

## ORIGINAL BREVE

Recibido: 10 de marzo de 2021  
Aceptado: 16 de mayo de 2021  
Publicado: 12 de agosto de 2021

## DOSIS DIARIAS DEFINIDAS EN FÁRMACOS CON COMBINACIONES DE PRINCIPIOS ACTIVOS: DIFERENCIAS ENTRE TRES MÉTODOS DE CÁLCULO

Carles Llop Margalef (1), Dídac Llop Paredes (2) y María Guinovart Moncunill (1)

(1) Unitat de Farmàcia. Regió Sanitària Camp de Tarragona. CatSalut. Tarragona. España.

(2) Servei d'Epidemiologia i Prevenció del Càncer. Hospital Universitari Sant Joan de Reus. Reus. España.

Los autores declaran que no existe ningún conflicto de interés.

### RESUMEN

**Fundamentos:** La dosis diaria definida (DDD) es una unidad de medida del uso de fármacos asociada a la clasificación *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC) para su uso en estudios de utilización de medicamentos. Debido a la frecuente comercialización de especialidades farmacéuticas con combinación de principios activos, los resultados del cálculo de las DDD de productos en combinación de varios principios activos varían en función de diversos métodos de cálculo. El objetivo de este estudio fue comparar diferentes maneras de calcular las DDD de dos grupos de fármacos que incluían presentaciones como monofármacos pero también numerosas presentaciones con combinación de principios activos.

**Métodos:** A partir de los datos de facturación de recetas durante 2019 en Cataluña se compararon los resultados obtenidos mediante tres métodos al calcular las DDD de fármacos hipoglucemiantes no insulínicos (HGNI) y fármacos utilizados en patología respiratoria obstructiva (PRO). Los métodos utilizados fueron el sistema de cálculo de referencia de la Organización Mundial de la Salud, el cálculo del principio activo considerado principal y el cálculo individualizado de todos los principios activos de la combinación. Estos métodos se compararon con el test de Wilcoxon por muestras apareadas.

**Resultados:** Los resultados obtenidos mostraron elevadas diferencias tanto en el total de DDD como en el porcentaje de participación de cada subgrupo farmacológico dentro de los grupos estudiados. Se observaron diferencias entre métodos del 17% en los HGNI, y del 118% en el caso de los PRO. El sistema de cálculo que tiene en cuenta todos los principios activos de las combinaciones da una idea más aproximada del consumo total de fármacos, así como del peso relativo de cada subgrupo.

**Conclusiones:** El cálculo de todos los principios activos incluidos en las especialidades con combinaciones de fármacos parece ser el que mayor utilidad puede tener en escenarios de gestión fármaco-epidemiológica como los de nuestro entorno.

**Palabras clave:** Farmacoepidemiología, Dosis diaria definida, Terapia farmacológica (combinaciones), Cálculo de la dosificación, Fármacos hipoglucemiantes, Patología pulmonar obstructiva, Tratamiento farmacológico.

### ABSTRACT

#### Defined daily doses in drugs with combinations of active principles: differences between three calculation methods

**Background:** The defined daily dose (DDD) is a measurement unit of drug consumption associated with the *Anatomic Therapeutic Chemical* (ATC) classification for its use in drug utilization studies. Due to the frequent marketing of pharmaceutical specialties with active ingredients combination, the results of the calculation of DDD product in combination with several active ingredients may vary depending on various possible calculation methods. The aim of this study was to compare different ways to calculate DDD of two groups of drugs that included monodrugs as well as combined products.

**Methods:** From the prescription billing data during 2019 in Catalonia, the results obtained by three methods when calculating the DDDs of non-insulin hypoglycaemic drugs (nHG) and drugs used in obstructive respiratory pathology (ORP) were compared. The three methods used were the reference calculation provided by the World Health Organization, the calculation of the considered main ingredient and the individualized calculation of all active ingredients of the combination. These methods were compared using the Wilcoxon test for paired data.

**Results:** The results obtained showed high differences both in the total DDD and in the percentage of participation of each pharmacological subgroup within the studied groups. Differences of 17% were observed in nHG, and of 118% in ORP drugs. The calculation system that takes into account all the active ingredients of the combinations gives a more approximate idea of the total drug consumption, as well as the relative weight of each subgroup.

**Conclusions:** The calculation of all the active ingredients included in the specialties with drug combinations seems to be the one that can be most useful in pharmacoepidemiological management scenarios such as those in our environment.

**Key words:** Pharmacoepidemiology, Defined daily dose, Drug therapy (combinations), Drug dosage calculations, Hypoglycaemic drugs, Lung disease obstructive, Drug therapy.

Correspondencia:  
Carles Llop Margalef  
Unitat de Farmàcia  
Regió Sanitària Camp de Tarragona  
CatSalut  
Av. M<sup>a</sup> Cristina, 54  
43002 Tarragona, España  
cllop@catsalut.cat

Cita sugerida: Llop Margalef C, Llop Paredes D, Guinovart Moncunill M. Dosis diarias definidas en fármacos con combinaciones de principios activos: diferencias entre tres métodos de cálculo. Rev Esp Salud Pública. 2021; 95: 12 de agosto e202108104.

## INTRODUCCIÓN

A principios de los años 80 se empezó a utilizar una unidad de medida del uso de fármacos asociada a la clasificación *Anatomical Therapeutic Chemical* (ATC) para su uso en estudios de utilización de medicamentos, por recomendación de la Organización Mundial de la Salud (OMS). Esta unidad es la dosis diaria definida (DDD), que se define como la dosis diaria media de mantenimiento prevista para un fármaco utilizada para su indicación principal en adultos.

Una de las principales utilidades de esta unidad ha sido el establecimiento de criterios de medida estandarizados entre diferentes ámbitos de manera que se pueden obtener resultados que sean comparables incluso a nivel internacional<sup>(1)</sup>.

A partir de la definición de las DDD se han diseñado nuevas variables teniendo en cuenta la magnitud de la población, el tiempo y/o el número de camas hospitalarias, entre otros parámetros.

Aunque el principal atractivo de estas medidas estandarizadas era comparar datos de consumo de medicamentos entre ámbitos diferentes, algunos autores han señalado ciertos puntos mejorables de este sistema de medida. Los indicadores basados en las DDD no siempre son eficaces para estimar prevalencias<sup>(2,3)</sup> o para comprender consumos reales de fármacos<sup>(4)</sup>.

El uso de las DDD es actualmente un método ampliamente utilizado a nivel de gestión sanitaria para calcular indicadores relacionados con el uso de los medicamentos. El objetivo de estos indicadores es hacer un seguimiento del consumo de los diferentes principios activos y grupos farmacológicos a diferentes niveles territoriales o asistenciales. Teniendo en cuenta la cada vez más frecuente comercialización de especialidades farmacéuticas con combinación de principios activos, la manera de calcular las DDD de

productos en combinación de varios principios activos presenta dudas en cuanto a la capacidad de medir resultados detallados y reales.

El objetivo de este estudio fue comparar diferentes maneras de calcular las DDD de dos grupos de fármacos que incluían presentaciones como monofármacos pero también numerosas presentaciones con combinación de principios activos. Se evaluaron tres métodos diferentes: el método propuesto por la OMS, el método de asignación según un principio activo considerado como principal y el método del cálculo de todos los principios activos como si fuesen monofármacos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Los grupos de fármacos que se escogieron para estudiar fueron los hipoglucemiantes no insulínicos (HGnI, ATC A10B) y los fármacos utilizados en patología respiratoria obstructiva (PRO, ATC R03). En ambos grupos existían presentaciones monofármacos pero también gran número de presentaciones con combinaciones de fármacos y, a menudo, con dosis y presentaciones diferentes.

Se obtuvo su consumo en Cataluña durante el año 2019 a partir de la base de datos de facturación de recetas del *Servei Català de la Salut*. Los datos obtenidos incluían número de unidades galénicas, composición y dosis.

Los métodos de cálculo utilizados fueron:

i) **Método OMS.** Para los fármacos con un solo principio activo, se utilizaron las DDD definidas por la OMS. En las combinaciones de principios activos, en los HGnI la OMS considera apropiado asignar las DDD en función del uso habitual de la combinación, sin tener en cuenta las dosis de los componentes. Así, en los productos dosificados diariamente una DDD es cada unidad galénica mientras que

en productos dosificados dos veces al día la DDD son dos unidades galénicas. En el caso de los PRO, se sigue un patrón similar, pero en este caso sí se tuvieron en cuenta las dosis del fármaco. Como muchos de estos fármacos se administran vía inhalatoria, el número de DDD asignadas a cada producto depende del número de inhalaciones recomendadas diarias y de la dosis de fármacos liberada en cada inhalación<sup>(5)</sup>.

ii) **Método de asignación según un principio activo considerado principal.** En los monofármacos se utilizó el criterio OMS. Para las combinaciones se seleccionó un principio activo principal dentro de la combinación y se calcularon las DDD en función de este principio activo, sin tenerse en cuenta el resto de principios activos. Este modelo es el que se utiliza en algunos servicios territoriales de salud de manera habitual para calcular las DDD en indicadores de gestión. En la **tabla 1** se muestra la selección del principio activo principal considerado de cada combinación.

iii) **Método que calcula las DDD de todos los principios activos, sean en monofármaco o en combinaciones.** Los fármacos monocomponentes se calcularon como en el método OMS. En las combinaciones se calcularon las DDD de todos los principios activos como si fuesen monofármacos, y se contabilizaron todos los datos de DDD obtenidos.

Un ejemplo de cálculo que muestra las diferencias en los resultados obtenidos según los diferentes métodos de cálculo se detalla en la **tabla 2**.

Para comparar las distintas maneras de medir el consumo de grupos de fármacos se utilizó la prueba no paramétrica de rangos con signo de Wilcoxon, tras comprobar que las variables no estaban distribuidas normalmente con el test de Shapiro-Wilks. El test de Wilcoxon se aplicó por parejas de métodos (OMS frente a fármaco

principal, fármaco principal frente a todos los principios activos y OMS frente a todos los principios activos). Se considerarían diferencias estadísticamente significativas cuando al comparar los métodos por pares el p-valor fuera inferior a 0,05. Se utilizó el programa RStudio (*Integrated Development for R*; RStudio PBC, Boston, MA -<http://www.rstudio.com/>-)

## RESULTADOS

Los resultados obtenidos de la extracción de la base de datos de facturación de farmacia de *CatSalut* pueden consultarse bajo demanda. A partir de dicha extracción se obtiene de manera automatizada el cálculo según el método del fármaco principal. Los cálculos de los dos otros métodos propuestos se realizaron siguiendo los criterios descritos anteriormente.

Los tres métodos de cálculo mostraron resultados con diferencias relevantes entre ellos, tanto por lo que respecta al total de DDD utilizadas como por el peso porcentual de determinados subgrupos farmacológicos sobre el total.

Aunque no se llegó al nivel de significación estadística, la comparación de los métodos fármaco principal frente a cálculo de todos los principios activos en el grupo de los HGnI es la que se encontró más cerca del límite de significación ( $p=0,05906$ ). En las otras comparaciones, el límite de la significación quedó mucho más lejano. Es posible que el reducido número de valores de muestra (es decir, el pequeño número de subgrupos farmacológicos en cada grupo) a comparar influyera en la no observación de diferencias estadísticamente significativas.

Los resultados obtenidos en los grupos estudiados se exponen en la **tabla 3**. El único método que contabiliza las combinaciones como tales es el método OMS. Por esta razón, solamente aparecen datos de consumo en forma de combinación en este método y no en los otros

<b>Tabla 1</b> <b>Principios activos de las combinaciones y principio activo considerado como principal.</b>		
<b>Tipos</b>	<b>Principios activos de la combinación</b>	<b>Principio activo principal</b>
<b>Hipoglucemiantes no insulínicos</b>	Metformina + iDPP	Metformina
	Metformina + glucosúrico	Metformina
	Glitazona + iDPP4	Glitazona
	Sulfonilurea + glitazona	Sulfonilurea
	iDPP4(*) + glucosúrico	iDPP4
<b>Fármacos para patología respiratoria obstructiva</b>	$\beta$ -adrenérgico + corticoide	$\beta$ -adrenérgico
	$\beta$ -adrenérgico + anticolinérgico	B-adrenérgico
	$\beta$ -adrenérgico + corticoide + anticolinérgico	$\beta$ -adrenérgico

(\*) iDPP4: inhibidor de la dipeptil peptidasa 4.

<b>Tabla 2</b> <b>Comparación de cálculo de DDD según modelo utilizado.</b>			
<b>Combinación</b>	<b>Modelo OMS</b>	<b>DDD Modelo fármaco principal</b>	<b>DDD cálculo todos los principios activos</b>
<b>56 comprimidos con 1.000 mg metformina + 50 mg sitagliptina</b>	28 DDD combinación	28 DDD Metformina + 0 DDD Sitagliptina	28 DDD Metformina + 28 DDD Sitagliptina
<b>120 dosis de salmeterol 25mcg + fluticasona 125 mcg</b>	30 DDD combinación	30 DDD salmeterol + 0 DDD fluticasona	30 DDD salmeterol + 9 DDD fluticasona

<b>Tabla 3</b>							
<b>DDD y porcentaje de fármacos HGnI y PRO y sus subgrupos según cada modelo de cálculo.</b>							
Fármacos		1. Modelo OMS		2. Modelo fármaco principal		3. Cálculo de todos los principios activos	
		DDD	%	DDD	%	DDD	%
<b>HGnI</b>	Metformina	59.848.882,50	<b>41,00%</b>	85.370.628,60	<b>58,72%</b>	85.370.837,10	<b>49,80%</b>
	Sulfonilureas	28.801.410,00	<b>19,73%</b>	28.801.410,00	<b>19,81%</b>	28.820.562,00	<b>16,81%</b>
	Glitazonas	1.005.144,00	<b>0,69%</b>	1.114.400,00	<b>0,77%</b>	1.407.392,00	<b>0,82%</b>
	iDPP4	13.017.688,00	<b>8,92%</b>	13.028.128,60	<b>8,96%</b>	34.883.484,00	<b>20,35%</b>
	Glucosúricos	5.979.672,43	<b>4,10%</b>	5.998.824,43	<b>4,13%</b>	9.850.159,14	<b>5,75%</b>
	GLP-1	4.701.868,00	<b>3,22%</b>	4.701.868,00	<b>3,23%</b>	4.701.868,00	<b>2,74%</b>
	Inhib. $\alpha$ glucosidasa	135.363,33	<b>0,09%</b>	135.363,33	<b>0,09%</b>	135.363,33	<b>0,08%</b>
	Glinidas	6.222.551,75	<b>4,26%</b>	6.222.551,75	<b>4,28%</b>	6.222.551,75	<b>3,63%</b>
	Otros	19.460,00	<b>0,01%</b>	19.460,00	<b>0,01%</b>	19.460,00	<b>0,01%</b>
	Combinaciones	26.252.242,00	<b>17,98%</b>	-	-	-	-
<b>TOTAL HGnI</b>		<b>145.984.282,02</b>	<b>100,00%</b>	<b>145.392.634,72</b>	<b>100,00%</b>	<b>171.411.677,33</b>	<b>100,00%</b>
<b>PRO</b>	Corticoides	12.668.794,17	<b>14,07%</b>	12.668.794,17	<b>9,40%</b>	47.967.255,82	<b>24,42%</b>
	Beta-adrenérgicos	28.533.164,73	<b>31,70%</b>	75.562.088,23	<b>56,08%</b>	75.562.088,23	<b>38,46%</b>
	Anticolinérgicos	38.517.726,67	<b>42,79%</b>	38.517.726,67	<b>28,59%</b>	64.930.130,28	<b>33,05%</b>
	Anti-LKT	7.290.092,40	<b>8,10%</b>	7.290.092,40	<b>5,41%</b>	7.290.092,40	<b>3,71%</b>
	Metilxantinas	453.096,38	<b>0,50%</b>	453.096,38	<b>0,34%</b>	453.096,38	<b>0,23%</b>
	Inhibidores PDE4	254.730,00	<b>0,28%</b>	254.730,00	<b>0,19%</b>	254.730,00	<b>0,13%</b>
	Combinaciones	2.305.751,07	<b>2,56%</b>	-	-	-	-
<b>TOTAL PRO</b>		<b>90.023.355,41</b>	<b>100,00%</b>	<b>134.746.527,84</b>	<b>100,00%</b>	<b>196.457.393,10</b>	<b>100,00%</b>

HGnI: hipoglucemiantes no insulínicos; GLP-1: péptido similar al glucagón tipo 1; PRO: fármacos para patología respiratoria obstructiva; anti-LKT: fármacos antileucotrienos; PDE4: fosfodiesterasa 4.

dos (que contabilizan el consumo por principios activos separados).

En el caso de los hipoglucemiantes orales hubo una diferencia menor del 1% entre el total de DDD al comparar el método OMS con el método del fármaco principal. Sin embargo, si se tiene en cuenta el método de cálculo según todos los principios activos, la diferencia del total de DDD fue superior al 17% respecto al método OMS.

Una diferencia relevante se observa en el conteo de la metformina. En el método OMS un porcentaje elevado del consumo de este fármaco se encontraba dentro del subgrupo “combinaciones” por ser un fármaco ampliamente utilizado junto con otros hipoglucemiantes. En los otros modelos que valoran el consumo por principios activos separados siempre se contabilizó completamente como consumo de metformina.

Los subgrupos farmacológicos que suelen combinarse con metformina adquirirían un peso porcentual sobre el total mucho más elevado con el método de calcular todos los principios activos. Esto se debió a que con los otros métodos estos subgrupos veían ocultada su presencia. El caso más relevante lo constituyeron los iDPP4, que pasaron de tener un peso menor al 9% a constituir el 20% del total de HGnI. Este diferencial de volumen quedó englobado en el apartado combinaciones en el método OMS, y obviado sin ningún reflejo en el método del fármaco principal. Dentro de los iDPP4, este cambio de peso no afectó por igual a todos los principios activos. Si comparamos el método del fármaco principal con el que calcula todos los principios activos, sitagliptina pasó de representar un 5,8% a un 13,8%, y vildagliptina pasó de un 0,78% a un 3,69% de todos los HGnI (datos no mostrados).

Los fármacos glucosúricos, aunque menos utilizados, también incrementaron su peso

absoluto y porcentual en el método de cálculo de todos los principios activos.

Otros fármacos HGnI que se utilizaron de manera muy minoritaria en combinaciones o fármacos que siempre aparecían como monofármacos no vieron modificada su cantidad total al comparar los tres métodos, aunque pudieron presentarse pequeñas variaciones en su peso porcentual.

En fármacos utilizados en patología obstructiva respiratoria, al comparar los tres métodos se observaron también variaciones notables entre ellos, aunque sin llegar a la significación estadística. Hay que tener en cuenta que en el modelo OMS, las DDD de combinaciones se establecen en función de las dosis de fármaco que se administran en las inhalaciones. Así, a diferencia de en los hipoglucemiantes, una misma combinación de fármacos puede variar en el valor de la DDD según la dosis liberada por cada inhalación.

En el cálculo de estos fármacos se observó una gran diferencia en el número total en función del método utilizado para calcularlas. Esta diferencia fue mucho mayor que en el caso de los HGnI. Así, el número de DDD según el método del fármaco principal era casi un 50% superior a las calculadas según el método OMS, y las DDD calculadas mediante el conteo de todos los principios activos fueron un 118% superiores a las calculadas por el modelo OMS.

El cálculo del total de las DDD de corticoides y anticolinérgicos coincidieron en los modelos OMS y fármaco principal porque en ambos solamente se cuentan los datos de las presentaciones como monofármacos. Las combinaciones de estos grupos de fármacos, principalmente con beta-adrenérgicos, en el modelo OMS no se cuentan de manera individualizada sino dentro del grupo “combinaciones”. En el caso del método del fármaco principal el que se

contabiliza es el beta-adrenérgico, mientras que el glucocorticoide o anticolinérgico no se registra por considerarse según este método que no es el fármaco principal.

Precisamente por esta razón, los beta-adrenérgicos coincidieron entre los modelos de fármaco principal y el modelo que contaba todos los principios activos. Por todo ello, las variaciones del conteo absoluto y/o porcentual entre los tres métodos variaba de manera notable para corticoides, anticolinérgicos y beta-adrenérgicos.

Los subgrupos como metilxantinas, antileucotrienos y los inhibidores de la fosfodiesterasa-4 siempre se presentan como monofármacos, y su cálculo no variaban según el método, aunque si hubo variaciones en su peso porcentual.

## DISCUSIÓN

Es indudable que el modelo basado en el cálculo de DDD sirve como herramienta de estandarización para medir consumos de fármacos y poder establecer comparaciones entre ámbitos diferentes. Sin esta metodología estandarizada, estas comparaciones estarían sesgadas por posibles diferencias de presentaciones y dosificaciones según los países entre los cuales se estableciese la comparación.

Sin embargo, existe controversia en cuanto a la utilidad de las DDD en situaciones en las que se pretende cuantificar de manera más precisa el consumo de fármacos. Se describe que para calcular el consumo de antimicrobianos este método de cálculo es menos preciso que si se utilizan otras unidades técnicas de medida, tales como los días de tratamiento, las dosis diarias recomendadas o las dosis reales utilizadas. Estas variaciones propuestas se dan en ámbitos diferentes de medicina humana<sup>(4,6,7)</sup> y veterinaria<sup>(8)</sup>. En estudios de utilización de antipsicóticos se proponen unidades de medida que

producen resultados diferentes a los obtenidos mediante DDD<sup>(9)</sup>, pero también otros métodos con buena correlación con el método de cálculo de la OMS<sup>(10)</sup>.

Este cálculo de las DDD no sirve (quizás nunca lo ha pretendido) para determinar prevalencias de enfermedades basadas en el consumo de fármacos<sup>(2,3)</sup>.

Cuando se calcula el consumo de fármacos según métodos alternativos a las DDD como las dosis diarias prescritas y se compararan con los valores de DDD se observa que grandes diferencias en los resultados parecen ser más una cuestión del tipo de fármaco que de las características de los pacientes<sup>(11,12)</sup>.

El método de cálculo de las DDD de referencia, el de la OMS, fue una herramienta muy valiosa mientras las combinaciones de más de un principio activo en las presentaciones farmacéuticas eran poco numerosas en el mercado. Sin embargo, en el contexto del mercado farmacéutico actual, este método de cálculo pierde su eficacia cuando se pretenden hacer aproximaciones más ajustadas. Existen ámbitos de estudio con una extensión más reducida que los de comparación de consumos entre sectores o países diferentes. Un ejemplo cercano en nuestro país son los escenarios de gestión sanitaria de los diversos servicios de salud que se aplican tanto a profesionales individuales como a centros de salud y a áreas de gestión. En ellos, a menudo se evalúa tanto el consumo total de fármacos como la proporción de los diferentes subgrupos farmacológicos por considerarse como de referencia positiva o negativa. Con estas valoraciones se pretende fomentar la prescripción de fármacos o subgrupos de fármacos más eficaces, seguros, eficientes y con mayor experiencia de uso.

En estos casos, el método de cálculo basado en DDD de la OMS tiene, a nuestro

entender, poca sensibilidad para calcular consumos reales de fármacos que ofrecen presentaciones comerciales con combinaciones de principios activos. En los últimos años la disponibilidad comercial de estos productos se ha visto altamente incrementada, sobre todo en patologías que suelen requerir un abordaje con varios principios activos mediante diferentes mecanismos de acción.

En nuestro estudio escogimos los hipoglucemiantes no insulínicos y los fármacos para patología respiratoria porque son dos de los grupos de fármacos con mayor porcentaje de combinaciones en el mercado y, por tanto, de los que presentan una mayor variabilidad en número de DDD total en función del método de cálculo utilizado. En estos dos grupos de fármacos consideramos mejorable la cuantificación del consumo de fármaco. Además, la OMS considera en el caso de los fármacos respiratorios en combinación unas DDD que pueden variar en función de la dosis liberada por los inhaladores. Sin embargo, esto no se tiene en cuenta para los hipoglucemiantes no insulínicos<sup>(5)</sup>. Esto, de entrada, parece un criterio poco homogéneo.

Con el método OMS, lo que acaba produciéndose es que se calcula y computa de manera diferente la cantidad de principio activo consumido como monofármaco respecto al que se consume en combinación. Valga el caso de la metformina, que necesita 2.000 mg para contabilizar una DDD si se consume como monofármaco pero que, tomada en combinación, cuentan como dos DDD dos comprimidos que pueden contener solamente 850 mg cada uno. Idéntica situación se puede dar en fármacos respiratorios. Por ejemplo, dos inhalaciones de fluticasona 100 mcg monofármaco computan como 0,33 DDD, mientras que dos inhalaciones de fluticasona 50 mcg combinada con salmeterol se consideran cuatro DDD.

El modelo que considera el cómputo solamente del fármaco principal es, a nuestro entender, el más inexacto y arbitrario: inexacto por obviar el consumo de los principios activos considerados no-principales (calculando como si fuese un monofármaco del principio activo principal) y arbitrario por la manera de escoger cuál es el principio activo principal. Ninguna interpretación de la metodología de la OMS avala este modelo, específicamente en estos grupos farmacológicos objeto de este estudio.

Se podría pensar que el sesgo que pudieran producir estos métodos de cálculo al no contabilizar la totalidad de fármaco utilizado afecta de manera uniforme a cualquier ámbito estudiado, pero hay que tener en cuenta que el perfil de utilización entre diferentes profesionales, centros o áreas de gestión varía de manera significativa en cuanto al uso preferente de monofármacos o de combinaciones. Así, este sesgo que comentamos no se aplica de manera uniforme. En cambio, el modelo de todos los principios activos armoniza para todos los escenarios un modelo de cálculo sin sesgos. Debemos admitir algunas limitaciones en este estudio, principalmente debidas a que se realizó en un tiempo y un ámbito sanitario determinado que pueden no ser exactamente iguales a otros periodos temporales u otros ámbitos territoriales y sanitarios. Pero hay que tener en cuenta la creciente disponibilidad de fármacos con principios activos combinados. No solamente hay combinaciones de HGNl y de fármacos PRO, sino que cada vez encontramos más combinaciones dobles y triples en antihipertensivos, fármacos para insuficiencia cardíaca, antiinfecciosos, etc., Ante esta realidad, en el estudio del consumo de fármacos nos parece razonable utilizar métodos que calculen todos y cada uno de los principios activos. Esta metodología perfeccionaría los cálculos de DDD en la gestión del uso de medicamentos en ámbitos sanitarios.

## BIBLIOGRAFÍA

1. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019. [https://www.whocc.no/ddd/definition\\_and\\_general\\_considera/](https://www.whocc.no/ddd/definition_and_general_considera/)
2. Llop C, Ribas J, Rovira E. Estimation of the prevalence of depression from the daily defined doses of antidepressive drugs. *Med Clin (Barc)* 1998 Apr 25;110(14):557-8.
3. Escribano-Serrano J, Paya-Giner C, Méndez Esteban MI, Márquez-Ferrando M, Zarallo-Pérez A, Michán-Doña A. Estimación de la prevalencia de hipotiroidismo según diferentes métodos: dosis diaria definida, dosis diaria prescrita y registro de pacientes en tratamiento. *Rev Esp Salud Publica*. 2014 Oct;88(5):629-38. doi: 10.4321/S1135-57272014000500007
4. Vallès J, Fernández S, Cortés E, Morón A, Fondevilla E, Oliva JC, Díaz E. Comparison of the defined daily dose and days of treatment methods for evaluating the consumption of antibiotics and antifungals in the intensive care unit. *Med Intensiva*. 2020 Jun-Jul;44(5):294-300. doi: 10.1016/j.medin.2019.06.008. Epub 2019 Aug 1.
5. WHO Collaborating Centre for Drug Statistics Methodology, Guidelines for ATC classification and DDD assignment 2020. Oslo, Norway, 2019. [https://www.whocc.no/ddd/list\\_of\\_ddds\\_combined\\_products/](https://www.whocc.no/ddd/list_of_ddds_combined_products/)
6. Kallen MC, Natsch S, Opmeer BC, Hulscher MEJL, Schouten JA, Prins JM, van der Linden P. How to measure quantitative antibiotic use in order to support antimicrobial stewardship in acute care hospitals: a retrospective observational study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2019 Feb;38(2):347-355. doi: 10.1007/s10096-018-3434-0
7. De With K, Bestehorn H, Steib-Bauert M, Kern WV. Comparison of defined versus recommended versus prescribed daily doses for measuring hospital antibiotic consumption. *Infection* 2009 Aug;37(4):349-52. doi: 10.1007/s15010-008-8138-4
8. Kasabova S, Hartmann M, Werner N, Käsbohrer A, Kreienbrock L. Used daily dose vs defined daily dose—Contrasting two different methods to measure antibiotic consumption at the farm level. *Front Vet Sci*. 2019 Apr 24;6:116. doi: 10.3389/fvets.2019.00116. eCollection 2019.
9. Leucht S, Samara M, Heres S, Davis JM. Dose equivalents for antipsychotic drugs: The DDD method. *Schizophr Bull*. 2016 Jul;42 Suppl 1(Suppl 1):S90-4. doi: 10.1093/schbul/sbv167
10. Sweileh WM, Odeh JB, Shraim NY, Zyoud SH, Sawalha AF, Al-Jabi SW. Evaluation of Defined Daily Dose, percentage of British National Formulary maximum and chlorpromazine equivalents in antipsychotic drug utilization. *Saudi Pharm J*. 2014 Apr;22(2):127-32. doi: 10.1016/j.jsps.2013.03.003. Epub 2013 Apr 6.
11. Sinnott SJ, Polinski JM, Byrne S, Gagne JJ. Measuring drug exposure: concordance between defined daily dose and days' supply depended on drug class. *J Clin Epidemiol*. 2016 Jan;69:107-13. doi: 10.1016/j.jclinepi.2015.05.026. Epub 2015 Jun 4.
12. Grimmsmann T, Himmel W. Discrepances between prescribed and defined daily doses: a matter of patients or drug classes? *Eur J Clin Pharmacol*. 2011 Aug;67(8):847-54. doi: 10.1007/s00228-011-1014-7