



Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de La Princesa: Informe 2022

.. ÍNDICE ..

EDITORIAL

- El ensayo clínico pragmático

ARTÍCULO

- Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de La Princesa: Informe 2022

FARMACOGENÉTICA

- Ajuste de dosis de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) en base al fenotipo metabolizador del CYP2C19

ENSAYOS CLÍNICOS

- Un panel farmacogenético de 12 genes para prevenir las reacciones adversas a los medicamentos

FARMACOVIGILANCIA

- Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Insulina
- Escopolamina: reacciones adversas por confusión con butilescolamina (Buscapina)

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

- La AEMPS optimiza el acceso y la consulta del Formulario Nacional en formato electrónico

Con la colaboración de la Fundación de Investigación Biomédica de la Princesa (FIB) y la Fundación Teófilo Hernando (FTH), Universidad Autónoma de Madrid.



Hospital Universitario
de La Princesa

CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García
Alberto Morell Baladrón
Francisco Abad Santos
SECRETARÍA DE DIRECCIÓN:
Dolores Ochoa Mazarro
SERVICIO DE FARMACOLOGÍA
CLÍNICA:

JEFE DE SECCIÓN

Francisco Abad Santos.
FACULTATIVO ESPECIALISTA:
Dolores Ochoa Mazarro
Gina Mejía Abril
Diana María Campodónico
SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS
Manuel Román Martínez
COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS
Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES DOCTORES:

Francisco Javier Egea Máiquez
Samuel Martín Vilchez
Pablo Zubiaur Precioso
Jesús Novalbos Reina
MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS
Eva Bernardos González
Paula Vizcaíno Rodríguez
COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS
Marta de los Ríos Rodríguez

GESTOR DE DATOS

Yao Yuan Chang

CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo
ENFERMERA DE ENSAYOS
Tamara de la Torre Muñoz
Carmen Mendez-Benegassi Cid
Carmen Candau Ramos

INVESTIGADORES

PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García
Paula Soria Chacartegui
Eva Gonzalez Iglesias
Andrea Rodríguez Lopez
MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:
Ana Casajus Rey

Antía Gómez Fernández

Raúl Parra Garcés

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

Irene Román Martínez

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y

SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFE DEL SERVICIO:

Alberto Morell Baladrón

FARMACÉUTICOS:

Tomás Gallego Aranda

Amparo Ibáñez Zurriaga

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Iciar Cañamares Orbis

José María Serra López-Matencio

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Gráficas Maravillas, s.l.

ISSN: 1136-9450.

DEPÓSITO LEGAL: M-4580-1996

PdF se distribuye a médicos y personal sanitario

del Hospital Universitario de la Princesa y sus

centros de salud.

CORRESPONDENCIA:

Servicio de Farmacología Clínica//

Servicio de Farmacia,

Hospital Universitario de la Princesa.

C/ Diego de León, 62. 28006-Madrid

e-mail: francisco.abad@salud.madrid.org

e-mail: alberto.morell@salud.madrid.org

EDITORIAL

El ensayo clínico pragmático

El diseño de un ensayo clínico (EC) es complicado. Sigue las pautas del método científico: observación, hipótesis, experimentos, resultados, rechazo o aceptación de la hipótesis, y vuelta a empezar. Hay multitud de diseños pero, generalmente, los cánones de un buen estudio implican que sea doblemente ciego, aleatorizado y controlado con placebo. Así se diseñó el primer ensayo clínico que demostró que la estreptomina era beneficiosa para el tratamiento de la tuberculosis, hace ya 72 años (A.B. Hill et al. Br Med J. 1948; 2: 769-783).

Como en el experimento de laboratorio, el EC estudia la eficacia de una determinada intervención. La variabilidad es inherente al concepto de vida y así, buscando una respuesta clara, en el laboratorio trabajamos con grupos de ratones, pongo por caso, de características similares. Tomamos dos grupos de 20 ratones transgénicos portadores de un gen mutado de la esclerosis lateral amiotrófica humana (ELA familiar), por ejemplo, el de la superóxido dismutasa 1 (SOD1) con la mutación G93A. A los 3 meses de vida, estos animales comienzan a desarrollar una parálisis progresiva y mueren a los 5-6 meses; ello remeda la ELA humana. El experimento que estamos haciendo en mi laboratorio consiste en administrar un nuevo fármaco a un grupo de 20 ratones y el vehículo (placebo) a otros 20 ratones, todos de la misma edad, peso y procedencia, 10 machos y 10 hembras en cada grupo. Ni el investigador que administra los tratamientos ni el que analiza los datos saben qué solución se administra a cada grupo de ratones. La pregunta que nos hacemos es si el compuesto activo va a retrasar la instauración de la parálisis y si, en consecuencia, aumentaría la supervivencia de los ratones tratados, con respecto al placebo.

Un ensayo clínico con pacientes de ELA podría tener el mismo diseño que el experimento de laboratorio. Sin embargo, la población de pacientes será mucho más heterogénea ya que tendrán edades distintas, peso y sexo distintos, como distintos son la edad de comienzo de la enfermedad y su origen en médula espinal, tronco del encéfalo o corteza cerebral motora. También los pacientes pueden padecer diferentes comorbilidades. Además, el curso de la enfermedad varía ampliamente; los pacientes mueren a los 3-5 años de su diagnóstico, pero otros viven 20 años o más, caso del astrofísico Stephen Hawking.

Convendrán conmigo que esta variabilidad limita la homogeneidad de los dos grupos de pacientes, tratamiento activo y placebo. A ello se añade la dificultad de reclutar pacientes que reúnan un largo listado de requisitos de inclusión, seleccionados de una muestra amplia de la que se eliminan otros muchos pacientes que caen dentro de otro largo listado de criterios de exclusión. En el caso de la ELA, dada esta variabilidad y el hecho de que los pacientes mueren pronto, la aplicación de esos estrictos criterios de inclusión y exclusión dificulta enormemente el reclutamiento de un número elevado de pacientes, lo que alarga considerablemente la ejecución de ese EC ideal cuyo diseño se aproxima al del laboratorio.

Para agilizar de alguna manera ese extenso periodo de investigación clínica de una nueva molécula en desarrollo, o para dar respuesta a una pregunta sobre el dudoso uso de un medicamento ya aprobado, para tratar una determinada enfermedad, podríamos recurrir al ensayo clínico pragmático (ECP) (S. Kalkman et al. Drug Discovery Today 2018; 23: 1919-1922). De "pragmático" dice el DRAE que es aquello que "tiene preferencia por lo práctico o útil". Así, un ECP será tanto más pragmático cuanto más se acerque su diseño a los estándares de la práctica clínica habitual. El término pragmático también se aplica para el diseño de un EC que pretenda esclarecer el dudoso uso de un fármaco en una determinada enfermedad, caso del ejemplo que comento a continuación.

Sobre la base de que los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) aumentan la neuroplasticidad y la neurogénesis, se planteó su uso para tratar la depresión y la labilidad emocional que sufren los pacientes tras un episodio de ictus. Además, en estudios previos realizados con un exiguo número de pacientes se concluyó que la fluoxetina mejoraba la función motora tras 3 meses de tratamiento (Estudio FLAMA, Lancet Neurol. 2011; 10: 123-130). Recientemente, se han conocido los resultados del denominado estudio FOCUS, que se planteó para

corroborar o descartar esta hipótesis, incluyendo un gran número de pacientes (Lancet 2019; 393:265-274).

FOCUS es un ensayo clínico pragmático, multicéntrico, con dos grupos paralelos, controlado con placebo que reclutó 3.152 pacientes mayores de 18 años, en unidades de ictus de 103 hospitales del Reino Unido. Tras 6 meses de tratamiento con 20 mg/día de fluoxetina oral, o con placebo, el estudio FOCUS concluye que el fármaco no mejora las variables funcionales. Se concluye también que la fluoxetina puede reducir la incidencia de depre-

sión, aunque con un aumento del número de fracturas óseas.

Los autores del estudio FOCUS lo tildan de pragmático porque su diseño tiene algunas características relacionadas con la práctica clínica habitual, y sobre todo, porque su diseño pretende dar respuesta al dudoso uso, durante dos décadas, de la fluoxetina en pacientes de ictus.

¿Qué ocurre cuando los resultados del ECP no apoyan una determinada intervención clínica habitual, basada en estudios previos, caso de la fluoxeti-

na en el ictus? Teóricamente, el neurólogo no debería continuar prescribiendo fluoxetina de manera sistemática a los pacientes que salen de alta del hospital, una vez superado el episodio de ictus. El estudio pragmático dicta que ello no parece ser cierto. Ahora, es al neurólogo al que toca decidir si cambia o no su hábito de prescripción posictus de la fluoxetina u otros ISRS.

Antonio G. GARCÍA

Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Precauciones adicionales en el Hospital Universitario de La Princesa: informe 2022

Jaime VIDAL MONDEJAR, Ana FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ,
Francisco SÁNCHEZ ARENAS, Angels FIGUEROLA TEJERINA

Unidad de Vigilancia Epidemiológica. Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de La Princesa.

La transmisión de la infección nosocomial requiere la presencia de 3 elementos: una fuente infecciosa, un huésped susceptible y una vía de transmisión, que constituyen los eslabones de la cadena epidemiológica de las enfermedades transmisibles. En el ámbito hospitalario las vías de transmisión más importantes son el contacto, las gotitas de Flügge y la vía aérea, sobre las que tenemos que incidir para prevenir la transmisión de las infecciones.

La necesidad de adoptar precauciones adicionales en el hospital es consecuencia del frecuente y estrecho contacto entre pacientes y personal sanitario, del confinamiento que supone la hospitalización y de la mayor susceptibilidad a la infección de algunos de los pacientes ingresados.

La vigilancia y la prevención de las infecciones deben constituir una prioridad en los centros sanitarios, enmarcada en las estrategias de seguridad del paciente. En el Hospital Universitario de La Princesa disponemos de un sistema de vigilancia y control de los aislamientos hospitalarios cuyo objetivo es prevenir la transmisión de microorganismos, desde pacientes infectados o colonizados a otros pacientes ingresados, personal sanitario y/o visitantes.

Número de pacientes con precauciones adicionales

El SARS-CoV-2 ha tenido un impacto significativo en lo relativo a los aislamientos infecciosos hospitalarios. En el año 2022 se identificaron un total de 1585 nuevos ingresos de pacientes diagnosticados con infección por SARS-CoV-2 (1639 casos en 2021), lo que supone una incidencia acumulada (IA) del 10,6% y una densidad de incidencia (DI) de 13,6‰ pacientes-día de estancia, siendo la IA de 11,4% y la DI de 14,1‰ pacientes-día en 2021. La disminución observada en la incidencia ha resultado ser estadísticamente significativa.

Independientemente del SARS-CoV-2, en el año 2022 se indicaron 842 precauciones adicionales por otros microorganismos epidemiológicamente relevantes. En el presente informe se presenta el análisis de estos pacientes, así como su evolución desde el año 2012.

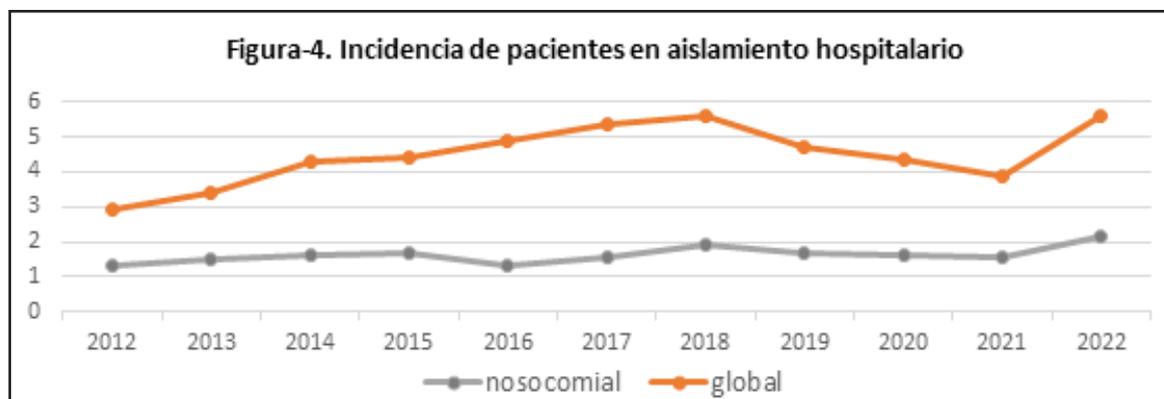
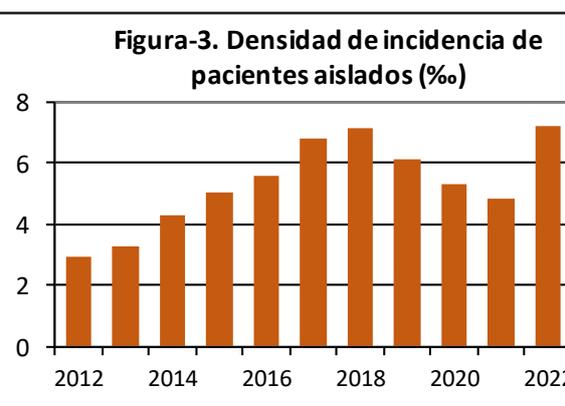
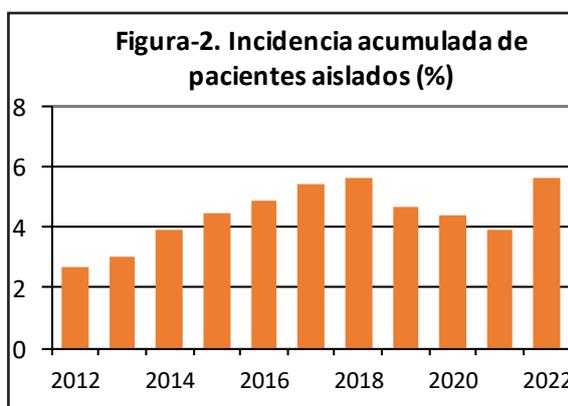
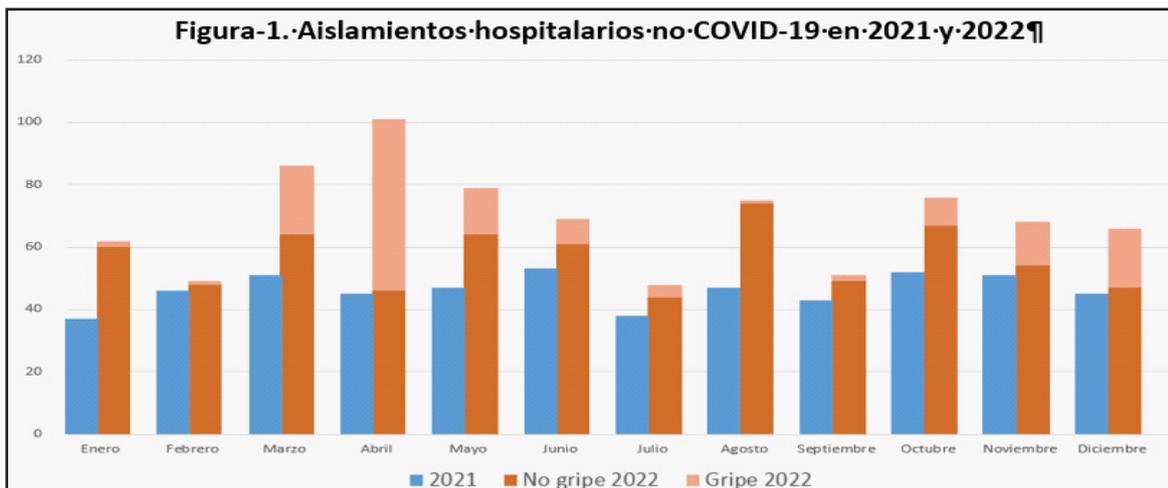
En la Figura-1 se observa cómo, excluyendo los aislamientos COVID-19, el número global de aislamientos ha aumentado en el año 2022 respecto a 2021. Si analizamos este incremento, en la mayoría de los meses, se relaciona parcialmente con un mayor número de aislamientos por gripe en 2022.

Incidencia de casos

En 2022, la incidencia acumulada de los pacientes en aislamiento, excluyendo los aislamientos por SARS-CoV-2, fue del 5,6% y la densidad de incidencia de 7,2‰ pacientes-día de estancia, superiores al año 2021 (Figuras 2 y 3), siendo ambas diferencias estadísticamente significativas.

El 39,3% de las infecciones que motivaron el aislamiento fueron de origen nosocomial (40,8% en 2021). Al analizar la evolución de la incidencia de aislamientos nosocomiales a lo largo del estudio, se observa que ha aumentado y superado el 2% de los pacientes ingresados (Figura-4).

Al analizar las variables relacionadas con el origen nosocomial de la infección motivo del aislamiento, se detectan diferencias estadísticamente significativas con: estancia previa en UCI/REA, cirugía previa en el actual ingreso, neoplasia maligna en los 5 años previos, insuficiencia renal, colonización o infección por bacterias multirresistentes (BMR) en los 6 meses previos, tratamiento con antibióticos en los 6 meses previos y el tipo de servicio en el que estaba ingresado el paciente (unidades de cuidados críticos, servicios médicos o quirúrgicos).



Características de los casos

En cuanto a los factores de riesgo intrínsecos de los pacientes con precauciones adicionales, su frecuencia fue la siguiente: el 50% se encontraban en situación de desnutrición (56% en 2021), el 30% habían presentado algún tipo de neoplasia (29% en 2021), el 29% presentaban inmunodepresión (27% en 2021), el 29% tenían diabetes mellitus (25% en 2021), el 25% enfermedad renal crónica (29% en 2021) y el 12% EPOC (12% en 2021).

Se observó que el 69% habían recibido antibioterapia en los 6 meses previos (80% en 2021) y que el 25% presentaban algún cultivo positivo para

BMR en los últimos 6 meses (26% en 2021).

El 22% de los pacientes habían sido sometidos a alguna intervención quirúrgica (20% en 2021) y el 15% tenían antecedente de estancia en UCI/REA en el mismo ingreso en que se realizó el aislamiento infeccioso (14% en 2021).

En el momento del aislamiento, el 71,2% de los pacientes se encontraban ingresados en servicios médicos (SSMM), el 16,6% en servicios quirúrgicos (SSQQ) y el 12,1% en unidades de cuidados críticos, al igual que en años anteriores. Los servicios con ma-

yor número absoluto de pacientes aislados en 2022 fueron: Medicina Interna (17,5% del total de aislados), Hematología (11,5%), UCI (10%), Geriátrica (8,2%), Neumología (5,8%) y Urgencias (5,8%).

Características de los aislamientos

En 2022, el 79,2% de los aislamientos fueron de contacto, el 18,4% de gotas + contacto, el 0,8% aéreo + de contacto y el 0,7% aéreo.

Los patógenos detectados con mayor frecuencia en el primer cultivo motivo del aislamiento fueron los siguientes: enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y/o car-

bapenemasas (ECP) con 395 casos (46,9%), gripe con 152 casos (18,1%), Clostridioides difficile (CD) con 123 casos (14,6%), Pseudomonas aeruginosa multirresistente (PAR) con 73 casos (8,7%) y Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM) con 47 casos (5,6%).

En 2022 la gripe fue uno de los aislamientos más frecuentes con 152 casos (18,1%), relativamente similar al año 2020 con 119 casos (20%) y cambiando la tendencia del año 2021, donde solo se aislaron por gripe 10 casos (1,8%).

Otros microorganismos menos frecuentes fueron virus respiratorio sincitial (VRS) con 17 casos (2%), Stenotrophomonas maltophilia resistente a cotrimoxazol con 7 casos (0,8%) y varicela-zóster con 6 casos (0,7%). El resto supuso individualmente menos del 1% del total de los aislamientos.

Globalmente, la duración media de las precauciones adicionales fue de 9,0

± 11,6 días con una mediana de 6 días, similar al año 2021 (media de 9 ± 8 con una mediana de 7 días). La media de duración del aislamiento en el caso de las infecciones nosocomiales adquiridas durante el ingreso fue de 12,5 ± 13,3 días, mientras que en el caso de las infecciones relacionadas con la asistencia sanitaria (IRAS) fue de 9,8 ± 10,1 días y en las comunitarias de 5,9 ± 9,4 días, siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 54,4% de los casos, la negativización de los cultivos en el 36,2% y el exitus en el 8,9%, siguiendo una distribución similar que en los años anteriores (Figura-5).

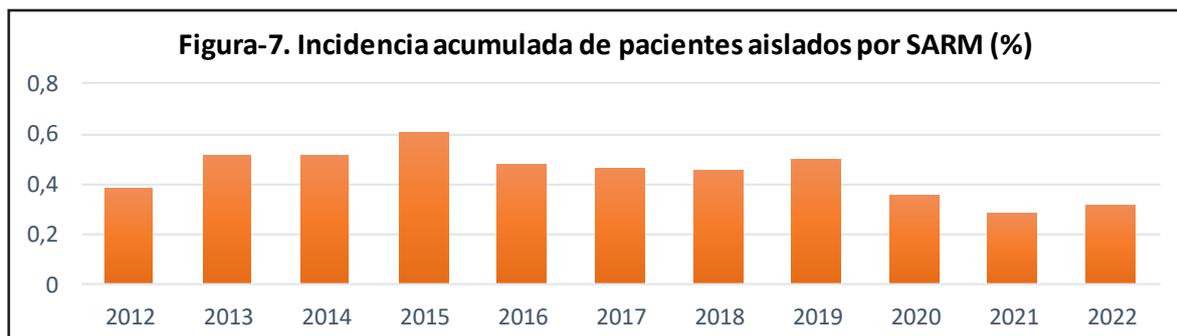
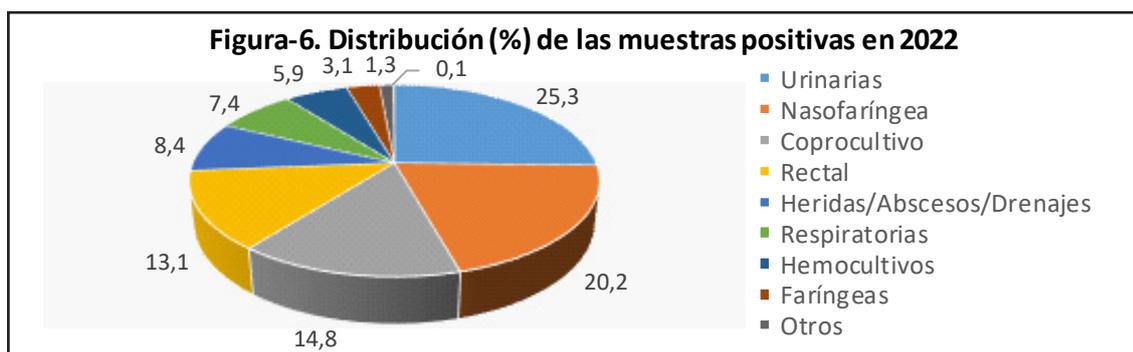
Asimismo, al analizar la estancia hospitalaria se observó que en el caso de las infecciones nosocomiales fue significativamente superior que en el resto (12,5 ± 13,3 días, frente a 9,8 ± 10,1 días en las IRAS y 5,9 ± 9,4 días en las comunitarias).

En 2022, destacan como muestras donde se detectaron con mayor frecuencia estos microorganismos las urinarias (25,3%), los exudados nasofaríngeos (20,2%), los coprocultivos (14,8%) y los exudados rectales (13,1%). En la siguiente gráfica se presenta la distribución del primer cultivo motivo del aislamiento (Figura-6).

Aislamientos por Staphylococcus aureus resistente a meticilina (SARM)

En 2022 identificamos y aislamos a 47 pacientes con cultivos positivos a SARM, lo que supone una incidencia de 0,31% y una densidad de incidencia de 0,40‰ pacientes-día de estancia, lo que supone un discreto aumento con respecto al año anterior, no estadísticamente significativo (Figura-7).

Las comorbilidades observadas ordenadas de mayor a menor frecuencia fueron las siguientes: desnutrición (48,9%), enfermedad renal crónica (34%), diabetes mellitus (34%), inmu-



nodepresión (19,1%), EPOC (19,1%) y neoplasia (17%). El 25,5% presentaron antecedente de ingreso en UCI/REA y el 23,4% de cirugía previa. El 21,3% habían tenido alguna BMR previa y el 66% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

En 2022, las muestras donde se detectó SARM con mayor frecuencia fueron las heridas, abscesos o drenajes (27,7%), seguidas de las respiratorias (25,5%). En la Figura-8 se presenta la distribu-

motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 66% de los casos, la negativización de los cultivos en el 19,1% y el éxitus en el 14,9%.

Aislamientos por *Pseudomonas aeruginosa* resistente a imipenem (PAR)

En 2022 identificamos y aislamos a 73 pacientes ingresados con cultivos positivos a PAR, correspondiente a

cia fueron las siguientes: desnutrición (57,5%), diabetes mellitus (35,6%), neoplasia (35,6%), inmunodepresión (34,2%), enfermedad renal crónica (23,3%) y EPOC (15,1%). El 26% presentaron antecedente de ingreso en UCI/REA y el 39,7% de cirugía previa. El 26% habían tenido alguna BMR previa y el 72,6% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

En 2022, destacan como muestras donde se detectó PAR con mayor frecuencia las urinarias (24,7%), las respiratorias (24,7%) y las rectales (23,3%). En la Figura-10 se presenta la distribución por tipo de muestra de la totalidad de los aislamientos por PAR.

El 56,2% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 21,9% relacionado con la asistencia sanitaria, mientras que el 20,5% fueron comunitarios. La duración media del aislamiento fue de $13,0 \pm 11,4$ días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 54,8% de los casos, la negativización de los cultivos en el 27,4% y el éxitus en el 17,8%.

Aislamientos por enterobacterias multirresistentes (BLEE/EPC)

En 2022, identificamos y aislamos a un total de 394 pacientes (frente a 305 en 2021) ingresados con cultivos positivos a enterobacterias productoras de betalactamasas (BLEE) y/o carbapenemasas (EPC), lo que corresponde a una incidencia de 2,63% y una densidad de incidencia de 3,37‰ pacientes-día de estancia, cifras que suponen un aumento estadísticamente significativo con respecto a 2021. Su distribución por microorganismos se presenta en la Figura-11.

Las comorbilidades observadas ordenadas de mayor a menor frecuencia fueron las siguientes: desnutrición (49,5%), neoplasia (35%), diabetes mellitus (30,2%), inmunodepresión (29,4%), enfermedad renal crónica (28,7%) y EPOC (9,4%). El 19,5% presentaron antecedente de ingreso en UCI/REA y el 26,9% de cirugía previa. El 35,5% habían tenido alguna BMR previa y el 73,4% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

En 2022, destacan como muestras donde se detectaron enterobacterias multirresistentes con mayor frecuencia las urinarias (47,5%). En la Figura-12

Figura-8. Distribución (%) de las muestras positivas para SARM en 2022

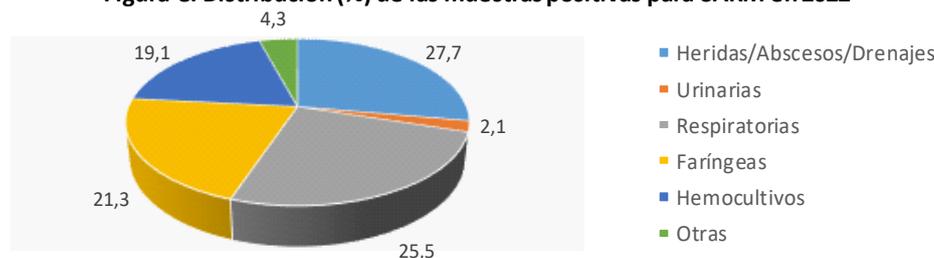


Figura-9. Incidencia acumulada de pacientes aislados por PAR (%)



Figura-10. Distribución (%) de las muestras positivas para PAR en 2022

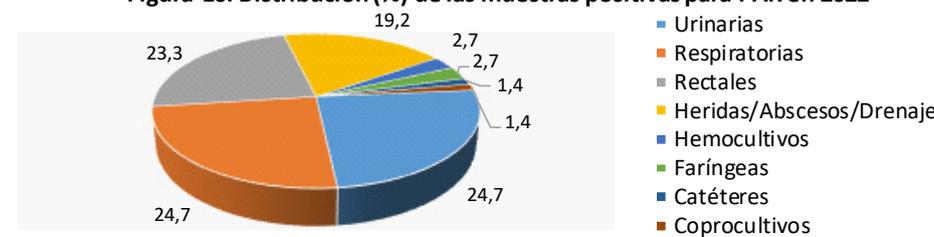
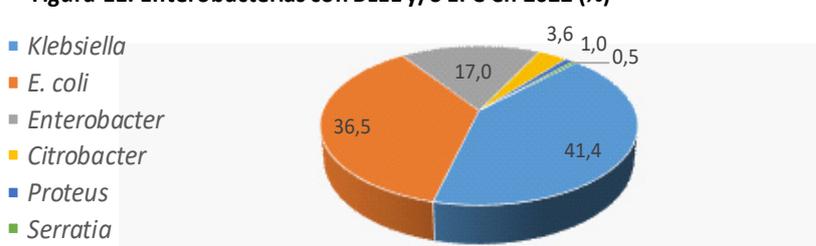


Figura-11. Enterobacterias con BLEE y/o EPC en 2022 (%)

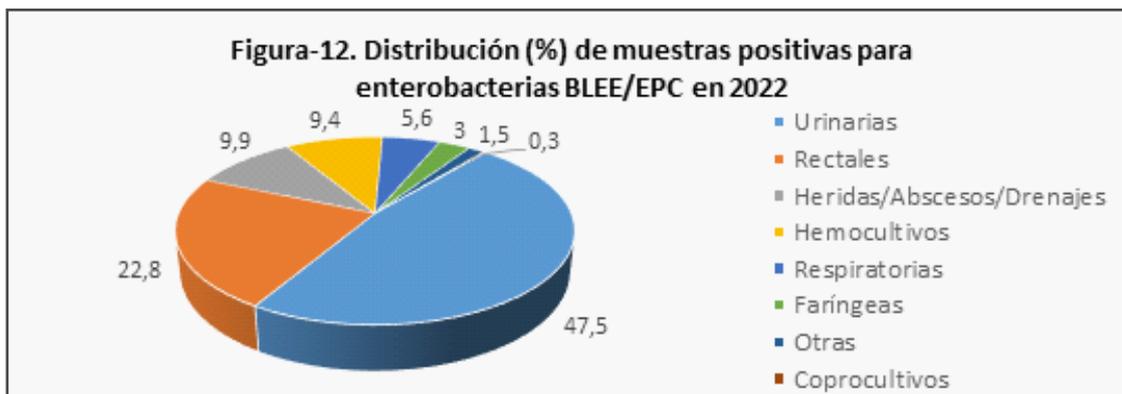


ción por tipo de muestra de la totalidad de los aislamientos por SARM.

El 31,9% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 55,3% relacionados con la asistencia sanitaria, mientras que el 12,8% fueron comunitarios. La duración media del aislamiento fue de $7,8 \pm 8,7$ días. El

una incidencia de 0,49% y una densidad de incidencia de 0,62‰ pacientes-día de estancia, lo que implica un leve incremento respecto al año anterior, no estadísticamente significativo (Figuras-9).

Las comorbilidades observadas ordenadas de mayor a menor frecuen-



se presenta la distribución por tipo de muestra de la totalidad de los aislamientos por enterobacterias resistentes.

Englobando todas las enterobacterias, el 43,9% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 18,8% relacionado con la asistencia sanitaria, mientras que el 37,3% fueron comunitarios. Pero si analizamos las enterobacterias distinguiendo *E. coli* con respecto al resto de enterobacterias, observamos que en el caso de *E. coli* el 25,7% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 19,4% relacionado con la asistencia sanitaria, mientras que el 54,9% fueron comunitarios. En el caso de las enterobacterias distintas a *E. coli* el 54,4% de los casos fueron nosocomiales y el 18,4% relacionados con la asistencia sanitaria, mientras que el 27,2% comunitarios.

La duración media del aislamiento fue de $10,4 \pm 10,1$ días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 61,9% de los casos, la negativización de los cultivos en el 28,2% y el exitus en el 9,4%.

Aislamientos por *Clostridioides difficile* (CD)

En 2022 identificamos y aislamos a 123 pacientes con cultivos positivos a CD, lo que supone una incidencia de 0,82% y una densidad de incidencia de 1,05‰ pacientes-día de estancia. En la Figura-13 se observa una tendencia

creciente en la incidencia, a lo largo de los años del estudio, que ha resultado ser estadísticamente significativa.

Las comorbilidades observadas ordenadas de mayor a menor frecuencia fueron las siguientes: desnutrición (63,4%), neoplasia (27,6%), inmunodepresión (26,8%), diabetes mellitus (22%), enfermedad renal crónica (19,5%) y EPOC (13%). El 9,8% presentaron antecedente de ingreso en UCI/REA y el 19,5% de cirugía previa. El 19,5% habían tenido alguna BMR previa y el 78% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

El 51,2% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 9,8% relacionados con la asistencia sanitaria, mientras que el 39% fueron comunitarios. La duración media del aislamiento fue de $7,4 \pm 8,6$ días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el alta hospitalaria en el 53,7% de los casos, la resolución de los síntomas en el 48% y el exitus en el 5,7%.

Aislamientos por *Stenotrophomonas maltophilia* resistente a Cotrimoxazol (STNO)

En 2022 identificamos y aislamos a 7 pacientes ingresados con cultivos positivos a *S. maltophilia* resistente a cotrimoxazol (STNO), lo que supone una incidencia de 0,05% y una densidad de incidencia de 0,06‰ pacientes-día de estancia. Estos datos son similares a los del año 2021, donde se aisló a 9

pacientes con STNO con una incidencia de 0,06% y densidad de incidencia de 0,08‰ pacientes-día de estancia.

Las comorbilidades observadas ordenadas de mayor a menor frecuencia fueron las siguientes: inmunodepresión (57,1%), neoplasia (28,6%), desnutrición (28,6%), diabetes mellitus (28,6%) y enfermedad renal crónica (14,3%). Ninguno presentó el antecedente de ingreso en UCI/REA ni EPOC, y el 42,9% tenían el antecedente de cirugía previa. El 28,6% habían tenido alguna BMR previa y el 71,4% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

El 71,4% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

En 2022, destacan como muestras donde se detectó STNO con mayor frecuencia las urinarias y las respiratorias, ambas con un 28,6%. El 57,1% de los casos fueron nosocomiales y el 42,9% comunitarios. La duración media del aislamiento fue de $7 \pm 4,4$ días. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue la negativización de los cultivos en el 28,6% de los casos y alta hospitalaria en el 71,4%.

Gripe

En 2022 se identificó y aisló a 152 pacientes ingresados con gripe, lo que supone una incidencia de 1% y una densidad de incidencia de 1,3‰ pacientes-día de estancia. Estos datos suponen un aumento estadísticamente significativo con respecto a los del año 2021, donde solo hubo 10 pacientes aislados con gripe.

Las comorbilidades observadas fueron las siguientes: desnutrición (38,8%), diabetes mellitus (28,9%), inmunodepresión (26,3%), EPOC (17,1%), neoplasia (17,1%) y enfermedad renal crónica (16,4%). El 1,31% presentan antecedentes de ingreso en UCI/REA y el 3,3% de cirugía previa. El 6,6% habían tenido alguna BMR previa y el 52,6% habían recibido tratamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

El 13,2% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 0,7% relacionados con la asistencia sanitaria, mientras que el 84,9% fueron comunitarios. La duración media del aislamiento fue de $3,7 \pm 2,1$ días, inferior al de las bacterias multirresistentes y similar al del VRS. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el fin del periodo de contagiosidad y resolución clínica en el 61,8% de los casos, el alta hospitalaria en el 33,5% y el exitus en el 4,6%.

Virus respiratorio sincitial (VRS)

En 2022 se aislaron a 17 pacientes inmunocomprometidos e ingresados con VRS, lo que supone una incidencia de 0,1% y una densidad de incidencia de 0,15‰ pacientes-día de estancia. Estos datos indican un aumento con respecto al año 2021, donde se aisló a 6 pacientes con VRS con una incidencia de 0,04% y densidad de incidencia de 0,05‰ pacientes-día de estancia.

Las comorbilidades observadas fueron las siguientes: inmunodepresión (47,1%), neoplasia (41,2%), desnutrición (41,2%), enfermedad renal crónica (23,5%), diabetes mellitus (11,8%) y EPOC (11,8%). Ningún paciente tenía antecedente de ingreso en UCI/REA. El 11,8% tenía antecedentes de cirugía previa y el 47,1% habían recibido tra-

tamiento antibiótico en los seis meses anteriores.

El 17,6% de los casos fueron nosocomiales del ingreso actual y el 82,3% fueron comunitarios. La duración media del aislamiento fue de $3,9 \pm 2,6$ días, significativamente inferior al de las bacterias multirresistentes. El motivo de finalización de las precauciones adicionales fue el fin del periodo de contagiosidad y resolución clínica en el 76,5% de los casos, el alta hospitalaria en el 11,8% y el exitus en el 11,8%.

CONCLUSIONES

En este informe se ha recogido la información referente a los 842 aislamientos llevados a cabo en el año 2022, excluyendo a los 1585 pacientes diagnosticados de infección por SARS-CoV-2.

1. En el Hospital Universitario de La Princesa durante 2022 se observó un aumento estadísticamente significativo en la incidencia de pacientes que precisaban precauciones adicionales respecto a años anteriores, aumentando también la incidencia de aislamientos de origen nosocomial.
2. Durante 2022, los patógenos que más frecuentemente indicaron precauciones adicionales fueron las

enterobacterias productoras de betalactamasas y/o carbapenemasas, gripe, *Clostridioides difficile*, *Pseudomonas aeruginosa* multirresistente y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina.

3. Los pacientes aislados en 2022 presentaban con frecuencia desnutrición, estaban diagnosticados de algún tipo de neoplasia, diabetes mellitus y/o enfermedad renal crónica, y en un alto porcentaje habían recibido antibioterapia en los 6 meses previos.
4. Con respecto a 2021 destaca el aumento estadísticamente significativo de los aislamientos por gripe y enterobacterias productoras de betalactamasas y/o carbapenemasas.
5. Cabe señalar también la tendencia creciente estadísticamente significativa de los aislamientos por *Clostridioides difficile* a lo largo de los años del estudio.

Finalmente, podemos concluir que los sistemas de aislamientos hospitalarios, establecidos de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, cuando cuentan con el apoyo e implicación de la Dirección obtienen mayores éxitos y repercuten en mejores resultados en la seguridad del paciente.

FARMACOGENÉTICA

Ajuste de dosis de los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) en base al fenotipo metabolizador del CYP2C19

Beatriz GARCÍA GARCÍA¹, Eva GONZÁLEZ IGLESIAS²

¹ Servicio de Análisis Clínicos, Hospital Universitario Son Espases, Palma de Mallorca.

² Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario La Princesa, Madrid.

Introducción

Los inhibidores de la bomba de protones (IBPs) son fármacos ampliamente prescritos cuya función consiste en la supresión de la producción de ácido de las células parietales. Su uso está contemplado en el tratamiento y la prevención de una serie de condiciones, incluyendo la enfermedad por reflujo gastroesofágico (ERGE), úlcera péptica, úlcera duodenal, esofagitis erosiva, esofagitis eosinofílica, infección por *Helicobacter pylori* (*H. pylori*) u otras condiciones hipersecretoras en adultos y niños [1].

Los IBPs inhiben de forma irreversible el paso final de la vía de producción de ácido clorhídrico de las células parietales gástricas mediante la formación de un enlace covalente con la bomba de protones ATPasa hidrógeno-potasio. A pesar de la vida media corta de estos fármacos, su efecto dura entre 24 y 48 horas y es recuperado únicamente mediante la síntesis de una nueva bomba de protones, lo que puede llegar a tardar 54 horas [1].

En la actualidad se utilizan en la práctica clínica seis IBPs, tres de pri-

mera generación (omeprazol, pantoprazol y lansoprazol) y tres de segunda generación (rabeprazol, esomeprazol y dexlansoprazol) [2]. Su elevada frecuencia de prescripción puede deberse en parte a la percepción de que tienen un alto perfil de seguridad-riesgo, sin embargo, cada vez está más descrita la relación que existe entre la aparición de efectos adversos como hipomagnesemia, infecciones, enfermedad renal y fracturas óseas y el tratamiento crónico con IBPs [3].

Genes metabolizadores

La mayoría de IBPs son metabolizados por el citocromo P450 2C19 hepático (CYP2C19) a metabolitos inactivos, representando esta vía el 80% del metabolismo de los IBPs de primera generación y habiendo sido relacionado el fenotipo metabolizador de cada paciente con la exposición sistémica a IBPs. Por otro lado, el citocromo P450 3A4 (CYP3A4) también interviene en el metabolismo de estos fármacos, aunque de forma minoritaria. En cuanto a los IBPs de segunda generación, el dexlansoprazol parece que comparte ruta metabólica con el lansoprazol, sin embargo, tanto el esomeprazol como el rabeprazol son menos dependientes del CYP2C19 para su metabolismo, por lo que es posible que la variabilidad genética de este gen no afecte tanto a la metabolización de estos fármacos [2].

El gen *CYP2C19* es altamente polimórfico y cuenta con 37 variantes conocidas cuya frecuencia varía de acuerdo a cada población. La presencia de un patrón concreto de variantes de un solo nucleótido (SNPs) determina los alelos y cada alelo se nombra con una estrella (*) y se conoce la alteración de la proteína que genera. Esto nos permite categorizar los alelos en grupos funcionales de acuerdo a la evidencia disponible in vitro y/o in vivo en: función normal (*1), función disminuida (*9), no función (*2, *3) o función incrementada (*17) [4].

En función de la combinación de alelos que presente un paciente, se le asignará un fenotipo metabolizador pudiendo ser metabolizador normal (NM), intermedio (IM), lento (PM), rápido (RM) o ultrarrápido (UM) (Tabla 1). No existen evidencias concluyentes sobre alelos con función disminuida, por lo que en el caso de hallar un diplotipo que contenga uno de estos alelos, se clasifica como "probable IM"; mientras que si se combina un alelo con función disminuida y otro sin función su fenotipo es "probable PM" de acuerdo con las recomendaciones actuales [4].

Recomendaciones clínicas para el ajuste de dosis.

En la Tabla 2 se detallan las recomendaciones terapéuticas para los IBPs de primera generación y el dexlansoprazol. En el caso de IM y PM, se recomienda iniciar con la dosis diaria estándar y, una vez conseguida la eficacia, considerar una reducción del 50% de la dosis diaria en terapias crónicas (>12 semanas de duración) para minimizar el riesgo de efectos adversos. Múltiples estudios han mostrado que los IM y PM presentan una tasa de éxito con respecto al tratamiento superior que los NM para infecciones por *H. pylori* y esofagitis erosiva. Esto se debe a que, aunque lo esperable es que los NM presenten una metabolización normal de los IBPs y unos niveles dentro del rango terapéutico, se ha asociado este fenotipo metabolizador con una efectividad terapéutica disminuida por

casos de fracaso en la erradicación de *H. pylori* y menor tasa de curación de la esofagitis erosiva [5, 6]. Debido a ello, para NM con alguna de estas dos condiciones se recomienda empezar la terapia con la dosis estándar y valorar un incremento de entre el 50-100% de la dosis para optimizar la eficacia terapéutica. Para RM, se recomienda iniciar con la dosis diaria estándar y considerar aumentar la dosis un 50-100% para el tratamiento de infección por *H. pylori* y esofagitis erosiva. Finalmente, en el caso de UM se recomienda iniciar el tratamiento con un aumento del 100% de la dosis diaria estándar.

Estas recomendaciones aplican tanto a administración por vía oral como intravenosa, adultos y niños excluyendo prematuros y neonatos (hasta 2-3 meses) por bajo aclaramiento a causa de la inmadurez metabólica.

La evidencia que conecta el genotipo de *CYP2C19* con los niveles de concentración plasmática y la eficacia de los IBPs de primera generación se clasifica como alta. Sin embargo, en el caso de los de segunda generación, tanto el número de estudios realizados como la fuerza de la asociación son menores. En el caso del dexlansoprazol, es razonable pensar que, al compartir vía metabólica con el lansoprazol, se deberían aplicar las mismas recomendaciones de dosificación, pero debido a la evidencia limitada existente hasta la fecha, estas recomendaciones se consideran "opcionales" [1, 7].

Tabla 1. Correlación entre fenotipo y genotipo de CYP2C19.

Predicción Fenotipo	Genotipo	Ejemplos Diplotipos
Metabolizador ultrarrápido	Un individuo portador de dos alelos de función incrementada	*17/*17
Metabolizador rápido	Un individuo portador de un alelo de función normal y uno de función incrementada.	*1/*17
Metabolizador normal	Un individuo portador de dos alelos de función normal	*1/*1
Metabolizador probable intermedio	Un individuo portador de un alelo de función normal y un alelo de función disminuida o un alelo de función incrementada y uno de función disminuida o dos alelos de función disminuida	*1/*9, *9/*17, *9/*9
Metabolizador intermedio	Un individuo portador de un alelo de función normal y uno sin función o un alelo de función incrementada y un alelo sin función	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17
Metabolizador probable lento	Un individuo portador de un alelo de función disminuida y un alelo sin función	*2/*9, *3/*9
Metabolizador lento	Un individuo portador de dos alelos sin función	*2/*2, *3/*3, *2/*3
Metabolizador indeterminado	Un individuo portador de uno o dos alelos de función desconocida	*1/*12, *2/*12, *12/*14

Otras consideraciones

Además del CYP2C19, la mayoría de IBPs son metabolizados en mayor o menor medida por el CYP3A4, sobre todo cuando se trata de pacientes IM o PM para *CYP2C19* [8]. Debido a ello, es importante tener en cuenta la coadministración de IBPs e inhibidores del CYP3A4 (claritromicina, ritonavir, ketoconazol), así como también la administración concomitante con inhibidores del CYP2C19 como la fluvoxamina, puesto que se incrementa el riesgo de la aparición de efectos adversos en tratamiento crónico con IBPs. Por el contrario, inductores del CYP3A4 y del CYP2C19 como la rifampicina pueden provocar una disminución de los niveles plasmáticos y, consecuentemente, fracaso terapéutico.

Beneficios, riesgos y limitaciones

El principal beneficio potencial de utilizar los datos proporcionados por

el genotipado para guiar la dosificación de IBPs reside en evitar el fracaso terapéutico en aquellos individuos con un genotipo que conlleve una menor concentración plasmática, así como evitar la toxicidad asociada al uso crónico de estos fármacos en pacientes con genotipos asociados a mayor concentración plasmática.

Los riesgos asociados al ajuste de dosis según el genotipo pueden ser el fracaso terapéutico en individuos con una recomendación de reducción de dosis y la aparición de toxicidad en aquellos con recomendación de aumento de dosis. Además, como en cualquier prueba de laboratorio, un posible error en el genotipado o predicción fenotípica puede tener implicaciones a largo plazo en la vida del paciente.

Por último, las limitaciones son aquellas asociadas a la propia técnica de genotipado puesto que, al tratarse de un genotipado dirigido a variantes conocidas y descritas, no está diseñado para detectar variantes nuevas. Esto implica que

Tabla 2. Recomendaciones de dosificación para IBPs de primera generación (omeprazol, lansoprazol, y pantoprazol) y dexlansoprazol según el fenotipo metabolizador del CYP2C19.

Fenotipo CYP2C19	Consecuencia fenotipo	Recomendación terapéutica	Clasificación recomendación (O,L,P)/D
UM	C plasmática disminuida, mayor riesgo de fracaso terapéutico	Incremento dosis diaria inicial en un 100%. Posibilidad de dosis diaria dividida. Monitorizar eficacia.	Opcional/Opcional
RM	C plasmática disminuida, mayor riesgo de fracaso terapéutico	Iniciar con dosis estándar. Considerar aumentar dosis un 50-100% para tratamiento de infección por <i>H. pylori</i> y esofagitis erosiva. Posibilidad de dosis diaria dividida. Monitorizar eficacia.	Moderado/Opcional
NM	Metabolismo normal. Posible mayor riesgo de fracaso terapéutico	Iniciar con dosis estándar. Considerar aumentar dosis un 50-100% para tratamiento de infección por <i>H. pylori</i> y esofagitis erosiva. Posibilidad de dosis diaria dividida. Monitorizar eficacia	Moderado/Opcional
Probable IM	Probable aumento C plasmática, eficacia y toxicidad	Iniciar con dosis estándar. Para terapia crónica (>12 semanas) considerar reducción del 50% de la dosis y monitorizar para asegurar eficacia.	Opcional/Opcional
IM	C plasmática aumentada, mayor probabilidad de eficacia y toxicidad	Iniciar con dosis estándar. Para terapia crónica (>12 semanas) considerar reducción del 50% de la dosis y monitorizar para asegurar eficacia.	Opcional/Opcional
Probable PM	Probable aumento C plasmática, eficacia y toxicidad	Iniciar con dosis estándar. Para terapia crónica (>12 semanas) considerar reducción del 50% de la dosis y monitorizar para asegurar eficacia.	Moderado/Opcional
PM	C plasmática aumentada, mayor probabilidad de eficacia y toxicidad	Iniciar con dosis estándar. Para terapia crónica (>12 semanas) considerar reducción del 50% de la dosis y monitorizar para asegurar eficacia.	Moderado/Opcional

C, concentración; O, omeprazol; L, lansoprazol; P, pantoprazol; D, dexlansoprazol

variantes menos frecuentes pueden no estar incluidas en el panel utilizado, por lo que es posible que se asigne un fenotipo de metabolizador normal (*1/*1)

a un paciente portador de variantes no analizadas.

REFERENCIAS

- Shin JM, Sachs G. Pharmacology of Proton Pump Inhibitors. *Curr Gastroenterol Rep.* 2008;10(6):528-34.
- El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol.* 2018;14(4):447-60.
- Jaynes M, Kumar AB. The risks of long-term use of proton pump inhibitors: a critical review. *Ther Adv Drug Saf.* 2018;10:2042098618809927.
- CPIC® Guideline for Proton Pump Inhibitors and CYP2C19 [Internet]. [citado 8 de febrero de 2023]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/guidelines/cpic-guideline-for-proton-pump-inhibitors-and-cyp2c19/>
- Kim KA, Shon JH, Park JY, Yoon YR, Kim MJ, Yun DH, et al. Enantioselective disposition of lansoprazole in extensive and poor metabolizers of CYP2C19. *Clin Pharmacol Ther.* 2002;72(1):90-9.
- Qiao HL, Hu YR, Tian X, Jia LJ, Gao N, Zhang LR, et al. Pharmacokinetics of three proton pump inhibitors in Chinese subjects in relation to the CYP2C19 genotype. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006;62(2):107-12.
- Sun LN, Cao Y, Li YQ, Fang YQ, Zhang HW, Wang MF, et al. Impact of Gastric H+/K+-ATPase rs2733743 on the Intra-gastric pH-Values of Dexlansoprazole Injection in Chinese Subjects. *Front Pharmacol.* 2017;8:670.
- Desta Z, Zhao X, Shin JG, Flockhart DA. Clinical significance of the cytochrome P450 2C19 genetic polymorphism. *Clin Pharmacokinet.* 2002;41(12):913-58.

ENSAYOS CLÍNICOS

Un panel farmacogenético de 12 genes para prevenir las reacciones adversas a los medicamentos

RAUL PARRA GARCES

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario de la Princesa

Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T et al. on behalf of the Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. Lancet 2023; 401: 347–56. DOI:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)01841-4](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)01841-4)

Este artículo analiza los resultados del estudio *Pre-emptive Pharmacogenomic Testing for Preventing Adverse Drug Reactions* (PREPARE), que es el primer estudio clínico prospectivo a gran escala que investiga el efecto de una estrategia de prescripción de fármacos guiada por el genotipo mediante un enfoque de panel farmacogenético preventivo de 12 genes en diferentes entornos sanitarios de siete países europeos. El estudio utilizó las directrices del Grupo de trabajo de farmacogenética de Países Bajos (DPWG) para crear un sistema de pruebas farmacogenéticas estandarizado, validado y homogenizado para respaldar la toma de decisiones guiada por la farmacogenética. Los resultados mostraron que la prescripción guiada por la farmacogenética se tradujo en una reducción del 30% de las reacciones adversas clínicamente relevantes.

El artículo también señala que, a pesar de que el beneficio de las pruebas farmacogenéticas antes de iniciar el tratamiento farmacológico está bien documentado en el caso de varios pares gen-fármaco únicos, hasta ahora la utilidad clínica de la aplicación a gran escala de una estrategia de genotipado preventivo con un panel farmacogenético no estaba clara. Los resultados del estudio respaldan los beneficios de implementar un sistema de pruebas farmacogenéticas estandarizado, validado y homogenizado para respaldar la toma de decisiones guiada por la farmacogenética en la práctica clínica habitual.

Métodos

El estudio PREPARE es un estudio cruzado, abierto y multicéntrico. Se llevó a cabo en siete países europeos: Austria, Grecia, Italia, Países Bajos, Eslovenia, España y Reino Unido. El objetivo fue investigar la utilidad clínica de una estrategia de genotipado preventivo con un panel farmacogenético. El protocolo del estudio fue aprobado

por el comité ético del Centro Médico de la Universidad de Leiden y los comités éticos de los centros participantes de cada país.

Los pacientes de 18 años o más que recibían una primera prescripción de un fármaco asociado a una recomendación accionable por el DPWG fueron elegibles para su inclusión en el estudio. El fármaco índice se definió como el primer fármaco prescrito. Los pacientes fueron excluidos si se habían sometido previamente a pruebas genéticas para un gen relevante para el fármaco índice, una duración prevista del tratamiento inferior a siete días consecutivos, o insuficiencia renal o hepática grave.

Durante la fase preparatoria del estudio, se seleccionaron sistemáticamente las variantes alélicas basándose en cinco criterios predefinidos, incluyendo una frecuencia alélica del 1% o superior, un efecto establecido sobre la funcionalidad de la proteína y la disponibilidad de una recomendación terapéutica del DPWG asociada a la variante. La frecuencia poblacional global se definió como la frecuencia media en todas las poblaciones, utilizando las frecuencias alélicas de la fase III del Proyecto 1000 Genomas. El panel del estudio comprendía 50 variantes alélicas, localizados en 12 genes (*CYP2B6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *DPYD*, *F5*, *HLA-B*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1*, *VKORC1*), y se designó como pasaporte farmacogenético.

El genotipado se realizó en el laboratorio de cada centro local. La calidad y consistencia de los resultados del genotipado se garantizaron mediante la participación en un programa de evaluación de la calidad por la Red Europea de Calidad de Genética Molecular. El estudio PREPARE incluyó todos los fármacos para los que existía una interacción fármaco-gen con las recomendaciones del DPWG.

El objetivo del estudio era determinar la incidencia de reacciones adversas clínicamente relevantes en pacientes genotipados tratados por médicos con acceso a un sistema de apoyo a la toma de decisiones basado en las recomendaciones del DPWG, en comparación con los que recibieron la atención según la práctica clínica habitual. El resultado primario se evaluó mediante la Herramienta de Evaluación de la Causalidad de Liverpool y la escala de clasificación de Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos versión 4.0 del Instituto Nacional del Cáncer de EE.UU. El estudio se diseñó con una potencia del 80% para detectar una diferencia del 30% en la incidencia de reacciones adversas clínicamente relevantes durante el periodo de seguimiento de 12 semanas entre los grupos de estudio. El cálculo del tamaño de la muestra fue de 8.100 pacientes. El análisis primario se realizó mediante regresión logística mixta con el país como factor. Se consideró que un *p* valor menor de 0,05 indicaba la significación estadística. El estudio fue supervisado por un monitor independiente.

Resultados

En el estudio participaron 6.944 pacientes incluidos entre marzo de 2017 y junio de 2020, siendo asignados aleatoriamente a un tratamiento guiado por el genotipo (3342 pacientes) o a la atención médica estándar (3602 pacientes). De ellos, 6495 (93,5%) era portador de al menos una variante accionable. El fármaco índice más frecuente fue la atorvastatina, seguida del clopidogrel y el tacrolimus. En total, 1558 (25,2%) de los pacientes eran portadores de una variante accionable para su fármaco índice. La mayor proporción de pacientes con una variante accionable se observó para *CYP2D6*, y la menor para *HLA-B*57:01*. El mayor grado de accionabilidad se observó para venlafaxina, metoprolol, tamoxifeno, codeína, oxicodona, amitriptilina,

warfarina, simvastatina, sertralina, citalopram y escitalopram.

La mayoría de los pacientes completaron el periodo de seguimiento de 12 semanas, y la mediana del tiempo de entrega de los resultados del genotipo varió según el centro y osciló entre 1 y 7 días.

La incidencia del desarrollo de una reacción adversa clínicamente relevante en pacientes con una variante accionable fue de 152 (21%) de un total de 725 pacientes en el grupo de estudio con asociación gen-fármaco accionable y de 231 (28%) de un total de 833 en el grupo de control. La intervención del estudio redujo significativamente el riesgo de reacciones adversas a medicamentos en un 30% (odds ratio [OR] 0,70 [IC 95% 0,54-0,91]; $p=0,0075$).

El estudio mostró una alta adopción de las recomendaciones del DPWG y, en general, no hubo diferencias significativas en los resultados clínicos entre el tratamiento guiado por el genotipo y los grupos de atención estándar. El estudio destaca los beneficios potenciales de incorporar el tratamiento guiado por el genotipo en la práctica clínica habitual para disminuir la frecuencia de reacciones adversas.

Discusión

El estudio analizado es un estudio prospectivo de implementación en el mundo real en siete países europeos diferentes que investigó la viabilidad y el uso clínico de una estrategia de pruebas farmacogenéticas a gran escala basada en paneles. El estudio se centró en evaluar el beneficio de una estrategia de pruebas farmacogenéticas que se centra en un panel de farmacogenes en varias áreas terapéuticas y diferentes sistemas sanitarios, en lugar de implementar pares fármaco-gen individuales de uno en uno, o limitarlo al contexto de entornos de atención altamente especializados. El estudio incluyó a 6.944 pacientes y demostró que la prescripción guiada por el genotipo utilizando un panel farmacogenético de 12 genes reducía significativamente la incidencia de reacciones adversas a medicamentos clínicamente relevantes.

Uno de los principales puntos fuertes del estudio es que abarca la diversidad de organizaciones de los sistemas nacionales de salud en Europa e incluye una amplia gama de diferentes enfermedades y terapias farmacológicas. Sin embargo, el diseño de mundo real

supone varios retos, como los cambios derivados de las actualizaciones de las directrices del DPWG, que provocaron cambios en el panel de genes, la lista de fármacos elegibles y las recomendaciones durante la realización del estudio.

Los autores del estudio estiman que una verdadera estrategia de genotipado preventivo utilizando un panel farmacogenético requeriría un tamaño de muestra al menos 10-20 veces mayor que el de este estudio, ya que muchos pacientes no llegaron a utilizar el fármaco índice dentro del plazo del estudio. Por lo tanto, para aumentar la eficacia, el estudio incluyó a pacientes que ya recibían una primera prescripción de un fármaco con una interacción fármaco-gen procesable según las directrices del DPWG.

En general, los resultados del estudio respaldan los beneficios de implementar un sistema de pruebas farmacogenéticas estandarizado, validado y homogenizado como ayuda para la toma de decisiones guiada por la farmacogenética en la práctica clínica. Los resultados también apoyan una mayor implementación clínica de las pruebas farmacogenéticas.

En resumen, el estudio tuvo varias limitaciones, como el uso de notificación de reacciones adversas a fármacos por los pacientes, un seguimiento limitado del uso secundario de fármacos y una baja representación de determinados grupos raciales. Sin embargo, el estudio utilizó una herramienta de análisis de causalidad validada, y el criterio de valoración principal no se vio afectado por estas limitaciones. El estudio demostró la viabilidad y los beneficios de una estrategia farmacogenética basada en paneles en diversos entornos sanitarios europeos. De esta forma, proporciona pruebas para apoyar la implementación a gran escala de las pruebas farmacogenéticas basadas en paneles para hacer más segura la terapia farmacológica. Se está realizando un análisis coste-eficacia del estudio, que se publicará en otro artículo.

Comentario

El alcance del estudio es bastante amplio, ya que pretendía investigar la viabilidad y los beneficios de una estrategia de panel farmacogenético en una amplia gama de entornos sanitarios y poblaciones de pacientes europeos. Los métodos utilizados, como las reacciones adversas a medicamentos notificadas por los pacientes y el análisis

de causalidad mediante una herramienta validada, parecen ser rigurosos y apropiados para el objetivo de investigación. El estudio también empleó un diseño cruzado aleatorizado, que es un enfoque sólido para evaluar intervenciones.

Los resultados del estudio parecen ser bastante significativos, ya que los autores demostraron que el uso de un panel farmacogenético condujo a una reducción de alrededor del 30% en las reacciones adversas a medicamentos clínicamente relevantes en todos los pacientes. Esta reducción también se observó en pacientes con variantes accionables, lo que indica que el uso del panel fue eficaz para guiar la selección de medicamentos y la dosis en pacientes con variantes genéticas conocidas que afectan al metabolismo de los fármacos.

Sin embargo, el estudio tuvo algunas limitaciones: se excluyeron pacientes con enfermedad hepática grave o deterioro de la función renal. Sólo se investigó el efecto del panel sobre las reacciones adversas a los medicamentos y no la eficacia de los mismo. No se demostró la relación entre la implantación de una prueba genética concreta para un medicamento determinado y la reacción adversa al fármaco evitada, y no se incluyeron en el análisis los casos en los que un mismo paciente pudiera tener varios medicamentos prescritos con recomendaciones farmacogenéticas accionables. El estudio sólo incluyó en su análisis una reacción adversa por medicamento prescrito, a pesar de la posibilidad de que pudiera haber varias.

En general, el artículo proporciona pruebas valiosas que apoyan el uso de pruebas farmacogenéticas basadas en paneles para mejorar la seguridad de la farmacoterapia en una amplia gama de poblaciones de pacientes y entornos sanitarios. Sin embargo, como ocurre con cualquier estudio, los resultados deben interpretarse en el contexto del diseño y las limitaciones del estudio, y serán necesarias investigaciones adicionales para confirmar y ampliar estos hallazgos. La interpretación de los fenotipos metabólicos debe evaluarse teniendo en cuenta las interacciones fármaco-gen causadas por la polifarmacia. Futuras investigaciones deberían estimar los fenotipos metabólicos durante la polifarmacia, teniendo en cuenta la influencia de los medicamentos concomitantes y de varios genes sobre la farmacocinética y las reacciones adversas a medicamentos.

Para el futuro desarrollo de programas de prevención de las reacciones adversas a los medicamentos, es necesario aclarar la relación entre las

prescripciones basadas en el genotipo y la disminución de reacciones adversas específicas a los medicamentos. Además, es necesario desarrollar di-

rectrices que formulen recomendaciones en el contexto de la politerapia y la influencia de varios genes.

FARMACOVIGILANCIA

Ibrutinib (Imbruvica): nuevas recomendaciones de uso para minimizar el riesgo de insuficiencia cardíaca y arritmias

*Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 2 de noviembre de 2022
Referencia: MUH (FV), 09/2022*

- **Ibrutinib puede producir arritmias cardíacas e insuficiencia cardíaca grave, que pueden ser más frecuentes en pacientes con un estado funcional ECOG 2 o superior, con comorbilidades cardíacas o en pacientes de edad avanzada**
- **Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib, es necesario valorar detalladamente los antecedentes clínicos y la función cardíaca del paciente, en especial en aquellos con factores de riesgo para la aparición de patología cardíaca**
- **Durante el tratamiento es preciso vigilar la aparición de signos o síntomas sugestivos de deterioro de la función cardíaca, considerando realizar pruebas adicionales en pacientes con enfermedad cardiovascular**
- **Se han establecido nuevas recomendaciones sobre el manejo de este medicamento en caso de aparición o recurrencia de estas reacciones adversas de tipo cardíaco**

Ibrutinib (Imbruvica) está autorizado, para el tratamiento de linfoma de células del manto (LCM), leucemia linfocítica crónica (LLC) y macroglobulinemia de Waldenström (MW) (consultar información detallada en la ficha técnica de Imbruvica).

En base a la evaluación de un conjunto de ensayos clínicos que incluían un total de 2.275 pacientes tratados con ibrutinib en monoterapia o en combinación con otras terapias farmacológicas (en su mayoría) y 2.028 pacientes en el grupo comparador (1), el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia Europeo (PRAC, por sus siglas en inglés) de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) ha concluido que es necesario actualizar la información sobre los riesgos y las recomendaciones de uso de ibrutinib.

La administración de ibrutinib se ha relacionado con la aparición de arritmias cardíacas graves, incluyendo casos mortales, e insuficiencia cardíaca. La tasa de incidencia de muerte súbita cardíaca, muerte súbita o muerte cardíaca fue dos veces superior en el grupo ibrutinib respecto al grupo de comparación (2 casos por 10.000 personas-mes (2), respecto a 1 caso por 10.000 personas-mes en el grupo de comparación).

Los pacientes con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 2 o superior, con comorbilidades cardíacas o pacientes de edad avanzada, pueden tener mayor riesgo de estas posibles reacciones adversas.

Los análisis indicaron una menor recurrencia de los acontecimientos cardíacos en aquellos pacientes a quienes se les redujo la dosis tras la aparición de los mismos.

Recomendaciones al inicio y durante el tratamiento de ibrutinib

Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib es necesario realizar una valoración de la historia clínica y de la función cardíaca del paciente. En aquellos pacientes que presenten factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos, debe valorarse el beneficio que aporta el medicamento frente a sus posibles riesgos.

Durante el tratamiento se debe vigilar la aparición de signos de deterioro de la función cardíaca y manejarlo de acuerdo a la práctica clínica. En pacientes con comorbilidades cardiovasculares se valorará la realización de pruebas adicionales (por ejemplo, ECG o ecocardiograma).

Se han establecido nuevas recomendaciones de dosificación para los pacientes que presenten un acontecimiento cardíaco durante el tratamiento (ver la tabla 1), y nuevas advertencias que tratan de minimizar estos riesgos.

Las recomendaciones de modificación de dosis (ej. toxicidad no hematológica o hematológica), se actualiza ligeramente aconsejando que, al reanudar el tratamiento se utilice la misma dosis o dosis menores en función de la valoración del paciente y en caso de que la toxicidad reaparezca, reducir la dosis a 140 mg/día.

Información para profesionales sanitarios

- ▶ **Antes de iniciar el tratamiento con ibrutinib, es necesario evaluar detalladamente los antecedentes clínicos y la función cardíaca de los pacientes, en especial en aquellos con factores de riesgo relevantes de eventos cardíacos o de edad avanzada.**
- ▶ **Durante el tratamiento, vigilar la aparición de signos de deterioro clínico de la función cardíaca, considerando realizar pruebas adicionales, especialmente en pacientes con enfermedades cardiovasculares concomitantes.**

► En caso de que aparezcan acontecimientos cardíacos graves, se recomienda no reanudar el tratamiento de ibrutinib hasta que hayan remitido los síntomas (hasta grado 1 o hasta el grado basal) y reiniciar el tratamiento con dosis menores o suspenderlo definitivamente, según las nuevas recomendaciones (ver tabla 1).

Información para pacientes

► Ibrutinib (Imbruvica) puede afectar al funcionamiento de su corazón, por ese motivo si usted tiene o ha tenido algún problema cardíaco, debe ponerlo en conocimiento de su profesional médico.

► Durante el tratamiento con ibrutinib, su médico vigilará la función de su corazón y es posible que durante el tratamiento le realicen algunas pruebas.

► Póngase en contacto con su profesional médico si durante el tratamiento aparecen o empeoran síntomas que pueden hacer sospechar una alteración de la función cardíaca, como, por ejemplo, latido del corazón rápido o irregular, fatiga al realizar alguna actividad, o incluso en reposo o si nota que se le hinchan las piernas o los pies.

Tabla 1. Recomendaciones de modificación de dosis tras la aparición o empeoramiento de insuficiencia o arritmia cardíaca

Tipo de patología cardíaca y grado	Episodio	Modificación de la dosis para linfoma de células del manto tras la recuperación	Modificación de la dosis para leucemia linfocítica crónica/ macroglobulinemia de Waldenström tras la recuperación
Insuficiencia cardíaca de grado 2	Primero	Reiniciar con 420 mg/día	Reiniciar con 280 mg/día
	Segundo	Reiniciar con 280 mg/día	Reiniciar con 140 mg/día
	Tercero	Suspender el tratamiento con Imbruvica	
Arritmias cardíacas de grado 3	Primero	Reiniciar con 420 mg/día *	Reiniciar con 280 mg/día *
	Segundo	Suspender el tratamiento con Imbruvica	
Insuficiencia cardíaca de grado 3 o 4 / Arritmias cardíacas de grado 4	Primero	Suspender el tratamiento con Imbruvica	

* Antes de reiniciar el tratamiento, evaluar los beneficios frente a los posibles riesgos para el paciente.

Notas

1. Según los diferentes ensayos clínicos incluidos en la revisión, el grupo comparador podría haber recibido rituximab en monoterapia o en combinación con otros agentes farmacológicos (placebo+bendamustina/quimioterapia estándar/ ciclofosmida+fludarabina); clorambucilo en monoterapia o en combi-

nación con obinutuzumab; temsirolimus; y ofatumumab.

2. Una tasa de incidencia de 2 casos por 10.000 personas-mes significa que por cada 10.000 pacientes que se tratan durante un mes con ibrutinib (en monoterapia o en combinación), se identifican 2 casos de muerte súbita cardíaca, muerte súbita o muerte cardíaca.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano, incluidas las relacionadas con errores de medicación que ocasionen daño al paciente, al Centro Autónomo de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaRAM.es

ERRORES DE MEDICACION

Insulina

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM) hemos tenido conocimiento, de dos errores de medicación uno procedente de la Red de Farmacias Centinela y otro de una Unidad Funcional de Gestión de Riesgos de Atención Primaria, con las plumas precargadas de ABASAGLAR 100 UNIDADES/ML KWIKPEN y TOUJEO 300 UNIDADES/ML. El origen de ambos errores fue la administración por

parte del paciente y las causas que lo motivaron fueron la falta de conocimientos sobre la forma correcta de su administración. En el segundo caso el paciente precisó ingreso hospitalario.

Procedencia Red de Farmacias Centinela:

- Prescriben una insulina lenta a una paciente sin haber sido adiestrada co-

rectamente en el empleo de los dispositivos y la paciente refiere problemas a la hora de administrarse la insulina durante los primeros dos meses de tratamiento. Acude a la farmacia con el medicamento y comprobamos que no se ha administrado durante estos dos meses la insulina por no haber retirado correctamente la primera aguja. Ello ha originado un impedimento para la colocación de las correspondientes agujas

en todos y cada uno de los momentos en que debía de utilizar el dispositivo.

Procedencia Atención Primaria:

- Paciente de 90 años que vive solo, autónomo, pero algo lento en las actividades diarias. En tratamiento antidiabético con Toujeo 66 unidades y anti-diabéticos orales. Acude a urgencias por presentar "hi" en su glucómetro. Llama la atención la dosis tan alta de insulina que tiene ya que pesa 60 kg y presenta mal control de su diabetes. La médico de urgencias solicita al paciente que le enseña como se pincha la insulina y el paciente pone la aguja insertada en el boli de insulina correc-

tamente pero sin quitar el capuchón protector de la aguja se la pone en el abdomen. El paciente reconoce que no sabía que había que quitar el capuchón de la aguja, de hecho, no sabía que había un capuchón. Posiblemente el mal control de su diabetes se debe a que no se está administrando la insulina basal al no introducir la aguja en el abdomen. El paciente precisó ingreso hospitalario.

Durante el periodo enero 2021 al 13 mayo 2021, se han notificado 52 errores de medicación con origen en la administración por el paciente (5,66%; n=947), de los que 6 casos han tenido consecuencias para el paciente

(0,63%).

Recomendaciones:

- ▶ Es importante seguir realizando educación diabetológica periódicamente a los pacientes para comprobar que realizan correctamente las técnicas de autoadministración de la insulina, incluso en pacientes que llevan años con el mismo tratamiento.
- ▶ También es importante mantener la comunicación entre las oficinas de farmacia y primaria para la detección precoz de este tipo de errores de medicación.

Escopolamina: reacciones adversas por confusión con butilescopolamina (Buscapina)

Nota de Seguridad de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 17 de abril de 2023

Referencia: MUH (FV), 04/2023

- **Se han notificado reacciones adversas graves por confusión entre dos principios activos diferentes: administración de escopolamina en lugar de butilescopolamina**
- **Esta confusión puede provocar un cuadro anticolinérgico debido a la sobredosis de escopolamina que puede poner en riesgo la vida del paciente**

El Sistema Español de Farmacovigilancia (SEFV-H) ha recibido cinco casos de reacciones adversas graves relacionados con la administración errónea de escopolamina en lugar de butilescopolamina. Los pacientes afectados requirieron asistencia médica. Los errores detectados indican que la confusión se puede presentar en la prescripción, en la dispensación y en la administración del medicamento.

La butilescopolamina bromuro (en el pasado denominada escopolamina butilbromuro), por su estructura química de una sal de amonio cuaternaria, no atraviesa la barrera hematoencefálica. Está indicada para el tratamiento de espasmos agudos del tracto gastrointestinal, biliar y genitourinario (consultar la ficha técnica para información detallada). La escopolamina hidrobromuro, en cambio, tiene estructura de amina terciaria por lo que atraviesa la barrera hematoencefálica y está

anestesia para reducir la salivación excesiva y las secreciones del tracto respiratorio (consultar la ficha técnica para información detallada).

La denominación muy similar de los dos principios activos los hace susceptibles de confusión. Sin embargo, sus indicaciones y dosificación son muy diferentes. Pueden consultarse las fichas técnicas de los distintos medicamentos en el Centro de Información Online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA).

La administración por error de escopolamina a dosis de butilescopolamina supone una sobredosis que puede provocar reacciones adversas anticolinérgicas a nivel del sistema nervioso central con consecuencias graves. Los signos y síntomas característicos de la sobredosis de escopolamina son cefalea, náuseas, vómitos, visión borrosa, confusión, desorientación, pérdida de memoria y alucinaciones.

Recomendaciones para profesionales sanitarios

- ▶ Prestar atención detallada a la posible confusión entre escopolamina y butilescopolamina, tanto en la prescripción como en la dispensación y administración del medicamento.
- ▶ Antes de dispensar o de administrar el medicamento, verificar el nombre, dosis, forma farmacéutica e indicación correspondientes.
- ▶ Facilitar la diferenciación entre los medicamentos con nombres similares en todas las etapas de la utilización del medicamento.
- ▶ Ante la eventual sospecha de sobredosis de escopolamina, seguir las recomendaciones de tratamiento (ficha técnica apartado 4.9: sobredosis).



"Se deben notificar las sospechas de reacciones adversas, sin esperar a confirmar su relación con el medicamento porque muchas veces establecer la relación de causalidad no es sencillo."

INFORMACIÓN DE MEDICAMENTOS

La AEMPS optimiza el acceso y la consulta del Formulario Nacional en formato electrónico

El Formulario Nacional contiene las fórmulas magistrales tipificadas y los preparados oficinales reconocidos como medicamentos, sus categorías, indicaciones y materias primas que intervienen en su composición o preparación, así como las normas de correcta preparación y de control.

Debido a la importancia que tiene esta obra para los profesionales de la Farmacia y los pacientes que reciben el tratamiento elaborado en oficinas y servicios de farmacia, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha mejorado la accesibilidad y el proceso de consulta de la publicación, que ya está disponi-

ble en su totalidad en la página web de la Agencia: <https://www.aemps.gob.es/formulario-nacional/>.

Cada sección del Formulario Nacional -procedimientos normalizados de trabajo, materias primas, fórmulas magistrales tipificadas, fórmulas magistrales tipificadas pediátricas, preparados oficinales y fitoterapia- se ha dividido en documentos individuales en formato PDF y siguiendo la codificación establecida, lo cual facilita la búsqueda de información con respecto al formato anterior, de un único documento y sin divisiones.

El contenido del Formulario Nacional se actualiza periódicamente. Asimismo, se recuerda que **el acceso y consulta a la obra siguen siendo totalmente gratuitos.**

Como parte de esta nueva presentación del contenido, a través de la web de la AEMPS también es posible acceder a la normativa aplicable a farmacopeas y formulación magistral, así como a la página de la Farmacopea Europea, unificando, de este modo, toda la información disponible sobre la materia: <https://www.aemps.gob.es/profesional-sanitario/farmacopea-formulacion-magistral/>.

Si necesita ayuda para la notificación de reacciones adversas a medicamentos, se puede poner en contacto con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital (Dra. Gina Paola Mejia, Dra. Ana Casajus Rey, Dra. Diana María Campodónico, Dra. Antia Gómez Fernández, Raúl Parra Garcés, Cristina Ramos del Moral, Dr. Francisco Abad Santos, Dra. Dolores Ochoa Mazarro)

- *Vía telefónica:*
Extensiones: 17534, 17599, 17527, 17523
- *Busca de Farmacología Clínica: 8570*
- *Correo electrónico:*
ginapaola.mejia@salud.madrid.org; ana.casajus@salud.madrid.org;
diana.campodonico@salud.madrid.org; antia.gomez@salud.madrid.org;
raulmiguel.parra@salud.madrid.org; crdelmoral@salud.madrid.org
francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org

