal entre los tres índices de comprensibilidad, siendo el orden, de mayor correlación a menor, el siguiente: FKGL-PERS > SMOG-FKGL > SMOG-PERS. En cambio, no se observó una asociación lineal significativa entre cada uno de los índices de comprensibilidad y la extensión de los prospectos, concluyendo así que la comprensibilidad de los prospectos no está asociada a su extensión. Ahora bien, a pesar de ello, se recomienda redactar prospectos poco extensos para facilitar su lectura y favorecer la atención por parte del paciente (Fuchs et al., 2010).

## **5.2 Limitaciones del estudio**

- La comprensión de los textos no fue evaluada con métodos directos, es decir, con una muestra de grupos de pacientes diana. A pesar de ello, se ha comprobado la correlación existente entre la evaluación de la comprensibilidad de materiales escritos para el paciente con fórmulas de comprensibilidad y la evaluación de los mismos con métodos directos (Smith et al., 2013), aportando de esta manera peso a las fórmulas de comprensibilidad como herramientas válidas antes de aplicar métodos directos, o bien cuando estos no se puedan aplicar.

- No se han tenido en cuenta determinadas características de los prospectos que ayudan a la comprensión de los materiales escritos relacionados con la salud, como, por ejemplo, presencia de ilustraciones (Houts et al., 2006), ni tampoco el formato original del texto. Como se comentó con anterioridad en el apartado *Introducción* de la presente memoria, existen diversos métodos indirectos que evalúan estas características, como, por ejemplo, SAM (Doak et al., 1996) y PEMAT (Shoemaker et al., 2013).

- Se examinó una muestra de 36 medicamentos biotecnológicos que estaban comercializados en 2007, y que seguían autorizados en 2013, teniendo en cuenta los criterios de exclusión expuestos en el apartado *Metodología* de la presente memoria. Esta muestra constituyó, aproximadamente, el 60 % de los medicamentos que cumplían esta condición en enero de 2007, y alrededor del 30 % del total de medicamentos biotecnológicos autorizados en enero de 2013 (EMA, 2013c).

A pesar de las limitaciones, se utilizaron tres fórmulas de comprensibilidad (y una de ellas específica para el castellano) como métodos objetivos de la medida de la comprensibilidad de los prospectos. Además, se han explicado extensamente los criterios seguidos para la obtención de los índices correspondientes, lo cual permitirá la comparación futura con otros estudios. Finalmente, y para evitar problemas de interpretación debido a un sesgo en la selección de las muestras de los textos, que podrían ser más o menos relevantes para el paciente, se utilizó toda la información contenida en los prospectos para obtener los índices de comprensibilidad, evitando así la utilización de muestras que hubiesen facilitado su obtención.

### **5.3 Implicaciones en la práctica clínica**

La mayoría de estudios realizados hasta el momento han demostrado que los materiales dirigidos a los pacientes están escritos con unos niveles de comprensibilidad que impiden que estos materiales sean comprendidos por la mayoría de la población. Los prospectos forman parte de este tipo de materiales escritos, y, por ello, no son una excepción a lo afirmado.

Parece más que razonable recomendar que los fabricantes y encargados de la comercialización de los medicamentos, que son quienes redactan los prospectos según las instrucciones de la EMA, y, por tanto, los responsables finales de los medicamentos que se encuentran en el mercado, tendrían que ser más conscientes sobre la necesidad de mejorar la comprensibilidad de los prospectos y de reducir su extensión, para favorecer su utilidad y el acceso real a la información que contienen por parte de toda la población.

En esta misma línea, también se puede indicar que parece que sería aconsejable que las personas encargadas de redactar los prospectos midiesen la comprensibilidad de los textos con más de una fórmula como medida posterior a la aplicación de las recomendaciones del Consejo de Europa y de la EMA, y como método simultáneo a los métodos directos con pacientes, de manera que, en función de los resultados obtenidos, valorasen la revisión del mismo tomando las medidas adecuadas, en caso necesario.



## **6. CONCLUSIONES**



## 6. CONCLUSIONES

1. La comprensibilidad de los prospectos analizados se mantuvo prácticamente constante en el periodo de tiempo estudiado (2007-13), a pesar de las recomendaciones de la Comisión Europea publicadas en 2009 para mejorar la comprensibilidad de los prospectos. En cambio, la extensión de los prospectos aumentó consecutivamente durante el mismo periodo de tiempo.
2. Ningún prospecto resultó fácil de entender, a pesar de que la normativa vigente explicita que el contenido del prospecto debe ser fácilmente legible y claramente comprensible.
3. Se observaron diferencias cuantitativas y cualitativas en la comprensibilidad de los diferentes apartados de los prospectos, de manera que el orden decreciente de facilidad de lectura de los apartados fue: “5. Conservación de X” > Anexo > “3. Cómo tomar (o usar) X” > “2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X” > “1. Qué es X y para qué se utiliza” > “4. Posibles efectos adversos”. Solamente el anexo y el apartado 5 resultaron bastante fáciles de comprender, y, en el lado opuesto, se encontró el apartado 4, el cual resultó bastante difícil.
4. Se observaron diferencias cuantitativas en la extensión de los diferentes apartados de los prospectos, resultando el siguiente orden decreciente: Anexo > “2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar (o usar) X” > “3. Cómo tomar (o usar) X” > “4. Posibles efectos adversos” > “1. Qué es X y para qué se utiliza” > “5. Conservación de X”.
5. El tipo de medicamento biotecnológico (productos basados en anticuerpos monoclonales, citocinas, enzimas terapéuticos, factores de coagulación recombinantes y otros productos relacionados con la sangre, y hormonas recombinantes) no influyó en la comprensión de los prospectos, pero sí que influyó en la extensión de los mismos.

6. La fecha de autorización del medicamento, que comprendió dos intervalos de tiempo (1995-99 y 2000-02), no afectó ni a la comprensibilidad ni a la extensión de los prospectos.
  
7. Los laboratorios titulares de la autorización de comercialización utilizan, probablemente, distintos criterios en la redacción de los prospectos, ya que se observó una cierta tendencia a mostrar diferencias en la comprensibilidad entre prospectos de medicamentos autorizados por distintos titulares, aunque no se pudo afirmar debido a la baja potencia estadística.
  
8. Existe una fuerte asociación lineal entre los tres índices de comprensibilidad aplicados (índice SMOG, índice de Flesch-Kincaid y nivel de perspicuidad de Szigriszt). En cambio, la asociación lineal entre la comprensibilidad y la extensión de los textos resultó inapreciable, concluyendo que la extensión del prospecto no influye en la comprensibilidad del mismo, teniendo en cuenta los índices aplicados.

Firmado: María Ángeles Piñero López

## **7. BIBLIOGRAFÍA**



## 7. BIBLIOGRAFIA

- Ache KA, Wallace LS. Are end-of-life patient education materials readable? *Palliat Med* 2009;23(6):545–8.
- [AHCHL] Ad Hoc Committee on Health Literacy for the Council on Scientific Affairs, American Medical Association. Health literacy: report of the Council on Scientific Affairs. *JAMA* 1999; 281(6):552–7 [acceso 7 de mayo de 2013]. Disponible en: [http://centerforhealthmarketing.org/documents/HealthLiteracyJAMACouncilonSciAff\\_000.pdf](http://centerforhealthmarketing.org/documents/HealthLiteracyJAMACouncilonSciAff_000.pdf)
- Adkins AD, Elkins EN, Singh NN. Readability of NIMH easy-to-read patient education materials. *J Child Fam Stud* 2001;10(3):279–85.
- Adkins AD, Singh NN. Reading level and readability of patient education materials in mental health. *J Child Fam Stud* 2001;10(1):1–8.
- [AEMPS] Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Circular N° 1/2011. Información que deberán incluir los prospectos de los medicamentos autorizados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. Madrid; 2011 [acceso 13 de octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2011/docs/circular\\_01-2011\\_informacion-prospectos.pdf](http://www.aemps.gob.es/informa/circulares/medicamentosUsoHumano/2011/docs/circular_01-2011_informacion-prospectos.pdf)
- Albright J, de Guzman C, Acebo P, Paiva D, Faulkner M, Swanson J. Readability of patient education materials: implications for clinical practice. *Appl Nurs Res* 1996;9(3):139–43.
- Alexander RE. Readability of published dental educational materials. *J Am Dent Assoc* 2000;131(7):937–42.
- Aliende García MP, Valencia Bergera MA, Gárriz Muñoz MC, Martín Ciscar L, González Pérez C, Gamboa Andueza A. Estudio de la comprensibilidad de los

documentos de consentimiento informado utilizados en el servicio de radiodiagnóstico del hospital Virgen del Camino. Cuad Bioét 2004;XV(53):101–6.

– Alvarez-Díaz JA. Legibilidad de los formularios de educación y consentimiento en procedimientos de reproducción asistida de la Red Latinoamericana de Reproducción Asistida. Cir Cir 2012;80(2):162–70.

– Amini H, Casamassimo PS, Lin HL, Hayes JR. Readability of the American Academy of Pediatric Dentistry patient education materials. Pediatr Dent 2007;29(5):431–5.

– Andria B, Auriemma L, Attanasio C, Cozzolino S, Cristinziano A, Zeuli L, et al. The impact of innovation for biotech drugs: an Italian analysis of products licensed in Europe between 2004 and 2011. Eur J Hosp Pharm 2013;20:328–35.

– Arnold CL, Davis TC, Frempong JO, Humiston SG, Bocchini A, Kennen EM, et al. Assessment of newborn screening parent education materials. Pediatrics 2006;117(5 Pt 2):S320–5.

– Arozullah AM, Yarnold PR, Bennett CL, Soltysik RC, Wolf MS, Ferreira RM, et al. Development and validation of a short-form, rapid estimate of adult literacy in medicine. Med Care 2007;45(11):1026–33.

– Aslani P, Benrimoj SI, Krass I. Development and evaluation of a training program to foster the use of written drug information in community pharmacies. Part 2: evaluation. Pharm Educ 2007;7(2):141–9.

– Aspden P, Wolcott J, Bootman JL, Cronenwett LR, editors. Preventing medication errors. Washington, DC: The National Academy Press; 2007 [acceso 4 de noviembre de 2013]. Disponible en: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=11623](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=11623)

– Atcherson SR, Zraick RI, Brasseur RE. Readability of patient-reported outcome questionnaires for use with persons with tinnitus. Ear Hear 2011;32(5):671–3.

- Badiella L, Blasco A, Boixadera E, Espinal A, Valero O, Vázquez A. Manual de Introducción a Deducer: una interfaz gráfica para usuarios de R [monografía en Internet]. Cerdanyola del Vallès: Servei d'Estadística Aplicada (Universitat Autònoma de Barcelona); 2013 [acceso 9 de junio de 2014]. Disponible en: <http://sct.uab.cat/estadistica/sites/sct.uab.cat.estadistica/files/Manual%20curs%20Deducer.pdf>
  
- Baker DW, Williams MV, Parker RM, Gazmararian JA, Nurss J. Development of a brief test to measure functional health literacy. *Patient Educ Couns* 1999;38(1):33–42.
  
- Baker MT, Taub HA. Readability of informed consent forms for research in a veterans administration medical center. *JAMA* 1983;250(19):2646–8.
  
- Ballesteros-Peña S, Fernández-Aedo I. Análisis de la legibilidad lingüística de los prospectos de los medicamentos mediante el índice de Flesch-Szigriszt y la escala Inflesz. *An Sist Sanit Navar* 2013;36(3):397–406 [acceso 22 de abril de 2014]. Disponible en: [http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v36n3/05\\_original.pdf](http://scielo.isciii.es/pdf/asisna/v36n3/05_original.pdf)
  
- Barrio-Cantalejo IM, Bailón Gómez RM, Cámara Medina MC, Carmona Cabezas MA, Martínez Cruz ME, Quesada Lupiáñez P. Validación del cuestionario de preferencias de soporte vital (LSPQ) para su uso en la población española. *Aten Primaria* 2008a;40(7):345–9.
  
- Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, March Cerdá JC, Prieto Rodríguez MA. Legibilidad gramatical de los prospectos de los medicamentos de más consumo y facturación en España en 2005. *Rev Esp Salud Pública* 2008b;82(5):559–66.
  
- Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, Melguizo M, Escalona I, Marijuán MI, Hernando P. Validación de la escala INFLESZ para evaluar la legibilidad de los textos dirigidos a pacientes. *An Sist Sanit Navar* 2008c;31(2):135–52.
  
- Barrio-Cantalejo IM, Simón-Lorda P, Sánchez Rodríguez C, Molina-Ruiz A, Tamayo-Velázquez MI, Suess A, et al. Adaptación transcultural y validación del *Picker Patient*

*Experience Questionnaire-15* para su uso en población española. *Rev Calid Asist* 2009;24(5):192–206.

– Baur C, Brach C. Pharmacy research on health literacy can contribute to national goals and health care system improvements [editorial]. *Res Social Adm Pharm* 2013;9(5):498–502.

– Berkman ND, Davis TC, McCormack L. Health literacy: what is it? *J Health Commun* 2010;15 (Suppl 2):9–19.

– Berkman ND, DeWalt DA, Pignone MP, Sheridan SL, Lohr KN, Lux L, et al. Literacy and health outcomes [monografía en Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2004 [acceso 1 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/literacy/literacy.pdf>

– Berkman ND, Sheridan SL, Donahue KE, Halpern DJ, Crotty K. Low health literacy and health outcomes: an updated systematic review. *Ann Intern Med* 2011;155(2):97–107.

– Bernardini C, Ambrogi V, Fardella G, Perioli L, Grandolini G. How to improve the readability of the patient package leaflet: a survey on the use of colour, print size and layout. *Pharmacol Res* 2001;43(5):437–44.

– Bernardini C, Ambrogi V, Perioli L, Tiralti MC, Fardella G. Comprehensibility of the package leaflets of all medicinal products for human use: a questionnaire survey about the use of symbols and pictograms. *Pharmacol Res* 2000;41(6):679–88.

– Blackstone EA, Fuhr JP Jr. Biopharmaceuticals: the economic equation. *Biotechnol Healthc* 2007;4(6):41–5.

– Blanco Pérez A, Gutiérrez Couto U. Legibilidad de las páginas *web* sobre salud dirigidas a pacientes y lectores de la población general. *Rev Esp Salud Publica* 2002;76(4):321–31.

- Blasco A, Espinal A, Vázquez A. Curso de modelización estadística básica con Deducer. Cerdanyola del Vallès: Servei d'Estadística Aplicada (Universitat Autònoma de Barcelona); 2012.
  
- Bluman EM, Foley RP, Chiodo CP. Readability of the patient education section of the AOFAS website. *Foot Ankle Int* 2009;30(4):287–91.
  
- Chan Y, Irish JC, Wood SJ, Rotstein LE, Brown DH, Gullane PJ, et al. Patient education and informed consent in head and neck surgery. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg* 2002;128(11):1269–74.
  
- Charnock D, Shepperd S, Needham G, Gann R. DISCERN: an instrument for judging the quality of written consumer health information on treatment choices. *J Epidemiol Community Health* 1999;53(2):105–11.
  
- Charvet-Berard AI, Chopard P, Perneger TV. Measuring quality of patient information documents with an expanded EQIP scale. *Patient Educ Couns* 2008;70(3):407–11.
  
- Chung V, Horowitz AM, Canto MT, Siriphant P. Oral cancer educational materials for the general public: 1998. *J Public Health Dent* 2000;60(1):49–52.
  
- Collins N, Novotny NL, Light A. A cross-section of readability of health information portability and accountability act authorizations required with health care research. *J Allied Health* 2006;35(4):223–5.
  
- Contreras A, García-Alonso R, Echenique M, Daye-Contreras F. The SOL formulas for converting SMOG readability scores between health education materials written in Spanish, English, and French. *J Health Commun* 1999;4(1):21–9.
  
- Cordasco KM, Homeier DC, Franco I, Wang PC, Sarkisian CA. Health literacy screening of geriatric monolingual Spanish-speaking patients using single-item literacy screening questions and education. *Health Educ J* 2012;71(5):597–605.

- Cotugna N, Vickery CE, Carpenter-Haefele KM. Evaluation of literacy level of patient education pages in health-related journals. *J Community Health* 2005;30(3):213–9.
  
- Coulter A, Entwistle V, Gilbert D. Sharing decisions with patients: is the information good enough? *BMJ* 1999;318(7179):318–22.
  
- Cradford AN. A Spanish language Fry-type readability procedure: elementary level. *Bilingual Education Paper Series* 1984;7(8):1–17.
  
- Crommelin DJA, Storm G, Verrijk R, de Leede L, Jiskoot W, Hennink WE. Shifting paradigms: biopharmaceuticals versus low molecular weight drugs. *Int J Pharm* 2003;266(1-2):3–16.
  
- D'Alessandro DM, Kingsley P, Johnson-West J. The readability of pediatric patient education materials on the World Wide Web. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2001;155(7):807–12.
  
- Davis TC, Wolf MS, Bass PF 3rd, Thompson JA, Tilson HH, Neuberger M, et al. Literacy and misunderstanding prescription drug labels. *Ann Intern Med* 2006;145(12):887–94.
  
- DeWalt DA, Berkman ND, Sheridan S, Lohr KN, Pignone MP. Literacy and health outcomes: a systematic review of the literature. *J Gen Intern Med* 2004;19(12):1228–39.
  
- Diamantouros A, Bartle W, Geerts W. Patient information about warfarin: an assessment of accuracy and readability. *JAMA Intern Med* 2013;173(7):582–3.
  
- Díaz Manzano JA. Análisis del proceso de consentimiento informado: percepción de los pacientes sometidos a cirugía otorrinolaringológica [tesis doctoral]. Murcia: Universidad de Murcia; 2012 [acceso 5 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://digitum.um.es/jspui/bitstream/10201/29949/1/TESIS-DIAZ-MANZANO.pdf>

– Directiva 2001/83/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 6 de noviembre de 2001 por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos para uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, L 311 (28 de noviembre de 2001) [acceso 12 de marzo de 2014]. Disponible en:

[http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:es:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:es:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2001:311:0067:0128:es:PDF)

– Directiva 2004/27/CE del Parlamento Europeo y del Consejo de 31 de marzo de 2004 que modifica la Directiva 2001/83/CE por la que se establece un código comunitario sobre medicamentos de uso humano. Diario Oficial de la Unión Europea, L 136 (30 de abril de 2004) [acceso 17 de marzo de 2014]. Disponible en: [http://eur-](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:ES:PDF)

[lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:ES:PDF](http://eur-lex.europa.eu/LexUriServ/LexUriServ.do?uri=OJ:L:2004:136:0034:0057:ES:PDF)

– DISCERN [sede Web] [acceso 3 de diciembre de 2013]. Disponible en:

<http://www.discrim.org.uk/index.php>

– Doak CC, Doak LG, Root JH. Teaching patients with low literacy skills. 2nd ed. Philadelphia: JB Lippincott Company; 1996 [acceso 4 de enero de 2014]. Disponible en: <http://www.hsph.harvard.edu/healthliteracy/resources/teaching-patients-with-low-literacy-skills/>

– Doak LG, Doak CC, editors. Pfizer principles for clear health communication [monografía en Internet]. 2nd ed. Pfizer Inc; 2004 [acceso 17 de febrero de 2014]. Disponible en: <http://aspiruslibrary.org/literacy/PfizerPrinciples.pdf>

– Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 1: Descripción de datos cuantitativos. Barcelona: Signo; 2003a.

– Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 6: Estimación de parámetros: intervalos de confianza y tamaño de las muestras. Barcelona: Signo; 2003b.

- Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 8: Comprobación de hipótesis: pruebas de significación, pruebas de hipótesis y tamaño de los grupos. Barcelona: Signo; 2003c.
  
- Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 11: Comparación de dos medias: pruebas t. Barcelona: Signo; 2003d.
  
- Doménech JM. Fundamentos de Diseño y Estadística. UD 12: Comparación de varias medias: análisis de variancia. Barcelona: Signo; 2000.
  
- Downey LV, Zun LS. Assessing adult health literacy in urban healthcare settings. J Natl Med Assoc 2008;100(11):1304–8.
  
- DuBay WH. Smart language: readers, readability, and the grading of text. Costa Mesa, CA: Impact Information; 2007 [acceso 12 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.impact-information.com/impactinfo/newsletter/smartlanguage02.pdf>
  
- DuBay WH. The principles of readability. Costa Mesa, CA: Impact Information; 2004 [acceso 12 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://almacenplantillasweb.es/wp-content/uploads/2009/11/The-Principles-of-Readability.pdf>
  
- Easton P, Entwistle VA, Williams B. Health in the ‘hidden population’ of people with low literacy. A systematic review of the literature. BMC Public Health 2010;10:459 [acceso 7 de noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2923110/pdf/1471-2458-10-459.pdf>
  
- Ebbers HC. Biopharmaceuticals as challenges to the regulatory system. Utrecht: Utrecht University; 2012 [acceso 17 de abril de 2013]. Disponible en: [https://www.tipharma.com/fileadmin/user\\_upload/Theses/PDF/Hans\\_Ebbers\\_T6-202.pdf](https://www.tipharma.com/fileadmin/user_upload/Theses/PDF/Hans_Ebbers_T6-202.pdf)
  
- Edmunds MR, Barry RJ, Denniston AK. Readability assessment of online ophthalmic patient information. JAMA Ophthalmol 2013;131(12):1610–6.

- Edwards B, Chakraborty S. Risk communication and the pharmaceutical industry: what is the reality? *Drug Saf* 2012;35(11):1027–40.
  
- Ernout A, Meillet A. Dictionnaire étymologique de la langue latine: histoire des mots. 4ème ed. Paris: Klincksieck; 1979.
  
- Estrada CA, Hryniewicz MM, Higgs VB, Collins C, Byrd JC. Anticoagulant patient information material is written at high readability levels. *Stroke* 2000;31(12):2966–70.
  
- European Commission. Enterprise and Industry Directorate-General. Guideline on the readability of the labelling and package leaflet of medicinal products for human use. Revision 1, 12 January 2009 [monografía en Internet]. Brussels: European Commission; 2009 [acceso 9 de abril de 2014]. Disponible en:  
[http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009\\_01\\_12\\_readability\\_guideline\\_final\\_en.pdf](http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-2/c/2009_01_12_readability_guideline_final_en.pdf)
  
- [EFPIA] European Federation of Pharmaceutical Industries and Associations. EFPIA position on shortcomings of the summary of product characteristics and the package leaflet, and proposals to resolve them [monografía en Internet]. Bruxelles: Fédération Européenne d'Associations et d'Industries Pharmaceutiques [acceso 21 de febrero de 2014]. Disponible en:  
[http://www.efpia.eu/uploads/EFPIA\\_Product\\_information\\_new\\_concept.pdf](http://www.efpia.eu/uploads/EFPIA_Product_information_new_concept.pdf)
  
- [EMA] European Medicines Agency. Information on benefit-risk of medicines: patients', consumers' and healthcare professionals' expectations [monografía en Internet]. London: EMA; 2009 [acceso 8 de diciembre de 2013]. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Other/2009/12/WC500018433.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Other/2009/12/WC500018433.pdf)
  
- [EMA] European Medicines Agency [sede Web]. London: EMA [acceso 27 de enero de 2014]. Biosimilar medicines. Disponible en:  
[http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special\\_topics/document\\_listing/document\\_listing\\_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/special_topics/document_listing/document_listing_000318.jsp&mid=WC0b01ac0580281bf0)

- [EMA] European Medicines Agency [sede Web]. London: EMA [acceso 27 de diciembre de 2013a]. European public assessment reports (EPAR). Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar\\_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/landing/epar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124)
- [EMA] European Medicine Agency [sede Web]. London: EMA [acceso 27 de diciembre de 2013b]. Product-information templates. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document\\_listing/document\\_listing\\_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/regulation/document_listing/document_listing_000134.jsp&mid=WC0b01ac0580022c59)
- [EMA] European Medicines Agency [sede Web]. London: EMA [acceso 15 de enero de 2013c]. Send a question to the European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about\\_us/landing/ask\\_ema\\_landing\\_page.jsp&mid=](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/about_us/landing/ask_ema_landing_page.jsp&mid=)
- [EMA] European Medicines Agency [sede Web]. London: EMA [acceso 27 de diciembre de 2013d]. Working group on quality review of documents. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people\\_listing\\_00034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/contacts/CHMP/people_listing_00034.jsp&mid=WC0b01ac0580028dd6)
- [EMA] European Medicines Agency. Preguntas y respuestas sobre medicamentos biosimilares (medicamentos biológicos similares) [monografía en Internet]. London: EMA; 2012 [acceso 3 de octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/Medicine\\_QA/2009/12/WC500020062.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf)
- Ezeome ER, Chuke PI, Ezeome IV. Contents and readability of currently used surgical/procedure informed consent forms in Nigerian tertiary health institutions. Niger J Clin Pract 2011;14(3):311–7.
- Fang MC, Machtiger EL, Wang F, Schillinger D. Health literacy and anticoagulation-related outcomes among patients taking warfarin. J Gen Intern Med 2006;21(8):841–6.

- Fernández Huerta J. Medidas sencillas de lecturabilidad. *Consigna* 1959;(214):29–32.
  
- Fitzsimmons PR, Michael BD, Hulley JL, Scott GO. A readability assessment of online Parkinson's disease information. *J R Coll Physicians Edinb* 2010;40(4):292–6.
  
- Flesch R. A new readability yardstick. *J Appl Psychol* 1948;32(3):221–33.
  
- Freda MC. The readability of American Academy of Pediatrics patient education brochures. *J Pediatr Health Care* 2005;19(3):151–6.
  
- Friedman DB, Hoffman-Goetz L. A systematic review of readability and comprehension instruments used for print and web-based cancer information. *Health Educ Behav* 2006;33(3):352–73.
  
- Friedman DB, Hoffman-Goetz L. An exploratory study of older adults' comprehension of printed cancer information: is readability a key factor? *J Health Commun* 2007;12(5):423–37.
  
- Friedman DB, Hoffman-Goetz L. Cancer coverage in North American publications targeting seniors. *J Cancer Educ* 2003;18(1):43–7.
  
- Friedman DB, Kao EK. A comprehensive assessment of the difficulty level and cultural sensitivity of online cancer prevention resources for older minority men. *Prev Chronic Dis* 2008;5(1):A07 [acceso 12 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2248790/pdf/PCD51A07.pdf>
  
- Fuchs J, Hippus M. Inappropriate dosage instructions in package inserts. *Patient Educ Couns* 2007;67(1-2):157–68.
  
- Fuchs J, Hippus M, Schaefer M. A survey of package inserts use by patients. *Hosp J Pharm Eur* 2005;21:29–31 [acceso 27 de noviembre de 2012]. Disponible en: [http://paint-consult.com/de/publikation/pdf/PAINT-Consult\\_package\\_inserts\\_use\\_patients.pdf](http://paint-consult.com/de/publikation/pdf/PAINT-Consult_package_inserts_use_patients.pdf)

- Fuchs J, Hippus M, Schaefer M. Analysis of German package inserts. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2006;44(1):8–13.
  
- Fuchs J, Werner S, Scheunflug C, Götze EA, Elstermann K, Scheffel K, et al. Excessive medical information increase in package inserts. *Int J Clin Pharmacol Ther* 2010;48(12):781–90.
  
- Fuller S, Horlen C, Cisneros R, Merz T. Pharmacy students' reading ability and the readability of required reading materials. *Am J Pharm Educ* 2007;71(6):111 [acceso 7 de octubre de 2012]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2690918/pdf/ajpe111.pdf>
  
- Galindo Villardón MP, Vicente Galindo P. Estadística para investigadores, todo lo que siempre quiso saber y no se atrevió a preguntar. Análisis de relación entre una variable cuantitativa y otra cualitativa. U de Mann-Whitney [vídeo]. Salamanca: Universidad de Salamanca; 2013 [acceso 4 de junio de 2014]. Disponible en:  
<http://www.youtube.com/watch?v=dCG3VAfa11Y>
  
- García López JA, Arcos Cebrián A. Medida de la legibilidad del material escrito. *Pharm Care Esp* 1999;1:412–9.
  
- Gausman Benson J, Forman WB. Comprehension of written health care information in an affluent geriatric retirement community: use of the Test of Functional Health Literacy. *Gerontology* 2002;48(2):93–7.
  
- Gill PS. Prescription painkillers and controlled substances: an appraisal of drug information provided by six US pharmacies. *Drug Healthc Patient Saf* 2013;5:29–36.
  
- Glick A, Taylor D, Valenza JA, Walji MF. Assessing the content, presentation, and readability of dental informed consents. *J Dent Educ* 2010;74(8):849–61.
  
- Goodman M, Finnegan R, Mohadjer L, Krenzke T, Hogan J. Literacy, numeracy, and problem solving in technology-rich environments among U.S. adults: results from the Program for the International Assessment of Adult Competencies 2012: first look

[monografía en Internet]. Washington, DC: National Center for Education Statistics; 2013 [acceso 3 de diciembre de 2013]. Disponible en:

<http://nces.ed.gov/pubs2014/2014008.pdf>

– Goodman M. Market watch: sales of biologics to show robust growth through to 2013. *Nat Rev Drug Discov* 2009;8(11):837.

– [GDOIE] Gran Diccionario Oxford Inglés-Español. Oxford: ©Oxford University Press; 2003.

– Griffin J, McKenna K, Tooth L. Discrepancy between older clients' ability to read and comprehend and the reading level of written educational materials used by occupational therapists. *Am J Occup Ther* 2006;60(1):70–80.

– Gromoske AN, Oldridge N, Brondino MJ. Readability of 3 heart disease health-related quality of life questionnaires. *J Cardiopulm Rehabil Prev* 2011;31(4):245–8.

– Gustafsson J, Källemark S, Nilsson G, Nilsson JLG. Patient information leaflets—patients' comprehension of information about interactions and contraindications. *Pharm World Sci* 2005;27(1):35–40.

– Hawe P, Degeling D, Hall J. Evaluación en promoción de la salud. Guía para trabajadores de la salud. Barcelona: Masson; 1993.

– [HLI] Health Literacy Innovations. Health Literacy Innovations Newsletter. Focus on readability and readability indices. Volume 1, Issue 1 [monografía en Internet]. Health Literacy Innovations; 2010 [acceso 3 de diciembre de 2013]. Disponible en:

[http://www.healthliteracyinnovations.com/resources/hli\\_publications/](http://www.healthliteracyinnovations.com/resources/hli_publications/)

– Hendrickson RL, Huebner CE, Riedy CA. Readability of pediatric health materials for preventive dental care. *BMC Oral Health* 2006;6:14 [acceso 16 de febrero de 2012]. Disponible en:

<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1693546/pdf/1472-6831-6-14.pdf>

- Hill J, Bird H. Patient knowledge and misconceptions of osteoarthritis assessed by a validated self-completed knowledge questionnaire (PKQ-OA). *Rheumatology (Oxford)* 2007;46(5):796–800.
  
- Hiller A. Fast growth foreseen for protein therapeutics. *GEN* 2009;29(1):153–5 [acceso 9 de noviembre de 2013]. Disponible en:  
<http://209.18.123.227/gen-articles/fast-growth-foreseen-for-protein-therapeutics/2722/?kwrd=Protein%20Therapeutics&page=1>
  
- Hoffman JM, Li E, Doloresco F, Matusiak L, Hunkler RJ, Shah ND, et al. Projecting future drug expenditures–2012. *Am J Health Syst Pharm* 2012;69(5):405–21.
  
- Hoffmann T, McKenna K. Analysis of stroke patients' and carers' reading ability and the content and design of written materials: recommendations for improving written stroke information. *Patient Educ Couns* 2006;60(3):286–93.
  
- Houts PS, Doak CC, Doak LG, Loscalzo MJ. The role of pictures in improving health communication: a review of research on attention, comprehension, recall, and adherence. *Patient Educ Couns* 2006;61(2):173–90.
  
- Ibrahim SY, Reid F, Shaw A, Rowlands G, Gomez GB, Chesnokov M, et al. Validation of a health literacy screening tool (REALM) in a UK population with coronary heart disease. *J Public Health (Oxf)* 2008;30(4):449–55.
  
- Idoate VM. La comprensibilidad del consentimiento informado. *An Sist Sanit Navar* 2000;23(1):109–13 [acceso 21 de marzo de 2012]. Disponible en:  
<http://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/6820/9579>
  
- [IC] Instituto Cervantes [sede Web]. Centro virtual Cervantes. Prueba *cloze* [acceso 4 de mayo de 2014]. Disponible en:  
[http://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca\\_ele/diccio\\_ele/diccionario/pruebacloze.htm](http://cvc.cervantes.es/ensenanza/biblioteca_ele/diccio_ele/diccionario/pruebacloze.htm)

- [INEE] Instituto Nacional de Evaluación Educativa. Panorama de la educación. Indicadores de la OCDE 2013. Informe español [monografía en Internet]. Madrid: Ministerio de Educación, Cultura y Deporte; 2013 [acceso 13 de marzo de 2014]. Disponible en:  
<http://www.mecd.gob.es/dctm/inee/internacional/panoramadelaeducacion2013informe-espanol.pdf?documentId=0901e72b816996b6>
  
- Johnson JL, Stern EB. Readability of patient education materials: a comparison of rural and urban cardiac rehabilitation sites in Minnesota. *J Cardiopulm Rehabil* 2004;24(2):121–7.
  
- Joram E, Roberts-Dobie S, Mattison SJ, Devlin M, Herbrandson K, Hansen K, et al. The numeracy demands of health education information: an examination of numerical concepts in written diabetes materials. *Health Commun* 2012;27(4):344–55.
  
- Jungbauer A. Antibodies and other biopharmaceuticals [editorial]. *Biotechnol J* 2008;3(9-10):1103 [acceso 18 de septiembre de 2013]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2959492/pdf/biot0003-1103.pdf>
  
- Jungbauer A, Göbel U. Biopharmaceutical process development - shortcut to market: an interview with Rolf Werner from Boehringer Ingelheim. *Biotechnol J* 2012;7(1):14–6.
  
- Jungbauer A, Graumann K. Biopharmaceuticals - discovery, development and manufacturing [editorial]. *Biotechnol J* 2012;7(12):1422–3.
  
- Kalichman SC, Benotsch E, Suarez T, Catz S, Miller J, Rompa D. Health literacy and health-related knowledge among persons living with HIV/AIDS. *Am J Prev Med* 2000;18(4):325–31.
  
- Kasesnik K, Kline M. Analyzing readability of medicines information material in Slovenia. *South Med Rev* 2011;4(2):80–7 [acceso 19 de febrero de 2013]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3471177/pdf/smr-04-080.pdf>

- Khurana RN, Lee PP, Challa P. Readability of ocular medication inserts. *J Glaucoma* 2003;12(1):50–3.
  
- Kincaid JP, Fishburne RP, Rogers RL, Chissom BS. Derivation of new readability formulas (Automated Readability Index, Fog Count and Flesch Reading Ease Formula) for navy enlisted personnel. *Research Branch Report* 1975:8–75.
  
- Kondilis BK, Akrivos PD, Sardi TA, Soteriades ES, Falagas ME. Readability levels of health pamphlets distributed in hospitals and health centres in Athens, Greece. *Public Health* 2010;124(10):547–52.
  
- Krass I, Svarstad BL, Bultman D. Using alternative methodologies for evaluating patient medication leaflets. *Patient Educ Couns* 2002;47(1):29–35.
  
- Kušec S, Orešković S, Škegro M, Korolija D, Bušić Ž, Horžić M. Improving comprehension of informed consent. *Patient Educ Couns* 2006;60(3):294–300.
  
- Kutner M, Greenberg E, Jin Y, Paulsen C. The health literacy of America's adults. Results from the 2003 National Assessment of Adult Literacy [monografía en Internet]. Washington: National Center for Education Statistics; 2006 [acceso 17 de mayo de 2013]. Disponible en: <http://nces.ed.gov/pubs2006/2006483.pdf>
  
- Laine C, Davidoff F, Lewis CE, Nelson EC, Nelson E, Kessler RC, et al. Important elements of outpatient care: a comparison of patients' and physicians' opinions. *Ann Intern Med* 1996;125(8):640–5.
  
- Laplante-Lévesque A, Brännström KJ, Andersson G, Lunner T. Quality and readability of English-language internet information for adults with hearing impairment and their significant others. *Int J Audiol* 2012;51(8):618–26.
  
- Lauder B. Recent research on health literacy, medication adherence, and patient outcomes. *Home Healthc Nurse* 2008;26(4):253–7.

- Lee SY, Bender DE, Ruiz RE, Cho YI. Development of an easy-to-use Spanish health literacy test. *Health Serv Res* 2006;41(4 Pt 1):1392–412.
  
- Leroy G, Helmreich S, Cowie JR, Miller T, Zheng W. Evaluating online health information: beyond readability formulas. *AMIA Annu Symp Proc* 2008:394–8.
  
- Luk A, Aslani P. Tools used to evaluate written medicine and health information: document and user perspectives. *Health Educ Behav* 2011;38(4):389–403.
  
- Makosky Daley C, Cowan P, Nollen NL, Greiner KA, Choi WS. Assessing the scientific accuracy, readability, and cultural appropriateness of a culturally targeted smoking cessation program for American Indians. *Health Promot Pract* 2009;10(3):386–93.
  
- March Cerdá JC, Prieto Rodríguez MA, Ruiz Azarola A, Simón Lorda P, Barrio Cantalejo I, Danet A. Mejora de la información sanitaria contenida en los prospectos de los medicamentos: expectativas de pacientes y de profesionales sanitarios. *Aten Primaria* 2010;42(1):22–7.
  
- Mariño Hernández EL. Metodica general en la evaluación estadística de resultados experimentales. *Farm Clin* 1988;5(4):266–74.
  
- Marrugat J, Pavesi M, Vidal Miquel A, Ortín Font F. Evaluación de la comprensión de un nuevo modelo de prospecto del medicamento. *Med Clin (Barc)* 2000;115(11):410–7.
  
- Martín Andrés A, Luna del Castillo JD. *Bioestadística para las ciencias de la salud*. Madrid: Capitel; 2004.
  
- McInnes N, Haglund BJA. Readability of online health information: implications for health literacy. *Inform Health Soc Care* 2011;36(4):173–89.
  
- McKearney TC, McKearney RM. The quality and accuracy of internet information on the subject of ear tubes. *Int J Pediatr Otorhinolaryngol* 2013;77(6):894–7.

- McKinney J, Kurtz-Rossi S. Family health and literacy. Guide to easy-to-read health education materials and web sites for families [monografía en Internet] [acceso 27 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://healthliteracy.worlded.org/docs/family/fhl.pdf>
- McLaughlin GH. SMOG grading – a new readability formula. J Read 1969;12:639–46.
- MedlinePlus [sede Web]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [actualizado 13 de febrero de 2013a; acceso 4 de diciembre de 2013]. Cómo escribir materiales de salud que sean fáciles de leer. Disponible en: [www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/etr.html](http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/etr.html)
- MedlinePlus [sede Web]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [actualizado 14 de julio de 2014a; acceso 7 de agosto de 2014]. Comprendiendo la información de salud para usted. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/healthliteracy.html>
- MedlinePlus [sede Web]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [actualizado 30 de abril de 2014b; acceso 7 de agosto de 2014]. Health literacy. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/healthliteracy.html>
- MedlinePlus [sede Web]. Bethesda: U.S. National Library of Medicine [actualizado 13 de febrero de 2013b; acceso 4 de diciembre de 2013]. How to write easy-to-read health materials. Disponible en: <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/etr.html>
- Milton JS. Estadística para Biología y Ciencias de la Salud. 3ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2001.
- Misra P, Agarwal N, Kasabwala K, Hansberry DR, Setzen M, Eloy JA. Readability analysis of healthcare-oriented education resources from the american academy of facial plastic and reconstructive surgery. Laryngoscope 2013;123(1):90–6.

- Molassiotis A, Xu M. Quality and safety issues of web-based information about herbal medicines in the treatment of cancer. *Complement Ther Med* 2004;12(4):217–27.
  
- Morelli G. Biosimilars: evolution and trends [monografía en Internet]. En: Jornada medicamentos biosimilares: presente y futuro Europa vs España. Madrid; 2013 [acceso 7 junio 2014]. Disponible en: [http://www.aeseg.es/presentaciones\\_12\\_02\\_2013/Gabriel Morelli 12 febrero 2013.pdf](http://www.aeseg.es/presentaciones_12_02_2013/Gabriel%20Morelli%2012%20febrero%202013.pdf)
  
- Moulton B, Franck LS, Brady H. Ensuring quality information for patients: development and preliminary validation of a new instrument to improve the quality of written health care information. *Health Expect* 2004;7(2):165–75.
  
- Muñoz Baquedano M. Legibilidad y variabilidad de los textos [monografía en Internet]. Viña del Mar: Universidad de Playa Ancha de Ciencias de la Educación; 2006 [acceso 28 de enero de 2012]. Disponible en: <http://www.legibilidadmu.cl/1.pdf>
  
- Murray MD, Tu W, Wu J, Morrow D, Smith F, Brater DC. Factors associated with exacerbation of heart failure include treatment adherence and health literacy skills. *Clin Pharmacol Ther* 2009;85(6):651–8.
  
- Nair EL, Cienkowski KM. The impact of health literacy on patient understanding of counseling and education materials. *Int J Audiol* 2010;49(2):71–5.
  
- Nathan JP, Zerilli T, Cicero LA, Rosenberg JM. Patients' use and perception of medication information leaflets. *Ann Pharmacother* 2007;41(5):777–82.
  
- [NCES] National Center for Education Statistics [sede Web] [acceso 15 de noviembre de 2012]. National Assessment of Adult Literacy. Health literacy. Disponible en: <http://nces.ed.gov/naal/health.asp>
  
- [NIDDKD] National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [sede Web]. Bethesda: The National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases [acceso 27 de noviembre de 2013]. Easy-to-read publications. Disponible en:

<http://diabetes.niddk.nih.gov/dm/ez.aspx>

– [NIMH] National Institute of Mental Health [sede Web]. Bethesda: The National Institute of Mental Health [acceso 27 de noviembre de 2013]. Easy-to-Read. Disponible en: <http://www.nimh.nih.gov/health/publications/easy-to-read.shtml>

– [NLT] National Literacy Trust [sede Web]. London: National Literacy Trust [acceso 1 de diciembre de 2013]. Adult literacy. Disponible en: [http://www.literacytrust.org.uk/adult\\_literacy](http://www.literacytrust.org.uk/adult_literacy)

– Nielsen-Bohlman L, Panzer AM, Kindig DA, editors. Health literacy. A prescription to end confusion. Washington, DC: The National Academy Press; 2004 [acceso 4 de noviembre de 2013]. Disponible en: [http://www.nap.edu/catalog.php?record\\_id=10883](http://www.nap.edu/catalog.php?record_id=10883)

– [NCIOM] North Carolina Institute of Medicine. Just *what* did the doctor order? Addressing low health literacy in North Carolina [monografía en Internet]. Durham, NC: NC IOM Task Force on Health Literacy; 2007 [acceso 16 de julio de 2012]. Disponible en: [http://www.nciom.org/wp-content/uploads/NCIOM/projects/health\\_literacy/HealthLiteracyReport.pdf](http://www.nciom.org/wp-content/uploads/NCIOM/projects/health_literacy/HealthLiteracyReport.pdf)

– Ott BB, Hardie TL. Readability of advance directive documents. *Image J Nurs Sch* 1997;29(1):53–7.

– [OALD] Oxford Advanced Learner's Dictionary. 7th ed. Oxford: ©Oxford University Press; 2005.

– Paasche-Orlow MK, Cheng DM, Palepu A, Meli S, Faber V, Samet JH. Health literacy, antiretroviral adherence, and HIV-RNA suppression: a longitudinal perspective. *J Gen Intern Med* 2006; 21(8): 835–40.

– [PAINT] Package Insert Test [sede Web]. Jena: PAINT-Consult® [actualizada en noviembre de 2013; acceso 8 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.paint-consult.com/eng/index.html>

- Patel CR, Cherla DV, Sanghvi S, Baredes S, Eloy JA. Readability assessment of online thyroid surgery patient education materials. *Head Neck* 2013;35(10):1421–5.
- Patel PP, Hoppe IC, Ahuja NK, Ciminello FS. Analysis of comprehensibility of patient information regarding complex craniofacial conditions. *J Craniofac Surg* 2011;22(4):1179–82.
- Però Cebollero M, Leiva Ureña D, Guàrdia Olmos J, Solanas Pérez A. *Estadística aplicada a las ciencias sociales mediante R y R-Commander*. Madrid: Garceta; 2012.
- Pignone MP, DeWalt DA. Literacy and health outcomes: is adherence the missing link? *J Gen Intern Med* 2006;21(8):896–7.
- Pol Viedma MV, Burgos Pol R, Pol Yanguas E, Pol Yanguas E. Los prospectos de medicamentos: ¿necesitan un cambio? e-farmacéutico COMUNITARIO 2008; 3(1):7–8 [acceso 19 de noviembre de 2013]. Disponible en: [http://www.sefac.org/media/revistas/efarm/efarmaceutico\\_3-1.pdf](http://www.sefac.org/media/revistas/efarm/efarmaceutico_3-1.pdf)
- Polishchuk DL, Hashem J, Sabharwal S. Readability of online patient education materials on adult reconstruction web sites. *J Arthroplasty* 2012;27(5):716–9.
- Rader RA. (Re)defining biopharmaceutical. *Nat Biotechnol* 2008;26(7):743–51.
- Raynor DK, Blenkinsopp A, Knapp P, Grime J, Nicolson DJ, Pollock K, et al. A systematic review of quantitative and qualitative research on the role and effectiveness of written information available to patients about individual medicines. *Health Technol Assess* 2007;11(5):iii,1–160.
- Raynor DK, Bryant D. European Public Assessment Report (EPAR) summaries for the public: are they fit for purpose? A user-testing study. *BMJ Open* 2013;3(9):e003185 [acceso 9 de marzo de 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3780304/pdf/bmjopen-2013-003185.pdf>

- Raynor DK. User testing in developing patient medication information in Europe. Res Social Adm Pharm 2013;9(5):640–5.
  
- [RAE] Real Academia Española [sede Web]. Madrid: © Real Academia Española [acceso 8 de abril de 2011]. Consultas lingüísticas. Disponible en:  
<http://rae.es/consultas-linguisticas>
  
- [RAE] Real Academia Española [sede Web]. Madrid: © Real Academia Española [acceso 19 de marzo de 2014]. Diccionario de la lengua española. Disponible en:  
<http://www.rae.es/>
  
- Real Decreto 1345/2007, de 11 de octubre, por el que se regula el procedimiento de autorización, registro y condiciones de dispensación de los medicamentos de uso humano fabricados industrialmente. Boletín Oficial del Estado nº 267 (7 de noviembre de 2007) [acceso 7 de julio de 2013]. Disponible en:  
<http://www.boe.es/boe/dias/2007/11/07/pdfs/A45652-45698.pdf>
  
- Rees CE, Ford JE, Sheard CE. Patient information leaflets for prostate cancer: which leaflets should healthcare professionals recommend? Patient Educ Couns 2003;49:263–72.
  
- Rennie CA, Hannan S, Maycock N, Kang C. Age-related macular degeneration: what do patients find on the internet? J R Soc Med 2007;100(10): 473–7 [acceso 12 de marzo de 2012]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1997261/pdf/0473.pdf>
  
- Rial Boubeta A, Varela Mallou J. Estadística práctica para la investigación en Ciencias de la Salud. Coruña: Netbiblo; 2008.
  
- Rodríguez Diéguez JL. Fórmulas para predecir las condiciones de lectura de textos en español. Aplicaciones a la prensa escrita. TELOS 1994;(37):1–14 [acceso 4 febrero 2012]. Disponible en:  
[http://telos.fundaciontelefonica.com/telos/anteriores/num\\_037/inves\\_experiencias0.htm](http://telos.fundaciontelefonica.com/telos/anteriores/num_037/inves_experiencias0.htm)  
!

- Rogers ES, Spalding SL, Eckard AA, Wallace LS. Are patient-administered attention deficit hyperactivity disorder scales suitable for adults? *J Atten Disord* 2009;13(2):168–74.
  
- Roskos SE, Wallace LS, Weiss BD. Readability of consumer medication information for intranasal corticosteroid inhalers. *Am J Health Syst Pharm* 2008;65(1):65–8.
  
- Rubiera G, Arbizu R, Alzueta A, Agúndez JJ, Riera JR. La legibilidad de los documentos de consentimiento informado en los hospitales de Asturias. *Gac Sanit* 2004;18(2):153–8 [acceso 4 febrero 2012]. Disponible en: <http://scielo.isciii.es/pdf/gsv18n2/notadecampo2.pdf>
  
- Rudd RE, Groene OR, Navarro-Rubio MD. On health literacy and health outcomes: background, impact, and future directions. *Rev Calid Asist* 2013;28(3):188–92.
  
- Ruiz Garrido MF, Fortanet Gómez I, Palmer Silveira JC, Connor U. Análisis contrastivo de la comunicabilidad del prospecto de los medicamentos en España y en Estados Unidos. Congreso Nacional de Lingüística Clínica. València: Universitat de València; 2006. p. 140–52 [acceso 13 marzo 2012]. Disponible en: <http://www.uv.es/perla/3%5B09%5D.RuizFortanetPalmerConnor.pdf>
  
- Sabharwal S, Badarudeen S, Unes Kunju S. Readability of online patient education materials from the AAOS web site. *Clin Orthop Relat Res* 2008;466(5):1245–50.
  
- San Norberto EM, Taylor J, Salvador R, Revilla A, Merino B, Vaquero C. Calidad de la información disponible en internet sobre el aneurisma de aorta y su tratamiento endovascular. *Rev Esp Cardiol* 2011;64(10):869–75.
  
- Sánchez M, Frutos G, Cuesta PL. Estadística y matemáticas aplicadas. Edición dirigida a los estudios de Farmacia. Madrid: Síntesis; 1996.
  
- Sand-Jecklin K. The impact of medical terminology on readability of patient education materials. *J Community Health Nurs* 2007;24(2):119–29.

- Schapira MM, Fletcher KE, Ganschow PS, Walker CM, Tyler B, Del Pozo S, et al. The meaning of numbers in health: exploring health numeracy in a Mexican-American population. *J Gen Intern Med* 2011;26(7):705–11.
  
- Schlander M, Beck M. Expensive drugs for rare disorders: to treat or not to treat? The case of enzyme replacement therapy for mucopolysaccharidosis VI. *Curr Med Res Opin* 2009;25(5):1285–93.
  
- Sentell TL, Halpin HA. Importance of adult literacy in understanding health disparities. *J Gen Intern Med* 2006;21(8):862–6.
  
- Sentís J, Pardell H, Cobo E, Canela J. *Manual de Bioestadística*. 2ª ed. Barcelona: Masson; 1995.
  
- Shieh C, Hosei B. Printed health information materials: evaluation of readability and suitability. *J Community Health Nurs* 2008; 25(2):73–90.
  
- Shoemaker SJ, Wolf MS, Brach C. The Patient Education Materials Assessment Tool (PEMAT) and user’s guide. An instrument to assess the understandability and actionability of print and audiovisual patient education materials (version 1.0) [monografía en Internet]. Rockville, MD: Agency for Healthcare Research and Quality; 2013 [acceso 26 de enero de 2014]. Disponible en: [http://www.ahrq.gov/professionals/prevention-chronic-care/improve/self-mgmt/pemat/pemat\\_guide.pdf](http://www.ahrq.gov/professionals/prevention-chronic-care/improve/self-mgmt/pemat/pemat_guide.pdf)
  
- Shrank W, Avorn J, Rolon C, Shekelle P. Effect of content and format of prescription drug labels on readability, understanding, and medication use: a systematic review. *Ann Pharmacother* 2007;41(5):783–801.
  
- Simoens S. Biosimilar medicines and cost-effectiveness. *Clinicoecon Outcomes Res* 2011;3:29–36 [acceso 10 marzo 2014]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3169973/pdf/ceor-3-029.pdf>

- Simón Lorda P, Barrio Cantalejo IM, Concheiro Carro L. Legibilidad de los formularios escritos de consentimiento informado. *Med Clin (Barc)* 1997;107(14):524–9.
  
- Simón Lorda P. El consentimiento informado: teoría y práctica (y II). *Med Clin (Barc)* 1993;101(5):174–82.
  
- Smith PC, Brice JH, Lee J. The relationship between functional health literacy and adherence to emergency department discharge instructions among Spanish-speaking patients. *J Natl Med Assoc* 2012;104(11-12):521–7.
  
- Smith SG, Wolf MS, Obichere A, Raine R, Wardle J, von Wagner C. The development and testing of a brief ('gist-based') supplementary colorectal cancer screening information leaflet. *Patient Educ Couns* 2013;93(3):619–25.
  
- Spaulding S. A Spanish readability formula. *The Modern Language Journal* 1956;40(8):433–41.
  
- [SPSS] SPSS: Guía para el análisis de datos con el SPSS [monografía en Internet]. Madrid: Hispanoportuguesa SPSS [acceso 15 de noviembre de 2013]. Disponible en: <http://www.listinet.com/bibliografia-comuna/Cdu311-F36A.pdf>
  
- Stinson JN, White M, Breakey V, Chong AL, Mak I, Low KK, et al. Perspectives on quality and content of information on the internet for adolescents with cancer. *Pediatr Blood Cancer* 2011;57(1):97–104.
  
- Stossel LM, Segar N, Gliatto P, Fallar R, Karani R. Readability of patient education materials available at the point of care. *J Gen Intern Med* 2012;27(9):1165–70 [acceso 11 febrero 2014]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514986/pdf/11606\\_2012\\_Article\\_2046.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3514986/pdf/11606_2012_Article_2046.pdf)
  
- Strohl WR, Knight DM. Discovery and development of biopharmaceuticals: current issues. *Curr Opin Biotechnol* 2009;20(6):668–72.

- Swartz EN. The readability of paediatric patient information materials: are families satisfied with our handouts and brochures? *Paediatr Child Health* 2010;15(8):509–13.
  
- Szigriszt Pazos, F. Sistemas predictivos de legibilidad del mensaje escrito: fórmula de perspicuidad [tesis doctoral]. Madrid: Universidad Complutense de Madrid; 1993 [acceso 20 enero 2013]. Disponible en:  
<http://biblioteca.ucm.es/tesis/19911996/S/3/S3019601.pdf>
  
- Taylor-Clarke K, Henry-Okafor Q, Murphy C, Keyes M, Rothman R, Churchwell A, et al. Assessment of commonly available education materials in heart failure clinics. *J Cardiovasc Nurs* 2012;27(6):485–94 [acceso 25 abril 2013]. Disponible en:  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4007697/pdf/nihms499098.pdf>
  
- [TJC] The Joint Commission. Advancing effective communication, cultural competence, and patient- and family-centered care: a roadmap for hospitals [monografía en Internet]. Oakbrook Terrace, IL: The Joint Commission; 2010 [acceso 1 diciembre 2013]. Disponible en:  
<http://www.jointcommission.org/assets/1/6/aroamapforhospitalsfinalversion727.pdf>
  
- [TRM] The Royal Marsden. Information for patients – Provision and production policy [monografía en Internet]. 2013 [acceso 25 noviembre de 2013]. Disponible en:  
<http://www.royalmarsden.nhs.uk/about/patient-carer-advisory-group/minutes/2013JanuaryAgenda4.pdf>
  
- [USDHHS] United States Department of Health and Human Services. Office of Disease Prevention and Health Promotion. National action plan to improve health literacy [monografía en Internet]. Washington, DC; 2010 [acceso 5 marzo de 2014]. Disponible en:  
[http://www.health.gov/communication/hlactionplan/pdf/Health\\_Literacy\\_Action\\_Plan.pdf](http://www.health.gov/communication/hlactionplan/pdf/Health_Literacy_Action_Plan.pdf)
  
- [USGAO] United States Government Accountability Office. Report to Congressional Requesters. Medicare. Communications to beneficiaries on the prescription drug

benefit could be improved [monografía en Internet]. 2006 [acceso 1 de diciembre de 2013]. Disponible en: <http://www.gao.gov/assets/120/113803.html>

– Vallance JK, Taylor LM, Lavallee C. Suitability and readability assessment of educational print resources related to physical activity: implications and recommendations for practice. *Patient Educ Couns* 2008;72(2):342–9.

– Vargas Sabadías, A. Estadística descriptiva e inferencial. Murcia: Universidad de Castilla-La Mancha; 1995.

– Villar López J, Lizán Tudela L, Soto Álvarez J, Peiró Moreno S. La satisfacción con el tratamiento. *Aten Primaria* 2009;41(11):637–45.

– Wallace LS, Keenum AJ, DeVoe JE. Evaluation of consumer medical information and oral liquid measuring devices accompanying pediatric prescriptions. *Acad Pediatr* 2010;10(4):224–7.

– Wallace LS, Keenum AJ, Roskos SE, Blake GH, Colwell ST, Weiss BD. Suitability and readability of consumer medical information accompanying prescription medication samples. *Patient Educ Couns* 2008;70(3):420–5.

– Wallace LS, Lennon ES. American Academy of Family Physicians patient education materials: can patients read them? *Fam Med* 2004;36(8):571–4.

– Wallace LS, Rogers ES, Turner LW, Keenum AJ, Weiss BD. Suitability of written supplemental materials available on the internet for nonprescription medications. *Am J Health Syst Pharm* 2006a;63(1):71–8.

– Wallace LS, Roskos SE, Weiss BD. Readability characteristics of consumer medication information for asthma inhalation devices. *J Asthma* 2006b;43(5):375–8.

– Wallace LS, Zite NB, Homewood VJ. Making sense of home pregnancy test instructions. *J Womens Health (Larchmt)* 2009;18(3):363–8.

- Walsh G. Biopharmaceuticals and biotechnology medicines: an issue of nomenclature. *Eur J Pharm Sci* 2002;15(2):135–8.
  
- Walsh G. Biopharmaceutical benchmarks 2010. *Nat Biotechnol* 2010;28(9):917–24.
  
- Walsh G. Pharmaceutical biotechnology products approved within the European Union. *Eur J Pharm Biopharm* 2003;55(1):3–10.
  
- Walsh TM, Volsko TA. Readability assessment of internet-based consumer health information. *Respir Care* 2008;53(10):1310–5.
  
- Wang C, Gallo RE, Fleisher L, Miller SM. Literacy assessment of family health history tools for public health prevention. *Public Health Genomics* 2011;14(4-5):222–37.
  
- Wang LW, Miller MJ, Schmitt MR, Wen FK. Assessing readability formula differences with written health information materials: application, results, and recommendations. *Res Social Adm Pharm* 2013;9(5):503–16.
  
- Wegner MV, Girasek DC. How readable are child safety seat installation instructions? *Pediatrics* 2003;111(3):588–91.
  
- Weintraub D, Maliski SL, Fink A, Choe S, Litwin MS. Suitability of prostate cancer education materials: applying a standardized assessment tool to currently available materials. *Patient Educ Couns* 2004;55(2):275–80.
  
- Weiss BD, Mays MZ, Martz W, Castro KM, DeWalt DA, Pignone MP, et al. Quick assessment of literacy in primary care: the newest vital sign. *Ann Fam Med* 2005;3(6):514–22 [acceso 2 noviembre de 2012]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1466931/pdf/0030514.pdf>
  
- Wiener RC, Wiener Pla RM. Evaluation of educational material for tobacco prevention and cessation used in west virginia university dental programs. *J Dent Hyg* 2011;85(3):204–10.

- Williams MV, Davis T, Parker RM, Weiss BD. The role of health literacy in patient-physician communication. *Fam Med* 2002;34(5):383–9.
  
- Williamson JML, Martin AG. Analysis of patient information leaflets provided by a district general hospital by Flesch and Flesch-Kincaid method. *Int J Clin Pract* 2010;64(13):1824–31.
  
- Wilson AW, Neumann PJ. The cost-effectiveness of biopharmaceuticals: a look at the evidence. *MAbs* 2012;4(2):281–8 [acceso 26 octubre de 2013]. Disponible en: [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361664/pdf/mabs0402\\_0281.pdf](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3361664/pdf/mabs0402_0281.pdf)
  
- Wilson FL, Racine E, Tekieli V, Williams B. Literacy, readability and cultural barriers: critical factors to consider when educating older African Americans about anticoagulation therapy. *J Clin Nurs* 2003;12(2):275–82.
  
- Wilson FL, Williams BN. Assessing the readability of skin care and pressure ulcer patient education materials. *J Wound Ostomy Continence Nurs* 2003;30(4):224–30.
  
- Wilson JM, Wallace LS, DeVoe JE. Are state Medicaid application enrollment forms readable? *J Health Care Poor Underserved* 2009;20(2):423–31.
  
- Wilson M. Readability and patient education materials used for low-income populations. *Clin Nurse Spec* 2009;23(1):33–40.
  
- Wolf A, Fuchs J, Schweim HG. QRD template texts intended for package inserts. Development from the first QRD template up to the new draft of July 2012. *PharmInd* 2012; 74(9):1540–9.
  
- Wolf MS, Bailey SC. Improving prescription drug labeling. *N C Med J* 2007;68(5):340–2.
  
- Wolf MS, Davis TC, Cross JT, Marin E, Green K, Bennett CL. Health literacy and patient knowledge in a Southern US HIV clinic. *Int J STD AIDS* 2004;15(11):747–52.

- Wolf MS, Davis TC, Shrank W, Rapp DN, Bass PF, Connor UM, et al. To err is human: patient misinterpretations of prescription drug label instructions. *Patient Educ Couns* 2007;67(3):293–300.
- Woollett GR. Innovation in Biotechnology: current and future states. *Clin Pharmacol Ther* 2012;91(1):17–20.
- [WHO] World Health Organization [sede Web]. 2009 [acceso 3 de marzo de 2013]. 7th Global conference on health promotion. Track 2: health literacy and health behaviour. Disponible en:  
<http://www.who.int/healthpromotion/conferences/7gchp/track2/en/index.html>
- Zraick RI, Atcherson SR, Ham BK. Readability of patient-reported outcome questionnaires for use with persons with swallowing disorders. *Dysphagia* 2012;27(3):346–52.
- Zraick RI, Atcherson SR. Readability of patient-reported outcome questionnaires for use with persons with dysphonia. *J Voice* 2012;26(5):635–41.
- Zwaenepoel L, Laekeman G. Drug information in psychiatric hospitals in Flanders: a study of patient-oriented leaflets. *Pharm World Sci* 2003;25(6):247–50.

## **8. DIFUSIÓN**



## **8. DIFUSIÓN DE LA PRESENTE TESIS**

### **8.1 Publicaciones**

#### **8.1.1 Quality health information: readability-measurement formulas for English and Spanish written materials**

Piñero López MA, Modamio Charles P, Fernández Lastra C, Mariño Hernández EL. Quality health information: readability-measurement formulas for English and Spanish written materials. *Aten Farm* 2013;15(2):136-9.

Factor de impacto (2012 JCR Science Edition): 0,125

Categoría: PHARMACOLOGY & PHARMACY

Cuartil: Q4

#### **8.1.2 Readability assessment of package inserts of biological medicinal products from the European medicines agency website**

Piñero-López MA, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL. Readability assessment of package inserts of biological medicinal products from the European medicines agency website. *Drug Saf* 2014;37(7):543-54.

Factor de impacto (2012 JCR Science Edition): 3,408

Categoría: PUBLIC, ENVIRONMENTAL & OCCUPATIONAL HEALTH

Cuartil: Q1



## Readability Assessment of Package Inserts of Biological Medicinal Products from the European Medicines Agency Website

M<sup>a</sup>. Ángeles Piñero-López · Pilar Modamio ·  
Cecilia F. Lastra · Eduardo L. Mariño

Published online: 19 June 2014  
© Springer International Publishing Switzerland 2014

### Abstract

**Background** Package inserts that accompany medicines are a common source of information aimed at patients and should match patient abilities in terms of readability.

**Objective** Our objective was to determine the degree of readability of the package inserts for biological medicinal products commercially available in 2007 and compare them with the readability of the same package inserts in 2010.

**Methods** A total of 33 package inserts were selected and classified into five groups according to the type of medicine: monoclonal antibody-based products, cytokines, therapeutic enzymes, recombinant blood factors and other blood-related products, and recombinant hormones. The package inserts were downloaded from the European Medicines Agency website in 2007 and 2010. Readability was evaluated for the entire text of five of the six sections of the package inserts and for the ‘Annex’ when there was one. Three readability formulas were used: SMOG (Simple Measure of Gobbledygook) grade, Flesh-Kincaid grade level, and Szigriszt’s perspicuity index.

**Results** No significant differences were found between the readability results for the 2007 package inserts and those from 2010 according to any of the three readability indices studied ( $p > 0.05$ ). However, there were significant differences ( $p < 0.05$ ) between the readability scores of the sections of the package inserts in both 2007 and 2010. The readability of the package inserts was above the

recommended sixth grade reading level (ages 11–12) and may lead to difficulties of understanding for people with limited literacy.

**Conclusions** All the sections should be easy to read and, therefore, the readability of the medicine package inserts studied should be improved.

### Key Points

The readability of the package inserts for biological medicinal products available on the European Medicines Agency website assessed is above the sixth grade reading level and may therefore lead to difficulties of understanding for people with limited literacy skills

No substantial improvement was observed from 2007 to 2010 in the readability scores (SMOG, Flesh-Kincaid, and Szigriszt) of the package inserts studied

The order from the easiest to read (greatest readability) to the least easy to read (lowest readability) of the sections was: “5. How to store X” > “Annex” > “3. How to take X” > “2. What you need to know before you take X” > “1. What X is and what it is used for” > “4. Possible side effects”

M<sup>a</sup>. Á. Piñero-López · P. Modamio · C. F. Lastra ·  
E. L. Mariño (✉)  
Clinical Pharmacy and Pharmacotherapy Unit,  
Department of Pharmacy and Pharmaceutical Technology,  
Faculty of Pharmacy, University of Barcelona,  
Av. Joan XXIII s/n, 08028 Barcelona, Spain  
e-mail: emarino@ub.edu

### 1 Introduction

Biological medicinal products are becoming an increasingly important part of the treatment arsenal, bringing

novel and life-saving therapies to patients with some of the most difficult diseases to treat [1, 2]. In the EU, it is obligatory to assess requests to authorise medicines derived from biotechnology processes via a centralised procedure. This means that a single marketing authorisation awarded by the European Commission is valid in all the EU countries. Furthermore, the European Medicines Agency (EMA) publishes the product information that includes, among other information, the package inserts for all authorised presentations of every medicine granted a central marketing authorisation and provides them in all EU languages [3, 4].

The package inserts that accompany medicines contain information that is very important for the patient, as they provide information on all the important aspects of the medicine, including how to take or use it correctly and safely, as well as how to understand the relation between the risks and benefits of using it. Therefore, they are frequently used by patients, in addition to healthcare professionals, as a source of information relating to medicines [5].

Since 2005, European legislation requires manufacturers to perform consultations with target patient groups (user testing) to ensure that information leaflets are legible, clear and easy to use. Moreover, the European Commission publishes updated guidelines that explain how to write package inserts well in order to increase their readability [6]. The *Guideline on the Readability of the Labelling and Package Leaflet of Medicinal Products for Human Use* was published in accordance with Article 65(c) of Directive 2001/83/EC to provide guidance on how to ensure that the information on the label and in the package leaflet is accessible to and can be understood by those who receive it [6]. This guidance, published in January 2009, recommended in point 5 ('Syntax') the following: "... Aim to use simple words of few syllables. Long sentences should not be used. It is better to use a couple of sentences rather than one longer sentence, especially for new information ...". The corresponding variables of word length and sentence length are used in the readability formulas to predict the comprehension difficulty of written materials. Different studies [7–9] support the value of readability indices as surrogate measures of how well written documents address different levels of health literacy, and indicate that they could generate results that match the experience of real patients.

Numerous studies assess the grade reading level of package inserts and information on medicines in general, together with that of other written material related to healthcare and aimed at patients, much of which is available online. However, many of the studies have shown that the grade reading level of the materials is higher than the average reading level of the target population [10–14]. This situation represents a problem that not only affects the text

itself but also has an effect on general health literacy [15]. Given this situation, the US National Institutes of Health recommend that material written for end users such as patients should not have a readability above that corresponding to the sixth or seventh grade level (ages 11–13) [16], since low health literacy is related to poorer health outcomes and poorer use of healthcare services [17]. In view of these findings, in conjunction with the ever greater use of biological medicinal products that will have an increasing impact on healthcare in the future, it seems to be important to know whether the package inserts that accompany such medicines have limitations related to readability. It is also important to know this at the level of the sections that go to make up the package insert, since each patient may have different interests, worries or needs related to the information. To our knowledge, the adequacy and suitability of package inserts that are available online for these drugs has not been tested over time after trading authorisation. Therefore, the main objective of the current study was to determine the degree of readability of package inserts for biological products that were commercially available in 2007 and compare it with the readability of the package inserts for the same medicines that were still commercially available in 2010. We might expect changes between those 2 years, specifically, some improvement in package inserts should be observed, taking into account that the guideline mentioned above was published between these years.

## 2 Methods

### 2.1 Package Inserts for Biological Products Included

The sample that we studied consisted of 33 package inserts for biological products that were authorised by the EMA as of January 2007 and continued to be authorised in July 2010. They were divided into five groups depending on the source of the drug [18]: monoclonal antibody-based products, cytokines, therapeutic enzymes, recombinant blood factors and other blood-related products, and recombinant hormones (Table 1).

The package inserts were obtained from the EMA webpage [4]. The package inserts for the selected medicines were downloaded at two different times: in January 2007 and July 2010. The first study of the readability of package inserts took place in 2007, with an equivalent study in 2010, 1 year after the European Commission guideline on readability came into effect (June 2009). On both occasions, the same pharmaceutical presentation was used for each package insert. Each package insert was copied as plain text and saved as an individual Microsoft<sup>®</sup> Word<sup>®</sup> 2007 document.

## **8.2 Comunicaciones a congresos**

### **8.2.1 Readability levels of patient package inserts for biopharmaceuticals**

(Presentación oral)

Lugar/Fecha: Manchester (Reino Unido). 23 – 26 marzo de 2011

Organizador: 7th Pharmaceutical Care Network Europe Working (PCNE) Conference

Carácter: Internacional

Piñero-López MA, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL. Readability levels of patient package inserts for biopharmaceuticals. *Int J Clin Pharm* 2011;33(4):715-6.

Factor de impacto (2012 JCR Science Edition): 0,859

Categoría: PHARMACOLOGY & PHARMACY

Cuartil: Q4

### **8.2.2 Analysis of the application of regulations in package leaflet of biotechnological drugs (Póster)**

Lugar/Fecha: Barcelona (España). 29 – 31 octubre de 2012

Organizador: 41st European Society of Clinical Pharmacy (ESCP) Symposium on Clinical Pharmacy. *Personalised and safe therapy*

Carácter: Internacional

Piñero-López MA, Modamio P, Lastra CF, Mariño EL. Analysis of the application of regulations in package leaflet of biotechnological drugs. *Int J Clin Pharm* 2013;35(5):906-7.

Factor de impacto (2012 JCR Science Edition): 0,859

Categoría: PHARMACOLOGY & PHARMACY

Cuartil: Q4

