



Aislamientos: Precauciones adicionales durante 2024 en el Hospital Universitario de La Princesa

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**

UAM

Universidad Autónoma
de Madrid



EDITORIAL

- Grandes y pequeños ensayos clínicos

ARTÍCULO

- Aislamientos: Precauciones adicionales durante 2024 en el Hospital Universitario de La Princesa

FARMACOGENÉTICA

- Utilidad del genotipado de *UGT1A1* para evitar toxicidad por irinotecán.

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

- Recomendaciones para el USO SEGURO de los Medicamentos de Alto Riesgo

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

- Instrucciones para la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en el Servicio Madrileño de Salud

FARMACOVIGILANCIA

- La AEMPS advierte sobre los graves riesgos para la salud de los medicamentos de terapia avanzada no autorizados

ERRORES DE MEDICACIÓN

- Errores de medicación por almacenamiento incorrecto
- Errores de medicación por duplicidad de anticoagulantes



CONSEJO DE DIRECCIÓN:

Antonio García García

Ainhoa Aranguren Oyarzábal

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

Susana Almenara de Riquer

Antía Gómez Fernández

Edgardo Lovell Gaspari

SUBDIRECTOR UNIDAD ENSAYOS

Manuel Román Martínez

COORDINADOR UNIDAD ENSAYOS

Sergio Luquero Bueno

INVESTIGADORES DOCTORES:

Francisco Javier Egea Máiquez

Samuel Martín Vilchez

Jesús Novalbos Reina

MONITOR ENSAYOS CLÍNICOS

María González Bueno

Miguel Ángel Seguido Rodríguez

Susana González Rámila

COORDINADOR ENSAYOS CLÍNICOS

Marta de los Ríos Rodríguez

Irene Perea Antón

CONTROL DE CALIDAD

Jaime Pérez Calvo

Jorge Toyos Argüelles

GESTOR DE DATOS

David Blanco Collado

ENFERMERA DE ENSAYOS

Elena Caricol Morgado

Isabel Oteros Raimundo

INVESTIGADORES PREDOCTORALES:

Gonzalo Villapalos García

Paula Soria Chacartegui

Eva González Iglesias

Andrea Rodríguez López

MÉDICOS INTERNOS RESIDENTES:

Raúl Parra Garcés

Cristina Ramos del Moral

Fabio Mejías Fernández

Lucía Cañamero García

TÉCNICO DE LABORATORIO:

Alejandro de Miguel Cáceres

Marcos Navares Gómez

Ángel Llancho Sánchez

Carmen Rabadán Ungo

SECRETARÍA DEL SERVICIO:

María Fernández Mora

Rebeca Manzanares López

DISTRIBUCIÓN, ARCHIVO Y SECRETARÍA:

María Fagoaga Torija

SERVICIO DE FARMACIA:

JEFA DE SECCIÓN

Ainhoa Aranguren Oyarzábal

FARMACÉUTICOS ADJUNTOS:

Amparo Ibáñez Zurriaga

Tomás Gallego Aranda

Esther Ramírez Herráiz

Estefanía Alañón Plaza

María Pérez Abanades

Jose María Serra López-Matencio

Silvia Ruiz García

Alberto Cavo García

Beatriz Ramos Martínez

Ana Álvarez Yuste

FARMACÉUTICOS INTERNOS RESIDENTES

Guillermo Escudero Sánchez

Patricia Duque Tebar

Alba Collado Mohedano

Sara García Lobato

DISEÑO Y MAQUETACIÓN:

María Fagoaga

Infarmex/ITH.

TIRADA: 1.000 ejemplares

IMPRIME: Distribuciones y Marketing directos

Madrid, 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: ainhoa.aranguren@salud.madrid.org

DIRECCIÓN EN INTERNET:

https://www.comunidad.madrid/hospital/laprincesa/

profesionales/servicios-centrales/farmacologia-clinica

EDITORIAL

Grandes y pequeños ensayos clínicos

Un gran ensayo clínico de fase 3, que incluya miles de pacientes, dure hasta un quinquenio, requiera la colaboración de decenas de hospitales de varios países, plantee la monitorización de numerosas variables y la participación de un sinnúmero de investigadores obliga al promotor (generalmente una compañía farmacéutica) a invertir cientos de millones de euros. Este tipo de grandes estudios se programaron para conocer la eficacia de una determinada intervención farmacoterápica en enfermedades que exhiben patogenias multifactoriales, caso de las enfermedades cardíacas: hipertensión arterial, tabaco, diabetes, sobrepeso e hipercolesterolemia. Ello implica que un determinado fármaco solo pueda ejercer un modesto efecto terapéutico. En consecuencia, para ponerlo de manifiesto se necesitan grandes ensayos clínicos con las características arriba mencionadas.

En este contexto, ante los grandes ensayos clínicos, las compañías farmacéuticas han ido derivando sus inversiones en los grandes ensayos clínicos, hacia otros estudios más pequeños, más rápidos y menos costosos, caso del cáncer y las enfermedades raras. Los estudios en estas áreas son más fáciles y los resultados resultan más predecibles. De ahí el creciente interés de los promotores por invertir en esta área. De particular relevancia es el campo de los anticuerpos monoclonales que, aunque dirigidos a pacientes con patologías muy específicas e infrecuentes, suponen cuantiosos ingresos debido a los astronómicos precios de estas nuevas terapias.

Con este panorama cabe preguntarse si debe abandonarse la búsqueda de nuevas terapias en las enfermedades crónicas más comunes, ya que solo una decena de ellas generan el 70% del gasto sanitario. La respuesta reside en la posibilidad de optimizar el diseño de los grandes ensayos clínicos con la drástica reducción de sus costes.

Los grandes ensayos clínicos para estas enfermedades, que incluyen miles de pacientes y duran años alcanzan costes supermillonarios. Por ello Martín Landry, un médico epidemiólogo de la Universidad de Oxford en el Reino Unido, que dirige Protas, una organización sin ánimo de lucro dedicada a los ensayos clínicos, plantea que estos grandes estudios pueden hacerse con costes 3-10 veces más bajos. Martín Landry sugiere que el diseño de un gran ensayo clínico debe atenderse a tres elementos de calidad. El primero se relaciona con el tipo de pacientes que se incluirán en el estudio, los sitios en que se desarrollará, el tipo de datos que se recogerán y los tipos de resultados esperables.

El segundo elemento se relaciona con la redacción del protocolo en formato de un diagrama secuencial, que facilitará su gestión informática, que incrementa la calidad y hace casi imposible cometer errores en la gestión del ensayo. Este sistema se está aplicando en el estudio EASI-kidney sobre el inhibidor de la sintasa de aldosterona venacrostas. Este estudio se está realizando en 11.000 pacientes con enfermedad renal crónica, por el grupo de Oxford (Oxford Population Health) y el apoyo de Boehringer Ingelheim.

El tercer elemento se relaciona con la política de gestión y la regulación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) ha hecho suya la guía sobre buenas prácticas en el ensayo clínico, actualizada por el grupo de Oxford (Protas). Ello facilitará la adopción a nivel global de una buena articulación de los grandes ensayos clínicos para las enfermedades comunes y frecuentes, con una drástica reducción de costes.

Protas ha diseñado un curioso estudio cardiometabólico fuera del hospital y el centro de salud, es decir, en la comunidad (reclutamiento de pacientes en supermercados y centros de compras). Otro tipo de estudios relacionados con la obesidad deben plantearse relevantes preguntas más allá del efecto de un fármaco sobre la pérdida de peso. Esas cuestiones se relacionan con los efectos de la intervención sobre la movilidad y la función. Esto tiene relevancia clínica y económica ya que un tercio de los gastos generados por la obesidad se derivan de la implantación de prótesis de rodilla y cadera.

La industria farmacéutica ha abandonado el campo de los grandes ensayos clínicos en las enfermedades comunes. Pero este no ha sido el caso en, por ejemplo, la obesidad. Ello tiene una explicación. Novo Nordisk espera unas superventas de semaglutida en 2025 de 22 billones de dólares en diabetes y de 13 billones en la obesidad. Así pues, esta compañía farmacéutica puede afrontar sin problemas varios

ensayos clínicos de gran tamaño cuyo coste se eleva a la astronómica suma de 1 billón de dólares (1.000 millones). Sin embargo, no es solo cuestión de dinero pues un buen diseño del estudio es necesario para obtener respuestas globales claras, a las preguntas que se formulan. En este sentido, la guía desarrollada por Protas y adoptada por la OMS podría ayudar a la definición de la estructura y la calidad de los grandes

ensayos clínicos, que aportarían nuevos y valiosos datos sobre los abordajes terapéuticos para las enfermedades comunes más frecuentes, con costes más asequibles; (más información en Asher Mullad, Nature Reviews Drug Discovery 2025; 24: 162-163).

Antonio G. GARCÍA
Médico y farmacólogo clínico

ARTÍCULO

Aislamientos: Precauciones adicionales durante 2024 en el Hospital Universitario de La Princesa

Marina ACOSTA GUTIÉRREZ, Ana María FERNÁNDEZ-BRASO ARRANZ, Jaime VIDAL MONDÉJAR, Elena María RODRÍGUEZ TORRES y Angels FIGUEROLA TEJERINA
Servicio de Medicina Preventiva. Hospital Universitario de La Princesa.

Introducción

El Hospital Universitario de La Princesa dispone de un programa de vigilancia y control de pacientes con enfermedades infectocontagiosas, cuyo objetivo fundamental es prevenir la transmisión nosocomial de microorganismos, detectando de forma precoz a los pacientes con infección o colonización por microorganismos epidemiológicamente relevantes, para aplicarles las precauciones adicionales necesarias.

En el presente informe se presentan los resultados de las precauciones adicionales indicadas en 2024, excluyendo los aislamientos preventivos cuyos cultivos de confirmación fueron negativos.

RESULTADOS

Incidencia de casos

En el año 2024 el Servicio de Medicina Preventiva indicó 1200 aislamientos, lo que supone una incidencia del 7,6% de los pacientes hospitalizados y una densidad de incidencia del 10,6‰ pacientes-día de estancia. Cabe destacar que, el 34% de los aislamientos fueron motivados por infecciones o colonizaciones de origen nosocomial.

Características de los aislamientos

El aislamiento más frecuentemente indicado en 2024 ha sido el de gotas y contacto (54,6% del total de aislamientos), seguido de los aislamientos de contacto (44,2%).

Los patógenos que con mayor frecuencia fueron motivo de aislamiento

son: SARS-CoV-2 con 488 casos, gripe A con 160 casos, seguido de *Klebsiella* con 148 casos, *Clostridioides difficile* con 101 casos y SARM con 98 casos (Figura 1).

media entre las infecciones o colonizaciones nosocomiales adquiridas durante el ingreso hospitalario fue de 11 ± 13 días; mientras que en el caso de las infecciones relacionadas con la

Figura 1. Distribución porcentual de los aislamientos según microorganismo

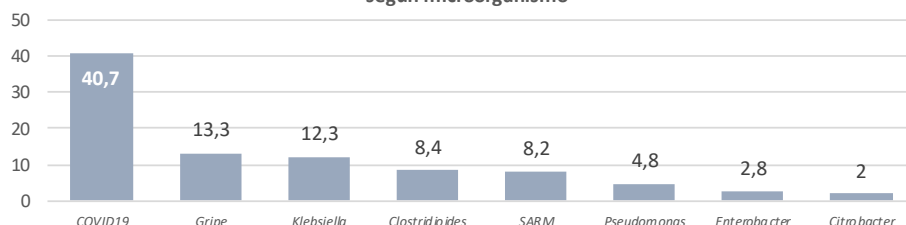
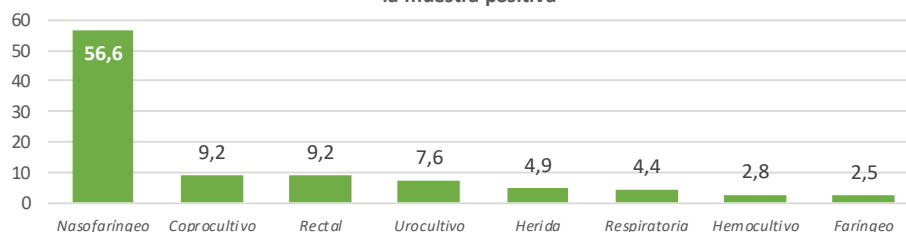


Figura 2. Distribución porcentual de los aislamientos según la muestra positiva



En consecuencia, las muestras implicadas con mayor frecuencia en los aislamientos de 2024 fueron el exudado nasofaríngeo y, a gran distancia, el coprocultivo y el exudado rectal (Figura 2).

La duración media de las precauciones adicionales fue de 7 ± 9 días, con una mediana de 5, con diferencias según el tipo de infección: la duración

asistencia sanitaria detectadas en otro ingreso fue de 8 ± 9 días y en las infecciones o colonizaciones comunitarias fue de 4 ± 5 días.

Los motivos de la retirada de las precauciones adicionales en 2024 fueron el alta hospitalaria en un 58%, el fin del episodio (por negativización de los cultivos o por finalizar el periodo de con-

tagiosidad) en un 36% y en un 6% el exitus de los casos.

***Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (SARM)**

En el año 2024 se indicaron 98 aislamientos por SARM, a 82 pacientes diferentes en los que se identificó y se aisló este microorganismo, lo que supone una incidencia de 0,6% y una densidad de incidencia de 0,9‰ pacientes-día de estancia. Se observa un incremento respecto a 2023, con una incidencia de 0,5% y una densidad de incidencia 0,7‰ pacientes-día.

La duración media del aislamiento por SARM fue de $7,5 \pm 6,1$ días, con una mediana de 7 días. El motivo de la retirada del aislamiento fue el alta hospitalaria en un 55,1%, la negativización de los cultivos en un 33,7% y el exitus en un 11,2% de los casos.

Las muestras positivas a SARM, implicadas con mayor frecuencia, fueron: el exudado de herida (28,6%), las muestras respiratorias (20,4%) y el exudado faríngeo (16,3%). El 30% de los aislamientos por SARM fueron nosocomiales, siendo infecciones el 52% de ellos.

El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por SARM es 0,6 (36 casos de colonización y 61 de infección). Este coeficiente es menor de uno, al haberse detectado más casos de infección que de colonización entre los pacientes aislados por SARM.

Los servicios donde más exudados

faríngeos o nasales han motivado el aislamiento por SARM han sido la Unidad de Cuidados Intensivos, seguida de Medicina Interna y el conjunto de los servicios quirúrgicos (Figura 3).

***Pseudomonas aeruginosa* resistente a carbapenémicos (PAR)**

En el año 2024 se indicaron 58 aislamientos por PAR, a 50 pacientes, lo que supone una incidencia de 0,4% y una densidad de incidencia de 0,5‰ pacientes-día de estancia. Similar a 2023: incidencia 0,4% y densidad de incidencia 0,6‰.

La duración media del aislamiento por PAR fue de $12,7 \pm 12,4$ días, con una mediana de 8,5 días. El motivo de fin de aislamiento fue el alta hospitalaria en un 38%, la negativización de los cultivos en un 45% y en un 17% el exitus de los casos.

Las muestras más frecuentes positivas para PAR fueron: el exudado rectal (27,6%), las muestras respiratorias (20,7%) y el urocultivo (20,8%). El 72,4% de los aislamientos fueron nosocomiales, de los cuales el 45% fueron infecciones.

El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por PAR es 0,76 (25 casos de colonización y 33 de infección).

Los servicios donde más exudados faríngeos y/o rectales han motivado el aislamiento han sido Hematología y la Unidad de Cuidados Intensivos (Figura 4).

***Clostridioides difficile* (CD)**

En el año 2024 se indicaron 101 aislamientos por CD, lo que supone una incidencia de 0,6% y una densidad de incidencia de 0,9‰ pacientes-día. Cifras similares al año 2023: incidencia 0,6% y densidad de incidencia 0,8‰ pacientes-día de estancia. Cabe señalar que, en 2024, el 48% de los aislamientos por CD fueron de origen nosocomiales, siendo el 44% el año anterior.

La duración media del aislamiento por CD en 2024 fue de 5 ± 3 días, con una mediana de 4 días. El motivo de la retirada del aislamiento fue el alta hospitalaria en un 44%, la finalización del episodio (<2 deposiciones formes/día, durante 48 horas) en un 50% y en un 6% el exitus de los casos.

SARS-CoV-2 (COVID-19)

En el hospital, se observa un descenso constante y paulatino en la incidencia y densidad de incidencia anual de los aislamientos por COVID-19 (Figura 5).

Aunque en el total del periodo 2020-2024 no se observa una clara estacionalidad, al excluir los dos primeros años de pandemia (2020 y 2021), la gráfica parece mostrar una tendencia al incremento del número de aislamientos entre los meses de abril y julio, con un pico máximo en el mes de junio (Figura 6).

La duración media del aislamiento por COVID-19, en el año 2024, fue de

$5,1 \pm 5,4$ días, con una mediana de 4 días. El periodo de contagiosidad se estima en unos 10 días, tras los cuales se realiza una PCR de control para poder retirar las medidas de aislamiento.

El motivo de la retirada del aislamiento fue el alta hospitalaria en un 74%, la negativización o el fin del periodo de contagiosidad en un 22% y el exitus en un 4% de los casos.

Figura 3. Distribución porcentual de colonización por SARM según servicios

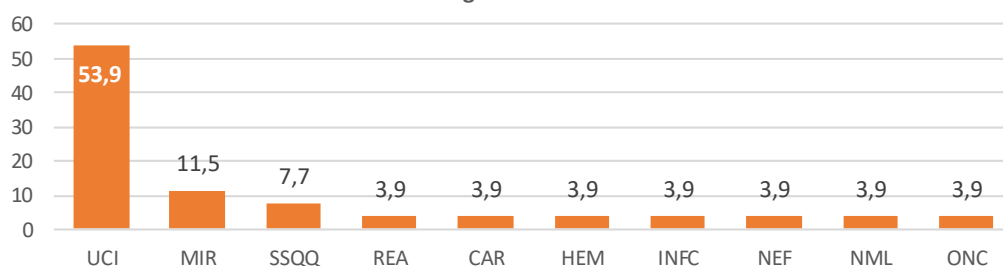
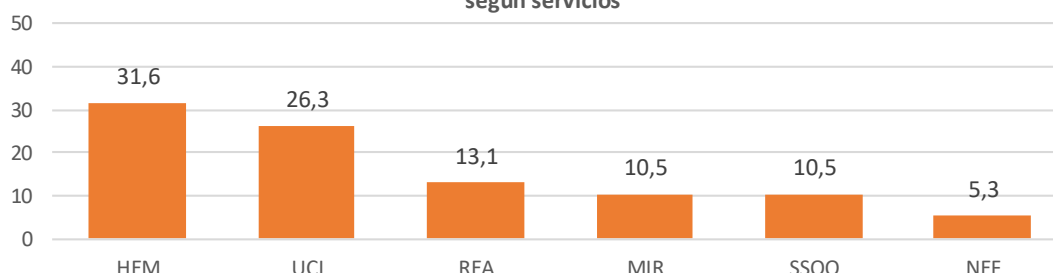


Figura 4. Distribución porcentual de colonización por PAR según servicios



Gripe

En el año 2024 se indicaron 166 aislamientos por gripe (A y B), lo que supone una incidencia de 1,1% y una densidad de incidencia de 1,5‰ pacientes-día. Cifras muy similares a 2023, cuya incidencia fue de 1,3% y la densidad de incidencia 1,7‰. El 22% de los aislamientos por gripe en 2024 fueron nosocomiales (24% en 2023).

La duración media del aislamiento fue de $3,5 \pm 2,4$ días, con una mediana de 3 días. El periodo de contagiosidad de la gripe suele ser de 5 o 6 días, por lo que se retiran las medidas de aislamiento al sexto día del inicio de la clínica respiratoria. Así, el motivo más frecuente de la retirada de las medidas de aislamiento fue el fin del episodio (60% de los casos).

Enterobacterias productoras de carbapenemasas y betalactamasas (EPC ± BLEE)

En el año 2024 se indicaron 234 aislamientos por enterobacterias portadoras de carbapenemasa (con o sin BLEE), que correspondieron a 153 pacientes, lo que supone una incidencia de 1,5% y una densidad de incidencia de 2,1‰ pacientes-día de estancia. Resulta complicado realizar comparaciones con años previos, ya que en 2023 se dejaron de aplicar precauciones adicionales a los casos esporádicos de pacientes infectados o colonizados por enterobacterias productoras exclusivamente de betalactamasas.

En 2024, las muestras que con más frecuencia fueron positivas para enterobacterias portadoras de carbapenemasas ± BLEE han sido: el exudado rectal y el urocultivo (Figura 7).

La duración media del aislamiento por EPC ± BLEE fue de 13 ± 15 días, con una mediana de 9 días. El motivo de finalización del aislamiento fue el alta hospitalaria en un 55%, la negativización de los cultivos en un 37% y el exitus en un 8% de los casos.

En 2024, el 59% de los aislamientos por EPC ±

Figura 5. Evolución de la incidencia y densidad de incidencia de COVID-19

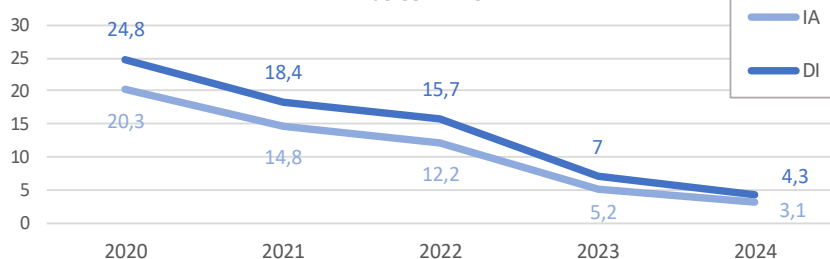


Figura 6. Número de casos de aislamiento por COVID-19 por meses, 2022-2024:

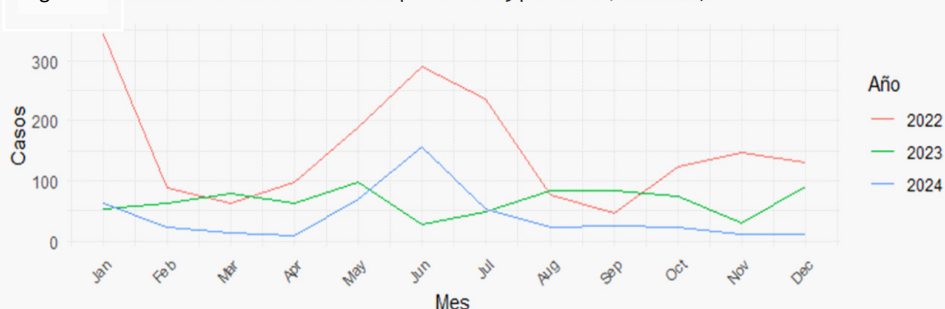


Figura 7. Distribución porcentual de aislamientos por EPC ± BLEE según muestra

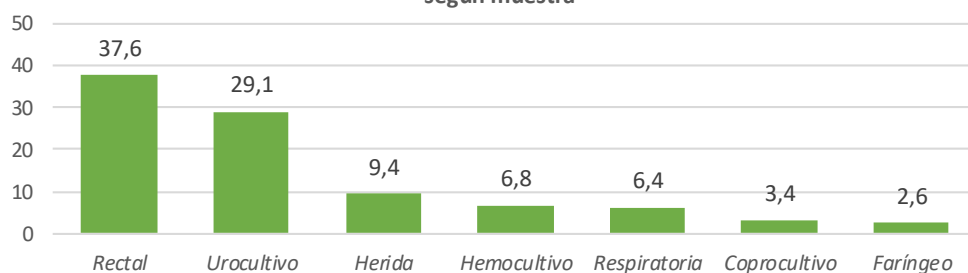


Figura 8. Distribución porcentual de colonización por EPC ± BLEE según servicios

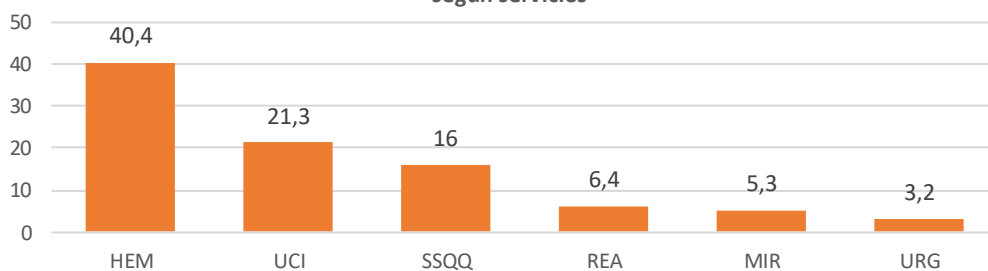


Figura 9. Distribución de los aislamientos según enterobacteria productoras de carbapenemasa



BLEE fueron nosocomiales. De estos casos nosocomiales, el 35% fueron infecciones. El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por EPC $\pm$ BLEE es 1 (118 casos de colonización y 116 de infección).

Los servicios donde más exudados faríngeos y/o rectales positivos a enterobacterias han motivado el aislamiento han sido Hematología y la Unidad de Cuidados Intensivos (Figura 8).

Respecto a las enterobacterias que con más frecuencia fueron causa de la indicación de precauciones adicionales de contacto, en 2024, destaca el género *Klebsiella* (Figura 9) al igual que los años anteriores.

1- *Klebsiella* Carbapenemasa $\pm$ BLEE

En el año 2024 se indicaron 148 aislamientos por *Klebsiella*, que corresponden a 82 pacientes diferentes en los que se identificó y se aisló este microorganismo, lo que supone una incidencia de 0,9% y una densidad de incidencia de 1,3‰ pacientes-día de estancia. En 2023 la incidencia fue de 1,4% y la densidad de incidencia del 1,9‰ pacientes-día.

El 47% de los aislamientos por *Klebsiella*, en 2024, fueron nosocomiales, de los cuales el 49% fueron infecciones. Las muestras positivas a *Klebsiella*, implicadas con más frecuencia, fueron: el urocultivo (27,8%), el exudado rectal (24,3%) y el exudado de herida (13,5%).

El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por *Klebsiella* es 0,6 (56 casos de colonización y 92 de infección). Los servicios donde más exudados faríngeos y/o rectales han motivado el aislamiento por *Klebsiella* han sido Hematología (30%) y la UCI (20%).

2- *Enterobacter* Carbapenemasa $\pm$ BLEE

En el año 2024 se indicaron 34 aislamientos por *Enterobacter*, que correspondieron a 29 pacientes diferentes en los que se identificó y se aisló este microorganismo, lo que supone una incidencia de 0,2% y una densidad de incidencia de 0,3‰ pacientes-día de estancia. En 2023 la incidencia fue de 0,3% y la densidad de incidencia del 0,3‰ pacientes-día. El 79% de los aislamientos por *Enterobacter*, en 2024, fueron nosocomiales, de los cuales el 19% fueron infecciones.

Las muestras positivas a *Enterobacter*, implicadas con más frecuencia, fueron: el exudado rectal (62%), segui-

do con mucha diferencia por el urocultivo (18%). El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por *Enterobacter* es de 3 (26 casos de colonización y 8 de infección). Los servicios donde más exudados faríngeos y/o rectales han motivado el aislamiento por *Enterobacter* han sido Hematología (65%), seguido a gran distancia del conjunto de servicios quirúrgicos junto a la Unidad de Cuidados Intensivos (13%).

3- *Citrobacter* Carbapenemasa $\pm$ BLEE

En el año 2024 se indicaron 24 aislamientos por *Citrobacter*, que correspondieron a 20 pacientes diferentes en los que se identificó y se aisló este microorganismo, lo que supone una incidencia de 0,2% y una densidad de incidencia de 0,2‰ pacientes-día de estancia. En 2023 la incidencia fue de 0,1% y la densidad de incidencia del 0,1‰ pacientes-día. El 75% de los aislamientos por *Citrobacter* fueron nosocomiales, de los cuales el 22% fueron infecciones.

Las muestras positivas a *Citrobacter*, implicadas con más frecuencia, fueron: el exudado rectal (63%), el urocultivo (17%) y las muestras respiratorias (13%). El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por *Citrobacter* es de 2 (16 casos de colonización y 8 de infección). Los servicios donde más exudados faríngeos y/o rectales han sido Hematología (47%), seguido de Medicina Interna (20%).

4- *Escherichia coli* Carbapenemasa $\pm$ BLEE

En el año 2024 se indicaron 18 aislamientos por *E. coli*, que correspondieron a 15 pacientes diferentes en los que se identificó y se aisló este microorganismo, lo que supone una incidencia de 0,1% y una densidad de incidencia de 0,2‰ pacientes-día de estancia. En 2023 se aislaron 167 pacientes, muchos de los cuales eran portadores exclusivamente de BLEE, siendo la incidencia de 1,1% y la densidad de incidencia del 1,5‰ pacientes-día.

Las muestras positivas a *E. coli*, implicadas con más frecuencia en los aislamientos de 2024, fueron: el exudado rectal (72%), el coprocultivo (17%) y el hemocultivo (6%). El coeficiente colonización/infección de los pacientes aislados por *E. coli* es de 3,5 (14 casos de colonización y 4 de infección). Los servicios donde más exudados faríngeos y/o rectales han motivado el aislamiento por *E. coli* han sido la UCI (39%) y Hematología (31%).

CONCLUSIONES

1. El descenso que se observa en la incidencia de los aislamientos en 2024, respecto a 2023, se debe, por una parte, al cambio en el protocolo de actuación frente a las enterobacterias multirresistentes y, por otro lado, al descenso paulatino de los pacientes ingresados con COVID-19 desde el comienzo de la pandemia.

- Desde hace años existe controversia sobre la necesidad de indicar aislamiento de contacto a los pacientes con microorganismos productores de BLEE, ya que diversos estudios han demostrado que la retirada de las precauciones de contacto en estos pacientes no incrementaba la incidencia de estas infecciones en los hospitales, debido a la alta prevalencia de betalactamasas en la población general.

Por este motivo, los hospitales de la Comunidad de Madrid llegaron a un consenso en 2023 para no indicar precauciones adicionales a los pacientes con infecciones o colonizaciones por bacterias productoras de BLEE, excepto en caso de brote nosocomial o ante la aparición de nuevos serotipos o clones.

En el Hospital Universitario de La Princesa se actualizó el Protocolo de Aislamientos Hospitalarios en diciembre de 2023, tras la aprobación por parte de la Comisión de Infecciones, Profilaxis y Política Antibiótica y de la Dirección Médica.

- Respecto a COVID-19, existe una tendencia descendente en la incidencia anual, desde el inicio de la pandemia hasta el momento actual. Aunque hacen falta más años de estudio, si excluimos los dos primeros años de pandemia (2020 y 2021), se observa un patrón estacional con un incremento de los aislamientos hospitalarios por COVID-19 entre los meses de abril y julio, con un pico máximo en el mes de junio.
2. Tras los aislamientos por COVID-19 y Gripe, que han sido los más frecuentes en 2024, los microorganismos implicados con mayor frecuencia han sido *Klebsiella* portadoras de carbapenemasas, *Clostridioides difficile* y *Staphylococcus aureus* resistente a meticilina (el cual ha experimentado un incremento en este último año).

3. En 2024 la duración media de las medidas adicionales se incrementó respecto al 2023, así como la duración media del ingreso de estos pacientes. La estancia media de los pacientes aislados en 2024 fue superior a la estancia media global del hospital en ese mismo año.
4. El Proyecto Resistencia Zero (estudio de detección precoz de pacientes colonizados por microorganismos multirresistentes) se encuentra implementado en los servicios de cuidados críticos (UCI y en la Unidad de Reanimación), así como en la planta de Hematología.

Al analizar los coeficientes de aislamientos por colonización vs infección, llama la atención que microorganismos como *Enterobacter*, *Citrobacter* y *E. coli* presentan valores muy superiores a 1 y que el porcentaje de estos exudados rectales y faríngeos se solicitan en su mayoría desde el Servicio de Hematología.

Por el contrario, SARM, *Pseudomonas*, y *Klebsiella* se relacionan más con infecciones clínicas, por lo que el coeficiente es menor a 1. Los porcentajes de exudados rectales, faríngeos y nasales

que detectaron colonizaciones por estos microorganismos se encuentran más distribuidos por los diferentes servicios hospitalarios.

En conclusión, es conveniente continuar reforzando el sistema de vigilancia de los aislamientos hospitalarios, ya que cuando se establece de forma coordinada entre los Servicios de Microbiología y Medicina Preventiva, con el apoyo de la Dirección del Hospital, se obtienen mejores resultados en relación con la seguridad del paciente.

FARMACOGENÉTICA

Utilidad del genotipado de UGT1A1 para evitar toxicidad por irinotecán

Edgardo LOVELL GASPARI

Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de La Princesa

El irinotecán es un quimioterápico ampliamente utilizado en oncología, cuya eficacia y toxicidad están influenciadas por el metabolismo mediado por la enzima *UGT1A1*. Los polimorfismos como *UGT1A1*28* y *UGT1A1*6* afectan la glucuronidación del metabolito activo SN-38, incrementando el riesgo de efectos adversos (1). Este artículo explora el papel del genotipado de *UGT1A1* en la optimización de la terapia con irinotecán, destacando estrategias para minimizar toxicidades y maximizar la eficacia terapéutica.

Introducción

El irinotecán, un inhibidor de la topoisomerasa I, es esencial en el manejo de cánceres colorrectales y otras neoplasias. Su metabolismo complejo involucra la conversión en SN-38, una forma activa responsable tanto de su actividad antitumoral como de su toxicidad. La enzima UDP-glucuronosiltransferasa 1A1 (*UGT1A1*) desempeña un rol crucial en la inactivación de SN-38 mediante glucuronidación. Variantes genéticas de *UGT1A1* pueden alterar esta actividad enzimática, modulando la exposición al fármaco y su perfil de seguridad (1).

Metabolismo del irinotecán

Tras su administración, el irinotecán es hidrolizado por carboxilesterasas para formar SN-38. Este metabolito ac-

tivo se somete a glucuronidación hepática por *UGT1A1*, transformándose en SN-38G, una forma inactiva eliminada principalmente por bilis y orina (figura 1). La actividad reducida de *UGT1A1*, como en portadores de los alelos *UGT1A1*28* y *UGT1A1*6*, lleva a acumulaciones tóxicas de SN-38, vinculándose a efectos secundarios graves como neutropenia y diarrea (2, 3).

Uso del irinotecán liposomal (Onivyde)

El irinotecán liposomal encapsula el fármaco en vesículas lipídicas, prolongando la liberación y mejorando la especificidad tumoral. Este enfoque ha demostrado eficacia en el cáncer de páncreas metastásico, combinado con 5-fluorouracilo y leucovorina. Aunque la farmacocinética de esta formulación difiere de la convencional, también requiere ajustes específicos en pacientes con insuficiencia hepática y ante interacciones medicamentosas (4).

Toxicidad y Precauciones

El irinotecán puede causar efectos adversos significativos. Entre los principales efectos adversos se encuentran la neutropenia, que está asociada con altas concentraciones de SN-38 en metabolizadores lentos, y la diarrea, que puede ser de tipo aguda (colinérgica) o tardía (relacionada con SN-38). Otros efectos secundarios comunes incluyen náuseas, vómitos y astenia.

Existen varias precauciones adicionales que deben considerarse durante el tratamiento con irinotecán. En pacientes con insuficiencia hepática, es necesario realizar ajustes en la dosis según los niveles de bilirrubina. Las personas de edad avanzada pueden presentar una mayor susceptibilidad a las toxicidades asociadas con el medicamento. Además, las interacciones medicamentosas con inhibidores de CYP3A4 y *UGT1A1* Por ejemplo, el ketoconazol disminuye el metabolismo del irinotecán, lo que lleva a un aumento en el área bajo la curva (AUC) del SN-38. Otros inhibidores de CYP3A4 incluyen itraconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa, claritromicina, eritromicina y telitromicina, pueden aumentar las concentraciones de SN-38, lo que incrementa el riesgo de efectos adversos graves.

Guías de Dosificación

La dosificación del irinotecán varía según el contexto del tratamiento. En monoterapia, la dosis estándar es de 350 mg/m² administrados cada tres semanas. En terapias combinadas, la dosis típica es de 180 mg/m² cada dos semanas (3). Para el irinotecán en su formulación liposomal, la dosis recomendada es de 70 mg/m² cada dos semanas (4).

En pacientes con insuficiencia hepática, los ajustes de dosis son esen-

ciales para garantizar la seguridad del tratamiento. Los ajustes recomendados son los siguientes (3):

- Bilirrubina hasta 1.5x LSN (límite superior de la normalidad): 350 mg/m².
- Bilirrubina entre 1.5 y 3x LSN: 200 mg/m².
- Bilirrubina >3x LSN: Contraindicado.

Polimorfismos de *UGT1A1* y sus implicaciones clínicas

El genotipo de la *UGT1A1* es crucial en el tratamiento con irinotecán debido a su influencia en el metabolismo del fármaco y el riesgo de toxicidad. La *UGT1A1* es la enzima principal responsable de la inactivación del metabolito activo del irinotecán, el SN-38, a través de la glucuronidación. Las variaciones genéticas en el gen *UGT1A1* pueden resultar en una actividad enzimática reducida o ausente, lo que lleva a una mayor exposición al SN-38 y, por ende, a un mayor riesgo de toxicidad grave inducida por irinotecán (2).

Variantes genéticas de *UGT1A1* y su impacto (1-2)

***UGT1A1**28:** Es un polimorfismo común de repetición en tándem en la región promotora del gen *UGT1A1*. La presencia de siete repeticiones TA en lugar de seis, reduce la actividad de la enzima entre un 67% y un 82%. Los portadores homocigotos de *UGT1A1**28 tienen una expresión reducida de *UGT1A1* de hasta un 70%.

***UGT1A1**80:** Es un polimorfismo de un único nucleótido que está en desequilibrio de ligamiento con *UGT1A1**28 y predice la presencia de esta variante.

***UGT1A1**6:** Es una mutación que también reduce la actividad de la enzima *UGT1A1* en un grado comparable al efecto de *UGT1A1**28.

***UGT1A1**37:** Es otra variante que disminuye la actividad enzimática de *UGT1A1* y puede combinarse con otras variantes para determinar el fenotipo del paciente.

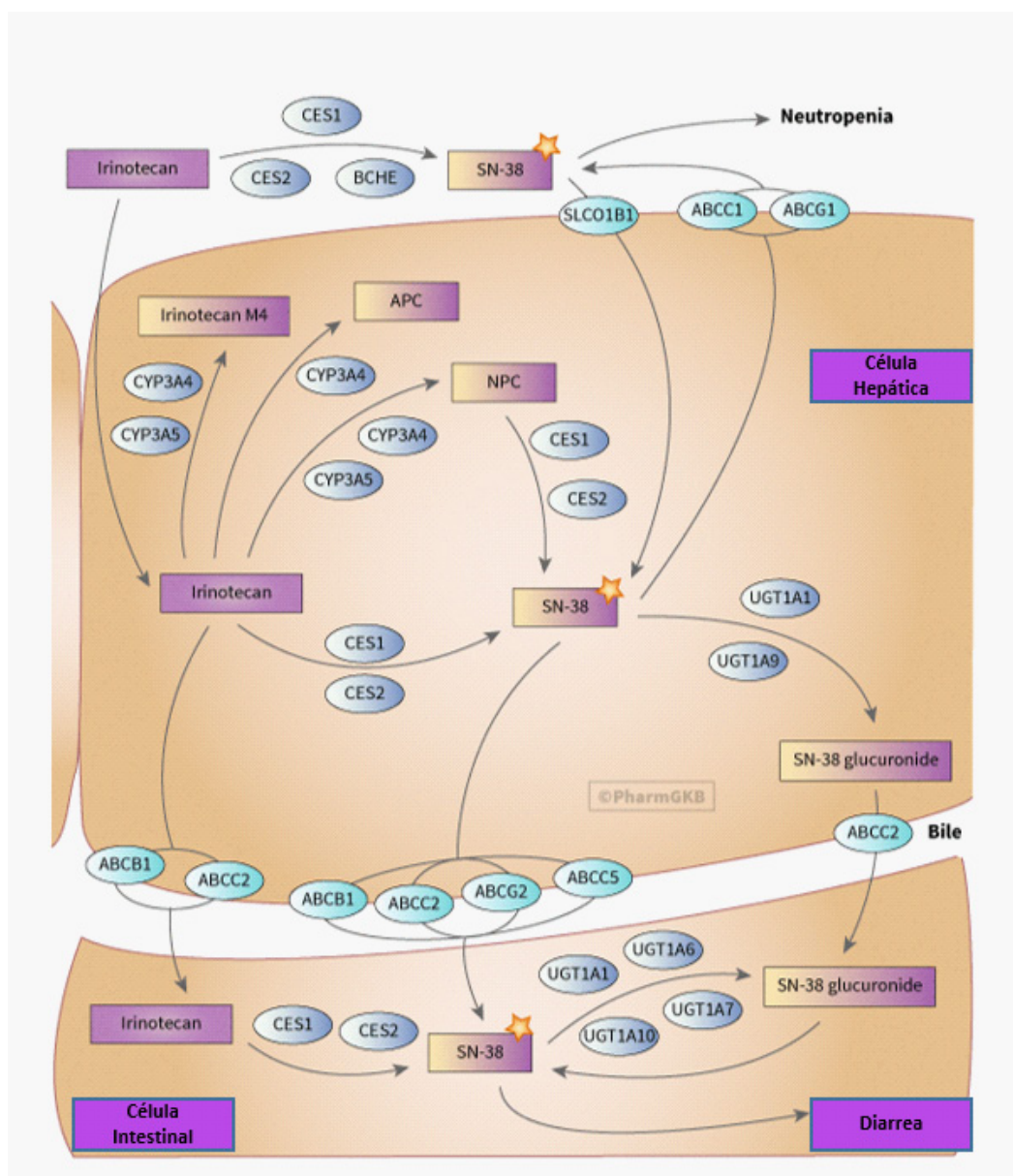


Figura 1. Farmacocinética de Irinotecán (adaptada de PharmaGKB: <https://www.pharmgkb.org/pathway/PA2001>).

***UGT1A1**93:** Otra variante que también se ha asociado con una menor actividad enzimática.

***UGT1A1**36:** Se considera un alelo con función normal, aunque se requieren más datos para indicar si dosis más altas de irinotecán podrían ser apropiadas.

La prevalencia de las variantes de *UGT1A1* varía según la etnia. Por ejemplo, la variante *28 es más común en poblaciones africanas, latinas y europeas, mientras que *6 es más frecuente en poblaciones de Asia oriental. Por lo tanto, en pacientes asiáticos, se recomienda evaluar ambas variantes, *UGT1A1**6 y *UGT1A1**28. En poblaciones europeas, la frecuencia de *UGT1A1**28 es del 8 al 20%.

Estas variantes se traducen en diferentes fenotipos metabólicos:

- **Metabolizadores lentos (PM del inglés poor metabolizer):** Los pacientes homocigotos para *UGT1A1**28, *UGT1A1**6 o *UGT1A1**93, o portadores de combinaciones de alelos que resultan en una actividad enzimática reducida, se clasifican como metabolizadores lentos. Estos pacientes tienen un mayor riesgo de toxicidad severa inducida por irinotecán, como neutropenia y diarrea.
- **Metabolizadores intermedios (IM):** Los pacientes que portan una copia de un alelo de actividad reducida como *UGT1A1**28, *UGT1A1**6 o *UGT1A1**37, junto con un alelo de actividad normal, son clasifica-

dos como metabolizadores intermedios.

- **Metabolizadores normales (NM):** Los pacientes sin variantes de reducción de actividad enzimática son metabolizadores normales.

Genotipificación preterapéutica de UGT1A1

La genotipificación de *UGT1A1* antes de iniciar el tratamiento con irinotecán se considera esencial para la seguridad del paciente (2).

La genotipificación de *UGT1A1* permite identificar a los pacientes con mayor riesgo de neutropenia y diarrea graves, aunque no explica toda la toxicidad observada en el tratamiento con irinotecán.

La implementación de la genotipificación preterapéutica de *UGT1A1* ha demostrado ser factible, segura y rentable, además de mejorar la seguridad del paciente (5).

Los pacientes homocigotos para estas variantes (metabolizadores lentos) tienen un riesgo significativamente mayor de toxicidad, mientras que los heterocigotos (metabolizadores intermedios) presentan una respuesta intermedia (1-2).

Implicaciones clínicas del genotipo UGT1A1

Los pacientes con el genotipo *UGT1A1* que conduce a la clasificación como metabolizador lento tienen un mayor riesgo de desarrollar toxicidad grave inducida por irinotecán, incluyendo neutropenia, diarrea, hospitalizaciones y mortalidad. Este riesgo se relaciona con la acumulación del metabolito activo SN-38, que ocurre debido a la actividad reducida de la enzima *UGT1A1*.

Se ha demostrado que la genotipificación preterapéutica de *UGT1A1* permite personalizar la dosis de irinotecán, reduciendo el riesgo de toxicidad en pacientes PM.

La recomendación general para los pacientes PM es reducir la dosis inicial de irinotecán en un 30%. Por ejemplo, se puede usar una dosis inicial de irinotecán al 70% de la dosis estándar en estos pacientes. Para los pacientes IM, no se recomienda una reducción inicial de la dosis.

El Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR) de la EMA sobre irinotecán liposomal (ONIVYDE) indica que se debe considerar una dosis inicial reducida de 50 mg/m² para pacien-

tes con el genotipo *UGT1A1**28/*28, con un aumento de la dosis a 70 mg/m² si se tolera en ciclos posteriores (4). Las personas con el genotipo *UGT1A1**28/*28 tienen un mayor riesgo de neutropenia.

Este enfoque mejora la seguridad y previene efectos adversos graves, facilitando un balance óptimo entre eficacia y tolerabilidad.

Conclusiones

La farmacogenética de *UGT1A1* es fundamental para personalizar el tratamiento con irinotecán, maximizando su eficacia mientras se minimizan los riesgos de toxicidad. La genotipificación preterapéutica de *UGT1A1*, seguida del ajuste de dosis basado en el fenotipo metabólico del paciente, es una herramienta esencial para optimizar la eficacia y la seguridad del tratamiento con irinotecán, especialmente en pacientes con riesgo de toxicidad. Además, la introducción de formulaciones como el irinotecán liposomal amplía las opciones terapéuticas, requiriendo también estrategias individualizadas. La medicina personalizada basada en farmacogenética es el camino hacia tratamientos oncológicos más seguros y eficaces.

REFERENCIAS

1. Hulshof EC, Deenen MJ, Guchelaar HJ, Gelderblom H. Pre-therapeutic UGT1A1 genotyping to reduce the risk of irinotecan-induced severe toxicity: Ready for prime time. *Eur J Cancer*. 2020 Dec;141:9-20. doi: 10.1016/j.ejca.2020.09.007. Epub 2020 Oct 23. PMID: 33125947.
2. Hulshof EC, Deenen MJ, Nijenhuis M, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between UGT1A1 and irinotecan. *Eur J Hum Genet*. 2023 Sep;31(9):982-987. doi: 10.1038/s41431-022-01243-2. Epub 2022 Nov 28. Erratum in: *Eur J Hum Genet*. 2023 Sep;31(9):1088-1089. doi: 10.1038/s41431-023-01315-x. PMID: 36443464; PMCID: PMC10474017.
3. Ficha Técnica Irinotecán. <https://www.aemps.gob.es>
4. ONIVYDE, INN-irinotecan anhydrous free base. https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2019/20190131143750/anx_143750_es.pdf
5. Hulshof EC, de With M, de Man FM, et al. UGT1A1 genotype-guided dosing of irinotecan: A prospective safety and cost analysis in poor metaboliser patients. *Eur J Cancer*. 2022 Feb;162:148-157. doi: 10.1016/j.ejca.2021.12.009. Epub 2022 Jan 5. PMID: 34998046.

USO SEGURO DE MEDICAMENTOS

Recomendaciones para el USO SEGURO de los Medicamentos de Alto Riesgo

Amparo IBAÑEZ ZURRIAGA, Sara GARCÍA LOBATO, Elena RUIZ MARTÍN, Silvia RUIZ GARCÍA, Alberto CALVO GARCÍA, Ainhoa ARANGUREN OYARZABAL.
Servicio de Farmacia. Hospital Universitario de La Princesa.

Se denominan **medicamentos de alto riesgo** aquellos grupos farmacológicos o medicamentos que tienen una probabilidad muy elevada de causar daños graves o incluso mortales cuando se produce un error en el curso de su utilización. Ello no implica que los errores asociados a estos medicamentos sean más frecuentes, sino que, en caso de producirse un error, las conse-

cuencias para los pacientes suelen ser más graves. Este concepto clave en seguridad del paciente surgió de la necesidad de definir unos medicamentos diana en los que concentrar los esfuerzos y priorizar las intervenciones para mejorar la seguridad, dada la elevada complejidad del sistema de utilización de los medicamentos y el gran número de medicamentos disponibles.

El concepto de medicamentos de alto riesgo se introdujo en 1998 por el Institute for Safe Medication Practices (ISMP) después de realizar un estudio en 161 hospitales de EEUU, en el que constató que un número reducido de medicamentos causaban la mayoría de los errores de medicación con consecuencias graves para los pacientes. El ISMP estableció y ha actualizado

listas de los medicamentos considerados de alto riesgo para diversos ámbitos, ha difundido prácticas seguras para evitar los errores con estos medicamentos y ha recomendado a los centros que dirijan sus esfuerzos a implantar estas prácticas para reducir los errores graves y mejorar la seguridad de los pacientes. Estos medicamentos también son objetivo prioritario de las recomendaciones, estrategias o campañas de mejora de la seguridad desarrolladas por organismos u organizaciones expertas en seguridad del paciente, entre otros el Institute for Health Improvement, la Joint Commission, la Clinical Excellence Commission y el US Department of Health.

La Organización Mundial de la Salud (OMS), en su tercer reto mundial de seguridad del paciente **“Medicación sin daño”**, ha instado a los países miembros a que centren sus actuaciones de mejora de la seguridad en tres áreas prioritarias, entre las que se encuentran las situaciones de alto riesgo, que incluyen el uso de los medicamentos de alto riesgo y la atención a los pacientes que son más vulnerables a los errores de medicación. Así mismo, recomienda que cada país disponga de una lista de medicamentos de alto riesgo, para que se utilice como referencia por los centros sanitarios. Además, hace hincapié en que la elaboración de dicha lista es de escasa utilidad si no se acompaña del desarrollo de múltiples actuaciones en los centros para reducir los errores asociados a estos medicamentos.

En nuestro país, el Ministerio de Sanidad y las Comunidades Autónomas han promovido la implantación de prácticas seguras con los medicamentos de alto riesgo, en el marco de la **“Estrategia de Seguridad del Paciente del Sistema Nacional de Salud (Periodo 2015-2020)”**, que recoge entre sus objetivos fomentar la implantación de prácticas seguras con los medicamentos de alto riesgo y recomienda establecer intervenciones específicas para evitar los errores más frecuentes con estos medicamentos. Asimismo, el Ministerio de Sanidad ha desarrollado varios documentos sobre prácticas seguras con los medicamentos de alto

riesgo. Publicó en 2007 un documento básico sobre **“Prácticas para mejorar la seguridad de los medicamentos de alto riesgo”**, con la relación de medicamentos de alto riesgo para hospitales, principios generales y prácticas específicas para algunos medicamentos. A continuación, en el año 2014 desarrolló el **“Proyecto MARC”**, que estableció la lista de medicamentos de alto riesgo para pacientes crónicos. Y posteriormente promovió la elaboración de documentos de consenso con prácticas seguras centradas en medicamentos de alto riesgo específicos, en concreto para el potasio intravenoso, los opioides en pacientes con dolor crónico y los anticoagulantes orales.

En 2023 el Ministerio de Sanidad y el ISMP-España publicaron un documento de **Recomendaciones para el Uso Seguro de los Medicamentos de Alto Riesgo, en el que se recogen las listas de medicamentos de alto riesgo para hospitales**, actualizada por el ISMP en 2018 y **de medicamentos de alto riesgo en pacientes crónicos**, que fue desarrollada por el ISMP-España a través del Proyecto MARC, y se incide en la necesidad de que los centros sanitarios desarrollen e implementen un **programa de mejora de la seguridad de los medicamentos de alto riesgo**. La elaboración de este documento está dirigido a mejorar el conocimiento sobre la seguridad clínica en la utilización de medicamentos de alto riesgo y a disponer de unas recomendaciones actualizadas para gestionar con seguridad estos medicamentos en los centros sanitarios y sociosanitarios, en consonancia con las indicaciones del tercer reto de la OMS.

En este documento se recogen unas recomendaciones para que los centros desarrollen e implementen un programa de reducción de errores con los medicamentos de alto riesgo que debe incluir las siguientes actuaciones:

1. Elaborar una lista de medicamentos de alto riesgo propia de la organización en los que priorizar las intervenciones. Se recomienda que, como mínimo, esta lista incluya:

- o en los hospitales: anticoagulantes, insulinas, opiáceos, bloqueantes neuromusculares, potasio IV, metotrexato oral (uso no oncológico) y citostáticos (excepto si no se utilizan en el centro).
- o en los centros de atención primaria y en residencias sociosanitarias: anticoagulantes, insulinas, opiáceos, metotrexato oral (uso no oncológico) y citostáticos orales.

Se podrán incluir otros medicamentos adicionales, considerando las listas de referencia de medicamentos de alto riesgo y los errores registrados en el propio centro, pero se recomienda que incluya un número reducido de medicamentos, de forma que la implantación de las prácticas seguras necesarias sea factible. Así mismo, la lista se podrá adaptar a unidades específicas, como a las pediátricas.

2. Implementar múltiples prácticas seguras generales y específicas de eficacia probada en todas las etapas del circuito de utilización de estos medicamentos.
3. Difundir la lista de los medicamentos de alto riesgo y las prácticas establecidas y formar a los profesionales sanitarios.
4. Proporcionar información a los pacientes y personas cuidadoras, y fomentar su implicación en el manejo de los medicamentos de alto riesgo.
5. Efectuar un seguimiento de la implantación de las prácticas y evaluar su efectividad.

En base a este documento, el Servicio de Farmacia ha elaborado una infografía con los medicamentos de alto riesgo incluidos en la guía del hospital adaptada del listado del ISMP- España (se adjunta).

REFERENCIAS

1. Recomendaciones para el uso seguro de los medicamentos de alto riesgo. Ministerio de Sanidad y Instituto para el Uso Seguro de Medicamentos. Mayo 2023.
2. Instituto para el Uso seguro de Medicamentos. <https://www.ismp-espana.org/>

Piensa, asegúrate, revisa y administra.

CONOCE LOS MEDICAMENTOS DE ALTO RIESGO EN EL HOSPITAL.

Probabilidad muy elevada de causar daños graves o incluso mortales cuando se produce un error en el curso de su utilización.

Medicamento Alto Riesgo

	Agentes inotrópicos IV	Agonistas Adrenérgicos	Antagonistas Adrenérgicos IV	Antiarritmicos IV
	Digoxina Milrinona	Epinefrina IV, IM, SC Noradrenalina DOPmina IV Isoprenalina	Efedrina Fenilefrina Salbutamol Esmolol Metoprolol Labetalol	Amiodarona Procainamida Lidocaína Verapamilo Adenosina
Nitropusiato sódico IV, Soluciones Cardioplégicas				

	Anticoagulantes orales	Trombolíticos	Antiagregantes plaquetarios IV	Inhibidores directos trombina	Anticoagulantes Parenterales
	Acenocumarol Apixaban	Dabigatrán Rivaroxabán	Alteplasa Tenecteplasa	Abciximab Tirofiban	Argatrobán Bivalirudina Heparina Sódica Antitrombina III Enoxaparina Fondaparinux

	Antidiabéticos orales sulfonilureas	Insulina IV y SC		Opiáceos IV, Transdérmico y Orales		Bloqueantes neuromusculares
	gliBENCLAMida	Rápida y Regular Aspart Glargina		Mofina Fentanilo Petidina Tapentadol Metadona		Suxametonio Rocuronio Vecuronio

	Medicamentos para sedación moderada IV	Anestésicos generales IV	Otros	Electrolitos
	Midazolam Dexmedetomidina Diazepam Clorazepato	Propofol Ketamina Etomidato Sevoflurano Tiopental Desflurano	Soluciones de glucosa hipertónica	Cloruro Potásico IV Cloruro sódico hipertónico Fosfato potásico IV Sulfato de Magnesio IV

				
Nutrición parenteral	Citostáticos, parenterales y orales	Soluciones para diálisis (peritoneal y hemodiálisis)	Agua estéril volumen ≥ 100 mL (excluyendo botellas)	Metotrexato oral (uso no oncológico)



"Antes de prescribir codeína sería interesante conocer el polimorfismo genético para CYP2D6, porque los metabolizadores lentos no van a responder y en los ultrarrápidos es necesario vigilar el riesgo de reacciones adversas".

USO RACIONAL DE MEDICAMENTOS

Instrucciones para la utilización de los anticoagulantes orales de acción directa en el Servicio Madrileño de Salud

RESOLUCIÓN DE LA DIRECCIÓN GENERAL DE
GESTIÓN ECONÓMICO FINANCIERA DEL SERVICIO MADRILEÑO
DE SALUD, 2 de Abril de 2025

Los anticoagulantes orales de acción directa (ACOD), son medicamentos para los cuales el Ministerio de Sanidad ha venido estableciendo reservas singulares, consistentes en la imposición de visado y cupón precinto diferenciado para la dispensación de los mismos mediante receta con cargo al Sistema Nacional de Salud, de conformidad con el Real Decreto 618/2007, de 11 de mayo. En la actualidad están comercializados dabigatrán etexilato, rivaroxabán, apixabán y edoxabán.

Con el objetivo de promover criterios homogéneos de utilización de estos anticoagulantes para garantizar su uso racional en el ámbito de la asistencia sanitaria pública de la Comunidad de Madrid, el Servicio Madrileño de Salud ha ido publicando Resoluciones, que han adoptado la evolución de las indicaciones financiadas, así como las recomendaciones realizadas por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, a través de sus Informes de Posicionamiento Terapéutico (IPT) del Sistema Nacional de Salud y las recomendaciones para evitar la utilización de medicamentos inapropiados en personas mayores. Los últimos IPT que se han publicado al respecto son los siguientes:

- Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en la prevención del ictus y la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular (FANV). PT-230/V5/08022024, de 8 de febrero de 2024.
- Criterios y recomendaciones generales para el uso de los anticoagulantes orales directos (ACOD) en el tratamiento y prevención secundaria del tromboembolismo venoso (TEV) en adultos. IPT-229/V1/08022024, de 15 de marzo de 2024.

De conformidad con lo dispuesto en la Disposición Adicional Tercera de la Ley 10/2013, de 24 de julio, por la que

se modifica la Ley 29/2006, de 26 de julio, de garantías y uso racional de los medicamentos y productos sanitarios, las actuaciones orientadas a establecer la posición de un medicamento en la prestación farmacéutica y su comparación con otras alternativas terapéuticas, tendrán una base científico-técnica común para todo el Sistema Nacional de Salud y se realizarán en el marco de los informes de posicionamiento de la AEMPS. Dichos informes tendrán carácter vinculante.

Las **indicaciones financiadas** de estos medicamentos son las siguientes:

- Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con uno o más factores de riesgo tales como insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio (AIT) previos.
- Prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla (indicación recogida y financiada en determinadas dosificaciones de todos los ACOD, salvo edoxabán).
- Algunos de ellos, en el tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y la embolia pulmonar (EP), y para la prevención de las recurrencias de la TVP y la EP en adultos (ver Anexo de esta Resolución).

Con el objetivo de adaptar los criterios de utilización de los ACOD en el ámbito de la asistencia sanitaria pública de la Comunidad de Madrid a los expuestos en los informes mencionados, la presente Resolución reemplaza las instrucciones establecidas en las Resoluciones previas y modifica asimismo el formulario unificado para su prescripción y visado.

Por todo lo anterior y en consecuencia, al amparo de las competencias

asignadas a la Dirección General de Gestión Económico Financiera, en el artículo 9 del Decreto 246/2023, de 4 de octubre, del Consejo de Gobierno, por el que se establece la estructura directiva del Servicio Madrileño de Salud, **RESUELVO**

PRIMERA. Objeto y ámbito

Establecer las presentes instrucciones que tienen por objeto promover criterios homogéneos de utilización de los ACOD, para garantizar su uso racional en el ámbito de la asistencia sanitaria pública de la Comunidad de Madrid.

SEGUNDA. Prescripción y visado de recetas

1. La prescripción y visado de recetas de los ACOD se realizará conforme a las indicaciones autorizadas y financiadas con cargo a la financiación por fondos públicos y durante el tiempo de tratamiento recomendado en su correspondiente ficha técnica.
2. La elección de un ACOD o un antagonista de vitamina K (AVK, acenocumarol o warfarina) se realizará de conformidad con lo indicado en los IPT publicados por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios.
3. Las situaciones de los pacientes en las que los ACOD pueden considerarse la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS (excluyendo las contraindicaciones generales para la TAO), son las que figuran en el Anexo de esta Resolución, el cual se modificará en función de la evidencia disponible, la publicación de actualizaciones de los IPT existentes o los cambios en la situación de financiación para cada principio activo.

TERCERA. Requisitos para el visado

Para el visado de recetas de los ACOD por la Inspección Sanitaria, se requerirá un informe del facultativo

especialista del Servicio Madrileño de Salud (del ámbito de la Atención Primaria o de la Atención Hospitalaria), con la información clínica necesaria para valorar el cumplimiento de lo dispuesto en la instrucción segunda de esta Resolución.

El informe deberá renovarse siempre que exista algún cambio en el tratamiento o en la situación clínica del paciente y, en cualquier caso, en el plazo máximo de un año.

Con el fin de facilitar la tramitación del visado, desde el Módulo Único de Prescripción se deberá seleccionar la indicación financiada correspondiente y cumplimentar la información clínica del paciente para su valoración por la Inspección Sanitaria.

CUARTA. Verificación y seguimiento

Sin perjuicio de las competencias que le corresponden a la Inspección Sanitaria en esta materia, el Servicio Madrileño de Salud realizará el seguimiento de estos tratamientos y en particular de los problemas de seguridad que puedan derivarse de su uso.

Todas las reacciones adversas que se detecten con la utilización de estos medicamentos deben ser notificadas a través del sistema de Notificación Espontánea de Sospecha de Reacciones Adversas a Medicamentos en la Comunidad de Madrid.

QUINTA. Actualizaciones del anexo

Se faculta a la Subdirección General de Farmacia y Productos Sanitarios para la actualización del Anexo de esta Resolución, de conformidad con los cambios en las condiciones de financiación y/o utilización de los principios activos objeto de esta Resolución. Estos cambios serán comunicados a los profesionales sanitarios por los canales establecidos para ello.

SEXTA. Aplicación

Esta Resolución será de aplicación al día siguiente de su publicación. 2 de Abril de 2025

ANEXO. Situaciones en las que los ACOD pueden considerarse la opción terapéutica recomendada en el marco del SNS.

1. Prevención de episodios tromboembólicos en cirugía programada de reemplazo completo de cadera o rodilla (aplica a apixabán, dabigatrán y rivaroxabán, según ficha técnica en cuanto a dosificación y duración del tratamiento).
2. Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular (FANV) con puntuación ≥ 2 (hombres) o ≥ 3 (mujeres) en la escala CHA2DS2-VASc o con puntuación ≥ 2 , independientemente del sexo, en la escala CHA2DS2-VA, en las siguientes situaciones clínicas (aplica a apixabán, dabigatrán edoxabán y rivaroxabán):
 - a. Paciente mayor de 65 años que inicia tratamiento con anticoagulantes. No se recomienda cambiar de un AVK a un ACOD en pacientes bien controlados.
 - b. Paciente adulto que presente imposibilidad de control de la actividad anticoagulante o con mal control anticoagulante a pesar de un buen cumplimiento o contraindicación al uso de AVK.
 - c. Paciente adulto con alto riesgo o antecedentes (excepto durante la fase aguda) de hemorragia intracraneal, en los que se valore que los beneficios de la anticoagulación superan el riesgo hemorrágico.

- d. Paciente adulto e historia de ictus isquémico.
 - e. Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.
3. Prevención de ictus y embolia sistémica en pacientes adultos con FANV (24-48 h de evolución o inicio desconocido) no anticoagulados previamente que van a ser sometidos a un procedimiento de cardioversión. El tratamiento con anticoagulantes debe comenzar 3 semanas antes del procedimiento y mantener 4 semanas después del mismo (aplica a: apixabán, dabigatrán edoxabán y rivaroxabán).
 4. Tratamiento y prevención secundaria del TEV en adultos en las siguientes situaciones clínicas (aplica a dabigatrán):
 - a. Tratamiento de la TVP y de la EP no asociada a cáncer en adultos que presenten imposibilidad de control de la actividad anticoagulante, mal control anticoagulante o contraindicación al uso de AVK.
 - b. Prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos que presenten imposibilidad de control de la actividad anticoagulante, mal control anticoagulante o contraindicación al uso de AVK.
 - c. Paciente mayor de 65 años que inicia tratamiento con anticoagulantes. No se recomienda cambiar de un AVK a un ACOD en pacientes bien controlados.
 - d. Pacientes con hipersensibilidad conocida o con contraindicación específica al uso acenocumarol o warfarina.

"Los hospitales públicos que realizan más investigación son más eficientes".



"La utilización de biosimilares contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario público".

"La duración del tratamiento con benzodiazepinas debe ser lo más corta posible".

FARMACOVIGILANCIA

La AEMPS advierte sobre los graves riesgos para la salud de los medicamentos de terapia avanzada no autorizados

*Nota informativa de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios publicada el 13 de marzo de 2025
Referencia: MHU, 06/2025*

- Las autoridades regulatorias europeas han tenido conocimiento de algunos casos de venta de medicamentos de terapia avanzada no autorizados en la UE
- Algunos de ellos se comercializan como terapias con células dendríticas para el tratamiento de algunos tipos de cáncer
- Los medicamentos de terapia avanzada no regulados pueden causar graves reacciones adversas
- La AEMPS, junto con el resto de autoridades europeas, está tomando medidas para detener la venta de estos medicamentos y prevenir otros posibles casos
- Es importante que la ciudadanía permanezca alerta ante estos posibles medicamentos y contacte con las autoridades sanitarias en caso de duda

Los medicamentos de terapia avanzada (ATMP) son medicamentos basados en genes, tejidos o células que pueden ofrecer importantes beneficios a los pacientes cuando cumplen con todas las garantías de calidad, seguridad y eficacia establecidas. Sin embargo, las autoridades europeas han tenido conocimientos de que algunos particulares y clínicas han comercializado directamente a los pacientes medicamentos no regulados, a menudo sin que existan pruebas suficientes de su eficacia o seguridad. Algunos de ellos, como terapias con células dendríticas, que utilizan un tipo de célula inmunitaria para el tratamiento de algunos tipos de cáncer. Así lo advierten de manera conjunta la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y la Red de Jefes de las Agencias de Medicamentos (HMA, por sus siglas en inglés), de la que forma parte la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Los medicamentos de terapia avanzada no regulados pueden causar graves reacciones adversas y presentan importantes riesgos relacionados con la calidad debido a la falta de cumplimiento de la normativa en el proceso de fabricación, lo que puede dar lugar a contaminación, composición incoherente del producto y almacenamiento inadecuado. Además, los pacientes pueden enfrentarse a las consecuencias de un tratamiento ineficaz o, directamente, perjudicial.

Las autoridades nacionales -en España, la AEMPS- desarrollan labores de vigilancia constantes de todos los medicamentos ilegales y toman me-

didias si detectan que se suministran medicamentos de terapia avanzada no autorizados al margen de los estrictos criterios regulatorios.

Sin embargo, es importante que la ciudadanía se asegure de que los tratamientos estén autorizados y permanezca alerta, especialmente en los siguientes supuestos:

- Si ofrece el producto como experimental o novedoso, pero se utiliza fuera de un ensayo clínico autorizado.
- Si no es posible confirmar que el uso del producto ha sido autorizado a través de la EMA o aprobado para su uso por la autoridad nacional donde se encuentra o reside el paciente, en el caso de España, por la AEMPS.
- Si los beneficios alegados son superiores a los de los tratamientos actualmente autorizados (si existen) y no están documentados en la literatura médica.

Los medicamentos de terapia avanzada están regulados y únicamente pueden comercializarse en tres supuestos en los que cumplen con garantías para los pacientes:

- Medicamentos autorizados por procedimiento centralizado para toda la UE. En estos casos, los comités científicos de la EMA evalúan cuidadosamente los datos de seguridad y eficacia -para garantizar que el balance beneficio/riesgo es positivo- y también de calidad, para asegurarse de que las sustancias y procesos de

fabricación son las adecuadas.

- Medicamentos administrados en el marco de un ensayo clínico autorizado. En España, la AEMPS es el organismo encargado de evaluar y autorizar ensayos clínicos de medicamentos. Todos los ensayos clínicos autorizados en la UE son públicos y también están disponibles todos los autorizados en España en REEC, el Registro Español de Ensayos Clínicos.
- Medicamentos con una autorización especial de uso. En estos casos, son fármacos que se fabrican y administran en un hospital, a medida para un solo paciente, con estricto control médico y sujetos a normas de calidad específicas. Existe un listado de autorizaciones de uso de terapias avanzadas concedidas por la AEMPS.

Información para pacientes, cuidadores y familiares

- Los medicamentos de terapia avanzada son medicamentos basados en genes, tejidos o células que, cuando cumplen con todas las garantías de calidad, seguridad y eficacia, pueden ofrecer importantes beneficios.
- Se ha tenido conocimiento de algunos casos en la UE de comercialización fraudulenta de estos medicamentos. Algunos ellos como terapias con células dendríticas para tratar el cáncer.
- Estos productos tienen poca o ninguna prueba de ser eficaces

y pueden acarrear reacciones adversas graves.

- En muchas ocasiones, estos fármacos se ofertan en sitios web o redes sociales como última esperanza, aprovechándose de la preocupación de los pacientes y sus familias.

- Si a usted o a un familiar le han ofrecido un medicamento basado en células, tejidos o genes, consulte fuentes oficiales y fiables, como la AEMPS o la EMA para confirmar que su uso ha sido aprobado para la indicación terapéutica prevista.

Se recuerda la importancia de notificar todas las sospechas de reacciones adversas de medicamentos de uso humano al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o a través del formulario electrónico disponible en www.notificaram.es

ERRORES DE MEDICACION

Errores de medicación por almacenamiento incorrecto

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), hemos tenido conocimiento, durante el primer trimestre del año 2022, de 33 errores de medicación (3,87% del total) en los que el tipo de error fue un almacenamiento incorrecto. En uno de los casos se produjo daño al paciente. El caso fue el siguiente:

- **Paciente que tras salir de quirófano e iniciar tolerancia líquida se producen vómitos biliosos copiosos, y se le prescribe verbalmente, dexametasona y se administra, en bolo; el paciente presenta sensación de calor intenso, bajada de saturación arterial y ausencia de respuesta a la llamada entre otros síntomas. Tras bolo de efedrina, atropina y ventilación manual, se recuperan constantes vitales. La paciente finalmente recupera su estado de conciencia basal, ventilación espontánea y no se produce déficit neurológico o hemodinámico. Al revisar la ampolla vacía del fármaco administrado por el profesional, durante la asistencia de emergencia, se comprueba que se**

administró, por error, una ampolla de dexmedetomidina en lugar de dexametasona.

En este caso se produjo la coincidencia de varias circunstancias:

- Nombres similares: dexametasona y dexmedetomidina. Este par de nombres está incluido en lista de nombres similares de medicamentos que se prestan a confusión: http://www.ismp-espana.org/nombres/listado/nombres_confusos
- Apariencia similar externa
- Ubicación o almacenamiento cercano

Otro caso, sin consecuencias:

- **Cuando, en reanimación, se procede a la administración de CLK 2M (ampolla concentrada) se advierte que se han almacenado en el mismo lugar que Bupivacaina 2,5 mg/ml. Se comprueba la isoapariencia de los dos envases.**

Nota: Las transcripciones de las notificaciones pueden ser literales para evitar interpretaciones equivocadas.

Recomendaciones:

- Evitar la coexistencia en el hospital de medicamentos con envases similares. Durante el proceso de adquisición de medicamentos, tenerlo en cuenta.
- En caso de que coexistan medicamentos con nombres similares y/o con apariencia similar, almacenarlos en lugares separados. También se deben incorporar advertencias para evitar errores de medicación o bien emplear tal man letters en las etiquetas (herramienta para ayudar a reducir la confusión entre palabras que se parezcan).
- Verificar los 5C (cinco correctos) antes de administrar medicación.
- Sólo utilizar prescripciones verbales en situaciones de emergencia descritas en los protocolos del centro.

Errores de medicación por duplicidad de anticoagulantes

Características del error

A través del Portal de Uso Seguro del Medicamento (PUSM), hemos tenido conocimiento, desde una unidad funcional de gestión de riesgos de atención hospitalaria, de un error de medicación con consecuencias graves, debido a la administración conjunta de dos anticoagulantes. El caso fue el siguiente:

- **Paciente que acude al hospital por hipotensión y elevación del INR. Se pauta Sintrom®. Más tarde se pauta enoxaparina estando con sangrado activo (hematoma). Como consecuencia la paciente presentó un shock hemorrágico.**

Hay que tener en cuenta que los anticoagulantes orales se consideran "medicamentos de alto riesgo", ya que tienen un riesgo elevado de causar eventos adversos a los pacientes cuando se utilizan erróneamente. Se han recibido otros casos, sobre duplicidad de anticoagulantes:

- Paciente, ya anticoagulado con Sintrom® en rango terapéutico, al que le había sido suspendido el Clexane® (enoxaparina) de la prescripción hace 24 horas, el profesional sanitario le administra Clexane®.
- Paciente que tiene pautado Clexane® a una determinada dosis y el médico decide aumentarla pero se olvida retirar la primera dosis prescrita, ante lo cual figura una duplicidad de Clexane® en la prescripción electrónica. El farmacéutico, que advierte el error, se pone en contacto con el prescriptor para que retire una de las dos dosis.
- Paciente que tras el alta de ingreso hospitalario se le pauta Clexane® 80 mg cada 12 horas. En la primera revisión, en con-

sultas del hospital, se inicia Xarelto 20 mg cada 24 horas (rivaroxaban), indicando verbalmente al paciente que lo tome "a la hora de la comida". El paciente interpreta que lo debe tomar "con cada comida" es decir, en desayuno, comida y cena, y así lo hace. Además, no suspende heparina, porque aunque le dicen que Xarelto es anticoagulante, él no interpreta que sustituye a la heparina, por lo cual, lo añade al tratamiento. Días después comienza con epistaxis diarias. Contacta con el centro de salud 3-4 días tras el inicio de estas, dónde se revisa medicación y se ajusta correctamente.

Nota: Las transcripciones de las notificaciones pueden ser literales para evitar interpretaciones equivocadas.

Recomendaciones:

- ▶ Cuando se inicie, modifique o añada un anticoagulante, es especialmente importante la valoración de la situación clínica del paciente para la pertinencia o no del inicio/cambio del anticoagulante
- ▶ Cuando se inicie, modifique o añada un anticoagulante, es también, especialmente importante, revisar el tratamiento completo para evitar posibles duplicidades o interacciones con potenciales problemas de seguridad.
- ▶ Asegurar que el paciente recibe toda la información que necesita para un uso seguro y adecuado de su tratamiento anticoagulante.

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. Susana Almenara de Riquer, Dra. Antia Gómez Fernández, Dr. Raúl Parra Garcés, Dra. Cristina Ramos del Moral, Dr. Fabio Mejías Fernández, Dra. Lucía Cañamero García, Dr. Edgardo Lovell Gaspari, 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; susana.almenara@salud.madrid.org; antia.gomez@salud.madrid.org; raulmiguel.parra@salud.madrid.org; crdelmoral@salud.madrid.org; bjorgfabio.mejias@salud.madrid.org; lucia.canamero@salud.madrid.org; edgardoraul.lovell@salud.madrid.org; francisco.abad@salud.madrid.org; mdolores.ochoa@salud.madrid.org



Hospital Universitario
de La Princesa