



## **TESIS DOCTORAL**

# **EVALUACIÓN DE LA RELEVANCIA DE FACTORES FARMACOGENÉTICOS, DEMOGRÁFICOS Y DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LA UTILIZACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**AGUSTÍN PIJIERRO AMADOR**

DEPARTAMENTO TERAPÉUTICA MÉDICO-QUIRÚRGICA

Programa de Doctorado Biomedicina

2017





## **TESIS DOCTORAL**

# **EVALUACIÓN DE LA RELEVANCIA DE FACTORES FARMACOGENÉTICOS, DEMOGRÁFICOS Y DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LA UTILIZACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD EN ATENCIÓN PRIMARIA**

**AGUSTÍN PIJIERRO AMADOR**

DEPARTAMENTO TERAPÉUTICA MÉDICO-QUIRÚRGICA

Programa de Doctorado Biomedicina

### **CONFORMIDAD DE LOS DIRECTORES:**

**CERTIFICAMOS QUE:** El presente trabajo de investigación ha sido realizado bajo nuestra dirección en la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura y que cumple los requisitos para optar al grado de Doctor.

**Fdo: Dr. Adrián LLerena Ruíz**

**Fdo: Dr. Jesús Cobaleta Polo**

**2017**







# ÍNDICE

---

<b>RESUMEN</b>	<b>1</b>
<b>I. INTRODUCCIÓN</b>	<b>7</b>
<b>1. Variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos.</b>	<b>9</b>
1.1. Influencia genético-ambiental.	9
1.2. Farmacogenética.	9
<b>2. Citocromos P450.</b>	<b>10</b>
2.1. Características generales.	10
2.2. Clasificación.	10
<b>3. CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19: proteínas, genes y fenotipos metabólicos.</b>	<b>11</b>
3.1. Enzimas.	11
3.2. Genes y polimorfismos genéticos.	13
3.3. Clasificación de los fenotipos metabólicos a partir del genotipo.	16
<b>4. Variabilidad poblacional en las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas.</b>	<b>17</b>
4.1. Variabilidad interétnica de <i>CYP2D6</i> .	18
4.2. Variabilidad interétnica de <i>CYP2C9</i> .	19
4.3. Variabilidad interétnica de <i>CYP2C19</i> .	19
<b>5. Fármacos metabolizados por CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19.</b>	<b>19</b>
5.1. Fármacos metabolizados por CYP2D6.	19
5.2. Fármacos metabolizados por CYP2C9.	20
5.3. Fármacos metabolizados por CYP2C19.	20
<b>6. Implicaciones clínicas.</b>	<b>22</b>
6.1. Polimorfismos genéticos implicados en la variabilidad en la respuesta al tratamiento.	23
6.2. Relevancia de los polimorfismos genéticos para el tratamiento de algunas de las enfermedades más comunes en Atención Primaria.	23
6.2.1. Antidiabéticos orales.	24
6.2.2. Antihipertensivos.	24
6.2.3. Analgésicos.	24
6.3. Implementación clínica de la farmacogenética.	24
6.3.1. Individualización de la dosis.	25
6.3.2. Optimización de la relación riesgo/beneficio.	25
6.3.3. Regímenes terapéuticos para diferentes poblaciones.	25
6.3.4. Prevención de interacciones.	25
6.3.5. Relación con enfermedades.	26
<b>7. Utilización de los Servicios de Salud.</b>	<b>26</b>
7.1. Evaluación del uso de los Servicios de Salud.	28
7.1.1. Atención Primaria.	28
7.1.2. Atención Hospitalaria.	30
7.2. Análisis de la frecuentación de los Servicios de Salud.	30
7.2.1. Atención Primaria.	30

7.2.2. Atención Hospitalaria.	32
<b>8. Factores asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.</b>	<b>33</b>
8.1. Factores asociados al uso de Atención Primaria.	33
8.2. Factores asociados al uso de los Servicios Hospitalarios.	34
<b>9. Implementación de la Medicina Personalizada en los Servicios de Salud.</b>	<b>36</b>
9.1. Farmacogenética: implicaciones clínicas.	36
9.2. Farmacogenética y Servicios de Salud.	37
9.3. Farmacogenética en pacientes polimedicados.	37
9.4. Estudios farmacogenéticos y utilización de Servicios de Salud en pacientes.	38
9.4.1. Polimorfismos farmacogenéticos y casos clínicos.	38
9.4.2. Polimorfismos farmacogenéticos y hospitalización.	39
9.4.3. Polimorfismos farmacogenéticos y visitas a urgencias.	40
<b>10. Factores relacionados con la utilización de los Servicios de Salud.</b>	<b>40</b>
10.1. Factores demográficos y clínicos.	40
10.1.1. Edad.	41
10.1.2. Género.	41
10.1.3. Obesidad.	41
10.1.4. Patología cardiovascular.	41
10.2. Factores farmacogenéticos.	42
<b>II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS</b>	<b>43</b>
<b>1. Justificación e hipótesis.</b>	<b>45</b>
<b>2. Objetivos.</b>	<b>46</b>
2.1. General.	46
2.2. Específicos.	46
<b>III. MATERIAL Y MÉTODOS</b>	<b>47</b>
<b>1. Población de estudio.</b>	<b>49</b>
<b>2. Protocolo de estudio.</b>	<b>49</b>
2.1. Diseño y periodo de estudio.	49
2.2. Criterios de inclusión y exclusión.	49
2.3. Variables de estudio.	50
<b>3. Análisis de laboratorio: determinación de genotipos.</b>	<b>50</b>
3.1 Análisis genéticos de <i>CYP2D6</i> .	51
3.1.1. Estudio de las variantes alélicas del gen <i>CYP2D6</i> .	51
3.1.2. Detección de la multiplicación de <i>CYP2D6</i> .	51
3.1.3. Detección de <i>CYP2D6</i> *5.	52
3.1.4. Detección de los alelos <i>CYP2D6</i> *2, *3, *4, *6, *10, *17, *35 y *41.	53
3.1.5. Detección del número de copias.	54
3.1.6. Detección de ( <i>wt</i> o *2) <i>xN</i> y (*4 o *10) <i>xN</i> .	54
3.2 Análisis genéticos de <i>CYP2C9</i> .	55
3.3 Análisis genéticos de <i>CYP2C19</i> .	55
3.4 Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo.	56
3.4.1. Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo <i>CYP2D6</i> .	56
3.4.2 Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo <i>CYP2C9</i> .	57

3.4.3. Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo <i>CYP2C19</i> .	57
3.4.4. Fenotipos metabólicos estimados a partir de la capacidad metabólica combinada <i>CYP2D6/CYP2C19</i>	57
<b>4. Evaluación clínica y demográfica.</b>	<b>58</b>
4.1 Variables clínicas y demográficas.	58
<b>5. Evaluación del uso de los Servicios de Salud.</b>	<b>60</b>
<b>6. Análisis estadísticos.</b>	<b>60</b>
<b>7. Consideraciones éticas.</b>	<b>61</b>
<b>8. Limitaciones del estudio.</b>	<b>62</b>
<b>IV. RESULTADOS.</b>	<b>63</b>
<b>1. Población estudiada.</b>	<b>65</b>
1.1. Características demográficas: género y edad.	65
1.2. Características clínicas: IMC, TA, enfermedad cardiovascular.	66
<b>2. Genotipos metabólicos <i>CYP2D6</i>, <i>CYP2C9</i> y <i>CYP2C19</i>.</b>	<b>68</b>
2.1. Frecuencias alélicas.	68
2.1.1. <i>CYP2D6</i> .	68
2.1.2. <i>CYP2C9</i> y <i>CYP2C19</i> .	68
2.2. Fenotipos metabólicos extrapolados del genotipo.	70
2.2.1. Metabolizadores Lentos.	70
2.2.2. Metabolizadores Ultrarrápidos.	71
2.3. Actividad metabólica combinada.	71
2.3.1. Metabolizadores Lentos.	71
2.3.2. Metabolizadores Ultrarrápidos.	71
<b>3. Utilización de los Servicios de Salud.</b>	<b>72</b>
3.1. Variables estudiadas y totales.	72
3.2. Atención Primaria.	72
3.3. Atención Especializada.	72
<b>4. Utilización de los Servicios de Salud según características de la población.</b>	<b>73</b>
4.1. Uso de los Servicios de Salud según género y edad.	73
4.2. Uso de los Servicios de Salud según IMC.	73
4.3. Uso de los Servicios de Salud según diagnóstico cardiovascular e hipertensión.	74
<b>5. Utilización de los Servicios de Salud según genotipos metabólicos.</b>	<b>75</b>
5.1. <i>CYP2D6</i> .	75
5.2. <i>CYP2C9</i> .	75
5.3. <i>CYP2C19</i> .	75
<b>6. Hiperfrecuentadores de los Servicios de Salud.</b>	<b>76</b>
6.1. Análisis descriptivo general.	76
6.2. Hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria.	77
6.3. Individuos de alto uso de los servicios de Atención Especializada.	78
6.3.1. Urgencias.	78
6.3.2. Especialidades médicas.	79
6.3.3. Hospitalizaciones.	79

<b>7. Factores asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.</b>	<b>80</b>
7.1. Factores demográficos y clínicos.	80
7.1.1. Género.	80
7.1.2. Edad.	80
7.1.3. Patología cardiovascular.	80
7.1.4. HTA.	80
7.1.5. Obesidad.	80
7.2 Factores farmacogenéticos.	80
<b>V. DISCUSIÓN.</b>	<b>85</b>
<b>1. General.</b>	<b>87</b>
<b>2. Variables sociodemográficas y clínicas.</b>	<b>88</b>
2.1. Variables sociodemográficas.	88
2.2. Variables clínicas.	89
<b>3. Frecuencias alélicas y de grupos funcionales de CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19.</b>	<b>92</b>
3.1. CYP2D6.	92
3.2. CYP2C9.	93
3.3. CYP2C19.	94
3.4. Actividad metabólica combinada de CYPs.	95
<b>4. Uso de los Servicios de Salud.</b>	<b>96</b>
4.1. Uso de los Servicios de Salud según características de la población.	97
4.1.1 Uso de los Servicios de salud en función de las características sociodemográficas.	97
4.1.2. Uso de los servicios de salud en función de las variables clínicas estudiadas.	98
4.2. Uso de los Servicios de Salud según genotipos metabólicos.	98
<b>5. Hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.</b>	<b>99</b>
5.1. Hiperfrecuentación y factores sociodemográficos y clínicos.	101
5.2. Hiperfrecuentación y factores farmacogenéticos.	102
<b>VI. CONCLUSIONES.</b>	<b>105</b>
<b>VII. BIBLIOGRAFÍA.</b>	<b>109</b>
<b>VIII. AGRADECIMIENTOS.</b>	<b>129</b>
<b>IX. ÍNDICES.</b>	<b>133</b>
1. Índice de Tablas.	135
2. Índice de Figuras.	136
3. Índice de Abreviaturas.	137
<b>X. PUBLICACIONES.</b>	<b>139</b>

## RESUMEN

---

### EVALUACIÓN DE LA RELEVANCIA DE FACTORES FARMACOGENÉTICOS, DEMOGRÁFICOS Y DE LA PATOLOGÍA CARDIOVASCULAR EN LA UTILIZACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD EN ATENCIÓN PRIMARIA

#### I. Introducción

La variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos está determinada, al menos en parte, por diferencias en la capacidad metabólica (fenotipos) de los citocromos implicados en su biotransformación. Entre ellos, se han descrito polimorfismos genéticos de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*, implicados en el metabolismo en Fase I de la mayoría de los fármacos utilizados en Atención Primaria. Un grupo de individuos presenta incapacidad metabólica (Metabolizadores Lentos ML), mientras que en otros el metabolismo es inusualmente rápido (Metabolizadores Ultrarrápidos MU). Los primeros serán, en la mayoría de los casos, portadores de variantes alélicas inactivas (MLs), mientras que los segundos se relacionan con la presencia de variantes con mayor actividad o de multiplicaciones de variantes activas de los genes que codifican para estas enzimas.

La presencia de reacciones adversas o fracasos terapéuticos inesperados, podría condicionar la utilización de los servicios de salud. Adicionalmente se ha descrito que los pacientes con edad superior a 60 años y que además tienen patologías crónicas resultan ser los más demandantes. Entre estas patologías crónicas, la patología cardiovascular es el problema de salud que más morbi-mortalidad ocasiona entre los países industrializados.

#### II.1. Justificación e hipótesis

Los estudios que componen la presente Tesis Doctoral plantean el análisis de dos hipótesis:

**Estudio I.** Tal y como se ha expuesto, existe variabilidad en la respuesta a fármacos, y diferentes fenotipos metabólicos, determinados por la presencia de polimorfismos genéticos. Este estudio tiene como objetivo describir la frecuencia en una población, de los diferentes fenotipos metabólicos de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*, que deben darse en la población estudiada en una frecuencia similar a otras europeas. La identificación de estos individuos y la estimación de su frecuencia, tienen como fin

último plantear una estrategia de Medicina Personalizada en Atención Primaria (AP).

**Estudio II.** Pueden presentarse diferencias en la respuesta a los fármacos entre los individuos portadores de variantes alélicas inactivas (ML) respecto de aquellos con mayor actividad enzimática (UR). Esta variabilidad en la respuesta terapéutica puede relacionarse con la utilización de los Servicios de Salud. Este estudio por tanto, pretende evaluar la relación entre el uso de los servicios de salud y los fenotipos metabolizadores identificados en el Estudio I.

Adicionalmente se analizará la influencia de otros factores de gran relevancia en la utilización de los Servicios de Salud agrupados en factores demográficos (género y edad) y clínicos (obesidad y enfermedad cardiovascular).

Los estudios de la presente Tesis Doctoral pretende analizar la existencia de diversos fenotipos metabólicos de fármacos en una población atendida en Atención Primaria, y la implicación que estos tienen para la frecuentación de los Servicios de Salud y sus factores relacionados.

En resumen se pretende evaluar la siguiente hipótesis: “Los individuos portadores de fenotipos metabólicos extremos (metabolizadores lentos y ultrarrápidos), debido a la implicación de los CYPs en el metabolismo de fármacos (o bien por su propia influencia en la etiopatogenia de los procesos), presentarán diferencias en la respuesta al tratamiento farmacológico, y, como consecuencia de ello, generarán más utilización de los Servicios de Salud”, que a su vez se relaciona con factores demográficos y clínicos.

## **II.2. Objetivos**

Evaluar la relación de los factores demográficos, clínicos y los polimorfismos farmacogenéticos de mayor importancia para el metabolismo de fármacos con la utilización de Servicios de Salud. Organizados en dos Estudios que tienen como objetivo principal: describir las frecuencias de estos polimorfismos (CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19) en la población española (Estudio I), y su relación con la utilización de Servicios de Salud (Estudio II), incluyendo otros factores relacionados (demográficos y clínicos).

## **III. Material y Métodos**

Estudio de base poblacional para identificar marcadores farmacogenéticos relacionados con la eficacia y efectos adversos ligada al tratamiento con fármacos más relevantes en patologías prevalentes en Atención Primaria.

Se ha analizado una cohorte de 804 pacientes atendidos en una Consulta del Centro de Salud de Ciudad Jardín, del Servicio Extremeño de Salud en Badajoz, a los que se determina los genotipos metabólicos y se analiza su influencia en la utilización de recursos sanitarios, en un periodo de 5 años, retrospectivamente desde 2013.

De esta cohorte se estudian además los datos de edad, sexo, talla, peso, existencia o no de patología cardiovascular y tensión arterial.

Se evaluará la asociación entre polimorfismos de los genes *CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19* y el uso de atención sanitaria en AP, medida por el número de consultas en Atención Primaria, Especializada, Urgencias y hospitalizaciones. Se describen las frecuencias alélicas y genotípicas, y la influencia en la utilización del sistema sanitario de otras variables demográficas (edad, sexo) y clínicas (HTA, Enfermedad cardiovascular).

#### IV. Resultados

**1. Población estudiada:** La edad media de los pacientes estudiados fue de 51 años, siendo el grupo más numeroso el de aquellos con edades entre 40 y 60 años. Las mujeres resultaron ser el 63 % del total de pacientes. La frecuencia de los pacientes con HTA fue el 24 %, con obesidad el 30 % y con patología cardiovascular el 38,6 %.

**2. Polimorfismos metabólicos:** La frecuencia de los fenotipos metabólicos extrapolados del genotipo fueron: *CYP2D6*, MLs 4,8 % y URs 5,8 %; *CYP2C9* MLs 0,16 %; *CYP2C19* MLs 1,3 % y URs 30,7 %. El 41 % de la población estudiada presentaba algún tipo de polimorfismo genético asociado a fenotipo metabólico extremo (6,31 % MLs y 35,1 % URs).

**3. Utilización de los Servicios de Salud.** Los pacientes de la población estudiada utilizan los servicios de salud con media de 27 visitas al año por paciente en el periodo de estudio (5 años), fundamentalmente los servicios de Atención Primaria (20 visitas/año). Los individuos con más edad (mayores de 60 años) y aquellos con patología cardiovascular son los que más usan los servicios de salud.

En el periodo de estudio, respecto a atención especializada el número de visitas a urgencias hospitalarias fue de  $8,0 \pm 9,1$  visitas en los servicios de Urgencias,  $28,3 \pm 26,2$  en especialidades médicas, y por último el número de hospitalizaciones, fueron un total de  $0,7 \pm 1,3$ .

**4. Factores demográficos y clínicos asociados a la utilización de Servicios de Salud:** Entre los hiperfrecuentadores (aquellos cuyo número de visitas está por encima del percentil 90 de la muestra) predominan las mujeres (72,5 %) de más de 50 años

(83,8 %) con HTA (38,3 %) y con patología cardiovascular (71,3 %).

La hiperfrecuentación global de las visitas al conjunto del SES y de las visitas al Centro de Salud se ha relacionado con la edad, presencia de enfermedad cardiovascular e HTA. Con respecto a Atención Especializada, la hiperfrecuentación a Urgencias de esta población se ha relacionado con el género (mujeres). La hiperfrecuentación a Consultas Externas se ha relacionado con el género (mujeres), edad y presencia de enfermedad cardiovascular. La hiperfrecuentación por Hospitalización se ha relacionado con el género (mujeres), enfermedad cardiovascular y polimorfismo metabólico de CYP2C9.

#### **5. Polimorfismos farmacogenéticos asociados a la utilización de Servicios de Salud:**

Existe una relación entre los fenotipos metabólicos y la utilización de los Servicios de Salud. Los individuos con fenotipo extrapolado del genotipo gML *CYP2C9* resultaron ser los que más visitaron el hospital.

### **V. Discusión**

La distribución de los diferentes fenotipos metabólicos en la población estudiada se corresponde con la encontrada en otras poblaciones europeas (LLerena y cols., 2014a, Céspedes-Garro y cols., 2015, Fricke-Galindo y cols., 2016). Los pacientes de la muestra poblacional analizada usan con mucha frecuencia los servicios de salud de atención primaria, por encima de la encontrada en otras publicaciones, si bien estas corresponden fundamentalmente a países anglosajones o escandinavos (Jørgensen y cols., 2016, McMahon y cols., 2016).

En el estudio del uso de servicios de salud preocupa de manera sistemática el subgrupo de pacientes que más demandan estos servicios (hiperfrecuentadores). Aunque existen diferentes maneras de definir a este subgrupo de pacientes se entiende por hiperfrecuentador en Atención Primaria el individuo cuyo número de visitas se encuentra por encima del percentil 90 de las visitas efectuadas por la población de su entorno. En los Servicios de Urgencias se entiende como hiperfrecuentador cuando un individuo visita más de 4 veces dicho servicio en un año. En el presente estudio la media de utilización de los Servicios de Salud es muy elevada en Atención Primaria, hechos que concuerdan con los previamente publicados, aunque, hasta el momento de la redacción de esta Tesis Doctoral, este es uno de los primeros estudios de España y el sur de Europa.

El análisis de los factores relacionados con la hiperfrecuentación ofrece resultados muy heterogéneos; favorecen este hecho circunstancias demográficas (mujeres, mayores de 60 años), clínicas (patología crónica) y ambientales (obesidad). Entre los factores

analizados en los estudios que comprenden esta Tesis Doctoral, se corrobora la edad y el género (mujeres mayores de 60 años), al igual que ocurre en otros estudios (Jørgensen y cols., 2016), y también la HTA y la patología cardiovascular, lo que concuerda con estudios previos, siendo el presente, hasta la fecha uno de los primeros en analizarlos conjuntamente.

Este estudio intenta establecer la relación entre la farmacogenética y algunos fenotipos metabólicos, información determinante para el establecimiento de Programas de Medicina Personalizada. La información sobre la implicación de biomarcadores farmacogenéticos en los servicios de salud no es abundante. En una serie de casos clínicos se observó una tendencia a mayor hospitalización en un paciente polimedcado, relacionando la hospitalización con el metabolismo rápido mediado por CYP2C19 y CYP2D6 (Finkelstein y cols., 2016a, Takahashi y cols., 2017). El presente estudio se relaciona las visitas a AP con los polimorfismos CYP2C19 y la hospitalización con el CYP2C9, siendo este el primer estudio que lo analiza, hasta la fecha. La explicación de este resultado podría venir dada por la implicación de esta enzima en el metabolismo de fármacos de gran importancia terapéutica, por ejemplo los anticoagulantes.

## VI. Conclusiones

**General:** Los factores demográficos y clínicos relacionados con la hiperfrecuentación de los servicios de salud son edad mayor de 50 años, género femenino, HTA y patología cardiovascular. Por cuanto a los factores farmacogenéticos, los ML de CYP2C9.

### Específicas:

**1. Frecuencia de polimorfismos genéticos en Atención Primaria.** Se ha determinado la existencia de ML y MU de CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, en la población estudiada, en una frecuencia similar a las de las poblaciones europeas. Un 41 % de la población estudiada presentaba algún tipo de polimorfismo genético asociado a fenotipo del alta o baja capacidad metabólica (gML o gURs).

**2. Características demográficas y clínicas de la población estudiada:** Los usuarios estudiados del Servicio de Salud son mujeres (63%), el rango de edad predominante es entre 41 y 60 años (edad media 51 años). La patología cardiovascular (39%), incluyendo HTA (24%) y la obesidad (30%) se presentan en torno a una tercera parte de la población.

**3. Utilización de los Servicios de Salud.** La población estudiada visita como promedio una vez al mes el Centro de Salud, una vez al trimestre las Consultas de Especializada y una vez al año Urgencias.

**4. Factores demográficos y clínicos asociados a la utilización de Servicios de Salud:**

El género se ha relacionado con la hiperfrecuentación a urgencias, consultas externas y hospitalizaciones. La edad (>50 años) se relaciona con visitas totales al SES, al Centro de Salud y a Consultas Externas. La patología cardiovascular se relaciona con visitas totales al SES, Centro de Salud, Consultas Externas y Hospitalizaciones. La HTA se relacionó con las visitas totales al SES y al Centro de Salud.

**5. Polimorfismos farmacogenéticos asociados a la utilización de Servicios de Salud:**

El polimorfismo genético de CYP2C9 se ha relacionado con la hiperfrecuentación de la hospitalización.

Los resultados de la presente Tesis Doctoral, en los que se relacionan factores demográficos, clínicos y polimorfismos farmacogenéticos, pueden servir de base para la implementación de Programas de Medicina Personalizada en los Servicios de Salud.

# **I. INTRODUCCIÓN**



## I. INTRODUCCIÓN

---

### 1. Variabilidad interindividual en la respuesta a los fármacos

#### 1.1. Influencia genético-ambiental

Al administrar la dosis recomendada de un fármaco a diferentes individuos se suele producir el efecto esperado en la mayor parte de ellos, pero en algunos, la dosis recomendada resulta ineficaz, mientras que en otros se observa la aparición de efectos tóxicos (Vormfelde y cols., 1997; Dorado y cols., 2013). Esta variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento farmacológico puede estar producida por diferentes factores condicionantes, como son: a) factores fisiológicos (edad, sexo, embarazo, hábitos dietéticos, ingesta de alcohol o el hábito de fumar); b) factores patológicos (alteraciones de la función renal y/o hepática); c) factores iatrogénicos (la vía de administración, la dosis, interacciones con alimentos u otros fármacos administrados simultáneamente que puedan alterar la respuesta); y d) factores genéticos (LLerena, 2013; Ormstad y cols., 2016).

#### 1.2. Farmacogenética

La influencia de la genética en la respuesta a los medicamentos es el ámbito de estudio de la Farmacogenética y la Farmacogenómica. El término “Farmacogenética” fue acuñado por Friedrich Vogel en 1959, y es definido por la Agencia Europea del Medicamento (EMA) como “el estudio de la expresión de genes individuales en la respuesta a fármacos a nivel celular, tisular, individual y poblacional” (EMA, 2002). Sin embargo, tal y como se comentaba anteriormente, la respuesta farmacológica es multifactorial y poligénica, estando en este caso influenciada por varios genes, los cuales pueden codificar proteínas implicadas en los procesos farmacocinéticos y farmacodinámicos. El reconocimiento de ese aspecto multifactorial, junto a las nuevas tecnologías de prospección (“screening”) genética, y a los resultados de los proyectos Genoma Humano, HapMap y 1.000 Genomas, entre otros, han promovido una amplia expansión de la Farmacogenética. Como consecuencia de todo lo anterior, se creó hace unos años un nuevo término, el de “Farmacogenómica”.

Este término engloba un concepto más amplio que involucra “la investigación de las

características de las variaciones del ADN y el ARN en la relación con la respuesta a los fármacos” (EMA, 2007). A pesar de la distinción, no hay concordancia entre los autores en cuanto a las diferencias y límites de las áreas de actuación de la Farmacogenética y de la Farmacogenómica, por lo que en muchos casos se utilizan como sinónimos.

La Farmacogenética se ha centrado con especial énfasis en los genes implicados en la farmacocinética de los fármacos, especialmente en la biotransformación de los mismos (Meyer y cols., 2004; Nebert y cols., 2008). Entre las enzimas más estudiadas por su implicación en el metabolismo de fármacos se encuentran las enzimas del citocromo P450 (CYP), que están encargadas, en gran parte, del metabolismo en Fase I de un alto número de fármacos (Flórez, 2014). Se ha comprobado que la variabilidad interindividual en la capacidad metabólica de los CYPs es un factor determinante en las concentraciones plasmáticas de determinados fármacos y/o metabolitos y, por tanto, también en la respuesta terapéutica de los individuos ante una misma dosis de fármaco.

## **2. Citocromos P450**

### **2.1. Características generales**

La superfamilia CYP engloba un grupo de isoenzimas con actividad monooxigenasa que suele solaparse, si bien es cierto que los citocromos metabolizan específicamente determinados sustratos. Esta superfamilia está implicada en el metabolismo de aproximadamente el 90 % de los fármacos que se utilizan en la práctica clínica habitual, aunque también se han relacionado con el metabolismo de sustancias endógenas, como neurotransmisores o neuroesteroides, entre otros (Sim y cols., 2013).

### **2.2. Clasificación**

Las enzimas CYP engloban un total de 18 familias (cada una de ellas comparte una homología de secuencia de aminoácidos  $\geq 40\%$ ), que a su vez se dividen en 42 subfamilias (con homología  $\geq 55\%$ ).

Para nombrarlas se añade, tras las siglas CYP, el número de la familia, la letra que designa a la subfamilia y, por último, un número que marca la forma individual. Así, CYP2D6 es la forma individual 6 de la subfamilia D de la familia 2 de los citocromos P450.

Las familias más importantes en humanos son CYP1, CYP2 y CYP3, pues se estima que aproximadamente el 90 % de las reacciones de biotransformación de fármacos son catalizadas por enzimas pertenecientes a estas familias. Más concretamente, las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 se han relacionado con el metabolismo de casi el 40 % de los fármacos utilizados de forma habitual en la práctica clínica (Zanger y cols., 2013).

### **3. CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19: proteínas, genes y fenotipos metabólicos**

#### **3.1. Enzimas**

Las isoenzimas CYP se localizan en las membranas del retículo endoplasmático liso celular, principalmente en el hígado, aunque también se ha descrito la expresión de estas enzimas en otros tejidos. En concreto, CYP2D6 representa solo el 2 % del contenido hepático, pero se expresa también en tejidos del intestino, el pulmón o el cerebro (Zanger y cols., 2004; Stingl y cols., 2013; Ingelman-Sundberg y cols., 2014). De manera similar, CYP2C19 se ha encontrado en tejido hepático e intestino delgado (Ingelman-Sundberg y cols., 2007), y también en el cerebro de fetos humanos (Persson y cols., 2014). Por el contrario, no se ha encontrado que CYP2C9 se exprese en cerebro, aunque es la segunda isoforma del citocromo P450 que más se expresa en el hígado, superada únicamente por CYP3A4 (Speed y cols., 2009; Yasar y cols., 2002a). CYP2C9 se expresa también en tejidos de riñón, testículos, próstata, glándula adrenal, ovarios y corazón (Klose y cols., 1999; Delozier y cols., 2007).

Las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, al igual que el resto de enzimas CYP, son hemoproteínas que actúan como monooxigenasas de función mixta, es decir, su actividad requiere un agente reductor (NADPH) y oxígeno molecular. En cada reacción, una molécula de oxígeno es reducida por cada molécula de sustrato: un átomo de oxígeno se une al producto y el otro se une a dos átomos de hidrógeno, formándose una molécula de H<sub>2</sub>O (Rang y cols., 2003).

En este proceso intervienen dos enzimas: la enzima citocromo P450-NADPH reductasa (que actúa como transportador de electrones) y el citocromo P450 (que lleva a cabo la modificación en el sustrato).

CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 son enzimas compuestas por, aproximadamente, 500

## *I. Introducción*

aminoácidos. En concreto, CYP2D6 consta de 497 aminoácidos, mientras que CYP2C9 y CYP2C19 poseen 490 aminoácidos cada una (Goldstein & De Morais, 1994). La homología de secuencia de CYP2C9 y CYP2C19 es muy alta, diferenciándose ambas enzimas en solo 43 residuos aminoacídicos (Goldstein & De Morais, 1994). Este alto nivel de homología hace que las isoformas CYP2C9 y CYP2C19 muestren un relativo solapamiento en la especificidad de sustrato, aunque representan entidades distintas dentro de la misma subfamilia con especificidad de sustrato diferenciada (Niwa y cols., 2002 y 2012; Wada y cols., 2008), principalmente debido a las características químicas de los aminoácidos de las posiciones 72 y 241 (Attia y cols., 2014).

Generalmente, un mismo sustrato (p. ej., un fármaco) puede ser metabolizado por más de una isoenzima CYP, aunque no siempre a la misma velocidad ni con la misma afinidad. La capacidad y la afinidad de las enzimas CYP en general, y de CYP2C9 y CYP2C19 en particular, varía dependiendo del sustrato (Xu y cols., 1999; Niwa y cols., 1999; Hijazi y cols., 2002; Jones y cols., 2010; Helsby y cols., 2010). Sin embargo, existen isoenzimas, como CYP3A4, que están involucradas en el metabolismo de una gran cantidad de fármacos (alta capacidad), pero que necesitan que haya una gran cantidad del mismo para que la enzima actúe (baja afinidad). Por el contrario, otras isoenzimas metabolizan únicamente sustratos con unas características muy específicas, por lo que se consideran de baja capacidad, pero actúan con muy poca cantidad de sustrato, lo que implica una alta afinidad. Un ejemplo claro es la enzima CYP2D6, que actúa con una afinidad muy alta sobre bases lipofílicas que poseen un anillo aromático y un átomo de nitrógeno que, a pH fisiológico, puede ser protonado (Ingelman-Sundberg, 2005; Wang y cols., 2009; Zhou y cols., 2009a). Entre los sustratos metabolizados por esta enzima se incluyen nortriptilina (Jerling & Albin, 1994; Venkatakrishnan y cols., 1999), cloroquina (Projean y cols., 2003), varios psicofármacos (Bertilsson y cols., 2002; Pedersen y cols., 2013) e incluso drogas de diseño como el éxtasis (Kreth y cols., 2000).

Por otro lado, la mayoría de las enzimas CYP pueden ser inducidas y/o inhibidas tanto por sustancias exógenas como endógenas, lo que podría favorecer interacciones con ciertos fármacos. Un ejemplo clásico es la inhibición de CYP3A4 por el zumo de pomelo, que puede dar lugar a la potenciación de los efectos tóxicos de algunos fármacos, o a la no-activación de pro-fármacos que deben ser metabolizados por CYP3A4 para generar el metabolito activo (Bressler y cols., 2006; Holmerg y cols.,

2015). En cuanto a CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, varios xeno- y endobióticos han sido propuestos como inductores y/o inhibidores de estas enzimas (Yap y cols., 2008; Zhou y cols., 2009a, 2009b; Uppugunduri y cols., 2012; Haertter, 2013; Stout & Cimino, 2014; Farooq y cols., 2016; Thomford y cols., 2016; Satoh y cols., 2016). Rifampicina, fenobarbital y dexametasona son considerados fármacos inductores del sistema enzimático CYP en general, y actúan específicamente como inductores de CYP2C9 y CYP2C19, pero no sobre CYP2D6 (Zhou y cols., 2009b; Rana y cols., 2010; Fhami y cols., 2016). De hecho, tradicionalmente se ha considerado que CYP2D6 es una enzima no inducible, aunque se ha comprobado que esta enzima puede regularse a través del factor nuclear 4-alfa de los hepatocitos (Zhou y cols., 2009a). Además, los datos de un estudio reciente parecen mostrar que sí existe inducción de CYP2D6, pues se ha comprobado que diversos corticoides tanto exógenos (dexametasona y prednisolona) como endógenos (cortisol y corticosterona), pueden inducir esta enzima en determinadas condiciones, lo que concuerda con datos clínicos que apuntan a una inducción de CYP2D6 en mujeres en el tercer trimestre del embarazo con valores de cortisol relativamente altos (Farooq y cols., 2016).

### 3.2. Genes y polimorfismos genéticos

Al igual que el resto de enzimas CYP, las isoenzimas CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 están codificadas por genes con el mismo nombre, *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

El gen *CYP2D6* se encuentra localizado en el brazo largo (q) del cromosoma 22, en la posición 13.1 (Gough y cols., 1993) y consta de 4.383 pares de bases, que se agrupan en 8 intrones y 9 exones (Zanger y cols., 2004). Además, este gen está próximo a los dos pseudogenes *CYP2D7* y *CYP2D8*, junto a los que forman el “cluster *CYP2D*” (Heim & Meyer, 1992).

Por su parte, los genes *CYP2C19* y *CYP2C9* son miembros de la subfamilia *CYP2C*, y ambos se encuentran situados en el brazo largo del cromosoma 10, concretamente, en la región 10q24 (Gray y cols., 1995). Junto a ambos genes, en la misma región del cromosoma, aparecen *CYP2C8* y *CYP2C18* en tándem, formando el “cluster *CYP2C*” (de Morais y cols., 1993; Gray y cols., 1995). Tanto *CYP2C9* como *CYP2C19* contienen, al igual que *CYP2D6*, 9 exones y 8 intrones (Gotoh, 1992). Sin embargo, el tamaño de estos genes es mayor, superando las 50 kb (Gray y cols., 1995; Xie y cols., 2002).

## I. Introducción

*CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* son genes altamente polimórficos (Tablas Ia y Ib; <http://www.cypalleles.ki.se>, 2016). De hecho, se han descrito alrededor de 40 y 60 variantes alélicas para *CYP2C19* y *CYP2C9*, respectivamente, y, la suma asciende a más de 100 variantes en el caso concreto de *CYP2D6*. La diversidad de alelos en estos genes es consecuencia de la combinación de diferentes polimorfismos, que se localizan en la región próxima al extremo 5' del gen y en las partes codificantes y no codificantes de los genes (Ingelman-Sundberg y cols., 2007).

**Tabla Ia.** Variantes alélicas del gen *CYP2D6*. (adaptado de Comité para la Nomenclatura de alelos de las enzimas CYP, <http://www.cypalleles.ki.se>, 2016).

Variante alélica	Variación genética	Efecto	Actividad enzimática
<i>CYP2D6*2A</i>	-1584C>G	-	Normal*
<i>CYP2D6*3</i>	2549delA	Desplazamiento del marco de lectura a partir del aminoácido 259	Nula
<i>CYP2D6*4</i>	100C>T; 1846G>A	Sustitución P34S; Defecto de corte y empalme del ARN	Nula
<i>CYP2D6*5</i>	Delección del gen	No producción de proteína	Nula
<i>CYP2D6*6</i>	1707delT	Desplazamiento del marco de lectura a partir del aminoácido 118	Nula
<i>CYP2D6*10</i>	100C>T	Sustitución P34S	Disminuida
<i>CYP2D6*17</i>	1023C>T	Sustitución T107I	Disminuida
<i>CYP2D6*29</i>	3183G>A	Sustitución V338M	Disminuida
<i>CYP2D6*35</i>	-1584C>G; 31G>A	Sustitución V11M	Normal
<i>CYP2D6*41</i>	2988G>A	Defecto de corte y empalme del ARN	Disminuida
<i>CYP2D6*1xN</i> , <i>*2xN</i>	Multiplicación del gen	Más de dos copias de <i>CYP2D6</i>	Incrementada

\*Esta variante se ha asociado in vitro a una mayor expresión de la enzima *CYP2D6* (Zanger y cols., 2001). Sin embargo, en la Tabla se indica como normal siguiendo las indicaciones del Comité para la Nomenclatura de alelos de las enzimas CYP (<http://www.cypalleles.ki.se>, 2016).

Los polimorfismos más comúnmente extendidos en estos genes son aquellos producidos por un cambio de base única (SNPs) en la región codificante, promotora o intrónica del gen, que da lugar a variantes como *CYP2D6\*2*, *\*4*, *\*17*, *CYP2C9\*2*, *\*3* y *CYP2C19\*2*,

\*3, \*4 o \*17. También aparecen con cierta frecuencia inserciones o deleciones de una o más bases nitrogenadas (como ocurre en los alelos *CYP2D6*\*3, \*6 o \*9, y en *CYP2C19*\*25). Además, en el caso concreto del gen *CYP2D6*, se han descrito inserciones del pseudogén *CYP2D7* (en este caso las variantes derivadas se nombran como *CYP2D6*\*13), la deleción completa del gen (que origina el *CYP2D6*\*5) o la multiplicación de alelos funcionales (*CYP2D6*\*1xN o \*2xN) y no funcionales (*CYP2D6*\*4xN).

La variabilidad alélica de estos genes es muy importante ya que muchos de los alelos se han relacionado con una capacidad metabólica enzimática alterada (<http://www.cypalleles.ki.se>, 2016). En las Tablas Ia y Ib se presentan las variantes alélicas más comúnmente descritas de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

Se han descrito variantes alélicas relacionadas con una actividad enzimática normal (p. ej., *CYP2D6*\*1, \*2, \*35, *CYP2C9*\*1 o *CYP2C19*\*1), reducida (p. ej., *CYP2D6*\*10, \*17, \*29, \*41 o *CYP2C9*\*2), nula (p. ej., *CYP2D6*\*3, \*4, \*5, \*6, *CYP2C9*\*6, *CYP2C19*\*2, \*3, \*4 o \*5) e incluso, para *CYP2D6* y *CYP2C19*, incrementada (p. ej., *CYP2D6*\*1xN, \*2xN, \*35xN o *CYP2C19*\*17) (Tablas Ia y Ib).

**Tabla Ib.** Variantes alélicas de los genes *CYP2C9* y *CYP2C19*. (adaptado de Comité para la Nomenclatura de alelos de las enzimas CYP, <http://www.cypalleles.ki.se>, 2016).

Variante alélica	Variante genética	Efecto	Actividad enzimática
<i>CYP2C9</i> *2	3608C>T	Sustitución R144C	Disminuida
<i>CYP2C9</i> *3	42614A>C	Sustitución I359L	Muy disminuida *
<i>CYP2C9</i> *6	10601delA	Desplazamiento del marco de lectura a partir del aminoácido 273	Nula
<i>CYP2C19</i> *2	19154G>A	Defecto de corte y empalme del ARN	Nula
<i>CYP2C19</i> *4	1A>G	Sustitución M1V	Nula
<i>CYP2C19</i> *17	-806C>T	Incremento de la transcripción del gen	Incrementada

\*Comparado con el alelo *CYP2C9*\*2, la variante \*3 muestra una disminución de la actividad de *CYP2C9* más severa, que puede ascender hasta el 70-90 % para algunos sustratos.

### 3.3. Clasificación de los fenotipos metabólicos a partir del genotipo

La capacidad metabólica de un individuo va a depender en buena parte, aunque no exclusivamente, de la combinación de los alelos que posea (LLerena y cols., 1996; Zanger y cols., 2013; LLerena y cols., 2014b). Así, pueden existir individuos cuya capacidad metabólica sea nula, mientras que en otros, la capacidad metabólica puede estar incrementada. Dicha capacidad metabólica puede ser evaluada “in vivo” a través de la administración, a un individuo, de uno o varios fármacos test (para una revisión más detallada del tema, consultar las siguientes referencias: LLerena y cols., 2009, de Andrés y cols., 2013, o bien puede ser estimada a partir del genotipo. En este último caso, se adjudica un valor numérico a cada uno de los alelos de *CYP2D6*, *CYP2C9* o *CYP2C19* en función de la potencial actividad de la proteína que codifican (Gaedigk y cols., 2008; LLerena y cols., 2012; Villagra y cols., 2011). Aquellos alelos que codifican proteínas sin actividad (o directamente no codifican proteínas) reciben el valor de “0”, los que se relacionan con enzimas de actividad disminuida reciben el valor “0,5”, los que codifican proteínas con actividad normal reciben el valor “1” y, por último, las variantes alélicas relacionadas con una actividad metabólica incrementada de la enzima reciben el valor de “2” (Gaedigk y cols., 2008; LLerena y cols., 2012; Villagra y cols., 2011).

Si el valor final de un individuo para una determinada enzima es “0” se considera que el individuo no tiene capacidad metabólica para esa enzima en concreto, y se clasificaría como metabolizador lento estimado a partir del genotipo (gML) (Hicks y cols., 2014; LLerena y cols., 2014a; Céspedes-Garro y cols., 2015; Fricke-Galindo y cols., 2016). De esta manera, los individuos gMLs corresponden a aquellos que portan dos variantes alélicas de *CYP2D6*, *CYP2C9* o *CYP2C19* que codifican proteínas sin actividad.

Por el contrario, cuando la puntuación final de un individuo para una enzima en concreto es mayor de “2”, se considera que el individuo tiene aumentada la capacidad metabólica para esa enzima, y recibe el nombre de metabolizador ultrarrápido estimado a partir del genotipo (gMU) (Hicks y cols., 2014; LLerena y cols., 2014a; Céspedes-Garro y cols., 2015; Fricke-Galindo y cols., 2016). En este caso, los individuos gMUs se corresponden con aquellos que portan multiplicaciones de variantes alélicas activas de *CYP2D6* en combinación con alelos *CYP2D6* de actividad normal (p. ej., individuos con genotipo *CYP2D6\*1/\*2x2*) (LLerena y cols., 2014a; Naranjo y cols., 2016), o bien,

aquellos que portan la variante *CYP2C19\*17* sin alelos *CYP2C19* inactivos (p. ej., *CYP2C19\*1/\*17* o *CYP2C19\*17/\*17*) (Fricke-Galindo y cols., 2016). Igualmente, es importante cerciorarse que el alelo multiplicado, en el caso de *CYP2D6*, no sea un alelo de actividad nula (p. ej., *CYP2D6\*4xN*), ya que en ese caso, aun existiendo un número de copias aumentado, no podrá asignarse la categoría fenotípica de metabolizador ultrarrápido (Naranjo y cols., 2016).

No se han descrito hasta la fecha individuos gMUs para *CYP2C9*. Solo existe una variante alélica que se ha relacionado con actividad aumentada *CYP2C9* en una población de sujetos sanos españoles (Dorado y cols., 2014), aunque los resultados en otros grupos poblacionales, como voluntarios sanos suecos (Hatta y cols., 2012) y pacientes con epilepsia mexicanos (Ortega-Vázquez y cols., 2016) parecen relacionar esta variante con una disminución de la actividad metabólica de la enzima.

Por último, los individuos que no se clasifican como gMLs ni gMUs reciben el nombre de metabolizadores normales o gMRs, si bien algunos autores han descrito un grupo adicional de metabolizadores intermedios o gMIs. Sin embargo, la clasificación de este grupo puede generar controversias, puesto que para algunos autores se incluyen dentro de los gMIs aquellos individuos cuya puntuación de actividad es “0,5”, mientras que otros incluyen además a los individuos con puntuación “1” (Hicks y cols., 2014).

Tanto los individuos gMLs como los gMUs se han relacionado con una disminución de la respuesta clínica o un aumento de las reacciones adversas en pacientes tratados con fármacos sustratos de las enzimas CYP (LLerena y cols., 2002; Steimer y cols., 2005; Peñas-Lledó y cols., 2013; Dorado y cols., 2013; Chang y cols., 2015), de ahí la importancia clínica de identificar y estudiar estos grupos metabólicos concretos.

#### **4. Variabilidad poblacional en las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas**

El origen étnico de la población se relaciona con la frecuencia de los alelos, de los genotipos y, por tanto, de los fenotipos extrapolados (gMLs, gMUs) de los genes estudiados en la presente Tesis Doctoral (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*).

Recientemente, como parte de la estrategia del Proyecto MESTIFAR de la Red Iberoamericana de Farmacogenética RIBEF, se han realizado tres estudios con el objetivo de describir la variabilidad étnica y geográfica en base a la distribución de

alelos, fenotipos extrapolados a partir de genotipos y fenotipos metabólicos medidos con un fármaco test (mMLs, mURs). En estos estudios se ha comprobado la existencia de esta variabilidad interétnica en las diferentes poblaciones del mundo para *CYP2D6* (LLerena y cols., 2014a), *CYP2C9* (Céspedes-Garro y cols., 2015) y *CYP2C19* (Fricke-Galindo y cols., 2016), base de la revisión que se plantea a continuación.

#### 4.1. Variabilidad interétnica de *CYP2D6*

La publicación citada anteriormente (LLerena y cols., 2014a) analiza todos los estudios de frecuencias de *CYP2D6* realizados en distintas poblaciones del mundo, y detalla la distribución de los alelos *CYP2D6* y de los grupos metabólicos de *CYP2D6* según los grupos étnicos y regiones geográficas de las poblaciones estudiadas.

En concreto, se ha visto que el alelo *CYP2D6\*4* es el más frecuente en las poblaciones blancas o caucásicas (la más frecuente en España), mientras que el *CYP2D6\*10* es el más frecuente en las poblaciones del este de Asia. Los alelos *CYP2D6\*17* y *\*29*, de actividad reducida, se encuentran con mayor frecuencia en las poblaciones procedentes de África, incluidos los afro-americanos. El *CYP2D6\*41* destaca en poblaciones de Oriente Medio y el sur de Asia y las multiplicaciones de alelos activos (*CYP2D6\*1xN* o *\*2xN*) aparecen con mayor frecuencia en las poblaciones de Oriente Medio, negras de África y europeas de la zona sur y mediterránea, encontrándose las mayores en las poblaciones de voluntarios sanos de Etiopía (Aklillu y cols., 1996) y Arabia Saudí (McLellan y cols., 1997).

Como consecuencia de lo anteriormente expuesto se deduce que los metabolizadores lentos (gMLs y mMLs) *CYP2D6* son más frecuentes en Europa y en poblaciones Caucásicas, mientras que la frecuencia del grupo gMUs es mayor en poblaciones de Oriente Medio (10,5 %). Sin embargo, gran parte de los estudios que reportan gMUs *CYP2D6* en España no distinguen claramente si el gen *CYP2D6* multiplicado se corresponde con un alelo activo, por lo que el porcentaje de gMUs de *CYP2D6* en la población española podría estar sobrerrepresentado (Naranjo y cols., 2016). Por otra parte, también existe una controversia respecto a la frecuencia de los mURs de *CYP2D6*, ya que no existe una antimoda que separe mURs de mMRs. En una revisión reciente se establece que para la población española se sitúa en torno al 7-10 % (Naranjo y cols., 2016).

#### 4.2. Variabilidad interétnica de *CYP2C9*

La frecuencia de los alelos *CYP2C9* también varía entre los distintos grupos étnicos y por región geográfica (Céspedes-Garro y cols., 2015). La frecuencia del alelo *CYP2C9\*2* es más alta en población de origen caucásico que en poblaciones del este de Asia, África y en nativos americanos. El alelo *CYP2C9\*3* está presente con mayor frecuencia en asiáticos (del sur), mientras que el alelo *CYP2C9\*6* es más frecuente entre africanos. Los gMLs *CYP2C9* se encuentran con baja frecuencia en todos los grupos, registrándose la mayor frecuencia en el sur de Asia, debido a la mayor frecuencia con la que se encuentra el alelo *CYP2C9\*3* (de actividad enzimática reducida) (Céspedes-Garro y cols., 2015).

#### 4.3. Variabilidad interétnica de *CYP2C19*

Las frecuencias de las diferentes variantes alélicas de *CYP2C19* también muestran variabilidad interétnica. La variante alélica *CYP2C19\*17* puede observarse con mayor frecuencia en las poblaciones caucásicas, el alelo *CYP2C19\*3* en las poblaciones asiáticas y, el alelo *CYP2C19\*2*, en las poblaciones caucásicas y africanas (Fricke-Galindo y cols., 2016). La frecuencia de gMLs *CYP2C19* es mayor en asiáticos que en europeos, contrario al fenómeno reportado para *CYP2D6*. Es destacable el alto porcentaje de gMUs en la población en general, específicamente en la blanca (Fricke-Galindo y cols., 2016).

### 5. Fármacos metabolizados por *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*

Como se ha expuesto en apartados anteriores, un mismo sustrato puede ser metabolizado por más de una enzima CYP. Sin embargo, la afinidad de cada enzima CYP por un mismo sustrato varía dependiendo de la afinidad de su sitio activo con la estructura química del sustrato.

#### 5.1. Fármacos metabolizados por *CYP2D6*

Se estima que el 20-25 % de los fármacos utilizados en la práctica clínica son metabolizados, al menos en parte, por *CYP2D6* (Zanger y cols., 2004). Destaca su implicación en el metabolismo de un alto número de fármacos psicotrópicos como antidepresivos tricíclicos (amitriptilina, nortriptilina, clomipramina, etc.), inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) (fluoxetina, citalopram, etc.) (LLerena

y cols., 2004) y antipsicóticos (aripirazol, haloperidol, tioridazina, risperidona, etc.) (LLerena y cols., 2003a; Peñas-LLedó & LLerena, 2014). También se ha relacionado con el metabolismo de la inmensa mayoría de beta-bloqueantes (metoprolol, propranolol, etc.) y antiarrítmicos, de algunos antineoplásicos como tamoxifeno, y de opioides como la codeína (Ingelman-Sundberg, 2005; LLerena y cols., 2009; Teh & Bertilsson, 2012) (Tabla II).

### **5.2. Fármacos metabolizados por CYP2C9**

Por su parte, la enzima CYP2C9 metaboliza aproximadamente el 13 % de los fármacos utilizados frecuentemente en la práctica clínica (Zanger y cols., 2013), muchos de ellos con estrechos índices terapéuticos. De hecho, CYP2C9 es la vía metabólica principal de anticoagulantes (acenocumarol o warfarina), antiinflamatorios no esteroideos (AINEs) (diclofenaco, piroxicam, tenoxicam, celecoxib, ibuprofeno, etc.) (Leemann y cols., 1992, 1993; Pilotto y cols., 2007; Chan y cols., 2009), antidiabéticos orales (glibenclamida o tolbutamida, entre otros) (Schwarz, 2003) y estatinas (pravastatina o rosuvastatina) (Tabla II). También participa en el metabolismo de antiepilépticos como fenitoína, antihipertensivos como losartán, ibesartán, torasemida o furasemida (McCrea y cols., 1999; Chen y cols., 2006; Zanger y cols., 2013) o antineoplásicos como tamoxifeno (Zhou y cols., 2010) (Tabla II).

### **5.3. Fármacos metabolizados por CYP2C19**

Por último, la enzima CYP2C19 está implicada en el metabolismo en fase I de aproximadamente el 7 % de los fármacos prescritos con mayor frecuencia en la práctica clínica (Zanger y cols., 2013), siendo la vía principal del metabolismo de benzodiazepinas y antiepilépticos (Ingelman-Sundberg y cols., 2014). Además, también participa en el metabolismo de un alto número de otros fármacos psicotrópicos (Tabla II), entre los que se encuentran antidepresivos tricíclicos como amitriptilina, imipramina o clomipramina (Brøsen, 2004), ISRS como citalopram (Brøsen, 2004), e inhibidores de la monoaminoxidasa, como moclobemida (Ingelman-Sundberg y cols., 2007). Finalmente, también participa en el metabolismo de otros fármacos utilizados con frecuencia, por ejemplo, inhibidores de la bomba de protones como omeprazol (Ingelman-Sundberg, 2004), antineoplásicos como tamoxifeno, agentes antiplaquetarios como clopidogrel, anticoagulantes como warfarina o, antiepilépticos como mefenitoína y fenobarbital (Fricke-Galindo y cols., 2016) (Tabla II).

**Tabla II.** Principales fármacos metabolizados por CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. (<http://bioinformatics.charite.de/transforme>).

Principio Activo	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	Principio Activo	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	Principio Activo	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
<b>Analgésicos</b>			<b>Antiarrítmicos</b>				<b>AINEs</b>				
Codeína	✓			Aprindina	✓			Aceclofenaco		✓	
Dextrometorfano	✓	✓	✓	Encainida	✓			Celecoxib		✓	
Dihidrocodeína	✓			Flecainida	✓			Diclofenaco		✓	✓
Etilmorfina	✓			Mexiletina	✓			Ibuprofeno		✓	✓
Fenacetina	✓		✓	Procainamida	✓			Indometacina		✓	✓
Hidrocodona	✓			Propafenona	✓			Piroxicam		✓	
Naproxeno		✓		Quinidina		✓		Tenoxicam		✓	
Oxicodona	✓			<b>Anticoagulantes</b>			<b>Antipsicóticos</b>				
Paracetamol	✓		✓	Acenocumarol		✓		Aripiprazol	✓		
Tramadol	✓			Ácido acetilsalicílico		✓		Clorpromazina	✓		
<b>Antidepresivos</b>											
				Clopidogrel		✓	✓	Clozapina	✓	✓	✓
Amitriptilina	✓	✓	✓	Warfarina		✓	✓	Flufenazina	✓		
Bupropión	✓	✓		<b>Antiepilépticos</b>			Haloperidol				
Citalopram	✓		✓	Ácido valproico		✓	✓	Olanzapina	✓		
Clomipramina	✓		✓	Fenitoína		✓	✓	Perfenazina	✓	✓	✓
Desipramina	✓		✓	Fenobarbital		✓	✓	Risperidona	✓		
Doxepina	✓	✓	✓	Mefenitoína		✓	✓	Tioridazina	✓		✓
Escitalopram	✓		✓	Metilfenobarbital			✓	Zuclopentixol	✓		
Fluoxetina	✓	✓	✓	<b>Antihipertensivos</b>			<b>Benzodiazepinas y análogos</b>				
Fluvoxamina	✓			Candesartán		✓		Adinazolam			✓
Imipramina	✓		✓	Furosemida		✓		Alprazolam		✓	
Maprotilina	✓			Guanoxan	✓			Bromazepam			✓
Mianserina	✓			Indoramina	✓			Clobazam			✓
Minaprina	✓			Irbesartán		✓		Diazepam		✓	✓
Mirtazapina	✓	✓		Losartán		✓		Etizolam			✓
Moclobemida	✓	✓	✓	Torasemida		✓		Flunitrazepam		✓	✓
Nortriptilina	✓		✓	Verapamilo		✓	✓	Medazepam			✓
Paroxetina	✓			<b>Antidiabéticos</b>			Nordazepam				
Sertralina	✓	✓	✓	Fenformina	✓			Quazepam		✓	✓
Trazodona	✓			Glibenclamida		✓	✓	Zolpidem	✓	✓	✓
Trimipramina	✓	✓	✓	Glimepirida		✓		<b>Antimaláricos</b>			
Venlafaxina	✓	✓	✓	Tolbutamida		✓	✓	Proguanil		✓	✓

**Tabla II (cont.).** Principales fármacos metabolizados por CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19. (<http://bioinformatics.charite.de/transformer>).

Principio Activo	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	Principio Activo	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19	Principio Activo	CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
<b>Antihistamínicos</b>			<b>Antineoplásicos e inmunomodulad</b>				<b>Antiretrovirales</b>				
Mequitazina	✓			Ciclofosfamida		✓	✓	Nelfinavir			✓
Prometazina	✓			Tamoxifeno	✓	✓	✓	Nevirapina	✓	✓	
<b>Beta-bloqueantes</b>			<b>Antieméticos</b>				<b>Inhibidores de la Bomba de Protones</b>				
Alprenolol	✓			Dolasetron	✓	✓		Esomeprazol			✓
Bisoprolol	✓			Ondansetron	✓	✓		Lansoprazol		✓	✓
Bupranolol	✓			Tropisetron	✓	✓		Omeprazol		✓	✓
Carvedilol	✓	✓		<b>Otros fármacos Sist. Nervioso</b>				Pantoprazol			✓
Metoprolol	✓		✓	Atomoxetina	✓		✓	<b>Estatinas</b>			
Propranolol	✓		✓	Flunarizina	✓	✓		Pravastatina		✓	
Timolol	✓		✓	Hexobarbital		✓	✓	Rosuvastatina		✓	
<b>Fármacos antidemencia</b>											
Galantamina	✓										
Nicergolina	✓										

## 6. Implicaciones clínicas

Los estudios de la presente Tesis Doctoral, tienen como objetivo último producir información relevante para desarrollar una propuesta de Programa de Medicina Personalizada, basado en la Farmacogenética, en base a su relación con la utilización de los Servicios de Salud. Su utilidad radicaría en optimizar el tratamiento de los pacientes, bien previniendo y reduciendo los riesgos asociados al tratamiento farmacológico, principalmente, intentado minimizar los efectos adversos, o bien asegurando las dosis adecuadas terapéuticas en aquellos pacientes en tratamiento con fármacos frecuentemente utilizados en la práctica clínica. En último extremo, esto conllevaría un cambio en la utilización de los sistemas de salud por parte de estos pacientes al disminuir, por un lado, sus necesidades de atención actualmente relacionadas con la falta de obtención de logros terapéuticos con algunos fármacos, y, por otro lado, las consultas derivadas de la aparición de efectos adversos. Ambos aspectos son de enorme

relevancia para intentar mejorar la eficacia y la eficiencia clínica en los sistemas de salud.

Para ello se evaluarán los polimorfismos genéticos ligados a la variabilidad en el metabolismo de fármacos (los prescritos comúnmente en Atención Primaria).

### **6.1. Polimorfismos genéticos implicados en la variabilidad en la respuesta al tratamiento**

Como se ha expuesto previamente, los citocromos P450 son parte de una superfamilia de enzimas implicadas en el metabolismo de muchos de los fármacos utilizados con frecuencia en la práctica clínica. Entre todos los polimorfismos de relevancia farmacogenética, aquellos implicados en el metabolismo en Fase I son los más destacados. Existen polimorfismos en los genes que codifican las enzimas CYP, que pueden explicar la variabilidad interindividual en el metabolismo de estos fármacos. La diferencia individual en el metabolismo tendría como consecuencia la variabilidad en los niveles plasmáticos del fármaco prescrito, y/o de su metabolito/s que en algunos casos pudiera tener actividad farmacológica. La presencia de anomalías genéticas podría explicar que entre individuos que reciben dosis seguras y eficaces se produzcan respuestas anormales, como la presentación de efectos secundarios (gMLs) o fracasos terapéuticos (gMUs). Este hecho implicaría la necesidad de aplicar diferentes pautas terapéuticas para cada individuo (LLerena y cols., 1996).

La trascendencia clínica de estos estudios es importante, ya que el citocromo P450 participa en el metabolismo de fármacos de gran importancia terapéutica en el tratamiento de enfermedades relevantes en Atención Primaria.

Entre los polimorfismos genéticos más estudiados por su importancia terapéutica en las patologías de Atención Primaria están los de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*. A continuación se resumen algunos de los más importantes.

### **6.2. Relevancia de los polimorfismos genéticos para el tratamiento de algunas de las enfermedades más comunes en Atención Primaria**

Entre los problemas más frecuentes en Atención Primaria se encuentran los relacionados con el sistema cardiovascular y metabólico. De hecho, entre los fármacos más utilizados se encuentran los antidiabéticos y los antihipertensivos, aunque también

es de relevancia el uso de analgésicos y psicofármacos, principalmente, benzodiazepinas y antidepresivos.

#### 6.2.1. Antidiabéticos orales

Se ha demostrado la implicación de los polimorfismos genéticos del citocromo P450 en el metabolismo de numerosos antidiabéticos orales. CYP2D6 y CYP2C9 están implicados en la variabilidad de los niveles plasmáticos de estos fármacos. Existen publicaciones de casos de reacciones adversas que se relacionan con la presencia de variantes alélicas inactivas (Holstein y cols., 2005; Kirchheiner y cols., 2005). Muy recientemente se han publicado dos revisiones en las que se evalúan los polimorfismos farmacogenéticos más relevantes para el tratamiento farmacológico de la diabetes (Daniels y cols., 2016) y su relación con la hipertensión (Chang y cols., 2016).

#### 6.2.2. Antihipertensivos

Propranolol, bufuralol, metoprolol y otros antihipertensivos de uso frecuente se metabolizan por CYP2D6 (LLerena y cols., 2012). Por otra parte se ha demostrado que losartán se metaboliza por CYP2C9 (Yasar y cols., 2002b). Por tanto, portadores de variantes alélicas con actividad disminuida o sin actividad para estos genes podrían presentar variabilidad en la respuesta terapéutica a hipertensivos.

#### 6.2.3. Analgésicos

El tratamiento del dolor es probablemente la queja somática que requiere mayor número de prescripciones en Atención Primaria. Metamizol, o paracetamol son los fármacos más utilizados.

CYP2D6 es la enzima implicada en mayor medida en el metabolismo de analgésicos opiáceos (codeína, etilmorfina, oxicodona, etc.), mientras que CYP2C9 lo está principalmente en el de antiinflamatorios no esteroideos (Tabla II). Adicionalmente hay polimorfismos en receptores implicados en la farmacodinamia y de relevancia también para el tratamiento del dolor (Peiró y cols., 2016).

### **6.3. Implementación clínica de la farmacogenética**

La implementación clínica de Programas de Medicina Personalizada, basados en la farmacogenética, puede ser de gran relevancia, entre otros por los siguientes aspectos:

### 6.3.1. Individualización de la dosis

De acuerdo a la capacidad metabólica estimada desde el genotipo sería posible individualizar las dosis a gMLs y gMUs y no utilizar para todos ellos la misma dosis recomendada.

### 6.3.2. Optimización de la relación riesgo/beneficio

La existencia de Metabolizadores Lentos y Rápidos para los citocromos CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19 implica mayor riesgo de efectos adversos y/o falta de efecto terapéutico si se utilizan las mismas dosis para toda la población (cuando el efecto terapéutico se debe principalmente al fármaco). Por ejemplo, se conocen efectos adversos sobre la médula ósea debidos a algunos antiinflamatorios no-esteroides (sustratos del CYP2C9), o efectos secundarios importantes con fármacos antiarrítmicos (sustratos CYP2D6) que podrían estar relacionados con la variabilidad en el metabolismo debido a alteraciones genéticas. Como consecuencia aumentará el uso de los sistemas sanitarios por parte de estos pacientes.

### 6.3.3. Regímenes terapéuticos para diferentes poblaciones

Es conocida la existencia de variabilidad en las frecuencias alélicas, genotípicas y fenotípicas de estos genes no solo entre individuos sino también entre diferentes grupos étnicos (LLerena y cols., 2014a; Céspedes-Garro y cols., 2015; Fricke-Galindo y cols., 2016). Por ejemplo, se ha demostrado la variabilidad interétnica en los niveles plasmáticos y en la respuesta al haloperidol, lo que podría ser explicado por el polimorfismo del gen que codifica la enzima implicada en su metabolismo (LLerena y cols., 1992). Por tanto, sería necesario poder ajustar la dosis para un determinado individuo o grupo poblacional.

### 6.3.4. Prevención de interacciones

Además del uso que puede tener, especialmente en MLs, con el fin de prevenir efectos adversos, el conocimiento de los polimorfismos genéticos puede ser de especial utilidad para el estudio y la prevención de interacciones potencialmente peligrosas, como la descrita para fluvoxamina y tioridacina (Carrillo y cols., 1999), específicamente relacionada con la cardiotoxicidad por antipsicóticos.

### 6.3.5. Relación con enfermedades

El polimorfismo *CYP2D6* se ha relacionado con el riesgo de neoplasias, como cáncer de mama (Ladero y cols., 1991), pulmón (Benítez y cols., 1991) y vejiga (Benítez y cols., 1990a), así como con la enfermedad de Parkinson (Benítez y cols., 1990b). Previamente, el polimorfismo genético *CYP2D6* se relacionó con la participación en Ensayos Clínicos (LLerena y cols., 1989), lo que dio lugar a una extensa línea de investigación que dura hasta la fecha sobre la posible relación de dicho polimorfismo con Personalidad y Psicopatología (Peñas-Lledó y cols., 2009), con los trastornos del comportamiento alimentario (Peñas-Lledó y cols., 2012) o la esquizofrenia (Dorado y cols., 2007; LLerena y cols., 2007). En base a esta línea de investigación se ha descrito específicamente la relación con el suicidio.

Análogamente, *CYP2C9* se ha relacionado con cáncer de pulmón en pacientes chinos (Liao y cols., 2007) y norteamericanos (London y cols., 1997) y con depresión (LLerena y cols., 2003b), aunque sólo existen tendencias y los datos no son concluyentes. Por su parte, el polimorfismo *CYP2C19* ha sido asociado con síntomas de depresión en gemelos (Sim y cols., 2010). Los gemelos portadores de variantes alélicas relacionadas con enzimas activas (*CYP2C19\*1/\*1*) mostraban más síntomas depresivos que los sujetos portadores de variantes alélicas asociadas a enzimas sin actividad (*CYP2C19\*2/\*2*).

En resumen, además de la relación del polimorfismo con la presentación de efectos adversos, existe la posibilidad de asociación de algunos de estos polimorfismos con la etiopatogenia de las enfermedades. Por tanto, esta variabilidad en la vulnerabilidad a la enfermedad, en los niveles plasmáticos y en la respuesta al tratamiento, debería relacionarse con diferencias en el uso y necesidad de los recursos de atención sanitaria, tal y como se expone en el capítulo siguiente.

## **7. Utilización de los Servicios de Salud**

Los avances en medicina y el descubrimiento de nuevos medicamentos han originado un aumento considerable de la esperanza de vida, pero también, un mayor número de personas de edad avanzada, lo que supone la existencia de comorbilidad y por tanto de politerapia farmacológica (Murad & Kitzman, 2012). Esto provoca un aumento significativo de la demanda de los servicios médicos y, como consecuencia, también de

los gastos en atención sanitaria.

Uno de los aspectos más interesantes de la utilización de los recursos sanitarios es el derivado del uso de los distintos servicios médicos por la población. En este sentido, se pueden determinar el número de visitas médicas programadas o no a un centro de salud (aspectos que conciernen a la Atención Primaria) y el número de hospitalizaciones/reingresos, visitas a especialidades médicas o urgencias (en la Atención Especializada). A partir de ahí y en función de dicho consumo puede establecerse la definición del “hiperfrecuentador” según la metodología seguida en los distintos estudios.

En la mayoría de los estudios, se define la figura del hiperfrecuentador sanitario como aquel cuyo número de consultas médicas se encuentran por encima del percentil 90 que ha sido establecido para su población (en algunos casos considerando el grupo de edad y género) (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; van Steenkiste y cols., 2010; Norton y cols., 2012), aunque otros lo definen como aquel cuya tasa de asistencia médica es igual o mayor a 8 (Hirsikangas y cols., 2016).

Respecto de los factores asociados, diferentes aspectos se han relacionado con el hecho de ser hiperfrecuentador, tales como, las condiciones sociales (nivel de estudios bajo, clase social baja, inmigración, etc.) o económicas (menor renta, peor vivienda, etc.) (Jørgensen y cols., 2016; Díaz y cols., 2014). También se han asociado otros factores tales como el Índice de Masa Corporal (mayor IMC se asocia a mayor frecuentación) (van Steenkiste y cols., 2010), la presencia de patologías crónicas como la diabetes, los problemas cardiovasculares o reumáticos y la existencia de problemas psiquiátricos (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; van Steenkiste y cols., 2010; Norton y cols., 2012; McMahon y cols., 2016). Entre los demográficos destaca la edad (las personas ancianas suelen realizar más consultas) (van Steenkiste y cols., 2010; McMahon y cols., 2016). Finalmente, hay estudios que relacionan la polifarmacia y sus efectos adversos (número de reacciones adversas, interacciones) como causantes de la hiperfrecuentación (Gurwitz y cols., 2003; Díaz y cols., 2014; Bourgeois y cols., 2010; Hohl y cols., 2001; Marcum y cols., 2012).

Existen, por tanto, dos aspectos fundamentales en la descripción del uso de los recursos sanitarios, por una parte la frecuencia, y por otro los factores asociados, los cuales serán descritos en los siguientes apartados.

## **7.1 Evaluación del uso de los Servicios de Salud**

### **7.1.1. Atención Primaria**

Definir la figura del hiperfrecuentador es importante porque se trata de un subgrupo de pacientes que consumen una gran cantidad de recursos sanitarios. Se estima que el porcentaje de hiperfrecuentadores se sitúa entre el 8-10% de la población atendida. Este subgrupo es responsable de alrededor del 30% de las consultas de Atención Primaria. No existe un consenso a la hora de cómo definir a un individuo como hiperfrecuentador. En la Tabla III se han recogido distintos estudios que analizan el problema. Como se ha referido, en general se establece como hiperfrecuentador para una población a los individuos cuya tasa de visitas a un centro sanitario, ajustada por edad y sexo, se sitúa por encima del percentil 90 del total de visitas de esa población. La utilidad de este término también es controvertida, ya que para su cálculo no se tiene en cuenta la patología de la población y obviamente los pacientes con patologías crónicas y con mal pronóstico tienen justificada una mayor necesidad de visitar los servicios de salud que aquellos que no tienen ese tipo de patologías (Luciano y cols., 2010).

De esta forma, tres estudios definen al individuo "hiperfrecuentador" como aquel cuya tasa de asistencia médica, en Atención Primaria, está por encima del percentil 90, en un periodo de un año desde su comienzo en el estudio (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014) (Tabla III). El primero y más reciente de todos ha sido realizado en la población danesa (periodo estudiado 1993-1997) y el individuo hiperfrecuentador se corresponde con aquel que realiza 8 o más visitas al centro de salud en el año (Jørgensen y cols., 2016), mientras que, en el tercero de ellos, realizado en la población noruega (año estudiado 2008) el individuo "hiperfrecuentador" se corresponde con aquel que realiza 7 o más visitas al centro de salud en ese año (Díaz y cols., 2014). En el segundo estudio (Smits y cols., 2009) no presentan el punto de corte y, además, todos los pacientes incluidos en el estudio son hiperfrecuentadores.

Por último, también puede definirse "hiperfrecuentador persistente" como aquel que se mantiene con una tasa de visitas al centro de salud por encima del 90 % de las realizadas por el resto de individuos durante 3 años consecutivos. Con ello se hace hincapié en el hecho de no poder "corregir" las situación de hiperfrecuentación pese a su conocimiento (primer año) y no haber tenido éxito las medidas implementadas por el

centro para que deje de ser hiperfrecuentador (segundo y tercer año) (Smits y cols., 2009).

**Tabla III.** Frecuencias y factores asociados a la hiperfrecuentación de los Sistemas de Salud.

<b>Definición de hiperfrecuentador</b>	<b>Frecuencia (%)</b>	<b>Factores asociados</b>	<b>Referencia</b>
Tasa de asistencia médica (Atención Primaria) por encima del percentil 90 (un año).	11,3 %	Hipertensión, diabetes, enfermedades mentales, obesidad, actividad física, consumo de alcohol, tabaco, terapia hormonal (mujeres).	Jørgensen y cols., 2016
Tasa de asistencia médica (Atención Primaria) por encima del percentil 90 (un año).	Toda la población	Enfermedades somáticas crónicas (diabetes), problemas psiquiátricos/psicológicos, síntomas físicos sin explicación médica.	Smits y cols., 2009
Tasa de asistencia médica (Atención Primaria) por encima del percentil 90 (un año).	11,6 % nativos (Noruega); 13,6 %, 16,6 %, 11,7 % inmigrantes procedentes de países con bajos, medios y altos ingresos.	Ingresos económicos, problemas cardiovasculares, psiquiátricos, infecciosos y morbilidad farmacológica.	Díaz y cols., 2014
Tasa de asistencia médica (Atención Primaria) por encima del percentil 90 (tres años).	9,9 %	Índice de masa corporal, edad, enfermedades crónicas, mala calidad de vida, mala percepción de la salud, estilo de vida sedentario (mujeres).	Van Steenkiste y cols., 2010
Tasa de asistencia médica (Atención Primaria) por encima del percentil 90 (seis meses).	–	Enfermedades crónicas, psiquiátricas (trastorno somatomorfo o ansiedad), físicas.	Norton y cols., 2012
Tasa de asistencia médica (Atención Primaria) igual o mayor a 8 (un año).	Toda la población	–	Hirsikangas y cols., 2016
Tasa de asistencia médica (Urgencias) igual o mayor a 4 (un año).	Toda la población	–	
Tasa de asistencia médica (Urgencias) igual o mayor a 4 (un año).	–	Edad, problemas cardiovasculares y psicosociales.	McMahon y cols., 2016

### 7.1.2. Atención Hospitalaria

Los servicios de urgencias hospitalarios de todo el mundo han experimentado un aumento importante del volumen de pacientes atendidos en ellos en las dos últimas décadas. Por ello, el interés se ha centrado fundamentalmente en aquellos pacientes que visitan de forma desproporcionada dicho servicio y que consumen gran parte de los recursos de dicho servicio. En este sentido, muchos estudios se han centrado en detectar adecuadamente a estos pacientes y analizar las causas por las que demandan tal volumen de atención (van Tiel y cols., 2015).

El uso de este servicio va ligado a un elevado consumo de recursos sanitarios. Por ejemplo, el 12 % de la población de los Estados Unidos se corresponde con población anciana, que generan un tercio de las hospitalizaciones, ocasionando un gasto de 329.000 millones de dólares o, lo que es lo mismo, el 44 % de los gastos hospitalarios nacionales (Russo & Elixhauser, 2003).

Al igual que sucede en Atención Primaria, no existe un consenso para definir el hiperfrecuentador en Urgencias (Tabla III), dos de los estudios más relevantes (Hirsikangas y cols., 2016 y McMahon y cols., 2016), coinciden en considerar a un paciente hiperfrecuentador cuando su tasa de asistencia médica, a urgencias, es igual o mayor a 4 en un periodo de un año. Estos pacientes consumen aproximadamente un tercio de todas las atenciones en Urgencias. Y por otro lado el ser hiperfrecuentador de Urgencias coincide con ser hiperfrecuentador en el centro de Salud (van Tiel y cols., 2015).

## **7.2. Análisis de la frecuentación de los Servicios de Salud**

### 7.2.1. Atención Primaria

En el estudio mencionado anteriormente de la población danesa, se incluyeron un total 54.849 individuos y, de estos, el 11,3 % fue clasificado como hiperfrecuentador de los servicios de Atención Primaria. De los hiperfrecuentadores, el 66 % eran mujeres, pero la media de visitas realizadas al centro de salud era similar a las realizadas por los hombres, es decir, no existían diferencias en el número de visitas por género. Por otra parte, registraron un total de 188.709 visitas, de las cuales, el 40 % fueron realizadas por los hiperfrecuentadores (Jørgensen y cols., 2016).

En otro estudio en los Centros de Salud de Amsterdam (Smits y cols., 2009), todos los pacientes incluidos eran hiperfrecuentadores de uno de los cinco Centros que participaban en el estudio. En el año 2003 fueron 2.609 pacientes, mientras que continuaron siendo 1.008 pacientes en el año 2004 y 470 de estos en el 2005.

Entre los individuos que continuaron siendo hiperfrecuentadores en el año 2005, pudieron observar un aumento del porcentaje de personas mayores de 65 años (del 12,5 % en el 2003 al 15,3 % en el 2005) y de personas con edades comprendidas entre los 45 y 64 años (del 26,6 % en el año 2003 al 34 % en el 2005), mientras que, observaron una reducción del porcentaje de individuos con edades entre los 15 y los 44 años (del 60,9 % en el 2003 al 50,6 % en el 2005).

Por otra parte, en Noruega (Díaz y cols., 2014), observaron que 2.977.933 de personas (2.721.075 nativos y 256.858 inmigrantes procedentes de países con bajos, medios y altos ingresos) utilizaron, al menos una vez, los servicios de Atención Primaria durante el año 2008. El 11,6 % de los nativos de Noruega y el 13,6 %, 16,6 %, 11,7 % de los inmigrantes procedentes de países con bajos, medios y altos ingresos, respectivamente, fueron considerados hiperfrecuentadores. Además, observaron que el número de visitas realizadas por los hiperfrecuentadores inmigrantes (hombres y mujeres) fue respectivamente mayor que el número de visitas realizadas por los hiperfrecuentadores nativos.

Del estudio realizado en nueve centros de salud de Eindhoven (Holanda) (Van Steenkiste y cols., 2010), observaron que un total de 4444 pacientes, asistieron una vez como mínimo, a uno de estos centros de salud, y que el 9,9 % fue hiperfrecuentador de los servicios de Atención Primaria.

Otro estudio que analizaba el tipo de trastorno psiquiátrico que tenían los hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria y el uso que estos hacían de los servicios especializados se describe que las mujeres realizaban un mayor número de visitas que los hombres y que este número aumentaba con la edad (Norton y cols., 2012). En este trabajo no estudiaron el porcentaje de hiperfrecuentadores.

Por último, Hirsikangas y cols. (2016) no estudiaron la frecuencia de uso de los servicios sanitarios, sino la adherencia a los regímenes de salud de los hiperfrecuentadores. Por tanto, todos los pacientes incluidos en el estudio (462) fueron

hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria o Urgencias. Además, excluyeron a todos aquellos pacientes cuyas visitas al centro de salud o a urgencias fueron debidas al embarazo o al parto, al tratamiento en serie para la misma enfermedad, a cuidados paliativos para el cáncer o cuidados paliativos terminales, a enfermedades psicóticas, retraso mental o demencia.

### 7.2.2. Atención Hospitalaria

Como se ha planteado anteriormente, el aumento de frecuentación de los servicios de urgencias hospitalarios es un fenómeno global. En un estudio (Hoot & Aronsky, 2008) se analizó por qué durante las dos últimas décadas los servicios de urgencias de los hospitales han sufrido un desbordamiento y son ampliamente demandados, revisando la literatura disponible en ese momento. Al analizar los estudios destacaron tres situaciones: causas por las que se produce la mayor demanda de las urgencias, efectos que tiene la saturación del servicio de urgencias y soluciones propuestas para evitar este “abuso” del servicio. De esta forma se pone de manifiesto la importancia que tiene este problema y su repercusión en el conjunto del sistema de salud.

En la literatura se reporta como hiperfrecuentación en urgencias la de los individuos que visitan el servicio de urgencias 4 o más veces durante un año (los trabajos consultados oscilan entre 2-12 visitas al año). En otra revisión de la literatura (LaCalle & Rabin, 2010) se estima el porcentaje de hiperfrecuentadores se sitúa entre el 4,5-8 % de los pacientes que van a urgencias. Estos son responsables del 21-28 % de todas las atenciones en urgencias.

En cuanto a la tipología de paciente que resulta ser hiperfrecuentador, la literatura es muy heterogénea al respecto y no se pueden establecer con claridad grupos de pacientes. Por un lado los pacientes mayores con pluripatología aparecen como uno de los grupos a considerar. En áreas urbanas la existencia de toxicodependencias y de trastornos mentales conformaría otro grupo de pacientes. Finalmente pacientes con quejas somáticas de patología no aclarada crónica aparecen como otro grupo más de individuos hiperfrecuentadores (van Tiel y cols., 2015).

En un estudio reciente (McMahon y cols., 2016) se han registrado 137.150 asistencias a los servicios de Urgencia, de las cuales, el 21,6 % fueron realizadas por personas mayores con 65 años o más y el 4,4 % por los hiperfrecuentadores. Ahora bien, del total

de visitas realizadas a los servicios de Urgencia, las realizadas por los hiperfrecuentadores mayores de 65 años supusieron el 18,4 %. Sin embargo, no estudiaron el porcentaje de hiperfrecuentadores.

## **8. Factores asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud**

Determinar cuáles son los factores de riesgo asociados a la hiperfrecuentación del Sistema Sanitario es relevante para su potencial prevención, en términos de estrategias de salud, y también de ahorros del gasto sanitario. En el presente trabajo se analizan factores demográficos, variables clínicas en un primer apartado, en el segundo se revisan los estudios en los que se analizan las implicaciones de los polimorfismos metabólicos.

### **8.1. Factores asociados al uso de Atención Primaria**

Entre los factores relacionados con un aumento de la frecuencia, en un estudio realizado en Dinamarca (Jørgensen y cols., 2016), se encontró la hipertensión, diabetes, enfermedades mentales, obesidad, actividad física, consumo de alcohol, tabaco, terapia hormonal en mujeres y entre los relacionados con una disminución de la frecuencia destacan el mayor nivel de educación y tener un empleo.

Se encuentran entre los factores relacionados con la hiperfrecuentación persistente (hiperfrecuentación que persiste más de 3 años) la presencia de enfermedades somáticas crónicas (especialmente la diabetes), de problemas psiquiátricos/psicológicos y de síntomas físicos sin explicación médica. Además, cabe destacar la alta frecuencia con la que a estos individuos (hiperfrecuentadores persistentes) se les prescriben ansiolíticos, hipnóticos, analgésicos, antidepresivos y antibióticos (Smits y cols., 2009).

También se han analizado situaciones sociales relacionadas con la hiperfrecuentación (Díaz y cols., 2014). Así, los individuos con ingresos medios (es un factor de protección el hecho tener altos ingresos, ya sea nativo, inmigrante procedente de un país con altos ingresos u hombre inmigrante procedente de un país con ingresos medios) y los inmigrantes procedentes de países con altos y medios ingresos que tienen bajos ingresos en este país (es un factor de protección el hecho de ser nativo aun teniendo bajos ingresos) resultan ser hiperfrecuentadores. Los síntomas cardiovasculares, psiquiátricos, infecciosos y la morbilidad farmacológica fueron fuertemente asociados con la

hiperfrecuentación al Sistema Sanitario. Los síntomas psiquiátricos, gastroenterológicos y endocrinos y, la morbilidad farmacológica debido a fármacos no especificados fueron relativamente más frecuentes entre algunos hiperfrecuentadores inmigrantes, mientras que los síntomas cardiovasculares fueron menos frecuente entre los hiperfrecuentadores inmigrantes procedentes de países con ingresos medios. Entre las mujeres, el embarazo fue el principal factor que influyó en la hiperfrecuentación al Sistema Sanitario.

Situaciones relacionadas con parámetros nutricionales o de estilo de vida también se han relacionado con la hiperfrecuentación. Se observa que un alto índice de masa corporal, tanto en hombres como en mujeres, la edad o la presencia de enfermedades crónicas (Van Steenkiste y cols., 2010) se asocia a ser hiperfrecuentador. Por otra parte, una mala calidad de vida y una mala percepción de la salud también estaban relacionadas con un aumento de la tasa de asistencia a los servicios sanitarios (efectos algo más fuertes entre los hombres que entre las mujeres, excepto para la percepción de la salud). También, aunque solo entre las mujeres, un estilo de vida sedentario dio lugar a una mayor tasa de asistencia.

Se ha establecido que un aumento de la tasa de asistencia a los servicios sanitarios venía dado por el hecho de presentar enfermedades crónicas, psiquiátricas (trastorno somatomorfo o ansiedad) o enfermedades físicas (Norton y cols., 2012).

Por otra parte, tanto la edad del paciente como la polifarmacia son factores de riesgo asociados con un aumento del número de visitas a los servicios sanitarios, debido a los efectos adversos que produce dicha polifarmacia. Cabe destacar que las visitas de Atención Primaria aumentaron sustancialmente entre 1995 y 2005 (de 9,1 a 16,9 por cada 1000 personas) al igual que lo hizo la incidencia de efectos adversos, principalmente entre los pacientes de 65 años o más, aunque también, 1 de cada 20 personas necesitaron cuidados médicos como consecuencia de un efecto adverso al fármaco (Bourgeois y cols., 2010).

## **8.2. Factores asociados al uso de los Servicios Hospitalarios**

Se ha descrito que el factor relacionado con un aumento de la frecuencia del uso de los servicios de urgencia es, o bien el hecho de ser mayor de 65 años, debido a que suelen tener más problemas cardiovasculares, o bien el hecho de ser joven debido a las lesiones o a las condiciones psicosociales (McMahon y cols., 2016; Moore y cols., 2009; Vinton

y cols., 2014). También han observado que los efectos adversos debido a la polifarmacia son una causa importante del uso de los servicios de Urgencia entre las personas de 65 años o más. Así se observó que el 10,6 % de las visitas que estas personas realizaron a los servicios de Urgencia estaban asociadas a los efectos adversos producidos por el tratamiento (Hohl y cols., 2001).

Entre los factores que pueden aumentar el riesgo de las hospitalizaciones en personas mayores se encuentran, el sexo, el nivel de educación, el estatus social, la presencia de síndromes geriátricos, las comorbilidades, el número previo de consultas a urgencias o el número de medicamentos (Fillenbaum y cols., 2000; Franchi y cols., 2013; Maher y cols., 2014). Las personas mayores se encuentran frecuentemente polimedizadas, de hecho, el 39,4 % de una cohorte de 887.165 personas, se encontraba bajo tratamiento simultáneo con cinco o más medicamentos (Slabaugh y cols., 2010). Se ha visto que estas personas polimedizadas exhiben altos ratios de hospitalización y reacciones adversas al tratamiento farmacológico (Maher y cols., 2014; Marcum y cols., 2012). Consistentemente, se ha demostrado que personas ancianas polimedizadas presentan mayor riesgo de hospitalizaciones (aproximadamente 81 %) que aquellas que a pesar de ser ancianas no se encuentran bajo tratamiento con múltiples medicamentos (Sganga y cols., 2015). Las interacciones medicamentosas o las reacciones adversas sufridas por pacientes mayores de 65 años (aproximadamente 4 veces más) parecen ser un factor de riesgo asociado a las admisiones hospitalarias (Jurlink y cols., 2003; Marcum y cols., 2012).

El sistema de salud de los Estados Unidos gastó en el año 2014 unos 300 mil millones de dólares en la prescripción de medicamentos y se espera que este valor se incremente aproximadamente en un 6,3 % en cada año de la próxima década (Saldivar y cols., 2016). Este problema económico se ve exacerbado por un aumento de la población anciana, pero también, por comportamientos de prescripción relativamente desiguales y un seguimiento insuficiente de los pacientes (Hiratsuka y cols., 2006).

Los enfoques modernos de medicina personalizada ofrecen herramientas poderosas para optimizar los regímenes de medicación. Por tanto, teniendo en cuenta todo lo anteriormente mencionado, se puede decir que son necesarios nuevos enfoques que sean efectivos y que permitan atender las crecientes necesidades sanitarias de la población,

principalmente envejecida, al mismo tiempo que mejorar la calidad de la atención médica y disminuir su costo.

## 9. Implementación de la Medicina Personalizada en los Servicios de Salud

### 9.1. Farmacogenética: implicaciones clínicas

El fin principal de la Medicina Personalizada y la Farmacogenética es prescribir regímenes de tratamiento personalizados, basados fundamentalmente en variaciones genéticas del individuo y de las poblaciones (Leeder, 2001), principalmente para evitar fracasos terapéuticos y reacciones adversas.

Cada vez es más frecuente la realización de pruebas para identificar biomarcadores genéticos que puedan tener un valor predictivo de la sensibilidad individual a la respuesta a fármacos (Li & Bluth, 2011). De especial interés para la Farmacogenética son los genes que codifican las enzimas del citocromo P450, primero porque dichas enzimas están implicadas en el metabolismo de más del 70 % de los fármacos prescritos (Wijnen y cols., 2007) y segundo, porque muchos de estos genes son altamente polimórficos (Cavallari y cols., 2011). Estas dos circunstancias han generado que los genes más estudiados han sido *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* y *CYP3A4/5* (Cavallari y cols., 2011).

Las diversas combinaciones de los alelos de estos genes dan como resultado una variabilidad en la actividad de la enzima, y como consecuencia, en la biodisponibilidad del fármaco (Wijnen y cols., 2007), de manera que se pueden encontrar individuos con una capacidad enzimática nula o, por el contrario, individuos con una capacidad incrementada para metabolizar el fármaco (García-González y cols., 2016). Por ejemplo, varios estudios realizados recientemente han demostrado que existen diferencias en la exposición sistémica a carvedilol (Sehrt y cols., 2011) y atomoxetina (Brown y cols., 2016) entre metabolizadores lentos y ultrarrápidos de *CYP2D6* (casi 30 veces) o en la sensibilidad a warfarina debido al polimorfismo de *VKORC1* (Sim & Ingelman-Sundberg, 2011). Sin embargo, otros estudios anteriores en los que solo se ha visto la interacción de un gen y un fármaco, han proporcionado resultados contradictorios sobre la posible utilidad clínica de las pruebas farmacogenéticas (Stergiopoulos & Brown, 2014).

## **9.2. Farmacogenética y Servicios de Salud**

Es conocido que el hecho de presentar un determinado fenotipo metabólico/genotipo supone una mayor probabilidad de presentar una reacción adversa o un mayor número de interacciones medicamentosas (Wijnen y cols., 2007). Igualmente el hecho de presentar efectos adversos supone, a su vez, un aumento del número de visitas a los Servicios de Salud (Gurwitz y cols., 2003; Díaz y cols., 2014; Bourgeois y cols., 2010; Hohl y cols., 2001; Marcum y cols., 2012). Por tanto, parece razonable pensar en la relación entre los polimorfismos genéticos de los citocromos P450 más relevantes y el uso de los recursos sanitarios (Atención Primaria y Especializada).

Por todo lo anteriormente expuesto se puede concluir que se necesitan realizar más estudios de manera que sea posible demostrar si el potencial de estas pruebas farmacogenéticas mejora la calidad de la Atención Sanitaria.

## **9.3. Farmacogenética en pacientes polimedicados**

Por otra parte, en la población general atendida en un centro de salud, predominan las personas de edad media o avanzada, en las que es frecuente el uso de un número mayor de fármacos. Por tanto, en estas poblaciones polimedicadas (ancianos, pluripatológicos, pacientes con patologías crónicas) también existirá mayor probabilidad de interacciones medicamentosas, ya que las vías del citocromo P450 implicadas en el metabolismo de muchos de los fármacos administrados son las mismas. De hecho, la probabilidad de sufrir una interacción medicamentosa mediada por los CYPs es de aproximadamente el 50 % en aquellas personas que toman entre 5-9 fármacos, del 81 % en aquellas que toman entre 10-14 fármacos, de hasta el 92 % cuando toman de 15 a 19 fármacos y del 100 % cuando toman 20 o más (Doan y cols., 2013). Las interacciones medicamentosas son una causa frecuente de efectos adversos, y estos del uso de los recursos sanitarios (Gurwitz y cols., 2003; Díaz y cols., 2014; Bourgeois y cols., 2010; Hohl y cols., 2001; Marcum y cols., 2012). Por lo tanto, también parece razonable pensar que las poblaciones polimedicadas estarán dentro del grupo de los pacientes hiperfrecuentadores del sistema sanitario ya sea en Atención Primaria (visitas al centro de salud) o en Atención Especializada (visitas a Urgencias, especialidades médicas, hospitalizaciones y reingresos). Por ello, son necesarios más estudios, a través de los cuales sea posible demostrar el potencial de las pruebas farmacogenéticas para mejorar la calidad de la atención sanitaria en personas polimedicadas.

#### 9.4. Estudios farmacogenéticos y utilización de Servicios de Salud en pacientes

Como se ha comentado anteriormente, cada día son más frecuentes los Programas de Medicina Personalizada basados en test farmacogenéticos; sin embargo, existen muy pocos estudios que analicen los pacientes regulares y, por tanto, sometidos a politerapia (Oetjens y cols., 2013). Tan solo recientemente se ha publicado un estudio en el que analizan el valor predictivo del análisis de los polimorfismos P450 en pacientes bajo politerapia (Finkelstein y cols., 2016b). Este estudio realiza por primera vez una comparación sistemática de la frecuencia de los polimorfismos genéticos en personas ancianas polimedizadas, en relación a su tasa de hospitalización (Finkelstein y cols., 2016b) ya que, anteriormente, solo se había observado este fenómeno en una serie de casos clínicos (Finkelstein y cols., 2016a).

##### 9.4.1. Polimorfismos farmacogenéticos y casos clínicos

En una serie de tres casos (pacientes mayores de 65 años y polimedizados) observaron que los polimorfismos genéticos podrían ser un factor de riesgo asociado al número de hospitalizaciones, pues observaron mayor frecuencia de polimorfismos genéticos entre las personas ancianas polimedizadas y frecuentemente hospitalizadas, respecto de los ancianos polimedizadas, pero no hospitalizados (Finkelstein y cols., 2016a). Las pruebas farmacogenéticas identificaron polimorfismos genéticos importantes en dos de los casos. El primero de ellos fue identificado como metabolizador lento para *CYP3A4/CYP3A5*, cuya enzima estaba implicada en el metabolismo de 11 de los 26 fármacos prescritos. El segundo de ellos fue identificado como gMU.

*CYP2D6*, cuya enzima estaba implicada en el metabolismo de 3 de los 17 fármacos prescritos, dos de los cuales eran fármacos clave para el tratamiento de la enfermedad crónica del paciente. Ambos pacientes también presentaron el alelo *VKORC1\*A* y un número significativo de interacciones medicamentosas y antecedentes de hospitalizaciones (6 y 23, respectivamente), mientras que la persona con una actividad enzimática del citocromo P450 no alterada, solo presentó dos episodios agudos en los últimos 5 años y, probablemente debidos a la edad y a la presencia de múltiples comorbilidades (Finkelstein y cols., 2016a).

#### 9.4.2. Polimorfismos farmacogenéticos y hospitalización

A partir de esta serie de casos se planteó (Finkelstein y cols., 2016b) la hipótesis de que la fuente principal de esta diversidad en las tasas de hospitalización podrían ser las diferencias individuales en la respuesta al tratamiento. Esta propuesta era consistente con otros estudios anteriores (Chaudhry y cols., 2013; Brixner y cols., 2016), puesto que las comorbilidades y la gravedad de la enfermedad eran similares en todos estos individuos y todos estaban recibiendo la atención y el régimen de tratamiento adecuados.

Para evaluar esta hipótesis realizaron un estudio caso-control, tomando como variables los "polimorfismos farmacogenéticos" en relación al "índice de hospitalización" (Finkelstein y cols., 2016b). En este estudio caso-control compararon un grupo de adultos ( $\geq 65$  años) en tratamiento con polifarmacia y frecuentemente hospitalizados con otro grupo también de adultos con edad y número de tratamientos similares ( $77,2 \pm 5,0$  y  $78,3 \pm 5,1$  años,  $14,3 \pm 5,3$  y  $14,0 \pm 2,9$  fármacos como promedio, para casos y controles respectivamente), pero con baja frecuencia de hospitalización (con similar polifarmacia, edad, género, raza, grupo étnico y grado de severidad de la enfermedad crónica). Entre los dos grupos estudiados, no encontraron diferencias sociodemográficas, clínicas, o conductuales, variables conocidas como capaces de afectar al ratio de hospitalizaciones. Sin embargo, observaron que en la población de pacientes mayores de 65 años, polimedicados y hospitalizados, la frecuencia de polimorfismos genéticos era significativamente mayor que la observada en la muestra de pacientes mayores de 65 años y polimedicados, pero raramente hospitalizados. De hecho, observaron que la frecuencia de metabolizadores ultrarrápidos para *CYP2C19* (67 %), lentos del *CYP3A4/5* (33 %), ultrarrápidos para el *CYP2D6* (17 %) y con baja sensibilidad para *VKORC1* (33 %) era significativamente superior que la encontrada en la población control. Además, observaron que el 50 % de los casos presentaba más de un polimorfismo farmacogenético importante a la vez.

Otro aspecto destacable entre casos y controles fue la diferencia en el número medio de interacciones gen-fármaco, aproximadamente de  $2,8 \pm 2,2$  en los casos y no descritas en los controles.

Sin embargo, este estudio (Finkelstein y cols., 2016b) tiene limitaciones, por ejemplo, el número bajo de individuos estudiados (6), por los que sus resultados no pueden ser

## *I. Introducción*

determinantes, quedando en el nivel de "prueba de concepto", lo que justifica el estudio que se plantea en esta Tesis Doctoral.

En resumen, en una población de pacientes mayores de 65 años, polimedcados la frecuencia de polimorfismos genéticos (ultrarrápidos *CYP2C19* y *CYP2D6*) era significativamente mayor entre los hospitalizados y los raramente hospitalizados (Finkelstein y cols., 2016b).

Otro estudio reciente (Takahashi y cols., 2017) intenta establecer una relación entre el riesgo de hospitalización y los polimorfismos genéticos de *CYP2D6*. Para ello realizan un estudio con 929 pacientes a lo largo de 9 años a los que se le determina el fenotipo metabólico de *CYP2D6*. Destaca en la muestra que se trata de pacientes de edad media (46-52 años) a diferencia de otros estudios y que además tenían en su mayoría 3 o menos condiciones crónicas. El resultado fue que el riesgo de hospitalización fue mayor entre los URs de *CYP2D6* frente al de los gMRs o gMLs (47 % vs. 30 %).

### 9.4.3. Polimorfismos farmacogenéticos y visitas a urgencias

En el estudio citado anteriormente (Takahashi y cols., 2017) se encontró que además de la relación con la hospitalización los pacientes URs de *CYP2D6* tuvieron más visitas a urgencias que el resto de fenotipos metabolizadores.

En este estudio (Takahashi y cols., 2017) no se analizaron los fármacos que tomaban los pacientes, por lo que no permite establecer una relación entre el fenotipo metabolizador de *CYP2D6* y los posibles efectos adversos o falta de eficacia de los tratamientos prescritos. En cualquier caso supone un paso más a la hora de establecer una relación entre uso de servicios de salud y un determinado fenotipo metabolizador de *CYP2D6*.

## **10. Factores relacionados con la utilización de los Servicios de Salud**

### **10.1. Factores demográficos y clínicos**

Como se ha mencionado ya, la utilización de los servicios de salud está relacionada con distintas situaciones: sociodemográficas, de estilo de vida, clínicas y estructurales. A continuación se resumen algunos de los factores demográficos y clínicos más relevantes.

10.1.1. Edad. Por un lado es conocido el hecho de que los pacientes mayores de 65 años resultan con más frecuencia ser hiperfrecuentadores de los servicios de salud que los menores de esta edad. La ancianidad se relaciona directamente con el desarrollo de pluripatología, patologías crónicas y necesidades de polimedicación. Todo ello contribuye a una mayor demanda de atención por parte de este grupo de la población.

10.1.2. Género. De la misma forma, el sexo femenino se asocia a un mayor consumo de recursos sanitarios. En un estudio basado en el análisis de las visitas realizadas por más de 50.000 pacientes a los centros de salud de Dinamarca (Jørgensen y cols., 2016) han encontrado que el sexo femenino se relaciona directamente con una hiperfrecuentación de los servicios de salud de atención primaria en la población danesa.

10.1.3. Obesidad. En cuanto a los problemas relacionados con el estilo de vida de la población, situaciones como la obesidad, el tabaquismo, el consumo de alcohol y la vida sedentaria se asocian con una mayor demanda de servicios de salud. En este caso se prestará especial atención a la obesidad. En el mencionado estudio (Jørgensen y cols., 2016) la obesidad (IMC>30) se asoció con una mayor frecuentación de los servicios de atención primaria. En otro estudio (McMahon y cols., 2016) en el análisis de los pacientes hiperfrecuentadores de los servicios de urgencias, la obesidad también aparece como un factor directamente relacionado con este problema.

10.1.4. Patología cardiovascular. En cuanto a los determinantes clínicos que pudieran influir con una mayor utilización de los servicios de salud destaca la existencia de patología crónica. Dentro de este grupo el problema sanitario más relevante es el relacionado con la patología cardiovascular. Se entiende como enfermedades cardiovasculares aquellas en las que se afectan el corazón y/o el aparato circulatorio. Entre ellas se encuentra la cardiopatía isquémica, la patología vascular cerebral, la enfermedad vascular periférica y la patología congénita cardíaca. Las enfermedades cardiovasculares constituyen un problema de salud de primer orden en todo el mundo: en los países desarrollados es la causa más importante de morbimortalidad y en los países en vías de desarrollo va aumentando su relevancia añadiéndose al problema que constituyen las enfermedades transmisibles aún no controladas. En todo el mundo se estima que 16,7 millones de muertes se deben a las enfermedades cardiovasculares (OMS, 2003).

En lo que respecta a nuestro país, las ECV constituye la primera causa de muerte en la población española, originando en 2014 un total de 117.393 muertes, lo que supone el 30 % de todas las defunciones. A lo largo de los últimos años la tendencia es que la mortalidad por esta causa está disminuyendo, sin embargo, la morbilidad asociada a este problema está aumentando y la tasa de morbilidad hospitalaria por este motivo se ha triplicado (Royo-Bordonada y cols., 2017). Por todo ello estos pacientes resultan ser grandes consumidores de recursos sanitarios y aparecen en la lista de hiperfrecuentadores de los servicios de salud.

## **10.2. Factores farmacogenéticos**

Existen muy pocos estudios que analicen la implicación de la farmacogenética en la utilización de los Servicios de Salud, información fundamental para la implementación de programas de Medicina Personalizada de base farmacogenética. En una serie de casos clínicos se observó una tendencia a mayor hospitalización en un paciente polimedicado gMU CYP2D6 (Finkelstein y cols., 2016a).

En una población de pacientes mayores de 65 años, polimeditados la frecuencia de polimorfismos genéticos (ultrarrápidos *CYP2C19* y *CYP2D6*) era significativamente mayor entre los hospitalizados respecto a los raramente hospitalizados (Finkelstein y cols., 2016b). En otro estudio se determinó que el riesgo de hospitalización y el número de visitas a urgencias fue mayor entre los URs de CYP2D6 (Takahashi y cols., 2017). En resumen podría decirse que los URs CYP2D6 tendrían más riesgo de visitas a urgencias y/o hospitalización en pacientes ancianos polimeditados. En el único estudio existente de CYP2C19 se cumple esta hipótesis, (Finkelstein y cols., 2016b); sin embargo, no existen estudios en CYP2C9.

Tampoco hay información sobre el resto de variables analizadas en este estudio: frecuentación de la consulta de Atención Primaria (hiperfrecuentadores) y de Especializada y su relación con los polimorfismos genéticos.

Ante de la falta de estudios, el propósito de la presente Tesis Doctoral será determinar la relación entre los polimorfismos genéticos de los citocromos P450 más relevantes para el metabolismo de fármacos y el uso de los recursos sanitarios. Esta asociación permitirá una medicina más personalizada en individuos regulares o frecuentadores de los Servicios de Salud y sometidos a politerapia, esperando que contribuya a una mejor atención sanitaria a estos pacientes.

## **II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS**



## II. JUSTIFICACIÓN Y OBJETIVOS

---

### 1. Justificación e hipótesis

Los individuos portadores de polimorfismos en los genes que codifican las enzimas metabolizadoras de fármacos (principalmente *CYP2D6*, *CYP2C9*, y *CYP2C19*) pueden presentar concentraciones plasmáticas diferentes, aún tratados a dosis regulares, lo que puede implicar la presentación de reacciones adversas o fracasos terapéuticos. Así mismo, podrían darse diferencias en las interacciones metabólicas.

Adicionalmente, se ha visto que los polimorfismos genéticos no solo se relacionan con la variabilidad en la respuesta, sino también con la propia vulnerabilidad a la enfermedad y a su evolución. Esta hipótesis ha sido expuesta previamente por nuestro grupo (Peñas-Lledó & Llerena, 2014). En este sentido, podría ocurrir que gMLs, gMRs y gMUs presenten diferencias en su vulnerabilidad a las enfermedades o en las reacciones anormales a su tratamiento.

En suma, por su implicación en el metabolismo de fármacos, que puede verse alterado en el caso de presencia de variantes genéticas anormales, o bien por su propia influencia en la etiopatogenia de los procesos, los individuos portadores de fenotipos extremos (gMLs y gMUs) tendrían diferencias en la vulnerabilidad a la enfermedad o en la respuesta al tratamiento.

Esta diferencia en la vulnerabilidad a la enfermedad o en la respuesta al tratamiento podría implicar una distinta utilización de los servicios de salud: consultas de Atención Primaria, Urgencias, derivaciones a otros especialistas y hospitalizaciones.

Por lo tanto, la presencia de polimorfismos tendría repercusión directa con el consiguiente coste para el individuo, su familia y la sociedad, particularmente en un sistema sanitario como el español de cobertura muy amplia en la población. Esta información puede ser de enorme utilidad para la implantación de Programas de Medicina Personalizada en Atención Primaria, ya que la implantación de estrategias de prevención de reacciones adversas a medicamentos o fallos terapéuticos podría ayudar a aumentar la calidad de la atención sanitaria y disminuir costes.

## 2. Objetivos

### 2.1. General

Evaluar la relación de los factores demográficos, clínicos y los polimorfismos farmacogenéticos de mayor importancia para el metabolismo de fármacos con la utilización de Servicios de Salud.

### 2.2. Objetivos específicos

#### Estudio I: Polimorfismos genéticos

1. Describir la frecuencia de los polimorfismos genéticos (alelos, grupos funcionales) de los CYPs (*CYP2D6*, *CYP2C9*, *CYP2C19*) más relevantes en la población atendida en un Servicio de Salud.

#### Estudio II: Factores asociados a la utilización de los Servicios de Salud

2. Describir las características demográficas (edad, género) y clínicas (enfermedad cardiovascular, obesidad y HTA) generales de una población atendida en Atención Primaria.
3. Describir la utilización de servicios de salud por la población atendida en un Centro de Salud. Utilizando como variables el número de:
  - Consultas demandadas por motivos de salud en Atención Primaria.
  - Consultas realizadas a especialistas, derivadas desde Atención Primaria.
  - Urgencias médicas atendidas a nivel hospitalario.
  - Hospitalizaciones requeridas (no quirúrgicas).
4. Determinar si existe relación entre las características demográficas y clínicas generales y la utilización del servicio de salud.
5. Determinar si existe relación entre los polimorfismos genéticos (fenotipos metabólicos extrapolados) y la utilización del servicio de salud.

### **III. MATERIAL Y MÉTODOS**



## III. MATERIAL Y MÉTODOS

---

### 1. Población de estudio

Los estudios de la presente Tesis Doctoral han sido realizados en una población de 804 individuos caucásicos, atendidos en el Centro de Salud “Ciudad Jardín” del Área de Salud de Badajoz, del Servicio Extremeño de Salud (SES). Los pacientes se estudiaron de forma consecutiva según fueron atendidos en dicho Centro de Salud, siempre y cuando fueran mayores de 18 años, en tratamiento regular y cumplieran con los criterios de inclusión que se exponen en el apartado 2.2.

A todos ellos se les realizó una entrevista clínica y se les tomó una muestra de sangre para la extracción posterior de DNA, sobre la cual se realizaron los análisis genéticos que se exponen en los siguientes apartados.

### 2. Protocolo de estudio

#### 2.1. Diseño y periodo de estudio

Es un estudio naturalístico y observacional, en el que no se realiza ninguna intervención sobre el tratamiento de los pacientes. Se trata de un estudio de base poblacional que se realiza para identificar marcadores demográficos, clínicos y farmacogenéticos relacionados con la variabilidad en la utilización de los Servicios de Salud.

Los datos sobre el uso de los Servicios de Salud se obtuvieron mediante la revisión sistemática de la Historia Clínica Electrónica de cada paciente (5 años retrospectivos desde el momento en el que se recoge esta información), extrayendo dichos datos manualmente y creando una base de datos que sirvió posteriormente para los análisis correspondientes.

#### 2.2. Criterios de inclusión y exclusión

*Criterios de inclusión:*

1. Pacientes mayores de 18 años.
2. Pacientes que están de acuerdo con participar en el estudio y han firmado el consentimiento informado.
3. Estar o haber estado en tratamiento farmacológico.

*Criterios de exclusión:*

1. Pacientes con enfermedades concomitantes que puedan interferir con la evaluación de los parámetros en estudio (por ejemplo: lesión cerebral, retraso mental, demencia, etc.).

### **2.3. Variables de estudio**

Las variables de estudio se organizan en torno a tres grandes grupos: a) el genotipo *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*, b) las características demográficas y clínicas del paciente y c) el uso que el mismo hace de los Servicios de Salud, las cuales se describen en mayor detalle en los apartados 3 (Análisis de Laboratorio: Determinación de genotipos), 4 (Evaluación demográfica y clínica) y 5 (Evaluación del uso de los Servicios de Salud).

### **3. Análisis de laboratorio: determinación de genotipos**

Los análisis genéticos de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* se realizaron en el laboratorio de Farmacogenética y Medicina Personalizada del CICAB (Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz), en el Complejo Hospitalario Universitario. Según criterios establecidos en la literatura científica y en el laboratorio, se procedió a la extracción de una muestra de sangre venosa, de la que se extrajo el DNA leucocitario y a partir de este se determinaron las variantes alélicas descritas como más frecuentes para la población caucásica española (LLerena y cols., 2014a; Céspedes-Garro y cols., 2015; Fricke-Galindo y cols., 2016). Se extrajo una muestra de sangre de 10 ml en un tubo estéril con anticoagulante (Vacutainer®) para el aislamiento del DNA genómico de los leucocitos. La extracción y purificación del DNA de los leucocitos de las muestras se realizó utilizando el kit de purificación QIAamp®DNA blood kit (QIAGEN, Hilden, Alemania).

Todos los análisis genéticos se realizaron en placas de 96 pocillos incluyendo en cada placa, al menos, 2 controles negativos (sin DNA). Las placas fueron leídas en un instrumento ABI 7300 (Applied Biosystems). Se analizaron los genotipos del *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* según la metodología que se expone a continuación (apartados 3.1, 3.2 y 3.3). A partir del genotipo se estimó el fenotipo metabólico extrapolado (apartado 3.4). Por tanto se han analizado:

- a. alelos, genotipos y
- b. fenotipos extrapolados del genotipo.

### 3.1 Análisis genéticos de *CYP2D6*

#### 3.1.1. Estudio de las variantes alélicas del gen *CYP2D6*

Los polimorfismos genéticos de *CYP2D6* se estudiaron de acuerdo a las técnicas previamente descritas por el grupo de investigación (Dorado y cols., 2005, 2012). Tal y como se expone a continuación, se evaluó la presencia de las variantes alélicas más frecuentes en caucásicos, así como la presencia de duplicaciones. Para ello se utilizó un algoritmo de genotipación adaptado a la rutina del laboratorio (Dorado y cols., 2005), el cual comienza con una PCR-extra larga (XL-PCR) y a partir del producto de esta amplificación, se continúa con sucesivas amplificaciones/digestiones por PCR-RFLP. Para la XL-PCR se usó la Expand Long Template (Roche), bajo las condiciones sugeridas en el protocolo del fabricante. Posteriormente, el producto de esta reacción fue analizado por electroforesis en gel de agarosa para determinar la presencia de las bandas del *CYP2D6\*1* o *\*2*, *2D6\*5* y/o duplicaciones. Después, se realizaron sucesivas reamplificaciones utilizando como molde el *CYP2D6* amplificado en la reacción anterior para determinar el resto de las variantes alélicas. Se utilizaron las polimerasas EcoTaq polymerase (Ecogen, Barcelona, España) y AmpliTaq Gold (Perkin-Elmer, Foster City, CA, USA) y diferentes enzimas de restricción (New England Biolabs, MA, USA) para la determinación de cada SNPs.

#### 3.1.2. Detección de la multiplicación de *CYP2D6*

La detección de la multiplicación de *CYP2D6* se realizó utilizando la técnica de XL-PCR, que amplifica el gen completo *CYP2D6* (5.1kb) utilizando los oligonucleótidos DPKup y DPKlow (Hersberger y cols., 2000) y, si existe algún alelo multiplicado, se amplifica un fragmento específico de la multiplicación (3.5kb) utilizando para ello los oligonucleótidos 2D6dupl-F y 2D6dupl-R (Lundqvist y cols., 1999) (Tabla IV).

La mezcla de PCR contiene 0,375 µL de las enzimas *Taq* y *Pwo* DNA polimerasas Expand Long Template PCR System (Roche Diagnostics GmbH, Alemania), 2,5 µL de PCR buffer 3 (2,75 mM MgCl<sub>2</sub>, Expand Long Template PCR System), 0,5 µL de dNTPs (Deoxynucleoside Triphosphate Set PCR Grade; Roche Diagnostics GmbH, Alemania), 0,1 µL de cada uno de los cuatro oligonucleótidos, 4 µL de ADN (100 ng/µL) y agua destilada hasta llegar a un volumen final de 25 µL.

**Tabla IV.** Secuencia de los oligonucleótidos utilizados para diferentes determinaciones genotípicas de *CYP2D6*.

		Secuencia
<b>Oligos específicos</b> <i>CYP2D6xN</i>	2D6dupl-R	5'-CAGTTACGGCAGTGGTCAGCT-3'
	2D6dupl-F	5'-CCTGGGAAGGCCCCATGGAAG-3'
<b>Oligos control</b> <i>CYP2D6xN</i> , *5	DPKup	5'-GTTATCCCAGAAGGCTTTGCAGGCTTCA-3'
	DPKlow	5'-GCCGACTGAGCCCTGGGAGGTAGGTA-3'
<b>Oligos específicos</b> <i>CYP2D6*5</i>	3'2D6*5	5'-CAGGCATGAGCTAAGGCACCCAGAC-3'
	5'2D6*5	5'-CACCAGGCACCTGTACTCCTC-3'
<b>Oligos detección</b> <i>CYP2D6*4xN</i> o <i>CYP2D6*10xN</i>	5'2D6.dup	5'-GCCACCATGGTGTCTTTGCTTTCCTGG-3'
	3'2D6.dup	5'-GGTTTCTTGGCCCCTGTCCCCACTC-3'
	5'2D6*10	5'-CCTGATGCACCGCGCCAACGCTGGGCTGCACAGTAC-3'
	3'2D6*10	5'-CAAACCTGCTTCCCCTTCTCAGCC-3'

Las reacciones de amplificación se llevaron a cabo en un termociclador Mastercycler 384 (Eppendorf, AG, Hamburgo, Alemania) en las siguientes condiciones: 2 minutos de desnaturalización a 94 °C, seguidos de 10 ciclos de 20 segundos a 95 °C y 4 minutos a 68 °C. Posteriormente, 20 ciclos más de 20 segundos cada uno a 95 °C y 4 minutos a 68 °C (incrementando 5 segundos por ciclo) con una extensión final de 7 minutos a 68 °C. El producto generado en dicha reacción fue sometido a electroforesis (60 min a 70 voltios) y visualizado en gel de agarosa (0,8 %) mediante tinción con bromuro de etidio en un transiluminador. Si la muestra dio positiva para la multiplicación, se volvió a analizar para confirmar mediante el análisis del número de copias de *CYP2D6* (ver apartado 3.1.5). En el caso de confirmarse, entonces se realizó además otro análisis para conocer si el alelo multiplicado era el *CYP2D6 wt*, *CYP2D6\*2*, *CYP2D6\*4* o *CYP2D6\*10* (ver apartado 3.1.6).

### 3.1.3. Detección de *CYP2D6\*5*

La detección del alelo *CYP2D6\*5* se realizó igualmente mediante XL-PCR con la misma mezcla de reacción que la utilizada para detectar la multiplicación de *CYP2D6* (ver apartado 3.1.2), salvo por la sustitución de los oligonucleótidos específicos para la multiplicación (2D6dupl-F y 2D6dupl-R) por otros específicos para *CYP2D6\*5* (5'2D6\*5 y 3'2D6\*5) que también generan un fragmento de 3,5Kb si *CYP2D6* está deletado (Steen y cols., 1995) (Tabla IV). En este caso, las

condiciones de amplificación y visualización también fueron similares a las utilizadas para detectar *CYP2D6xN* (ver apartado 3.1.2). Si la muestra fue positiva para la delección, se volvió a analizar para confirmar mediante el análisis del número de copias de *CYP2D6* (ver apartado 3.1.5).

#### 3.1.4. Detección de los alelos *CYP2D6*\*2, \*3, \*4, \*6, \*10, \*17, \*35 y \*41

Las variantes *CYP2D6*\*2, \*3, \*4, \*6, \*10, \*17, \*35 y \*41 fueron detectadas utilizando la técnica de PCR a tiempo real (PCR-RT) basada en ensayos Taqman® (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) disponibles en el mercado y la mezcla TaqMan Universal PCR (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.). Cada alelo fue asociado a la presencia de un SNP en *CYP2D6* (Tabla V), salvo en el caso de *CYP2D6*\*4 y *CYP2D6*\*35, que fueron definidos por la presencia de dos SNPs conjuntamente (Tabla V).

**Tabla V.** Descripción de las sondas TaqMan®, Código rs y SNPs clave utilizadas para la identificación de diferentes variantes alélicas de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

Alelo	Sonda TaqMan®	Código rs	SNP
<i>CYP2D6</i> *2	C_32407252_30	rs1080385	-1584C>G
<i>CYP2D6</i> *3	C_32407232_50	rs35742686	2549delA
<i>CYP2D6</i> *4	C_27102431_D0	rs3892097	1846G>A
	C_11484460_40	rs1065852	100C>T
<i>CYP2D6</i> *6	C_32407243_20	rs5030655	1707delT
<i>CYP2D6</i> *10	C_11484460_40	rs1065852	100C>T
<i>CYP2D6</i> *17	C__2222771_40	rs28371706	1023C>T
<i>CYP2D6</i> *35	C_32407252_30	rs1080385	-1584C>G
	C_27102444_80	rs769258	31G>A
<i>CYP2D6</i> *41	C_34816116_20	rs28371725	2988G>A
<i>CYP2C9</i> *2	C_25625805_10	rs1799853	c.430C>T
<i>CYP2C9</i> *3	C_27104892_10	rs1057910	c.1075A>C
<i>CYP2C19</i> *2	C_25986767_70	rs4244285	c.681G>A
<i>CYP2C19</i> *4	C_30634136_10	rs28399504	c.1A>G
<i>CYP2C19</i> *17	C__469857_10	rs12248560	-806C>T

La mezcla de reacción contiene 5 µL de esta TaqMan Universal PCR Master mix (1X), 0,5 µL del ensayo específico para cada alelo (1X), 1 µL de ADN genómico (≈100 ng/µL) y agua destilada hasta llegar a un volumen final de 10 µL.

La reacción de amplificación tuvo lugar en tres etapas. En primer lugar una pre-incubación a 95 °C durante 10 minutos para activar el ADN *Taq* polimerasa. En segundo lugar 40 ciclos de desnaturalización a 92 °C durante 15 segundos y en tercer y último lugar la alineación y extensión del primer durante 1 minuto a 60 °C.

La presencia de *CYP2D6wt* fue asumida si ninguno de los SNPs analizados fue detectado.

### 3.1.5. Detección del número de copias

Aquellas muestras positivas para la delección y/o multiplicación de *CYP2D6* fueron además analizadas para el número de copias mediante PCR-RT. Para ello se utilizó el ensayo Hs00010001\_cn (Applied Biosystems, Foster City, CA, EE. UU.) que detecta secuencias en el exón 9 del *CYP2D6* y no amplifica los pseudogenes *CYP2D7* o *CYP2D8*, ni tampoco los alelos *CYP2D6* que posean secuencias del pseudogén *CYP2D7* en el exón 9.

La mezcla de reacción contiene 10 µL de Universal PCR Master Mix, No AmpErase UNG, 1 µL del ensayo TaqMan® Copy Number Variation Hs00010001\_cn, 1 µL de TaqMan® Copy Number Reference Assay, human, RNase P, 1 µL de ADN genómico (≈100 ng/µL) y agua destilada hasta llegar a un volumen final de 20 µL.

Las reacción de amplificación consta de tres etapas: un periodo de pre-incubación durante 10 minutos a 95 °C para activar la Taq DNA polimerasa, seguido de 40 ciclos de desnaturalización a 95 °C durante 15 segundos y una etapa final de extensión durante 1 minuto a 60 °C.

### 3.1.6. Detección de (*wt* o \*2)*xN* y (\*4 o \*10)*xN*

Si una muestra dio positivo para la multiplicación, lo cual fue confirmado por análisis del número de copias, y, además, poseía el alelo *CYP2D6\*4* o *CYP2D6\*10*, fue nuevamente analizada para conocer si la multiplicación estaba o no en alguno de estos alelos. El nuevo análisis constaba de dos reacciones anidadas de PCR, seguidas de un análisis de RFLPs mediante enzimas de restricción, tal y como se detalla a continuación.

En la primera de ellas se necesitó 0,375 µL de las enzimas Taq y Pwo DNA polimerasas Expand Long Template PCR System (Roche Diagnostics GmbH, Alemania), 2,5 µL de PCR buffer 2 (2,75 mM MgCl<sub>2</sub>, Expand Long Template PCR System), 0,5 µL de cada dNTP (Deoxynucleoside Triphosphate Set PCR Grade; Roche Diagnostics GmbH, Alemania), 0,3 mM de cada primer (5'2D6.dup y 3'2D6.dup), 1 µL de ADN genómico (50-100 ng/µL) y 11,35 µL de agua destilada.

Las condiciones de amplificación fueron: 2 min de desnaturalización a 94 °C, 10 ciclos de 20 segundos a 95 °C, 30 segundos a 59 °C, 9 minutos y medio a 68 °C, otros 20 ciclos de 20 segundos a 95 °C, 30 segundos a 59 °C, 9 minutos y 40 segundos a 68 °C y una extensión final de 11 minutos a 68 °C. Los oligonucleótidos 5'2D6.dup y 3'2D6.dup (Tabla IV) utilizados en esta reacción generaron fragmentos de 10 Kb que fueron sometidos a electroforesis y visualizados en gel de agarosa (0,8 %) mediante tinción con bromuro de etidio en un transiluminador.

A continuación, en una segunda etapa, 1 µL (diluido con H<sub>2</sub>O 1:10) del producto generado anteriormente en la reacción PCR (10 Kb) sufre a una nueva reacción de amplificación (PCR).

Esta reacción de amplificación se llevó a cabo con 0,5 U de EcoTaq polimerasa (BIOTAQ™ DNA Polymerase; Bioline, Londres, Reino Unido), 2,5 µL de PCR Buffer (BIOTAQ™ DNA Polymerase; Bioline, Londres, Reino Unido), 0,6 µL de MgCl<sub>2</sub> 50 mM y 2 µM de cada oligonucleótido (5'2D6\*10 y 3'2D6\*10) (Tabla IV). La mezcla fue sometida durante 2 min a un proceso de desnaturalización a 94 °C, seguidos de 33 ciclos (30 segundos a 94 °C, 10 segundos a 60 °C, 1 minuto a 72 °C), una extensión final de 7 minutos a 72 °C y una conservación a 4 °C. Por último, 4 µL del producto generado en esta PCR se sometieron a digestión junto con 1 µL de la enzima ScaI y 2 µL de Buffer (Roche Diagnostics GmbH, Alemania). Esta digestión genera dos fragmentos (206pb y 35pb) si está presente el SNP *CYP2D6* 100C>T, lo que quiere decir que serán individuos con la multiplicación del alelo *CYP2D6*\*4 o \*10 y, un fragmento de 241pb si no está presente (individuos con la multiplicación en el otro alelo presente en la muestra).

### 3.2. Análisis genéticos de *CYP2C9*

Las variantes alélicas *CYP2C9*\*2 y \*3 fueron analizadas para cada individuo mediante PCR-RT utilizando la misma metodología y condiciones de reacción que para *CYP2D6*.

Los ensayos TaqMan® específicos que se utilizaron para analizar la presencia de estas variantes alélicas se describen en la Tabla V.

La presencia de *CYP2C9**wt* fue asumida si ninguno de los SNPs analizados fue detectado.

### 3.3. Análisis genéticos de *CYP2C19*

La presencia de las variantes alélicas *CYP2C19* fueron detectadas mediante PCR-RT, utilizando los ensayos Taqman disponibles en el mercado para cada uno los

alelos (Tabla V) y la mezcla TaqMan Universal PCR, según las instrucciones del fabricante. Las condiciones de amplificación fueron similares a *CYP2D6* y *CYP2C9*.

Se analizaron las variantes *CYP2C19\*2*, *CYP2C19\*4* y *CYP2C19\*17* mediante análisis por PCR-RT. El genotipo *CYP2C19* se determinó analizando polimorfismos de base única (SNPs) asociados con los alelos de interés (681G>A, rs4244285; 1A>G, rs28399504; -806C>T, rs12248560) tal y como se ha descrito previamente (Pedersen y cols., 2013; Peñas-Lledó y cols., 2015), usando los ensayos TaqMan disponibles comercialmente (C\_25986767\_70, C\_30634136\_10 y C\_469857\_10) (Tabla V).

Las condiciones de amplificación para detectar los alelos *CYP2C19\*2* y *\*4* fueron las siguientes: preincubación de 10 min a 95 °C para activar la Taq DNA polimerasa, 40 ciclos de desnaturalización a 92 °C durante 15 s y de anillamiento y extensión durante 1 minuto a 60 °C. Condiciones similares se utilizaron para identificar el alelo *CYP2C19\*17*, salvo para la desnaturalización, anillamiento y extensión que se llevaron a cabo 45 ciclos.

La presencia de *CYP2C19wt* fue asumida si ninguno de los SNPs analizados fue detectado.

### 3.4. Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo

Para extrapolar la información obtenida desde el genotipo a una medida cualitativa de fenotipo, se utilizó el sistema de clasificación “Activity Score” (AS) (Gaedigk y cols., 2008; LLerena y cols., 2012; Mrazek y cols., 2011; Villagra y cols., 2011). Esta herramienta permite clasificar a los individuos en tres grupos fenotípicos (lentos, rápidos y ultra-rápidos) en función de la actividad asignada a los alelos que conforman el genotipo (ver apartados siguientes).

#### 3.4.1. Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo *CYP2D6*

Dependiendo del cambio que cada una de las variantes alélicas de *CYP2D6* origina en la actividad de la enzima, se le asignan a estas los valores 0; 0,5; 1 y 2 (Tabla VI). De manera que, el fenotipo metabólico (extrapolado desde el genotipo) resulta de la suma de las puntuaciones establecidas para los alelos del gen. Esta puntuación global oscila entre 0 y 3 (por ejemplo, a individuos que portan el genotipo *CYP2D6\*4/\*4* se les asigna un AS de 0 mientras que a individuos con el genotipo *CYP2D6wt/wtxN* se les asigna el valor 3). Así, a los individuos con un AS cero se les considera gMLs para *CYP2D6*, a los que presentan un AS superior a 2 como gMUs *CYP2D6* y al resto, gMRs *CYP2D6* (Gaedigk y cols., 2008; LLerena y cols.,

2012).

**Tabla VI.** Puntuación asignada a cada alelo *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9* para la extrapolación de los fenotipos metabólicos.

Alelos <i>CYP2D6</i>	Alelos <i>CYP2C19</i>	Alelos <i>CYP2C9</i>	AS
*3, *4, *4xN, *5, *6	*2, *4	*3	0
*10, *17, *41	-	*2	0,5
wt, *2, *35	wt	wt	1
(wt, *2, *35)xN	*17	-	2

#### 3.4.2 Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo *CYP2C9*

Siguiendo la misma sistemática que para *CYP2D6*, a la variante alélica *CYP2C9*\*3 que origina una actividad enzimática muy reducida, aunque no nula, se le asigna el valor 0 y al alelo *CYP2C9*\*2 el valor 0,5 (Tabla VI). Según la puntuación total que se obtiene al sumar los valores asignados a estos alelos del gen, los sujetos son clasificados como gMLs *CYP2C9* si dicho valor es 0 o gMRs *CYP2C9* si este valor se encuentra entre 0,5 y 2 (Villagra y cols., 2011).

#### 3.4.3. Fenotipos metabólicos estimados a partir del genotipo *CYP2C19*

De forma similar a la estrategia que se sigue con *CYP2D6* y *CYP2C9*, se asigna el valor 0 a las variantes alélicas sin actividad *CYP2C19*\*2 y \*4 y, el valor 2 a la variante alélica de actividad incrementada *CYP2C19*\*17 (Tabla VI).

Los sujetos vuelven a ser clasificados en tres grupos fenotípicos según la puntuación global que se obtiene al sumar los valores asignados a los alelos de *CYP2C19*. Individuos con un AS cero son considerados como gMLs *CYP2C19*, individuos con una puntuación global de 1,5 o 2 son considerados gMRs *CYP2C19* y, aquellos con un valor superior a 2 como gMUs *CYP2C19* (Mrazek y cols., 2011).

#### 3.4.4. Fenotipos metabólicos estimados a partir de la capacidad metabólica combinada *CYP2D6/CYP2C19*

Teniendo en cuenta la puntuación global que se obtiene al sumar los valores asignados a cada uno de los alelos de estos dos genes, *CYP2D6* y *CYP2C19* (Tabla VI), es posible estimar la capacidad metabólica combinada de un individuo

(Peñas-Lledó y cols., 2015). Esta puntuación conjunta oscila entre 0 y 7 (por ejemplo, aquellos individuos que portan los genotipos *CYP2D6*\*4/\*4 y *CYP2C19*\*2/\*2 van a tener un valor numérico conjunto de 0, mientras que, los individuos con los genotipos *CYP2D6**wt/wtxN* y *CYP2C19*\*17/\*17 tendrán el valor 7). Así, los individuos con una puntuación total menor de 4 son clasificados como individuos que portan una capacidad metabólica combinada “baja”, aquellos con un valor de actividad global igual a 4 como individuos con una capacidad metabólica combinada “media” y los que presentan una puntuación conjunta mayor de 4, individuos con una capacidad metabólica combinada “alta” (Tabla VII).

**Tabla VII.** Definición de los tres grupos fenotípicos según los valores propuestos para la capacidad metabólica combinada de las enzimas *CYP2D6* y *CYP2C19*.\*

	<i>CYP2D6</i> =0	<i>CYP2D6</i> =0,5	<i>CYP2D6</i> =1	<i>CYP2D6</i> =1,5	<i>CYP2D6</i> =2	<i>CYP2D6</i> =3
<i>CYP2C19</i> =0	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja
<i>CYP2C19</i> =1	Baja	Baja	Baja	Baja	Baja	Media
<i>CYP2C19</i> =2	Baja	Baja	Baja	Baja	Media	Alta
<i>CYP2C19</i> =3	Baja	Baja	Media	Alta	Alta	Alta
<i>CYP2C19</i> =4	Media	Alta	Alta	Alta	Alta	Alta

\*Una puntuación menor de cuatro se corresponde con una capacidad metabólica baja; una puntuación igual a cuatro se corresponde con una capacidad metabólica media y una puntuación por encima de cuatro con una capacidad metabólica alta.

## 4. Evaluación clínica y demográfica

### 4.1. Variables clínicas y demográficas

Teniendo en cuenta los factores clínicos y sociodemográficos que previamente han sido asociados con el uso de los Servicios de Salud (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; Van Steenkiste y cols., 2010; Norton y cols., 2012; Hirsikangas y cols., 2016; McMahan y cols., 2016) y, teniendo en cuenta la información que recoge la Historia Clínica y electrónica del paciente, se evaluaron las siguientes variables:

- a. Sexo y edad.

- b. Índice de masa corporal: los pacientes fueron clasificados en 7 grupos (Bajopeso, Normopeso, Sobrepeso I y II, Obesidad I, II y III) según la definición dada por la SEEDO (Salas-Salvadó y cols., 2007).

Clasificación	IMC (kg/m <sup>2</sup> )
Bajopeso	< 18,5
Normopeso	18,5 – 24,9
Sobrepeso I	25 – 26,9
Sobrepeso II	27 – 29,9
Obesidad Grado I o moderada	30 – 34,9
Obesidad Grado II o severa	35 – 39,9
Obesidad Grado III o mórbida	≥ 40

- c. Presencia o no de hipertensión, según la definición de la OMS:

Definición de HTA	TAS	TAD
Normal	<140	<85
HTA Grado 1	140-160	90-99
HTA Grado 2	160-180	100-110
HTA Grado 3	>180	>110

- d. Presencia o no de enfermedades cardiovasculares y metabólicas (asignado por el médico responsable de la atención de los pacientes estudiados). Se incluyeron a aquellos pacientes que tenían alguna de las siguientes situaciones clínicas:

- Hipertensión Arterial.
- Diabetes Mellitus.
- Hipercolesterolemia.
- Patología cardíaca o vascular cerebral.

### Operacionalización de las variables

Sobre la base de la información obtenida, las variables analizadas fueron:

1. Edad (edad, en rangos).
2. Género (Mujer, Varón).
3. Obesidad (en función del IMC).

4. Hipertensión arterial (diastólica y sistólica, según límite expuesto).
5. Enfermedad cardiovascular (riesgo sí o no). En esta variable, se incluye la anterior, 4.

### **5. Evaluación del uso de los Servicios de Salud**

La utilización de los Servicios de Salud se valoró a partir de la información extraída de la correspondiente Historia Clínica y electrónica del paciente. Las variables evaluadas fueron:

- 1) Número de visitas al Centro de Salud por consulta médica (debido a la aparición o agravamiento de una enfermedad).
- 2) Número de visitas a Urgencias, por causas médicas.
- 3) Número de derivaciones a otros especialistas.
- 4) Número de Hospitalizaciones.

Para el estudio se definió al paciente "hiperfrecuentador" (paciente de alto uso de los sistemas sanitarios) (durante un periodo de 5 años) como aquel cuyo número de visitas, a cualquiera de los servicios del SES, se encontraba por encima del percentil 90, en concordancia con la bibliografía (Norton y cols., 2012; Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; Van Steenkiste y cols., 2010).

### **6. Análisis estadístico**

Se realizó la descripción de las características demográficas de la muestra: género (se calcularon las frecuencias absolutas y relativas) y edad (se hallaron la media, la desviación estándar y el rango por género y para el total, además de la distribución por grupos de edad).

Se realizó la descripción de las características clínicas de la muestra: para la talla, el peso, el índice de masa corporal (IMC), la tensión diastólica y sistólica, se calcularon la media, la desviación estándar y el rango por género, por grupos de edad y para el total.

Se determinaron las frecuencias alélicas para *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* y sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

Se determinaron las frecuencias de los fenotipos metabólicos extrapolados de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* y sus respectivos intervalos de confianza del 95 %.

El equilibrio de Hardy-Weinberg para las frecuencias de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*, en la población de estudio, fue determinado mediante la comparación de las frecuencias genóticas observadas y esperadas para cada uno de los genes. Para ello se utilizó una tabla de contingencia  $\chi^2$  con corrección de Yates y el software GraphPad Prism® 5.00 (GraphPad Software. Inc., CA, USA).

Se describió la utilización de los servicios de salud (visitas al SES, al Centro de Salud, a Urgencias, a Consultas Externas y Hospitalizaciones) mediante la media, la desviación estándar y el rango, para el total, por género, por grupos de edad, por categorías del IMC, por presencia de diagnóstico cardiovascular-metabólico y de hipertensión arterial, y por fenotipos de *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9*.

Se calcularon los percentiles 90 de las visitas al SES, al Centro de Salud, a Urgencias, a Consultas Externas y Hospitalizaciones con el fin clasificar a los pacientes según su frecuencia de utilización (hiperfrecuentador o no) de los servicios de salud. Se describió la muestra de pacientes hiperfrecuentadores según género y grupos de edad.

Se estudió si había diferencias significativas entre hiperfrecuentadores y no hiperfrecuentadores según variables demográficas, clínicas y genéticas. Se utilizó la prueba  $\chi^2$  o la prueba exacta de Fisher. Se utilizó 5 % como nivel de significación.

Para el análisis estadístico se utilizó el software IBM SPSS Statistics Version 21.

## 7. Consideraciones éticas

El presente estudio fue realizado de acuerdo a las normas y objetivos propuestos en la Declaración de Helsinki, adoptada en la 18ª Asamblea General de la Asociación Médica Mundial (Helsinki, Finlandia, Junio de 1964), revisada por la 29ª Asamblea Médica Mundial (Tokio, Japón, Octubre de 1975) y por la 64ª Asamblea Médica Mundial (Fortaleza, Brasil Octubre de 2013) (World Medical Association). El Convenio del Consejo de Europa relativo a los derechos humanos y la biomedicina, en la Declaración Universal de la UNESCO sobre el genoma humano y los derechos humanos, la legislación para tal fin vigente en España y la Unión Europea.

Los sujetos fueron informados del objetivo, del protocolo y de las características del estudio (verbalmente y por escrito). Todos los participantes dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. La información ha sido manejada asegurando la confidencialidad de la misma, los datos personales han sido anonimizados, no pudiendo relacionarse la muestra e información obtenida con la identidad del sujeto.

Los estudios de esta Tesis Doctoral fueron aprobados por el Comité de Ética del Hospital Universitario “Infanta Cristina” de Extremadura y por la Comisión de Bioética de la Universidad de Extremadura (Badajoz, España).

#### **8. Limitaciones del estudio**

Al tratarse de estudios en humanos, no existe selección de la muestra, por tanto la aparición de genotipos infrecuentes dependerá en gran medida del tamaño de la población. Se considera que el tamaño de la población de estudio ha permitido obtener resultados adecuados incluyendo representación de todos los fenotipos.

## **IV. RESULTADOS**



## IV. RESULTADOS

### 1. Población estudiada

Aplicando los criterios de inclusión y exclusión, se seleccionaron 804 de los individuos atendidos en el centro de salud “Ciudad Jardín”, del Área de Salud de Badajoz, del SES.

#### 1.1. Características demográficas: género y edad

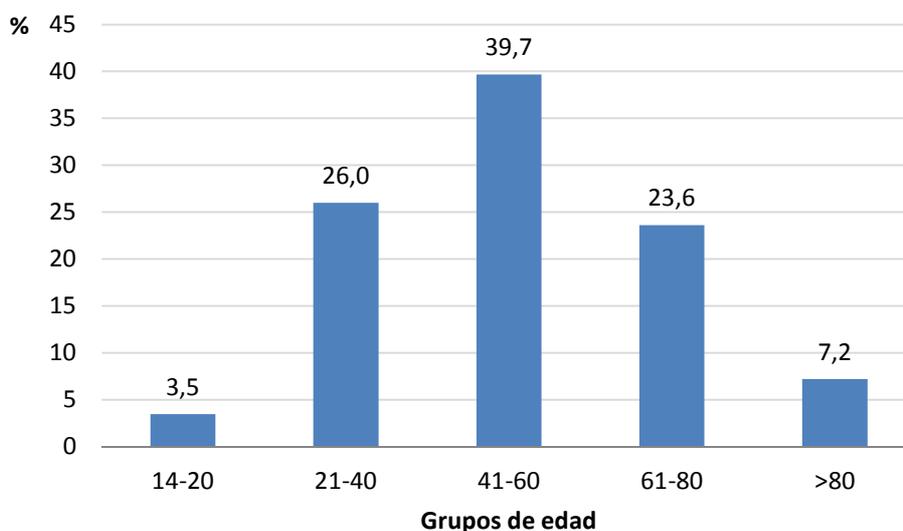
a. Las mujeres resultaron más frecuentes (63,3 %) entre los individuos estudiados (Tabla VIII).

b. El promedio de edad fue de  $51 \pm 18$  años (edades comprendidas entre 14 y 96 años), aunque la cohorte estaba principalmente constituida por individuos con edades comprendidas entre los 41 y los 60 años (aproximadamente el 40 % de la población), seguido de individuos con edades comprendidas entre 21-40 (26,0 %) y entre 61-80 (23,6 %) (Tabla VIII y Figura 1).

**Tabla VIII.** Edad de los pacientes según género.

Género	n (%)	Media $\pm$ DE	Rango
Mujeres	509 (63,3)	51,9 $\pm$ 18,6	15-92
Hombres	295 (36,7)	50,1 $\pm$ 17,9	14-96
<b>Total</b>	<b>804 (100,0)</b>	<b>51,2 <math>\pm</math> 18,4</b>	<b>14-96</b>

La distribución de la población por grupos de edad se muestra en la Figura 1.



**Figura 1.** Distribución de la población por edades.

## 1.2. Características clínicas: IMC, TA, enfermedad cardiovascular

En la Tabla IX se indican algunas de las características clínicas de la población estudiada, según el género y el grupo de edad.

Teniendo en cuenta el género, puede observarse que la talla y el peso son algo mayores en hombres que en mujeres, aunque el IMC es muy parecido entre ambos. Respecto a los grupos de edad, se observa que la talla disminuye al aumentar la edad, mientras que aumentan el peso y el IMC.

a. La talla, el peso y el IMC medios de la población de varones fue superior al de las mujeres (Tabla IX). Aproximadamente un tercio de la población estudiada presentaba obesidad, sin encontrar grandes diferencias en función del sexo. Por otro lado a medida que envejece la población aumenta el porcentaje de pacientes obesos (Tabla IX).

b. Tanto la TA diastólica como sistólica tienden a aumentar con la edad (Tabla IX). Adicionalmente, el 23,6 % de la población estudiada presentaba diagnóstico de hipertensión. El porcentaje de pacientes hipertensos aumenta con el incremento de edad.

c. Se observa que el 38,6 % de la población presenta un diagnóstico de tipo cardiovascular, pudiendo ser catalogados como pacientes con patología cardiovascular, según su médico de familia.

La frecuencia de la patología cardiovascular es similar en hombres y mujeres y destaca el hecho de que al aumentar la edad aumenta progresivamente el porcentaje de pacientes que la presentan. Destaca el gran número de pacientes con este problema a partir de los 60 años, presentando más del 90 % de los pacientes mayores de 80 años este tipo de patología.

A continuación, en la Tabla IX, se exponen las características físicas y clínicas según género y grupos de edad, respecto de las variables clínicas: peso, talla, Tensión Arterial Sistólica, Tensión Arterial Diastólica, Índice de Masa Corporal y diagnóstico de Patología Cardiovascular, así como de obesidad.

**Tabla IX.** Características físicas y clínicas según género y grupos de edad (media  $\pm$  DE, rango de valores, %).

TAS: Tensión Arterial Sistólica. TAD: Tensión Arterial Diastólica. IMC: Índice de Masa Corporal. CV: Patología Cardiovascular

	Talla (m)	Peso (kg)	IMC	TAS	TAD	CV (%)	Obesidad (%)
<b>Género</b>							
Mujeres (n=509)	1,58 $\pm$ 0,07 (1,40-1,78)	68,5 $\pm$ 14,3 (29-134)	27,4 $\pm$ 5,7 (13,8-46,2)	140,1 $\pm$ 22,7 (91-210)	81,5 $\pm$ 11,7 (50-115)	39,1	30,0
Hombres (n=295)	1,71 $\pm$ 0,07 (1,48-1,87)	81,6 $\pm$ 15,8 (48-135)	27,9 $\pm$ 5,0 (16,5-47,8)	141,5 $\pm$ 20,2 (100-220)	83,1 $\pm$ 10,7 (60-110)	37,6	29,3
<b>Grupo Edad</b>							
< 21 (n=28)	1,62 $\pm$ 0,08 (1,45-1,78)	62,2 $\pm$ 16,5 (29-110)	23,6 $\pm$ 4,6 (13,8-34,7)	116,7 $\pm$ 10,8 (102-136)	71,9 $\pm$ 6,7 (63-86)	3,6	5,0
21-40 (n=209)	1,67 $\pm$ 0,09 (1,49-1,87)	70,7 $\pm$ 15,5 (44,4-126,5)	25,3 $\pm$ 5 (16,5-43,8)	121,6 $\pm$ 11,4 (100-173)	75,3 $\pm$ 9,0 (50-96)	7,2	16,1
41-60 (n=319)	1,63 $\pm$ 0,08 (1,45-1,86)	74,5 $\pm$ 18,3 (43,4-135)	27,6 $\pm$ 5,6 (18,3-47,8)	136,1 $\pm$ 19,6 (91-210)	82,4 $\pm$ 11,9 (55-115)	29,2	27,8
61-80 (n=190)	1,59 $\pm$ 0,09 (1,42-1,85)	75,3 $\pm$ 13,3 (43-109,6)	29,6 $\pm$ 4,7 (17,7-46,2)	151,6 $\pm$ 18,5 (105-220)	85,3 $\pm$ 10,3 (60-115)	77,9	44,2
>80 (n=58)	1,54 $\pm$ 0,07 (1,40-1,70)	70,6 $\pm$ 10,8 (47,5-99)	29,8 $\pm$ 4,6 (22,3-43,1)	163,1 $\pm$ 16,9 (120-200)	84,4 $\pm$ 11,2 (60-110)	91,4	42,0
<b>Total (n=804)</b>	<b>1,62 <math>\pm</math> 0,09 (1,40-1,87)</b>	<b>73,1 <math>\pm</math> 16,1 (29-135)</b>	<b>27,6 <math>\pm</math> 5,5 (13,8-47,8)</b>	<b>140,6 <math>\pm</math> 21,9 (91-220)</b>	<b>82,0 <math>\pm</math> 11,4 (50-115)</b>	<b>38,6</b>	<b>29,7</b>

## ESTUDIO I. ANÁLISIS DE VARIABLES FARMACOGENÉTICAS

### 2. Genotipos metabólicos de CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19

#### 2.1. Frecuencias alélicas

Del total de individuos estudiados (n=804), se seleccionaron **618** para calcular las frecuencias alélicas, de genotipos y/o de grupos funcionales de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*, porque no presentaban ningún parentesco familiar. La Tabla X muestra las frecuencias alélicas para *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

Todos los alelos de la población estudiada estuvieron en equilibrio de Hardy-Weinberg ( $p > 0,05$ ).

##### 2.1.1. CYP2D6

Para *CYP2D6*, los alelos sin actividad tuvieron una frecuencia total de 22,56 %, siendo el más frecuente el *CYP2D6\*4* (18,26 %). Por su parte, los alelos de actividad disminuida tuvieron una frecuencia de 10,14 % y, en este caso, *CYP2D6\*41* fue el más frecuente (7,79 %). La frecuencia de alelos activos multiplicados fue de un 3,73 %, mientras que la multiplicación de los alelos *CYP2D6\*4* y *CYP2C16\*41* estuvo presente en un 0,41 y 0,08 % de los sujetos, respectivamente. (Tabla X).

##### 2.1.2. CYP2C9 y CYP2C19

Respecto de los *CYP2C*, la frecuencia de los alelos de actividad disminuida *CYP2C9\*2* y *\*3* fue de un 16,18 y 6,72 %, respectivamente, mientras que los alelos de *CYP2C19\*2*, *\*4* y *\*17* se han descrito en un 13,05, 0,57 y 21,07 % de los sujetos, respectivamente (Tabla X).

**Tabla X.** Frecuencias alélicas para *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

Alelo	N	Frecuencia (%)	IC 95%
<b><i>CYP2D6</i></b>			
<i>wt</i>	496	40,26	37,56 – 43,02
*2	203	16,48	14,51 – 18,65
*3	21	1,70	1,10 – 2,61
*4	225	18,26	16,20 – 20,52
*5	22	1,79	1,17 – 2,70
*6	10	0,81	0,42 – 1,51
*10	19	1,54	0,97 – 2,41
*17	10	0,81	0,42 – 1,51
*35	78	6,33	5,10 – 7,84
*41	96	7,79	6,42 – 9,43
( <i>wt</i> , *2 o *35) <i>xN</i>	46	3,73	2,80 – 4,95
*4 <i>xN</i>	5	0,41	0,14 – 0,98
*41 <i>xN</i>	1	0,08	<0,01 – 0,51
<b><i>CYP2C9</i></b>			
<i>wt</i>	953	77,10	7,468 – 79,36
*2	200	16,18	14,23 – 18,34
*3	83	6,72	5,44 – 8,26
<b><i>CYP2C19</i></b>			
<i>wt</i>	806	65,32	62,62 – 67,92
*2	161	13,05	11,28 – 15,05
*4	7	0,57	0,25 – 1,19
*17	260	21,07	18,88 – 23,43

## 2.2. Fenotipos metabólicos extrapolados del genotipo

### 2.2.1. Metabolizadores Lentos

La Tabla XI muestra las frecuencias de los diferentes grupos funcionales (fenotipos metabólicos extrapolados del genotipo) de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*. Se clasificaron como gMLs de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19* a un 4,87, 0,16 y 1,30 % de los sujetos, respectivamente. La frecuencia de metabolizadores lentos es mayor para el *CYP2D6*, y mucho menor para el *CYP2C9*. Los metabolizadores lentos de la familia C de los citocromos P450 en esta población son menos frecuentes.

**Tabla XI.** Fenotipos metabólicos extrapolados del genotipo.

Grupo funcional	“Activity Score”	N	Frecuencia (%)	IC 95%
<b><i>CYP2D6</i></b>				
gML	0	30	4,87	3,41 – 6,89
	0,5	30	4,87	3,41 – 6,89
gMR	1	189	30,68	27,17 – 34,44
	1,5	75	12,18	9,81 – 15,01
	2	258	41,88	38,05 – 45,82
gMU	>2	34	5,52	3,96 – 7,63
<b><i>CYP2C9</i></b>				
gML	0	1	0,16	<0,01 – 1,01
	0,5	12	1,94	1,08 – 3,40
gMR	1	84	13,59	11,10 – 16,53
	1,5	158	25,57	22,28 – 29,15
	2	363	58,74	54,81 – 62,55
<b><i>CYP2C19</i></b>				
gML	0	8	1,30	0,61 – 2,58
gMR	1	107	17,34	14,55 – 20,54
	2	312	50,57	46,63 – 54,50
gMU	3	164	26,58	23,24 – 30,21
	4	26	4,21	2,87 – 6,13

### 2.2.2. Metabolizadores Ultrarrápidos

Se encontró que un 5,52 % de los sujetos se podían clasificar como gMUs de *CYP2D6*, mientras que para *CYP2C19* los sujetos gMUs fueron un 30,79 %. Destaca el alto porcentaje de individuos con una alta actividad del *CYP2C19*, aunque los metabolizadores ultrarrápidos del *CYP2D6* son también relativamente frecuentes.

### 2.3. **Actividad metabólica combinada**

Tomados en conjunto, un total de 256 individuos (41,42 %) son portadores de algún fenotipo metabolizador “extremo”, bien por inactividad de la enzima, bien por un aumento de la actividad de la misma.

#### 2.3.1. Metabolizadores Lentos

Del total de la población estudiada, existen 39 sujetos que se clasifican como gMLs para alguna de las enzimas estudiadas, es decir, el 6,31 % de la población es deficiente para *CYP2D6*, *CYP2C19* o *CYP2C9*.

Adicionalmente, ningún sujeto fue gML para las tres enzimas a la vez, aunque hubo ocho individuos con una actividad metabólica combinada muy reducida:

- 2 individuos se clasificaron como gMLs para *CYP2D6*, y fueron además portadores de los alelos *CYP2C19*\*2 y *CYP2C9*\*3.
- 2 sujetos fueron gMLs de *CYP2D6* y portadores de los alelos *CYP2C19*\*2 y *CYP2C9*\*2.
- 2 individuos fueron gMLs para *CYP2C19* y portadores únicamente de un alelo con actividad reducida para *CYP2D6*, aunque fueron clasificados como gMRs para *CYP2C9*.
- Un individuo fue gML para *CYP2C19* y portador de *CYP2D6*\*4 y *CYP2C9*\*2.
- Por último, otro sujeto fue gML para *CYP2D6*, tuvo una actividad de *CYP2C9* muy baja (genotipo *CYP2C9*\*2/\*3), aunque tuvo un metabolismo normal para *CYP2C19* (*CYP2C19*wt/wt).

#### 2.3.2. Metabolizadores Ultrarrápidos

En cuanto a los gMUs, 217 individuos (35,11 %) son gMUs para *CYP2D6* o *CYP2C19*, siendo 6 de ellos (0,97 %) gMUs para ambas enzimas a la vez.

## ESTUDIO II. ANÁLISIS DE LA UTILIZACIÓN DE SERVICIOS DE SALUD

### 3. Utilización de los Servicios de Salud

#### 3.1. Variables estudiadas y totales

A continuación, se exponen los resultados sobre el uso que la población estudiada hace de los servicios de salud. Se han evaluado las siguientes variables, según se expone en el capítulo de metodología: a) número de visitas médicas programadas o no que realizan al centro de salud (Atención Primaria), b) número de visitas a Atención Especializada, especialidades médicas, c) urgencias hospitalarias, y d) el número de hospitalizaciones/reingresos. El conjunto de variables puede agruparse en los dos niveles de atención: Primaria (a) y Especializada (b, c, d).

Adicionalmente se expondrá una variable resumen, suma de las cuatro estudiadas: Visitas al SES, resumen de todas las anteriores. Durante los cinco años del periodo de estudio (2008-2013) cada paciente realizó, como promedio,  $139,4 \pm 108,3$  visitas a alguno de los recursos asistenciales del Servicio Extremeño de Salud (entre 3 y 801 visitas).

#### 3.2. Atención Primaria

Se han evaluado el número de visitas al Centro de Salud por motivos de salud, tal y como se expone en el capítulo de material y métodos. En concreto, se registraron una media de  $102,4 \pm 85,4$  visitas en Atención Primaria (entre 0 y 524 visitas) (Tabla XII).

#### 3.3. Atención Especializada

- Número de visitas a urgencias hospitalarias. Han sido un total de  $8,0 \pm 9,1$  visitas en los servicios de Urgencias (entre 0 y 80 visitas).
- Número de visitas a especialistas, fueron un total de  $28,3 \pm 26,2$  en especialidades médicas (entre 0 y 205 visitas).
- Número de hospitalizaciones, fueron un total de  $0,7 \pm 1,3$  hospitalizaciones o reingresos (entre 0 y 10) (Tabla XII).

A continuación en la Tabla XII se exponen todos los resultados, que se presentan como totales y también analizados por las variables de género y edad.

## 4. Utilización de los Servicios de Salud según características de la población

### 4.1. Uso de los Servicios de Salud según género y edad

Teniendo en cuenta el género, se observó que el uso que las mujeres hacen de los servicios de salud fue un 37 % superior al realizado por los hombres, y respecto a los grupos de edad, que el promedio de visitas realizadas por los pacientes se incrementó a medida que lo hizo la edad del individuo (Tabla XII).

**Tabla XII.** Utilización de Servicios de Salud según género y edad.\*

	Visitas al SES	Visitas al CS	Visitas Urgencias	Visitas C. Externas	Hospitalización
<b>Género</b>					
Mujeres (n=509)	154,9 ± 108,3 (6-801)	112,4 ± 85,0 (5-524)	9,0 ± 10,0 (0-80)	32,7 ± 27,6 (0-205)	0,8 ± 1,2 (0-9)
Hombres (n=295)	112,8 ± 103,2 (3-606)	85,2 ± 83,5 (0-484)	6,3 ± 7,3 (0-60)	20,6 ± 21,7 (0-171)	0,7 ± 1,5 (0-10)
<b>Grupo de Edad</b>					
< 21 (n=28)	68,3 ± 45,1 (9-167)	44,8 ± 32,6 (0-118)	6,3 ± 6,1 (0-26)	16,6 ± 15,6 (1-74)	0,6 ± 1,0 (0-4)
21-40 (n=209)	96,9 ± 71,7 (3-436)	62,9 ± 48,5 (0-321)	8,8 ± 8,9 (0-57)	24,4 ± 25,8 (0-171)	0,7 ± 1,2 (0-9)
41-60 (n=319)	115,8 ± 89,7 (3-696)	81,5 ± 64,3 (3-428)	6,8 ± 8,7 (0-80)	26,9 ± 25,0 (0-203)	0,6 ± 1,0 (0-6)
61-80 (n=190)	212,4 ± 124,9 (35-801)	165,7 ± 98,0 (23-524)	9,1 ± 10,1 (0-68)	36,7 ± 28,8 (0-205)	0,9 ± 1,6 (0-10)
> 80 (n=58)	218,2 ± 112,7 (24-510)	180,3 ± 97,1 (21-446)	9,1 ± 9,8 (0-60)	27,7 ± 23,2 (3-92)	1,2 ± 1,8 (0-10)
<b>Total (n=804)</b>	<b>139,4 ± 108,3 (3-801)</b>	<b>102,4 ± 85,4 (0-524)</b>	<b>8,0 ± 9,1 (0-80)</b>	<b>28,3 ± 26,2 (0-205)</b>	<b>0,7 ± 1,3 (0-10)</b>

\*Se presentan media ± DE y rango de valores.

### 4.2. Uso de los Servicios de Salud según IMC

Como se observa en la Tabla XIII, el número medio de visitas a los servicios de Atención Primaria fue relativamente mayor entre aquellas personas que presentaron sobrepeso u obesidad.

Por otra parte, el promedio de visitas realizadas a los servicios de Urgencias y Especialidades Médicas fue mayor entre aquellos que presentaron bajo peso. Sin embargo, no parece influir el IMC del paciente en el número medio de hospitalizaciones que este necesitó.

**Tabla XIII.** Utilización de Servicios de Salud según IMC.\*

	Visitas al SES	Visitas al CS	Visitas Urgencias	Visitas C. Externas	Hospitalización
<b>IMC</b>					
Bajo peso (n=12)	164 ± 145 (25-516)	105,7 ± 89,7 (18-294)	13,9 ± 21,5 (3-80)	43,4 ± 41,8 (1-141)	1 ± 0,7 (0-2)
Normopeso (n=209)	124,1 ± 94,9 (4-578)	88 ± 74,7 (0-454)	8 ± 9,4 (0-57)	27,3 ± 24,8 (0-171)	0,7 ± 1,2 (0-6)
Sobrepeso I (n=105)	151,9 ± 114,5 (12-500)	114,7 ± 94,9 (7-446)	7,3 ± 7,3 (0-36)	29,1 ± 26,3 (0-134)	0,7 ± 1,4 (0-10)
Sobrepeso II (n=123)	166,7 ± 135,7 (7-801)	125,5 ± 106,9 (6-524)	9,4 ± 10,4 (0-68)	31 ± 31,2 (0-205)	0,8 ± 1,6 (0-9)
Obesidad I (n=131)	169,2 ± 99 (9-510)	129,2 ± 80,1 (5-384)	7,7 ± 7,9 (0-60)	31,6 ± 23 (0-105)	0,7 ± 1 (0-5)
Obesidad II (n=38)	167,8 ± 95,6 (15-462)	126,3 ± 72,7 (14-356)	8,7 ± 9,9 (0-48)	32,1 ± 27,7 (0-145)	0,8 ± 1 (0-4)
Obesidad III (n=21)	141,9 ± 89,9 (30-315)	105,2 ± 69,2 (15-269)	9,7 ± 10,1 (0-35)	26,1 ± 21,3 (2-79)	0,9 ± 1,4 (0-6)
<b>Total (n=639)</b>	<b>150,1 ± 110 (4-801)</b>	<b>111,2 ± 87,6 (0-524)</b>	<b>8,3 ± 9,4 (0-80)</b>	<b>29,8 ± 26,5 (0-205)</b>	<b>0,7 ± 1,3 (0-10)</b>

\*Se presentan media ± DE y rango de valores.

### 4.3. Uso de los Servicios de Salud según diagnóstico cardiovascular e hipertensión

Según se observa en la Tabla XIV, parece que el hecho de tener una enfermedad de tipo cardiovascular o padecer hipertensión arterial, hace que el paciente necesite o requiera, los servicios de Atención Primaria, en mayor medida.

De hecho, estos pacientes realizaron aproximadamente el doble de visitas que el resto (148,5 ± 95,4 vs 73,5 ± 63,2 entre aquellos con/sin enfermedades de tipo cardiovascular y 147,7 ± 92,2 vs 88,4 ± 78,1 entre pacientes con/sin hipertensión). Sin embargo, este tipo de enfermedades no parecen influir en el número medio de visitas que realizaron los pacientes a los servicios de Atención Especializada (hospitalizaciones/reingresos, visitas a especialidades médicas o a urgencias).

**Tabla XIV.** Utilización de Servicios de Salud según diagnóstico cardiovascular e hipertensión.\*

	Visitas al SES	Visitas al CS	Visitas Urgencias	Visitas C. Externas	Hospitalización
<b>CV</b>					
No (n= 494)	107,2 ± 86,9 (3-696)	73,5 ± 63,2 (0-428)	7,6 ± 8,7 (0-80)	25,5 ± 25,4 (0-203)	0,6 ± 1,2 (0-10)
Sí (n= 310)	190,9 ± 118,9 (12-801)	148,5 ± 95,4 (4-524)	8,7 ± 9,8 (0-68)	32,7 ± 26,9 (0-205)	0,9 ± 1,5 (0-10)
<b>HTA</b>					
No (n=614)	124,1 ± 100,5 (3-696)	88,4 ± 78,1 (0-454)	8 ± 9 (0-80)	26,9 ± 25,4 (0-203)	0,8 ± 1,4 (0-10)
Sí (n=190)	189,1 ± 117,8 (12-801)	147,7 ± 92,2 (4-524)	7,9 ± 9,5 (0-68)	32,8 ± 28,3 (0-205)	0,7 ± 1,2 (0-8)
<b>Total (n=804)</b>	<b>139,4 ± 108,3 (3-801)</b>	<b>102,4 ± 85,4 (0-524)</b>	<b>8 ± 9,1 (0-80)</b>	<b>28,3 ± 26,2 (0-205)</b>	<b>0,7 ± 1,3 (0-10)</b>

\*Se presentan media ± DE y rango de valores.

## 5. Utilización de los Servicios de Salud según genotipos metabólicos

En la Tabla XV se detalla el comportamiento de la población (número medio de visitas a los servicios de salud) según el fenotipo extrapolado de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

**5.1. *CYP2D6*.** Según se observa en la Tabla XV, parece que el polimorfismo genético de *CYP2D6* no influye en el uso que la población hace de los Servicios de Salud, pues el número medio de asistencias a estos servicios que realizan los pacientes metabolizadores lentos o ultra-rápidos es similar al del resto de la población, al menos no se ha observado con el diseño del presente estudio.

**5.2. *CYP2C9*.** El número medio de visitas realizadas durante los cinco años de estudio a los servicios de Atención Especializada (Urgencias, Especialidades y hospitalizaciones) es superior en los dos pacientes metabolizadores lentos *CYP2C9* que en el resto de la población (20,5 ± 21,9, 73 ± 49,5 y 3,0 ± 1,4, respectivamente vs. 8 ± 9,1, 28,2 ± 26,1 y 0,7 ± 1,3). Por tanto, pudiera ser que el polimorfismo genético de *CYP2C9* fuera un factor de riesgo asociado al uso de los Servicios de Atención Especializada.

**5.3. *CYP2C19*.** Parece que el hecho de ser metabolizador lento para *CYP2C19* pudiera actuar como factor de protección, pues el número medio de visitas realizadas por estos

individuos a los servicios de Atención Primaria, es relativamente menor que en el resto de la población ( $47,4 \pm 40,8$  vs.  $103,2 \pm 85,7$ , respectivamente).

El hecho de ser ultra-rápido *CYP2C19* no influye en el número de visitas realizadas a los Servicios de Salud, pues como puede observarse en la Tabla XV, es similar al realizado por el del resto de la población.

**Tabla XV.** Utilización de Servicios de Salud según fenotipos de CYP2D6, CYP2C19 y CYP2C9.\*

	Visitas al SES	Visitas al CS	Visitas Urgencias	Visitas C. Externas	Hospitalización
<b>CYP2D6</b>					
ML (n=39)	127,6 ± 98,3 (97-158)	94,0 ± 80,0 (69-119)	5,8 ± 7,0 (4-8)	27,1 ± 20,5 (21-34)	0,7 ± 1,2 (0-1)
Resto (n=763)	139,8 ± 108,6 (132-148)	102,6 ± 85,5 (97-109)	8,1 ± 9,2 (7-9)	28,3 ± 26,4 (26-30)	0,7 ± 1,3 (0,7-0,8)
UR (n=39)	139,8 ± 94,1 (110-169)	101,1 ± 72,0 (78-124)	8,3 ± 6,6 (6-10)	29,7 ± 25,1 (22-38)	0,8 ± 1,8 (0-1)
Resto (n=763)	139,2 ± 108,8 (131-147)	102,3 ± 85,9 (96-108)	8,0 ± 9,3 (7-9)	28,1 ± 26,2 (26-30)	0,7 ± 1,3 (0,6-0,8)
<b>CYP2C19</b>					
ML (n=11)	69,4 ± 57,6 (35-103)	47,4 ± 40,8 (23-71)	6,9 ± 5,6 (4-10)	14,9 ± 14,9 (6-24)	0,2 ± 0,4 (0-0,4)
Resto (n=792)	140,4 ± 108,6 (133-148)	103,2 ± 85,7 (97-109)	8 ± 9,2 (7-9)	28,5 ± 26,3 (27-30)	0,8 ± 1,3 (0,7-0,8)
UR (n=250)	138,2 ± 106,4 (125-151)	100,8 ± 82,8 (91-111)	8,4 ± 9,2 (7-10)	28,1 ± 26,5 (25-31)	0,8 ± 1,3 (0,6-0,9)
Resto (n=553)	140 ± 109,4 (131-149)	103,1 ± 86,7 (96-110)	7,8 ± 9,1 (7-9)	28,3 ± 26,1 (26-31)	0,7 ± 1,3 (0,6-0,8)
<b>CYP2C9</b>					
ML (n=2)	164,5 ± 120,9 (0-332)	68 ± 48,1 (1-135)	20,5 ± 21,9 (0-51)	73 ± 49,5 (4-142)	3,0 ± 1,4 (1-5)
Resto (n=802)	139,4 ± 108,4 (132-147)	102,5 ± 85,5 (97-108)	8 ± 9,1 (7-9)	28,2 ± 26,1 (26-30)	0,7 ± 1,3 (0,6-0,8)

\*Se presentan media ± DE e IC95%.

## 6. Hiperfrecuentadores de los Servicios de Salud

### 6.1. Análisis descriptivo general

Como se expuso en el apartado de Material y Métodos, para analizar el subgrupo de individuos que más uso hacen de los Servicios de Salud se ha definido al individuo

"hiperfrecuentador" como aquel que se encuentra por encima del percentil 90 en cuanto al número de visitas realizadas a los servicios de salud. En el caso de la muestra estudiada, se observa que se corresponde con aquel que realiza 280 visitas o más a los Servicios de Salud en los cinco años de estudio. Cabe destacar que, de la población estudiada, 80 individuos (10,0 %) fueron hiperfrecuentadores y de estos, 58 (72,5 %) fueron mujeres. Por otra parte, se observó entre los hiperfrecuentadores un mayor porcentaje de personas con 50 años o más (83,8 %), seguidos por aquellos con edades comprendidas entre 30 y 49 años (13,8 %), siendo menor el porcentaje de jóvenes entre 14 y 29 años (2,5 %). Además, cabe mencionar que, de las 112.107 visitas registradas en los Servicios de Salud durante los cinco años de estudio, el 27,1 % fueron realizadas por hiperfrecuentadores.

Teniendo en cuenta el grupo de edad y el sexo, se observa que, el individuo hiperfrecuentador hombre se corresponde con aquel que realiza durante los 5 años 147 visitas o más a los Servicios de Salud cuando tiene entre 14 y 29 años, el que realiza 111 visitas o más cuando su edad está comprendida entre los 30-49 años y el que realiza 329 visitas o más cuando tiene más de 50. Por otra parte, una mujer fue considerada hiperfrecuentadora de los Servicios de Salud cuando el número de visitas realizadas fueron de 170 o más entre aquellas con edades comprendidas entre los 14 y 29 años, de 239 o más para el segundo rango de edad (30-49 años) o de 323 o más para aquellas con edades iguales o superiores a 50 años (Tabla XVI).

## **6.2. Hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria**

Más en detalle, podría decirse que un individuo es considerado hiperfrecuentador de los servicios de Atención Primaria si el número de visitas médicas que realiza de forma programada o no al centro de salud, durante los cinco años de estudio, es igual o superior a 215. De la población general, 80 (10,0 %) individuos fueron clasificados hiperfrecuentadores y, entre ellos, se observó un alto porcentaje de mujeres (71,3 %) y de personas con 50 años o más (83,8 %). Por otra parte cabe mencionar que, los hiperfrecuentadores realizaron el 28,8 % de las 82.340 visitas registradas en el centro de salud. Teniendo en cuenta el grupo de edad y sexo, se observa que, entre hombres, el hiperfrecuentador se corresponde con aquel que realiza 108 visitas o más durante el primer rango de edad (14-29 años), el que realiza 78 visitas o más en el segundo tramo de edad (30-49 años) o el que realiza 251 visitas o más en el tercero (50 años o más). Por otra parte, una mujer fue considerada hiperfrecuentadora de los servicios de Atención Primaria cuando el número de visitas realizadas fueron de 106 o más en edades comprendidas entre los 14 y 29 años, de 155 o más en el rango de edad 30-49 años o de 267 o más para aquellas con edades iguales o superiores a 50 años (Tabla XVI).

**Tabla XVI.** Percentil 90 para definir hiperfrecuentador según género y edad.

	Total	Género	Grupos de edad		
			14-29	30-49	50 o más
Visitas al SES	280	H	147	111	329
		M	170	239	323
Visitas al CS	215	H	108	78	251
		M	106	155	267
Visitas Urgencias	19	H	15	12	17
		M	25	23	19
Visitas C. Externas	61	H	30	28	63
		M	49	63	69
Hospitalizaciones	2	H	1	1	3
		M	2	3	2

### 6.3. Individuos de alto uso de los servicios de Atención Especializada

#### 6.3.1. Urgencias

En cuanto al uso de los servicios de Urgencias, se considera que los individuos que mayor número de visitas realizan a este servicio se corresponde con aquel que realiza 19 o más visitas durante el periodo de estudio, en este caso, el 10,0 % de la población. Entre estos destacan las mujeres (77,5 %) y las personas con edad igual o superior a 50 años (51,3 %). Además, cabe mencionar que de las 6.438 visitas registradas en los servicios de Urgencia durante los cinco años de estudio, el 36,0 % fueron realizadas por este subgrupo de pacientes y, que 32 de estos (40 %) también resultaron ser hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria. Teniendo en cuenta el grupo de edad y sexo, podría decirse que, un hombre fue considerado dentro del grupo de mayor utilización del servicio de urgencias si entre los 14-29 años realizó 15 o más visitas a Urgencias, si entre los 30-49 años realizó 12 visitas o más o, si a partir de los 50 años realizó más de 12 visitas.

Por otra parte, una mujer fue considerada dentro del grupo de mayor utilización del servicio de urgencias cuando realizó 25 visitas o más, a los servicios de Urgencia, en edades comprendidas entre los 14 y 29 años, 23 o más en el rango 30-49 años y 19 o más con edades iguales o superiores a los 50 años (Tabla XVI).

### 6.3.2. Especialidades médicas

Para las especialidades médicas, también se ha dividido a los individuos de la muestra que utilizaron este servicio por encima del 90 % respecto al resto y se observó que aquel que realizó 61 o más visitas, durante los cinco años de estudio, podría clasificarse como un paciente de mayor uso de este servicio. En este caso, 86 (10,7 %) personas lo fueron. El porcentaje de mujeres (77,9 %) y el de personas con edades iguales o mayores a los 50 años (62,8 %) sigue siendo mayor entre los pacientes de mayor uso. Por otra parte, los pacientes de mayor uso del servicio realizaron el 32,0 % de las 22.726 visitas registradas en los cinco años de estudio y, además, el 23,3 % de los mismos, también fueron hiperfrecuentadoras de los servicios de Atención Primaria y Urgencias a la vez. Considerando el grupo de edad y el sexo, se observa que, para el primer rango de edad (14-29 años), el hombre fue un mayor usuario de las Consultas Externas si realizó 30 visitas o más y la mujer lo fue si realizó 49 o más. Para el segundo rango de edad (30-49 años) el hombre con mayor uso del servicio se corresponde con aquel que realizó 28 visitas o más y la mujer con aquella que realizó 63 o más y, por último, para edades iguales o superiores a los 50, el hiperfrecuentador hombre fue aquel que realizó más de 63 visitas y la mujer aquella que superó las 69 (Tabla XVI).

### 6.3.3. Hospitalizaciones

Por último, para las hospitalizaciones asumimos para este estudio que un individuo es "hiperfrecuentador", si necesitó 2 o más veces, de este servicio, durante los cinco años de estudio. Se corresponde con el 16,8 % de la población. Igual que en otros servicios, las mujeres y las personas mayores de 50 años se encuentran en mayor proporción entre los hiperfrecuentadores (71,1 y 54,8 %, respectivamente). Por otra parte, se registraron 599 hospitalizaciones en el periodo de estudio, de las cuales, el 69,5 % fueron debidas a los hiperfrecuentadores. Además, el 9,6 % de estos hiperfrecuentadores también lo fueron para los servicios de Atención Primaria, Urgencias y Especialidades, lo que quiere decir que, el 1,6 % de la población general puede considerarse hiperfrecuentador de todos los Servicios de Salud. Teniendo en cuenta el grupo de edad y sexo, se observa que, el hombre hiperfrecuentador se corresponde con aquel que necesita estos servicios más de una vez en cinco años para los dos primeros rangos de edad (14-29 y 30-49) y 2 o más veces con 50 años o más.

En las mujeres, se corresponde con aquella que necesita 2 o más hospitalizaciones en el primer y tercer rango de edad (14-29 y 50 o más) y 3 o más hospitalizaciones entre los 30-49 años de edad (Tabla XVI).

## 7. Factores asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud

### 7.1. Factores demográficos y clínicos

7.1.1. Género. Como se puede observar en la Tabla XVII, parece que el género es un factor de riesgo asociado con el uso frecuente de los Servicios de Salud pues, hay un 16 % más de mujeres en el grupo de los hiperfrecuentadores de los Servicios de Urgencias y Hospitalizaciones, que en el grupo de personas no hiperfrecuentadores ( $p = 0,008$  y  $0,049$ , respectivamente) y, también hay un 10 % más de mujeres entre las hiperfrecuentadoras de las Consultas Externas ( $p = 0,004$ ).

7.1.2. Edad. La edad se relaciona directamente con la posibilidad de ser hiperfrecuentador. Entre los hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria se observó un 42 % más de personas con 50 años o más ( $p < 0,001$ ) y un 12 % más entre los hiperfrecuentadores de las Consultas Externas ( $p = 0,013$ ) (Tabla XVII).

Por otra parte, también se observó que el diagnóstico de enfermedad cardiovascular, la hipertensión y el IMC son factores de riesgo asociados con la hiperfrecuentación.

7.1.3. Patología cardiovascular. De hecho, se encontró casi un 38 % más de personas con un diagnóstico de patología cardiovascular entre los hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria ( $p < 0,001$ ), aproximadamente un 21 % más entre los hiperfrecuentadores de las Consultas de Especialidades ( $p < 0,001$ ) y más del 13 % entre aquellos que requirieron más de dos hospitalizaciones en el periodo de estudio ( $p = 0,005$ ) (Tabla XVII).

7.1.4. HTA. También hubo un 20 % más de hipertensos entre los hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria que entre los no hiperfrecuentadores ( $p < 0,001$ ) (Tabla XVII).

7.1.5. Obesidad. No se encontraron diferencias significativas en ninguno de los análisis realizados (Tabla XVII).

### 7.2. Factores farmacogenéticos

Por último, el polimorfismo genético de *CYP2C9* también fue asociado con el uso de los Servicios de Salud Hospitalarios ( $p = 0,027$ ). De hecho, solo dos pacientes metabolizadores lentos *CYP2C9* se encontraron en esta población de estudio, los cuales fueron considerados hiperfrecuentadores debido al número de hospitalizaciones requeridas, es decir, se observó un 1,5 % más de metabolizadores lentos *CYP2C9* entre

los hiperfrecuentadores de los Servicios de Salud Hospitalarios que entre los no hiperfrecuentadores (Tabla XVIII).

**En resumen:** La hiperfrecuentación global de las visitas al conjunto del SES y de las visitas al Centro de Salud se ha relacionado con la edad, presencia de enfermedad cardiovascular e HTA. Con respecto a Atención Especializada, la hiperfrecuentación a Urgencias de esta población se ha relacionado con el género (mujeres). La hiperfrecuentación a Consultas Externas se ha relacionado con el género (mujeres), edad y presencia de enfermedad cardiovascular. La hiperfrecuentación por Hospitalización se ha relacionado con el género (mujeres), enfermedad cardiovascular y polimorfismo metabólico de CYP2C9 (Tablas XVII y XVIII).

Podría resumirse en que la hiperfrecuentación de los servicios de Atención Primaria, de las Especialidades Médicas o de Urgencias se debe principalmente a las características sociodemográficas y clínicas analizadas, mientras que, el hecho de requerir una hospitalización podría verse influido por el polimorfismo genético de *CYP2C9*.

**Tabla XVII.** Factores sociodemográficos y clínicos asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.

Variable		Hiperfrecuentador (Visitas SES)		Hiperfrecuentador (Visitas CS)		Hiperfrecuentador (Visitas Urgencias)		Hiperfrecuentador (Visitas C. Externas)		Hiperfrecuentador (Hospitalizaciones)	
		No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
Género	Mujer	451 (62,3%)	58 (72,5%)	452 (62,4%)	57 (71,3%)	447 (61,7%)	62 (77,5%)	442 (61,6%)	67 (77,9%)	413 (61,7%)	96 (71,1%)
	Hombre	273 (37,7%)	22 (27,5%)	272 (37,6%)	23 (28,8%)	277 (38,3%)	18 (22,5%)	276 (38,4%)	19 (22,1%)	256 (38,3%)	39 (28,9%)
		p = 0,094		p = 0,152		<b>p = 0,008</b>		<b>p = 0,004</b>		<b>p = 0,049</b>	
Grupo Edad	14-29	107 (14,8%)	2 (2,5%)	107 (14,8%)	2 (2,5%)	94 (13%)	15 (18,8%)	104 (14,5%)	5 (5,8%)	96 (14,3%)	13 (9,6%)
	30-49	262 (36,2%)	11 (13,8%)	267 (36,9%)	6 (7,5%)	249 (34,4%)	24 (30%)	246 (34,3%)	27 (31,4%)	225 (33,6%)	48 (35,6%)
	50 o mas	355 (49%)	67 (83,8%)	350 (48,3%)	72 (90%)	381 (52,6%)	41 (51,3%)	368 (51,3%)	54 (62,8%)	348 (52%)	74 (54,8%)
		<b>p = 0,000</b>		<b>p = 0,000</b>		p = 0,396		<b>p = 0,013</b>		p = 0,264	
CV	Sí	253 (34,9%)	57 (71,3%)	252 (34,8%)	58 (72,5%)	276 (38,1%)	34 (42,5%)	261 (36,4%)	49 (57%)	243 (36,3%)	67 (49,6%)
	No	471 (65,1%)	23 (28,8%)	472 (65,2%)	22 (27,5%)	448 (61,9%)	46 (57,5%)	457 (63,6%)	37 (43%)	426 (63,7%)	68 (50,4%)
		<b>p = 0,000</b>		<b>p = 0,000</b>		p = 0,521		<b>p = 0,000</b>		<b>p = 0,005</b>	
HTA	Sí	159 (22%)	31 (38,8%)	158 (21,8%)	32 (40%)	177 (24,4%)	13 (16,3%)	163 (22,7%)	27 (31,4%)	159 (23,8%)	31 (23%)
	No	565 (78%)	49 (61,3%)	566 (78,2%)	48 (60%)	547 (75,6%)	67 (83,8%)	555 (77,3%)	59 (68,6%)	510 (76,2%)	104 (77%)
		<b>p = 0,001</b>		<b>p = 0,000</b>		p = 0,134		p = 0,097		p = 0,929	
Obeso	Sí	165 (29,2%)	25 (33,8%)	166 (29,4%)	24 (32,4%)	172 (30,1%)	18 (26,5%)	166 (29,5%)	24 (31,6%)	158 (29,9%)	32 (29,1%)
	No	400 (70,8%)	49 (66,2%)	399 (70,6%)	50 (67,6%)	399 (69,9%)	50 (73,5%)	397 (70,5%)	52 (68,4%)	371 (70,1%)	78 (70,9%)
		p = 0,499		p = 0,686		p = 0,629		p = 0,809		p = 0,962	

Tabla XVIII. Factores farmacogenéticos asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.

Variable		Hiperfrecuentador (Visitas SES)		Hiperfrecuentador (Visitas CS)		Hiperfrecuentador (Visitas Urgencias)		Hiperfrecuentador (Visitas C. Externas)		Hiperfrecuentador (Hospitalizaciones)	
		No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí	No	Sí
CYP2D6 (AS)	>2	37 (5,1%)	2 (2,5%)	37 (5,1%)	2 (2,5%)	687 (95,2%)	76 (95%)	35 (4,9%)	4 (4,7%)	32 (4,8%)	7 (5,2%)
	Resto	686 (94,9%)	77 (97,5%)	686 (94,9%)	77 (97,5%)	35 (4,8%)	4 (5%)	682 (95,1%)	81 (95,3%)	636 (95,2%)	127 (94,8%)
		p = 0,460		p = 0,460		p = 1,000		p = 1,000		p = 1,000	
CYP2D6 (AS)	0	36 (5%)	3 (3,8%)	37 (5,1%)	2 (2,5%)	36 (5%)	3 (3,8%)	37 (5,2%)	2 (2,4%)	32 (4,8%)	7 (5,2%)
	Resto	687 (95%)	76 (96,2%)	686 (94,9%)	77 (97,5%)	686 (95%)	77 (96,3%)	680 (94,8%)	83 (97,6%)	636 (95,2%)	127 (94,8%)
		p = 0,851		p = 0,460		p = 0,831		p = 0,384		p = 1,000	
CYP2C19 (AS)	>2	229 (31,7%)	21 (26,3%)	228 (31,5%)	22 (27,5%)	220 (30,4%)	30 (37,5%)	225 (31,4%)	25 (29,1%)	210 (31,4%)	40 (29,6%)
	Resto	494 (68,3%)	59 (73,8%)	495 (68,5%)	58 (72,5%)	503 (69,6%)	50 (62,5%)	492 (68,6%)	61 (70,9%)	458 (68,6%)	95 (70,4%)
		p = 0,386		p = 0,540		p = 0,242		p = 0,753		p = 0,755	
CYP2C19 (AS)	0	11 (1,5%)	0 (0%)	11 (1,5%)	0 (0%)	11 (1,5%)	0 (0%)	11 (1,5%)	0 (0%)	11 (1,6%)	0 (0%)
	Resto	712 (98,5%)	80 (100%)	712 (98,5%)	80 (100%)	712 (98,5%)	80 (100%)	706 (98,5%)	86 (100%)	657 (98,4%)	135 (100%)
		p = 0,546		p = 0,546		p = 0,546		p = 0,506		p = 0,273	
CYP2C9 (AS)	0	2 (0,3%)	0 (0%)	2 (0,3%)	0 (0%)	1 (0,1%)	1 (1,3%)	1 (0,1%)	1 (1,2%)	0 (0%)	2 (1,5%)
	Resto	722 (99,7%)	80 (100%)	722 (99,7%)	80 (100%)	723 (99,9%)	79 (98,8%)	717 (99,9%)	85 (98,8%)	669 (100%)	133 (98,5%)
		p = 1,000		p = 1,000		p = 0,477		p = 0,512		<b>p = 0,027</b>	



## **V. DISCUSIÓN**



## **V. DISCUSIÓN**

---

### **1. General**

En las dos últimas décadas asistimos a una gran utilización de los servicios de salud por parte de los ciudadanos. Y ello se produce tanto en las consultas de Atención Primaria como en los recursos dependientes del hospital. Esta situación genera un elevado coste tanto económico como social. Se trata de un fenómeno global que afecta a todos los países de nuestro entorno. Muchos factores se han estudiado para intentar explicar esta situación. Si bien muchos estudios han encontrado relación entre la utilización de los servicios sanitarios y algunos factores de tipo demográfico, social o clínicos, existe una gran diversidad de interpretaciones para poder explicar el porqué de esta situación.

La farmacogenética aporta hoy en día un punto de reflexión más a la hora de abordar este problema. Esta ciencia trata aportar respuestas al problema de la variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos. Dentro del grupo de los pacientes que más usan los servicios de salud se encuentran los sometidos a tratamiento con múltiples fármacos (polimedicados). Son estos, precisamente, los que más se pueden beneficiar de un estudio farmacogenético para intentar optimizar la terapéutica y prevenir efectos indeseables derivados de toxicidad farmacológica y/o interacciones farmacológicas.

Hasta ahora, solo algunos pocos estudios han tratado de relacionar los polimorfismos genéticos con la frecuentación hospitalaria, bien sea el uso de los servicios de urgencias o la hospitalización en sí (Finkelstein y cols., 2016b, Takahashi y cols., 2017). No existe ningún estudio en el que se relacione la influencia de la farmacogenética con el uso global de los servicios de salud.

Este es el primer estudio que determina de forma simultánea y durante un periodo de cinco años, la frecuencia con la que una población adulta de individuos caucásicos, utiliza los servicios de Salud en Atención Primaria y Especializada (Consultas Externas, Urgencias y Hospitalizaciones) y, los factores demográficos, clínicos y genéticos asociados al uso de estos servicios.

Los resultados del mismo identifican a un grupo de riesgo para la mayor frecuentación de los servicios de urgencias, las consultas especializadas y la hospitalización, los metabolizadores lentos de CYP2C9. De esta manera podemos hipotetizar que en este grupo de pacientes los test farmacogenéticos pudieran ayudar a implementar medidas destinadas a un mejor control farmacoterapéutico de su problemática clínica, reduciendo el consumo de recursos sanitarios en ellos.

Por otra parte identificamos un grupo de pacientes “protegidos” que requieren menos visitas a Atención Primaria, los metabolizadores lentos de CYP2C19. Nunca antes se había documentado asociación semejante.

## **2. Variables sociodemográficas y clínicas**

### **2.1. Variables sociodemográficas**

La población estudiada (804 personas) pertenece a la zona de salud de Ciudad Jardín, situada en la periferia de la ciudad de Badajoz. Esta zona tiene una población total asignada de 20.300 personas, lo que supone el 7,4 % de la población total del Área de Salud de Badajoz (273.977 personas). De estas últimas, el 49,3 % son hombres y el 50,7 % son mujeres. La población estudiada tiene predominio de mujeres respecto a los hombres (63,3 % vs. 36,7 %). Esto supone que en la muestra hay una sobrerrepresentación del sexo femenino respecto a la distribución por sexos del total de la población (Memoria de Actividad Científica del Área de Salud de Badajoz, 2015). De forma general, se puede decir que las mujeres hacen más uso de los servicios de salud que los hombres (Mancera-Romero y cols., 2001). Por ello la existencia de un mayor número de mujeres en la muestra estudiada influirá directamente en los valores de frecuentación.

Según la distribución por grupos etarios de la muestra estudiada, puede observarse que, la mayoría de pacientes tienen entre 40 y 60 años. Hay que considerar que el grupo de paciente se ha extraído de una consulta en la que solo se ven adultos y no pacientes de edades pediátricas. No obstante, este mayor porcentaje de pacientes en estos grupos de edad sí se correlaciona con la pirámide poblacional de los pacientes que son atendidos en el Área de Salud de Badajoz, donde el grupo más numeroso es el que se encuentra entre los 40 y los 60 años de edad (Memoria de Actividad Científica del Área de Salud de Badajoz, 2015).

Por otra parte, el análisis de la frecuentación de las consultas de Atención Primaria en nuestro país arroja datos similares (Parejo Maestre y cols., 2016), siendo este grupo de pacientes el más numeroso y el que mayor consumo de recursos sanitarios realiza. Y lo mismo sucede en otros países europeos como Holanda (van Steenkiste y cols., 2010).

Otros factores sociodemográficos como el nivel de ingresos económicos, el nivel social, el nivel de estudios, etc., han sido analizados en otros estudios. La muestra que se ha estudiado no contiene datos respecto a estas otras variables sociodemográficas. En nuestro medio, el estudio de Parejo Maestre y cols. (2016), encuentra que los pacientes

jubilados, con nivel de estudios primario y viudos visitan con más frecuencia las consultas de atención primaria.

## **2.2. Variables clínicas**

Ya se ha mencionado que la patología cardiovascular sigue siendo la causa más importante de morbilidad y de defunción en nuestro país y los países de nuestro entorno (Thomas y cols., 2016; Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017). Sin embargo, en los últimos años se ha producido un avance notable en el control de este problema sanitario (Schwalm y cols., 2016). Aunque, por otra parte, el envejecimiento de la población, los cambios de estilo de vida (hacia formas de vida más sedentarias), los cambios alimenticios (aumento de la comida rápida y abandono de la dieta mediterránea), entre otros, provocan que este problema siga siendo el más importante desde el punto de vista de la salud de la población (Grau y cols., 2011).

En España se estima que una de cada 3 muertes está causada por la patología cardiovascular. Desde 1975 se produce un descenso en la mortalidad ajustada por edad en esta patología en un 3,1 % anual. (Villar y cols., 2007). El 50 % de esta reducción se relaciona con el control de los factores de riesgo cardiovascular (hipercolesterolemia, tabaquismo y HTA). Sin embargo, el aumento de la diabetes, de la obesidad y el envejecimiento de la población provocan en términos absolutos más pacientes con patología cardiovascular y por ello la morbilidad hospitalaria se ha triplicado desde los años 80. Aunque en los últimos 10 años este fenómeno parece que se ha estabilizado.

Por ello, a la hora de abordar este problema, el hecho más importante es poder determinar aquellos factores de riesgo que condicionarán la aparición de la enfermedad. Estos factores son los denominados Factores de Riesgo Vascular. Entre estos, se pueden distinguir los siguientes (Grau y cols., 2011; Wilson & Downey, 2016):

- Hipertensión Arterial.
- Dislipemia.
- Diabetes Mellitus.
- Tabaquismo.
- Índice de Masa Corporal (IMC) en valores de sobrepeso-obesidad (> 30).

El coste derivado de, por un lado el tratamiento de los pacientes con patología cardiovascular establecida, y por el otro, el destinado a la prevención-tratamiento de los factores de riesgo cardiovascular, es muy elevado. Y estos factores representan una

variable que se asocia con una utilización elevada de los servicios de salud (Parejo Maestre y cols., 2017, Vedsted & Christensen, 2005).

En la población de estudio se han recogido según protocolo: tensión arterial, estatura y peso (para calcular el IMC) y patología cardiovascular (asignada por el médico responsable de la atención de los pacientes estudiados). De manera que, de los cinco factores de riesgo cardiovascular reconocidos, se pueden considerar en la presente Tesis Doctoral tres situaciones: IMC, hipertensión arterial y patología cardiovascular.

#### **a. IMC (Obesidad)**

Se ha descrito un incremento continuo y gradual del riesgo relativo de mortalidad conforme aumenta el índice de masa corporal (IMC: peso en kg/talla<sup>2</sup> en metros). Este incremento del riesgo es más acentuado cuando el IMC es mayor de 30 kg/m<sup>2</sup> (obesidad) (Grau y cols., 2011). Sin embargo, en los últimos años se ha puesto de manifiesto una gran controversia respecto al papel de la obesidad en el desarrollo de problemas cardiovasculares y otro tipo de patologías (p. ej., cáncer), de tal forma que no parece existir una correlación fuerte entre tener un IMC elevado y padecer estas patologías o tener más riesgo de morir.

Un 30 % de los pacientes estudiados presentan obesidad. Esto supone que la muestra estudiada es más obesa que el promedio habitual, estimado en un 14 % para los mayores de 20 años en España (Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017). El porcentaje de obesidad aumenta en la población estudiada a medida que aumenta la edad. También se observa este hecho en la población general española, en la que el 27 % de los individuos mayores de 65 años presentan obesidad (Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017), este porcentaje es menor que el observado en la población de estudio.

Además, en la población española, la curva comienza a declinar a partir de los 65 años, no encontrándose un porcentaje mayor de obesos en estas edades (Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017), a diferencia de lo observado en la muestra analizada.

Por otra parte, en la población general española se observa que a medida que aumenta la edad del paciente también cambia la proporción de obesos entre hombres y mujeres, siendo mayor el porcentaje de mujeres obesas que el hombres (Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017). Sin embargo, en la población de estudio, no se encuentran diferencias en la distribución del IMC por sexos en ninguno de los tramos de edad analizados.

### **b. Hipertensión Arterial**

En la muestra estudiada el porcentaje de pacientes hipertensos se sitúa en torno al 23,6 %, aumentando este porcentaje a medida que aumenta la edad de la población estudiada. Según los datos de Villar y cols. (2007), el porcentaje de pacientes mayores de 18 años hipertensos en nuestro país es del 30,5 %. Esto supone que en la muestra analizada hay menos hipertensos de lo que cabría esperar respecto a la media nacional. Sin embargo, cabe destacar que, al distribuir por tramos etarios, el grupo de pacientes mayores de 60 años tiene un porcentaje de HTA mucho mayor (65 %), y este hecho sí que coincide con la prevalencia de HTA en la población española (el porcentaje de pacientes hipertensos en edades mayores de 60 años se sitúa en el 68 %).

En lo que se refiere a la distribución de la HTA por sexos, no se han encontrado diferencias, algo que tampoco se encuentra en el estudio de los datos nacionales (Villar y cols., 2007).

Por otra parte, los pacientes con HTA en su gran mayoría, una vez detectados, necesitan tratamiento médico. Muchos de ellos incluso precisan de varios fármacos. Entre los fármacos más comúnmente usados se encuentran los betabloqueantes. El metoprolol, uno de estos fármacos, se metaboliza vía CYP2D6 y los metabolizadores lentos tienen más posibilidad de tener efectos adversos con ese fármaco (Rau y cols., 2009). Este es un ejemplo de cómo la farmacogenética puede ayudar en el tratamiento de este problema sanitario.

### **c. Patología cardiovascular**

Las patologías crónicas aparecen como causa de hiperfrecuentación de los servicios de salud en numerosos artículos (Jørgensen y cols., 2016, McMahon y cols., 2016). Ya se ha comentado que la patología cardiovascular en su conjunto representa la causa más importante de morbilidad y mortalidad con frecuencias que están en torno al 40 % de la población atendida por este problema.

La patología cardiovascular en la muestra estudiada aparece en el 38,6 % de los pacientes. Este porcentaje es similar al encontrado en los estudios de ámbito nacional (Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017). Esta frecuencia obtenida, también se encuentra próxima a la que se documenta en la literatura de ámbito internacional (fundamentalmente en países europeos o en EE. UU.) (Wilson & Downey, 2016). Por otro lado, no se han encontrado diferencias en la frecuencia de este problema de salud entre sexos.

El campo de conocimiento que relaciona la patología cardiovascular con la genética también intenta aportar un enfoque nuevo desde el que encontrar otras soluciones a este problema. Por un lado la relación de la genética con la aparición de problemas de índole cardiovascular (Azuma & Nonen, 2009), por otro lado nuevamente la farmacogenética con el reconocimiento de fármacos con distinta respuesta terapéutica esperada en función del fenotipo metabolizador del paciente.

Conocer los polimorfismos genéticos de estos pacientes es muy importante. Son un grupo numeroso en el que las medidas adoptadas después de conocer su espectro farmacogenético puede redundar en mayor eficacia clínica y menores efectos indeseables de los fármacos utilizados (Flora y cols., 2017, Kitzmiller y cols., 2016, Zhang y cols., 2017). De esta forma, las medidas destinadas a elaborar una estrategia de Medicina Personalizada en ellos contribuirán de manera inequívoca al ahorro de costes y problemas médicos.

### **3. Frecuencias alélicas y de grupos funcionales de CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19**

#### **3.1. CYP2D6**

La frecuencia de gMLs y de gMUs de CYP2D6 en la población estudiada fue de 4,87 y 5,52 %, respectivamente. Estas frecuencias son similares a las descritas en una población de 805 voluntarios sanos de España, donde el 5,22 % de los sujetos fue clasificado como gMLs, mientras que el 5,34 % fue gMU (Naranjo y cols., 2016). Además, es similar a la descrita en una población de voluntarios sanos de Portugal (Albuquerque y cols., 2013). Sin embargo, parece inferior a la descrita en estudios previos llevados a cabo en poblaciones de España y otros países de la cuenca mediterránea y el sur de Europa (7-10 %) (Agúndez y cols., 1995; Bernal y cols., 1999; Scordo y cols., 2004; Arvanitidis y cols., 2007; Correia y cols., 2009). Esta diferencia ha sido ampliamente discutida en un estudio anterior, donde los criterios que se han aplicado tradicionalmente para la clasificación de un sujeto como gMU fueron analizados en profundidad (Naranjo y cols., 2016). En dicho trabajo se destaca que, para que un sujeto se agrupe dentro de los gMUs de CYP2D6, no solo es necesario tener más de dos copias del gen *CYP2D6*, sino que dichas copias deben ser de alelos activos (sin incluir en la clasificación como gMU a los individuos con multiplicaciones de alelos inactivos, como el *CYP2D6\*4*). Además, para clasificar correctamente los gMUs, los estudios deberían evaluar un número amplio de alelos, principalmente aquellos que pueden dar lugar a proteínas sin o con poca actividad y que son frecuentes en la población de estudio, por ejemplo, el análisis de la variante *CYP2D6\*10* en poblaciones orientales, *CYP2D6\*17* en africanos, o *CYP2D6\*4* y *\*41* en caucásicos y grupos de Oriente Medio (Naranjo y cols., 2016). En el análisis realizado en los estudios de la

presente Tesis Doctoral se han estudiado los alelos de *CYP2D6* que son más frecuentemente encontrados en caucásicos, incluyendo el *CYP2D6\*4* y *\*41*; igualmente, se ha estudiado si los individuos que tenían multiplicaciones de *CYP2D6* portaban dicha multiplicación en alelos activos o no. Es por ello que las frecuencias descritas en este estudio parecen inferiores a las encontradas en otros estudios de poblaciones de España y de otros países sur-europeos, donde no se siguió esta metodología para clasificar los gMUs (Agúndez y cols., 1995; Bernal y cols., 1999; Scordo y cols., 2004; Arvanitidis y cols., 2007; Correia y cols., 2009). Sin embargo, como era de esperar son similares a las frecuencias encontradas en aquellos estudios que se llevaron a cabo en Extremadura con una metodología similar (Albuquerque y cols., 2013; Naranjo y cols., 2016).

Comparadas con otras poblaciones, las frecuencias descritas en este estudio se encuentran dentro del rango de las encontradas en poblaciones europeas. Si bien es cierto que parece observarse una gradación en la frecuencia de gMLs y gMUs *CYP2D6* entre la zona norte y sur de Europa, con una frecuencia ligeramente mayor de gMLs en la zona norte comparada con la sur, y una gradación inversa en relación a los gMUs (Llerena y cols., 2014a; Naranjo y cols., 2016). Además, al igual que ocurre con otras poblaciones caucásicas, parece que la frecuencia de gMLs de *CYP2D6* es mayor en la población estudiada que en poblaciones otros orígenes étnicos, como los grupos negros africanos, los asiáticos o los de Oriente Medio (Llerena y cols., 2014a).

Con respecto a las frecuencias alélicas de *CYP2D6*, estas son similares a las descritas en otra población española analizada (Naranjo y cols., 2016), y se encuentran dentro de las descritas para diferentes poblaciones caucásicas (Llerena y cols., 2014a). Además, al igual que ocurre en otras poblaciones de origen caucásico, la frecuencia de *CYP2D6\*4* es mayor que la encontrada en poblaciones con distinto origen étnico, principalmente del este y sur de Asia, y de negros africanos (Llerena y cols., 2014a).

### 3.2. *CYP2C9*

Entre los 618 individuos estudiados sin rasgos de familiaridad, solo uno fue portador del genotipo *CYP2C9\*3\*3* y pudo ser clasificado como gML de *CYP2C9*, lo que supone 0,16 % de la población estudiada. Este bajo porcentaje es similar al encontrado en otras poblaciones caucásicas europeas cuya frecuencia se sitúa siempre por debajo del 1 %. En comparación con otras regiones del mundo, solo las poblaciones del sur de Asia muestran una frecuencia media mayor al 1 %, en concreto 1,38 %, mientras que el resto se sitúan en valores inferiores, que oscilan desde el 0 % en poblaciones de negros africanos y en una población circumpolar hasta el 0,52 % que se ha descrito en poblaciones de Oriente Medio (Céspedes-Garro y cols., 2015).

La baja frecuencia de gMLs encontrada en la población estudiada puede explicarse por la relativamente baja frecuencia para el alelo *CYP2C9\*3* en dicha población (6,72 %). Este valor se sitúa en el rango de los valores de frecuencia media descritos en diferentes poblaciones caucásicas (6,23–8,37 %) (Céspedes-Garro y cols., 2015) y, al igual que estos, es menor que el porcentaje encontrado en las poblaciones del sur de Asia, donde se ha descrito la mayor frecuencia para este alelo (11,66 %) (Céspedes-Garro y cols., 2015). Por otro lado, para el resto de alelos *CYP2C9* estudiados, las frecuencias se sitúan en los valores descritos para otras poblaciones europeas, siendo el alelo *CYP2C9\*2* bastante frecuente entre los caucásicos comparados con poblaciones de diferente origen étnico, y el *CYP2C9\*6* ausente en la mayoría de las poblaciones estudiadas, pero con cierta frecuencia entre las poblaciones negras de África (Céspedes-Garro y cols., 2015).

### 3.3. CYP2C19

La frecuencia de gMLs y de gMUs de *CYP2C19* en la población estudiada fue de 1,30 y 30,79 %, respectivamente. Así, la frecuencia de gMLs es muy similar a la frecuencia media descrita en otras poblaciones caucásicas (1,33–3,61 %), principalmente en poblaciones de la zona sur de Europa (1,33 %) (Fricke-Galindo y cols., 2016). Sin embargo, el porcentaje es mucho menor al descrito en poblaciones nativas de Oceanía o en poblaciones del este y sur de Asia, donde se han descrito frecuencias medias de 58,96, 12,82 y 9,21 %, respectivamente (Fricke-Galindo y cols., 2016).

Por el contrario, la frecuencia de gMUs para esta enzima es bastante alta en poblaciones caucásicas (26,95–32,87 %), lo cual concuerda con la frecuencia descrita en la población de estudio, pero es mucho menor en las poblaciones del este asiático (1,28 %) (Fricke-Galindo y cols., 2016).

En cuanto a los alelos *CYP2C19*, los porcentajes encontrados en la población de estudio para los alelos *CYP2C19\*2* (de actividad nula) y *CYP2C19\*17* (con actividad aumentada) son 13,05 y 21,07 %, respectivamente. Al igual que ocurría con las frecuencias de gMLs y gMUs, estos valores son similares a los encontrados en diferentes poblaciones caucásicas, donde la frecuencia media del *CYP2C19\*2* se sitúa entre el 12,27 % descrito en poblaciones del este de Europa y el 16,20 % de las poblaciones escandinavas (Fricke-Galindo y cols., 2016), mientras que en estas poblaciones se han descrito frecuencias medias de *CYP2C19\*17* que oscilan entre el 20,1 y el 42,0 % (Fricke-Galindo y cols., 2016). Por el contrario, la frecuencia de *CYP2C19\*2* difiere mucho de la encontrada en poblaciones nativas de Oceanía y del este y sur de Asia, lugares donde se han descrito las mayores frecuencias de *CYP2C19\*2* a nivel mundial (61,30, 30,34 y 30,26 %, respectivamente), y también de la

frecuencia de *CYP2C19\*17* encontrada en poblaciones del este asiático, donde la frecuencia media se sitúa por debajo del 1 %, siendo estas poblaciones las que tienen menor prevalencia de este alelo del mundo.

### 3.4. Actividad metabólica combinada de CYPs

En la población estudiada, se ha encontrado que el 6,31 % de los individuos son metabolizadores lentos para alguna de las enzimas estudiadas. Si este porcentaje se extrapola a la población total extremeña, que según el último censo del Instituto Nacional de Estadística es de 1.092.997 habitantes (Extremadura, Estadísticas territoriales, INE), supone que aproximadamente 69.000 extremeños podrían estar en riesgo de sufrir reacciones adversas y/o fallos en la respuesta al tratamiento de fármacos metabolizados por CYP2D6, CYP2C9 o CYP2C19. Igualmente, se ha encontrado que el 35,11 % de la población de estudio eran metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 o de CYP2C19, lo que implica que uno de estos fenotipos podría estar presente en casi 390.000 personas, y que más de 10.000 personas tendrían afectadas ambas vías por una actividad incrementada de las mismas.

Puestos en conjunto, estos datos dan una idea del alcance real que podría tener la presencia de estos fenotipos metabólicos en la sociedad extremeña, casi medio millón de personas tendrían alguno de los fenotipos “de riesgo”, bien por una actividad más alta de lo normal, bien por un defecto total en la actividad que conlleva que alguna de las vías principales implicadas en el metabolismo de fármacos clínicamente relevantes, como son CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, se encuentren totalmente “bloqueadas”. Así, la administración de determinados fármacos en estos individuos debería, al menos, conocerse y vigilarse, ante la posible aparición de efectos adversos no deseados, así como de fallo en la terapéutica.

Por todo ello, es imprescindible la generación de un Programa de Medicina Personalizada a nivel regional, que permita implementar en el Servicio Extremeño de Salud (SES) los avances de la Farmacogenética y la Medicina de Precisión o Personalizada. Recientemente se ha revisado las barreras y dificultades para la implantación de la Farmacogenética y la Medicina Personalizada en la práctica clínica (LLerena & Peñas-Lledó, 2015).

Respecto del CYP2D6 la frecuencia de gMLs y gMUs fue de 4,87 y de 5,52 %, respectivamente. Estas frecuencias son similares a las descritas en poblaciones europeas (Naranjo y cols., 2016). Por cuanto al CYP2C9, solo un 0,16 % de la población estudiada fue clasificado como gML. La frecuencia de gMLs y de gMUs de CYP2C19 en la población estudiada fue de 1,30 y 30,79 %, respectivamente.

#### **4. Uso de los Servicios de Salud**

Una de las cuestiones que más preocupan dentro de la gestión del ámbito sanitario es poder planificar adecuadamente el uso de los servicios sanitarios ofrecidos a los ciudadanos. Esta planificación engloba el ordenamiento de la atención de los pacientes, ya sea en el ámbito de Atención Primaria o en el de Asistencia Especializada, de tal forma que se puedan adecuar los recursos disponibles con las necesidades sanitarias de la población.

Desde el punto de vista de la gestión clínica, la atención que mejor se puede planificar es la atención programada, esto es, aquella que se deriva de una orden sanitaria previa, cuando el paciente es derivado a un centro sanitario (ya sea de primaria u hospitalario) por un profesional sanitario que previamente ha evaluado al paciente.

Ahora bien, dicha planificación resulta más compleja cuando la atención de los pacientes es fruto de la demanda directa de estos, sin pasar por un filtro profesional previo. Esto último es lo que sucede de forma cotidiana en Atención Primaria con las visitas a demanda de los pacientes y en Asistencia Especializada con la visita a los Servicios de Urgencias.

Este tipo de atenciones sin filtro previo provocan disfunciones en el sistema sanitario originando, por un lado, dificultades para programar adecuadamente las atenciones sanitarias que se pueden ofrecer y, en último caso, generando un mayor gasto sanitario derivado del tiempo que necesitan estos pacientes para ser atendidos y las pruebas médicas necesarias a realizar para su adecuada valoración. Por ello son motivo de preocupación por parte de los gestores económicos y clínicos de los centros sanitarios.

Los datos recogidos en esta Tesis Doctoral son aquellos que aporta el Sistema de Información del Servicio Extremeño de Salud (JARA). Este sistema comenzó a funcionar en el año 2008, año en el que se comenzó la recogida de datos del estudio.

El estudio, de forma global, muestra una utilización de los servicios de salud por parte de la población estudiada muy elevada. La media de visitas realizadas al conjunto de recursos del sistema de salud fue de 139 visitas en cinco años, esto es, cada paciente por término medio realiza 28 visitas al año a cualquiera de los centros sanitarios (2,3 veces al mes). No tenemos datos de otros estudios que ofrezcan esta visión global de la atención sanitaria. Una limitación importante de este estudio es que en las visitas de Atención Primaria no se conoce cuántas de ellas son visitas “administrativas” y cuántas son visitas “médicas”. En las visitas “administrativas” el paciente va al Centro de Salud a recoger una receta, un parte de baja laboral o cualquier otro acto administrativo sin que requiera atención médica en el sentido estricto del término. Se supone que muchas

de las visitas contabilizadas en Atención Primaria fueron de este tipo y motivan un sesgo importante a la hora de interpretar adecuadamente la información obtenida.

#### **4.1. Uso de los Servicios de Salud según características de la población**

En el Centro de Salud de estudio (Atención Primaria), puede observarse que cada paciente realiza durante el periodo de 5 años analizado, una media de  $102,4 \pm 85,4$  visitas médicas (entre 0 y 524 visitas), programadas o no, lo que supone más de la mitad de las visitas totales realizadas a alguno de los dispositivos asistenciales del SES ( $139,4 \pm 108,3$  visitas médicas en 5 años). Este dato se encuentra muy por encima del observado en la bibliografía (Jørgensen y cols., 2016; Van Steenkiste y cols., 2010), debido principalmente a diferencias en la atención sanitaria y en las características sociales de las poblaciones danesas y holandesas estudiadas respecto a la del presente estudio. Esto supone un factor diferencial que limita la comparabilidad directa.

Respecto al uso que hace la población estudiada de los servicios de Atención especializada (Urgencias, Consultas de Especializada y Hospitalización), se puede sacar varias conclusiones. Respecto al uso de urgencias, la población de la muestra visita urgencias con una frecuencia media de 9 visitas en los 5 años, esto es 1,8 visitas al año. En el conjunto nacional se estima que la tasa de frecuentación de urgencias se sitúa en 550 visitas por 1.000 habitantes y año (Peiró y cols., 2010); sin embargo, en la muestra el número de visitas a urgencias es de más de 7.000, cuando debería ser unas 2.200 visitas en total. No se dispone de datos relativos a las visitas a las consultas de Especializada, pero el resultado obtenido en la muestra parece elevado (28 visitas totales, más de 5 visitas al año). En cuanto a las hospitalizaciones, el porcentaje de pacientes que ingresan desde urgencias se sitúa en torno al 15 % (aunque en nuestro medio algunos estudios sitúan este dato en el 31 % (Peiró y cols., 2010). En la muestra estudiada el número de pacientes ingresados fue menor que el esperado para la frecuentación de urgencias que tuvieron.

En general, cada paciente por término medio va más de una vez al mes al centro de salud, va casi una vez cada dos meses a visitar a un especialista a su consulta del hospital, y visita urgencias dos veces al año. Esto supone, en general, un uso muy elevado de los recursos sanitarios disponibles respecto a los datos disponibles en nuestro medio (Peiró y cols., 2010).

##### 4.1.1 Uso de los Servicios de salud en función de las características sociodemográficas

El promedio de visitas que realizan los pacientes a los servicios de Atención Primaria, se incrementa en mujeres y en personas de edad avanzada. Hay que señalar que, como ya se expuso, las mujeres están sobrerrepresentadas en la muestra analizada. Por ello no

es de extrañar que sean estas las que más frecuentan los servicios de salud, aunque en este caso coincide con la bibliografía (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; Van Steenkiste y cols., 2010; Bourgeois y cols. 2010).

Lo mismo sucede si se analiza el uso de los servicios de salud por edades. En el estudio destaca que las personas entre 40 y 60 años son las que con más frecuencia hacen uso de los servicios de salud.

#### 4.1.2. Uso de los servicios de salud en función de las variables clínicas estudiadas

Por otra parte y, en concordancia con la bibliografía (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; Van Steenkiste y cols., 2010; Bourgeois y cols. 2010), se observa que, el promedio de visitas que realizan los pacientes a los servicios de Atención Primaria se incrementa entre aquellos que presentan sobrepeso u obesidad y entre los que padecen una enfermedad de tipo Cardiovascular o hipertensión. Sin embargo, estos factores no parecen influir en el número medio de las visitas que realizan los pacientes a los servicios de Atención Especializada.

De forma global tanto los obesos como los pacientes con patología cardiovascular además de frecuentar más los servicios de atención primaria, también visitan más los servicios de Atención Especializada.

#### **4.2. Uso de los Servicios de Salud según genotipos metabólicos**

En cuanto al polimorfismo genético se ha observado que, el de CYP2D6 no parece influir en el uso de los Servicios de Salud, pues el número medio de visitas que realizan los pacientes metabolizadores lentos o ultra-rápidos es similar al del resto de la población; el de CYP2C9 parece ser un factor de riesgo asociado al uso de los Servicios de Atención Especializada, ya que el número medio de visitas realizadas es superior en los dos pacientes metabolizadores lentos CYP2C9 que en el resto de la población y, el de CYP2C19 parece actuar como factor de protección, pues el número medio de visitas realizadas a los servicios de Atención Primaria es relativamente menor en los gMPs CYP2C19 que en el resto de la población.

Estos resultados no concuerdan con lo observado en la bibliografía (Finkelstein y cols., 2016a, 2016b; Takahashi y cols., 2017). Como las frecuencias de estos polimorfismos son similares a las descritas en poblaciones europeas (Naranjo y cols., 2016; Céspedes-Garro y cols., 2015; Fricke-Galindo y cols., 2016) parece que la falta de asociación entre la capacidad metabólica de CYP2D6 o CYP2C19 y el número de asistencias médicas requeridas por una persona, pudiera ser debida al tipo de sustrato que la misma estuviera recibiendo en el momento de dicha visita. Cabría esperar que los dos pacientes

ML CYP2C9 y hospitalizados estuvieran, principalmente, en tratamiento con fármacos metabolizados por dicha enzima, lo cual explicaría que aquellos con una actividad nula tuvieran mayor probabilidad de presentar una reacción adversa o un mayor número de interacciones medicamentosas (Wijnen y cols., 2007) y, debido a ello, un aumento del número de visitas a los servicios sanitarios (Gurwitz y cols., 2003; Díaz y cols., 2014; Bourgeois y cols., 2010; Hohl y cols., 2001; Marcum y cols., 2012). Por tanto, se necesitan más estudios para poder esclarecer si el polimorfismo genético de *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9* es un factor de riesgo asociado al uso de los servicios de salud y, si la causa de ello es el tratamiento o tratamientos, en caso de politerapia, administrados al paciente en el momento de la visita médica (Finkelstein y cols., 2016b; Chaudhry y cols., 2013; Brixner y cols., 2016; Peñas-LLedó & LLerena, 2013) o la propia vulnerabilidad a la enfermedad y su evolución (Peñas-LLedó & LLerena, 2014).

## 5. Hiperfrecuentación de los Servicios de Salud

Dentro de las visitas no programadas a Atención Primaria o Especializada, hay que prestar especial interés a las que son generadas por un subgrupo de pacientes denominados hiperfrecuentadores. Es decir, aquellos pacientes que visitan, de forma voluntaria y sin mediación de un profesional asistencial, los centros sanitarios con una frecuencia mucho mayor a la requerida habitualmente por el resto de usuarios.

Existen diferentes definiciones para establecer en qué medida una persona es hiperfrecuentadora de un Centro de Salud o de un Servicio de Atención Especializado.

En Atención Primaria, la definición más ampliamente aceptada para catalogar a un paciente como un hiperfrecuentador, es la de aquel cuyo número de visitas al Centro de Salud se encuentra por encima del percentil 90 respecto del número de visitas realizadas por los individuos a ese centro en un periodo de seis meses (Norton y cols., 2012), un año (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014) o de tres (Van Steenkiste y cols., 2010). Existen otras definiciones en las que se establece un valor absoluto para definir a estos pacientes (8) (Hirsikangas y cols. 2016). La primera definición tiene la ventaja, respecto a la segunda, de estar directamente relacionada con la zona donde se mide el fenómeno, sin los sesgos derivados de comparar zonas que no son iguales entre sí (p. ej., centros rurales vs. urbanos, centros ubicados en zonas de problemáticas sociales o de determinadas carencias económico-sociales, etc.) (Luciano y cols., 2010; Vedsted & Christensen, 2005).

Para la figura del hiperfrecuentador en los servicios de Atención Especializada el consenso no es tan claro ya que, existen pocos estudios que evalúen la figura del hiperfrecuentador en Urgencias (Hirsikangas y cols., 2016; McMahon y cols., 2016;

Aguilar Mulet y cols., 2015; Vinton y cols., 2014) y no existen estudios que la evalúen en el resto de servicios de Atención Especializada. De estos estudios, unos consideran hiperfrecuentador al paciente que visita este servicio más de 4 veces al año (Hirsikangas y cols., 2016; McMahon y cols., 2016) y otros cuando lo hace más de 10 (Aguilar Mulet y cols., 2015; Vinton y cols., 2014).

Por tanto, para el presente estudio se ha establecido hiperfrecuentador (durante un periodo de cinco años) al paciente cuyo número de visitas a cualquiera de los servicios del SES se encuentra por encima del percentil 90. Ahora bien, el presente estudio analiza la población de un Centro de Salud y cuáles de estos pacientes han visitado y en qué medida cada uno de los servicios de Especializada. Esto quiere decir que, por ejemplo, los pacientes que son hiperfrecuentadores de Urgencias lo son respecto a la población de dicho Centro de Salud y no respecto a todos los pacientes de Urgencias (LaCalle & Rabin, 2010; Moore y cols., 2009). Esta forma de medir la hiperfrecuentación en estos servicios es algo novedoso respecto a lo que se ha realizado hasta la fecha.

De acuerdo a estudios previos, la figura del individuo hiperfrecuentador se ha definido como aquella en la que la tasa de asistencia médica se encuentra por encima del percentil 90 (Jørgensen y cols., 2016; Smits y cols., 2009; Díaz y cols., 2014; Van Steenkiste y cols., 2010; Norton y cols., 2012). Se corresponde con aquel que ha realizado 280 visitas o más al SES durante los cinco años de estudio, una media aproximada de 56 visitas anuales por paciente.

Atendiendo solamente al uso de Atención Primaria, se observa que, los hiperfrecuentadores (10% del total) realizan el 28,8 % de las visitas registradas. Esta tasa es aproximadamente un 10 % menor que la registrada por los Servicios de Salud de Dinamarca (Jørgensen y cols., 2016). Esto puede ser debido, a que la presente cohorte tiene una tasa de visitas media muy elevada, existiendo menos diferencias entre los individuos hiperfrecuentadores y los que no lo son. Sin embargo, en un estudio realizado en España (Parejo Maestre y cols., 2016) el porcentaje de hiperfrecuentadores se situaba en el 25% de la población estudiada. Esto demuestra la gran diferencia existente entre países al analizar este problema, en el que probablemente influyan variables de tipo estructural (como puede ser la organización sanitaria en sí).

En cuanto al uso que los hiperfrecuentadores hacen de los servicios de Atención Especializada, puede decirse que este supone el 36,0 % de las visitas realizadas a los servicios de Urgencia, el 32,0 % de las registradas entre las consultas de especialidades médicas y el 69,5 % de las hospitalizaciones. Solo existe un estudio que evalúa las visitas realizadas por los hiperfrecuentadores a los servicios de Urgencia, sin embargo,

el porcentaje observado por ellos (18,4 %) no es comparable al del presente estudio, ya que, solo consideran la población mayor de 65 años (McMahon y cols., 2016). Aun así, si en la población de estudio se seleccionan los pacientes hiperfrecuentadores y mayores de 50 años, se observa que estos realizan el 20,3 % del total de visitas realizadas a Urgencias, similar a la frecuencia observada previamente (McMahon y cols., 2016). No existen estudios que analicen el uso que los hiperfrecuentadores hacen de las especialidades médicas ni el que requieren de hospitalizaciones.

De acuerdo con esta metodología, se observa que las características sociodemográficas y clínicas del paciente, incluidas en el presente estudio, están relacionadas con el uso incrementado de los servicios de Atención Primaria, de Especialidades Médicas y de Urgencias, mientras que el polimorfismo genético está asociado con el número de hospitalizaciones (apartados 4.1 y 4.2).

### **5.1. Hiperfrecuentación y factores sociodemográficos y clínicos**

El perfil de paciente hiperfrecuentador de la población estudiada tanto en lo que respecta a Atención Primaria como a urgencias hospitalarias es el de una mujer, mayor de 60 años que tiene sobrepeso y que además tiene patología cardiovascular. Por cuanto a los factores asociados se han analizado: características sociodemográficas, clínicas y polimorfismos farmacogenéticos.

a. En cuanto al género, de acuerdo con estudios previos, las mujeres están sobre-representadas en el grupo de hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria y de Urgencias (Jørgensen y cols., 2016; Díaz y cols. 2014; McMarhon y cols., 2016; Parejo Maestre y cols., 2016), debido probablemente a las consultas por embarazo, por parto o por síntomas de la menopausia (Jørgensen y cols., 2016; Díaz y cols. 2014).

También la edad se ha visto asociada con el incremento del uso de los servicios de Atención Primaria, de hecho, los pacientes mayores de 50 años se corresponden con el 90 % de los hiperfrecuentadores del centro de salud, lo que concuerda con estudios anteriores (Bourgeois y cols. 2010; Van Steenkiste y cols., 2010). Esto puede ser debido, principalmente, a efectos adversos asociados a la politerapia o a problemas de salud (Bourgeois y cols., 2010; Díaz y cols., 2014).

b. En este sentido, se ha visto que pacientes con enfermedades cardiovasculares, con hipertensión o con un alto IMC (sobrepeso tipo II y obesidad tipo I según la definición dada por la SEEDO (Salas-Salvadó y cols., 2007)) son hiperfrecuentadores de los servicios de Atención Primaria, lo cual es consistente con estudios previos (Jørgensen y cols., 2016; Díaz y cols. 2014; van Steenkiste y cols., 2010; Smits y cols., 2009).

De la misma manera la patología crónica, en este caso aquella asociada a problemas de índole cardiovascular (hipertensión arterial, diabetes mellitus, dislipemias) se asocia en los estudios realizados con un mayor consumo de recursos sanitarios y en la misma medida un mayor uso de los servicios médicos tanto del ámbito de Atención Primaria como del Hospital (McMahon y cols., 2016). Este mismo hecho es corroborado en la muestra estudiada.

Por tanto, parece lógico pensar que el grupo de pacientes con una edad superior a 60 años, que tienen sobrepeso y que presentan problemas de tipo cardiovascular precisan de una monitorización sanitaria más estrecha para intentar programar su atención sanitaria y de esta forma planificar adecuadamente su atención en lugar de actuar con ellos a demanda y de manera no programada. Todo ello redundaría en una mayor eficacia y probablemente ahorro de costes sanitarios.

El análisis de los hiperfrecuentadores de la muestra estudiada revela que el 70 % de los pacientes hiperfrecuentadores tienen patología cardiovascular. Por lo que este dato se encuentra en consonancia con lo reportado (Villar y cols., 2007; Royo-Bordonada y cols., 2017; Mancera-Romero y cols., 2001). Por otro lado los pacientes con esta patología suelen ser pacientes polimedicados (toman más de 5 fármacos) por lo que tienen con frecuencia posibilidad de presentar alguna reacción adversa en relación a la polifarmacia.

## **5.2. Hiperfrecuentación y factores farmacogenéticos**

Como se ha comentado anteriormente, el polimorfismo genético se ha relacionado con las hospitalizaciones. En concreto, los dos ML para CYP2C9 se encuentran entre los hiperfrecuentadores de las hospitalizaciones, aunque no así los pacientes con polimorfismos genéticos de CYP2D6 o CYP2C19 asociados con una actividad incrementada o nula de la enzima, opuestamente a lo observado por Finkelstein y cols. (2016a, 2016b).

La falta de asociación entre la capacidad metabólica de CYP2D6 o CYP2C19 y el número de hospitalizaciones requeridas por una persona, pudiera ser debida al tipo de sustrato que la misma estuviera recibiendo en el momento de dicha hospitalización. En este sentido, pudiera ser que el individuo estuviera bajo tratamiento o uso de fármacos que no fueran principalmente metabolizados por CYP2D6 o CYP2C19, siendo menor su influencia en la respuesta al tratamiento, y por tanto, en el uso de estos servicios.

Consecuentemente, cabría esperar que los dos pacientes ML CYP2C9 y hospitalizados estuvieran, principalmente, en tratamiento con fármacos metabolizados por dicha enzima, lo cual explicaría que aquellos con una actividad nula tuvieran mayor

probabilidad de presentar una reacción adversa o un mayor número de interacciones medicamentosas (Wijnen y cols., 2007) y, debido a ello, un aumento del número de visitas a los servicios de salud (Gurwitz y cols., 2003; Díaz y cols., 2014; Bourgeois y cols., 2010; Hohl y cols., 2001; Marcum y cols., 2012). Esta discrepancia debería ser esclarecida, pero para ello se necesitaría información sobre la causa de la hospitalización (reacción adversa o interacción medicamentosa) y sobre el tratamiento o tratamientos, en caso de politerapia, administrados al paciente en el momento de dicha hospitalización (Peñas-Lledó & Llerena, 2013), una de las limitaciones del presente estudio.

A pesar de ello, lo que queda claro es que los dos pacientes ML CYP2C9 requirieron una hospitalización y si este número se extrapola a la población total de Extremadura, que según el último censo del Instituto Nacional de Estadística es de 1.092.997 habitantes (Extremadura, Estadísticas territoriales, INE), se observaría que, aproximadamente, 2.719 extremeños podrían estar en riesgo de sufrir reacciones adversas debidas a fármacos metabolizados por CYP2C9 y como consecuencia de ello, en riesgo de necesitar el uso de los servicios de salud. Teniendo en cuenta que el coste medio por proceso de la hospitalización en nuestro país se estima en 3.380 €, y si se considera que el porcentaje de pacientes ingresados es un 15 % de los que van a urgencias y que la tasa de visitas a urgencias es de 550 por 1000 pacientes. Estos 2.729 pacientes generarán unas 1500 visitas a urgencias y estas pueden provocar 225 ingresos con un coste total de 760.500 € al año. Esta cantidad anual se podría ahorrar en el SES si se conociera, por una parte, el perfil genético del paciente y se vigilase, por otra, la administración de determinados fármacos ante la posible aparición de efectos adversos no deseados (Hiratsuka y cols., 2006).

El presente estudio es un estudio observacional y exploratorio que indica la necesidad de nuevas investigaciones. En cualquier caso permite avanzar que es imprescindible la generación de un Programa de Medicina Personalizada a nivel regional, que teniendo en cuenta las barreras y dificultades evaluadas recientemente (Llerena & Peñas-Lledó, 2015), permitiera implementar en el SES, los avances de la Farmacogenética y la Medicina de Precisión o Personalizada.



## **VI. CONCLUSIONES**



## VI. CONCLUSIONES

---

### Conclusión General

Los factores demográficos y clínicos relacionados con la hiperfrecuentación de los servicios de salud son edad mayor de 50 años, género femenino, HTA y patología cardiovascular. Por cuanto a los factores farmacogenéticos, los ML de CYP2C9.

### Conclusiones Específicas

#### 1. Frecuencia de polimorfismos genéticos en Atención Primaria

Se ha determinado la existencia de Metabolizadores Lentos y Ultrarrápidos de CYP2D6, CYP2C9 y CYP2C19, en la población estudiada, en una frecuencia similar a las de las poblaciones europeas. Un 41 % de la población estudiada presentaba algún tipo de polimorfismo genético asociado a fenotipo de alta o baja capacidad metabólica (gML o gMU).

#### 2. Características demográficas y clínicas

Los usuarios estudiados del servicio de salud tienen entre 40 y 60 años, siendo más prevalentes las mujeres que los varones. La patología cardiovascular (incluyendo HTA) y un IMC >30 (obesidad) se presenta en torno a una tercera parte de la población.

#### 3. Utilización de Servicios de Salud

La población estudiada visita como promedio: una vez al mes el Centro de Salud, una vez al trimestre a las Consultas de Especializada y una vez al año a Urgencias.

#### 4. Factores demográficos y clínicos relacionados con el uso de los servicios de Salud

El género se ha relacionado con la hiperfrecuentación a urgencias, consultas externas y hospitalizaciones. La edad (>50 años) se relaciona con visitas totales al SES, al Centro de Salud y a Consultas Externas. La patología cardiovascular se relaciona con visitas totales al SES, Centro de Salud, Consultas Externas y Hospitalizaciones. La HTA se relacionó con las visitas totales al SES y al Centro de Salud.

#### 5. Polimorfismos genéticos asociados al uso de los servicios de Salud

El polimorfismo genético de CYP2C9 se ha relacionado con la hiperfrecuentación de la hospitalización.



## **VII. BIBLIOGRAFÍA**



## VII. BIBLIOGRAFÍA

---

Aguilar Mulet JM, Fernández Alonso C, Fuentes Ferrer ME, González Armengol JJ. [Frequent users of hospital emergency departments]. *Gac Sanit* 2015; 29:394–6.

Agúndez JAG, Ledesma MC, Ladero JM, Benítez J. Prevalence of CYP2D6 gene duplication and its repercussion on the oxidative phenotype in a white population. *Clin Pharm Ther* 1995; 57:265–9.

Aklillu E, Persson I, Bertilsson L, Johansson I, Rodrigues F, Ingelman-Sundberg M. Frequent distribution of ultrarapid metabolizers of debrisoquine in an ethiopian population carrying duplicated and multiduplicated functional CYP2D6 alleles. *J Pharmacol Exp Ther* 1996; 278:441–6.

Albuquerque J, Ribeiro C, Naranjo MEG, Llerena A, Grazina M; CEIBA.FP Consortium of the Ibero–American Network of Pharmacogenetics & Pharmacogenomics RIBEF. Characterization of CYP2D6 genotypes and metabolic profiles in the Portuguese population: pharmacogenetic implications. *Personal Med* 2013; 10:709–18.

Arvanitidis K, Ragia G, Iordanidou M, Kyriaki S, Xanthi A, Tavridou A, Manolopoulos VG. Genetic polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2D6, CYP2C9, CYP2C19 and CYP3A5 in the Greek population. *Fundam Clin Pharmacol* 2007; 21:419–26.

Attia TZ, Yamashita T, Hammad MA, Hayasaki A, Sato T, Miyamoto M, Yasuhara Y, Nakamura T, Kagawa Y, Tsujino H, Omar MA, Abdelmageed OH, Derayea SM, Uno T. Effect of cytochrome P450 2C19 and 2C9 amino acid residues 72 and 241 on metabolism of tricyclic antidepressant drugs. *Chem Pharm Bull (Tokyo)* 2014; 62:176–81.

Azuma J, Nonen S. Chronic heart failure: beta-blockers and pharmacogenetics. *Eur J Clin Pharmacol* 2009; 65:3–17.

Benítez J, Ladero JM, Fernández-Gundín MJ, Llerena A, Cobaleda J, Martínez C, Muñoz JJ, Vargas E, Prados J, González-Rozas F, Rodríguez-Molina J, Uson AC. Polymorphic oxidation of debrisoquine in bladder cancer. *Ann Med* 1990a; 22:157–60.

Benítez J, Ladero JM, Jara C, Carrillo JA, Cobaleda J, Llerena A, Vargas E, Muñoz JJ. Polymorphic oxidation of debrisoquine in lung cancer patients. *Eur J Cancer* 1991; 27:158–61.

Benítez J, Ladero JM, Jimenez-Jimenez FJ, Martinez C, Puerto AM, Valdivielso MJ, Llerena A, Cobaleda J, Muñoz JJ. Oxidative polymorphism of debrisoquine in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1990b; 53:289–92.

## VII. Bibliografia

Bernal ML, Sinues B, Johansson I, McLellan RA, Wennerholm A, Dahl ML, Ingelman-Sundberg M, Bertilsson L. Ten percent of North Spanish individuals carry duplicated or triplicated CYP2D6 genes associated with ultrarapid metabolism of debrisoquine. *Pharmacogenetics* 1999; 9:657–60.

Bertilsson L, Dahl ML, Dalén P, Al-Shurbaji A. Molecular genetics of CYP2D6: clinical relevance with focus on psychotropic drugs. *Br J Clin Pharmacol* 2002; 53:111–22.

Bourgeois FT, Shannon MW, Valim C, Mandl KD. Adverse drug events in the outpatient setting: an 11-year national analysis. *Pharmacoepidemiol Drug Saf* 2010; 19:901–10.

Bressler R. Grapefruit juice and drug interactions. Exploring mechanisms of this interaction and potential toxicity for certain drugs. *Geriatrics* 2006; 61:12–8.

Brixner D, Biltaji E, Bress A, Unni S, Ye X, Mamiya T, Ashcraft K, Biskupiak J. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J Med Econ* 2016; 19:213–28.

Brøsen, K. Some aspects of genetic polymorphism in the biotransformation of antidepressants. *Thérapie* 2004; 59:5–12.

Brown JT, Abdel-Rahman SM, van Haandel L, Gaedigk A, Lin YS, Leeder JS. Single dose, CYP2D6 genotype-stratified pharmacokinetic study of atomoxetine in children with ADHD. *Clin Pharmacol Ther* 2016; 99:642–50.

Carrillo JA, Ramos SI, Herraiz AG, Llerena A, Agundez JA, Berez R, Duran M, Benítez J. Pharmacokinetic interaction of fluvoxamine and thioridazine in schizophrenic patients. *J Clin Psychopharmacol* 1999; 19:494–9.

Cavallari LH, Jeong H, Bress A. Role of cytochrome P450 genotype in the steps toward personalized drug therapy. *Pharmgenomics Pers Med* 2011; 4:123–36.

Céspedes-Garro C, Fricke-Galindo I, Naranjo ME, Rodrigues-Soares F, Fariñas H, de Andrés F, López-López M, Peñas-Lledó EM, Llerena A. Worldwide interethnic variability and geographical distribution of CYP2C9 genotypes and phenotypes. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2015; 11:1893–905.

Correia C, Santos P, Coutinho AM, Vicente AM. Characterization of pharmacogenetically relevant CYP2D6 and ABCB1 gene polymorphisms in a Portuguese population sample. *Cell Biochem Funct* 2009; 27:251–5.

Chan AT, Zauber AG, Hsu M, Breazna A, Hunter DJ, Rosenstein RB, Eagle CJ, Hawk ET, Bertagnolli MM. Cytochrome P450 2C9 variants influence response to celecoxib for prevention of colorectal adenoma. *Gastroenterology* 2009; 136:2127–36.

Chang M, Söderberg MM, Scordo MG, Tybring G, Dahl M-L. *CYP2C19\*17* affects R-warfarin plasma clearance and warfarin INR/dose ratio in patients on stable warfarin maintenance therapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2015; 71:433–9.

Chang SW, McDonough CW, Gong Y, Johnson TA, Tsunoda T, Gamazon ER, Perera MA, Takahashi A, Tanaka T, Kubo M, Pepine CJ, Johnson JA, Cooper-DeHoff RM. Genome-wide association study identifies pharmacogenomic loci linked with specific antihypertensive drug treatment and new-onset diabetes. *Pharmacogenomics J* 2016; Epub ahead of print.

Chaudhry SI, McAvay G, Chen S, Whitson H, Newman AB, Krumholz HM, Gill TM. Risk factors for hospital admission among older persons with newly diagnosed heart failure: findings from the Cardiovascular Health Study. *J Am Coll Cardiol* 2013; 61:635–42.

Chen G, Jiang S, Mao G, Zhang S, Hong X, Tang G, Li Z, Liu X, Zhang Y, Xing H, Wang B, Yu Y, Xu X. CYP2C9 Ile359Leu polymorphism, plasma irbesartan concentration and acute blood pressure reductions in response to irbesartan treatment in Chinese hypertensive patients. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 2006; 28:19–24.

Daniels MA, Kan C, Willmes DM, Ismail K, Pistrosch F, Hopkins D, Mingrone G, Bornstein SR, Birkenfeld AL. Pharmacogenomics in type 2 diabetes: oral antidiabetic drugs. *Pharmacogenomics J* 2016; 16:399–410.

De Andrés F, Sosa-Macías M, Lazalde-Ramos BP, Naranjo ME, Tarazona-Santos E, Llerena A, CEIBA.FP Consortium of the Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics RIBEF. Evaluation of drug-metabolizing enzyme hydroxylation phenotypes in Hispanic populations: the CEIBA cocktail. *Drug Metabol Drug Interact* 2013; 28:135–46.

De Morais SMF, Schweiki H, Blaisdell J, Goldstein JA. Gene structure and upstream regulatory regions of human CYP2C9 and CYP2C18. *Biochem Biophys Res Commun* 1993; 194:194–201.

DeLozier TC, Kissling GE, Coulter SJ, Dai D, Foley JF, Bradbury JA, Murphy E, Steenbergen C, Zeldin DC, Goldstein JA. Detection of human CYP2C8, CYP2C9 and CYP2J2 in cardiovascular tissues. *Drug Metab Dispos* 2007; 35:682–8.

Diaz E, Gimeno-Feliu LA, Calderón-Larrañaga A, Prados-Torres A. Frequent attenders in general practice and immigrant status in Norway: a nationwide cross-sectional study. *Scand J Prim Health Care* 2014; 32:232–40.

Doan J, Zakrzewski-Jakubiak H, Roy J, Turgeon J, Tannenbaum C. Prevalence and risk of potential cytochrome P450-mediated drug-drug interactions in older hospitalized patients with polypharmacy. *Ann Pharmacother* 2013; 47:324–32.

Dorado P, Caceres MC, Pozo-Guisado E, Wong ML, Licinio J, Llerena A. Development

of a PCR-based strategy for CYP2D6 genotyping including gene multiplication of worldwide potential use. *Biotechniques* 2005; 39:571–4.

Dorado P, Gallego A, Peñas-Lledó E, Terán E, Llerena A. Relationship between the *CYP2C9* IVS8-109A>T polymorphism and high losartan hydroxylation in healthy Ecuadorian volunteers. *Pharmacogenomics* 2014; 15:1417–21.

Dorado P, Heras N, Machin E, Hernandez F, Teran E, Llerena A. CYP2D6 genotype and dextromethorphan hydroxylation phenotype in an Ecuadorian population. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:637–44.

Dorado P, López-Torres E, Peñas-Lledó EM, Martínez-Antón J, Llerena A. Neurological toxicity after phenytoin infusion in a pediatric patient with epilepsy: influence of *CYP2C9*, *CYP2C19* and *ABCB1* genetic polymorphisms. *Pharmacogenomics J* 2013; 13:359–61.

Dorado P, Peñas-Lledó EM, Llerena A. CYP2D6 polymorphism: implications for antipsychotic drug response, schizophrenia and personality traits. *Pharmacogenomics* 2007; 8:1597–608.

European Medicines Agency (EMA). Definitions for Genomic Biomarkers, Pharmacogenomics, Pharmacogenetics, Genomic Data and Sample Coding Categories. EMA/CHMP/ICH/437986/2006, 2007.

European Medicines Agency (EMA). Position Paper on Terminology in Pharmacogenetics. EMA/CPMP/3070/01, 2002.

Fahmi AM, Abdelsamad O, Elewa H. Rifampin-warfarin interaction in a mitral valve replacement patient receiving rifampin for infective endocarditis: a case report. *Springerplus* 2016; 5:8.

Farooq M, Kelly EJ, Unadkat JD. CYP2D6 is inducible by endogenous and exogenous corticosteroids. *Drug Metab Dispos* 2016; 44:750–7.

Fillenbaum GG, Pieper CF, Cohen HJ, Cornoni-Huntley JC, Guralnik JM. Comorbidity of five chronic health conditions in elderly community residents: determinants and impact on mortality. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci* 2000; 55:M84–9.

Finkelstein J, Friedman C, Hripcsak G, Cabrera M. Pharmacogenetic polymorphism as an independent risk factor for frequent hospitalizations in older adults with polypharmacy: a pilot study. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016b; 9:107–16.

Finkelstein J, Friedman C, Hripcsak G, Cabrera M. Potential utility of precision medicine for older adults with polypharmacy: a case series study. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016a; 9:31–45.

Flora DR, Rettie AE, Brundage RC, Tracy TS. CYP2C9 Genotype-Dependent Warfarin

Pharmacokinetics: Impact of CYP2C9 Genotype on R- and S-Warfarin and Their Oxidative Metabolites. *J Clin Pharmacol* 2017; 57:382–93.

Flórez J. *Farmacología Humana*. 6ª ed. Barcelona:Elsevier Masson; 2014.

Franchi C, Nobili A, Mari D, Tettamanti M, Djade CD, Pasina L, Salerno F, Corrao S, Marengoni A, Iorio A, Marcucci M, Mannucci PM; REPOSI Investigators. Risk factors for hospital readmission of elderly patients. *Eur J Intern Med* 2013; 24:45–51.

Fricke-Galindo I, Céspedes-Garro C, Rodrigues-Soares F, Naranjo MEG, Delgado Á, de Andrés F, López-López M, Peñas-Lledó E, LLerena A. Interethnic variation of *CYP2C19* alleles, 'predicted' phenotypes and 'measured' metabolic phenotypes across world populations. *Pharmacogenomics J* 2016; 16:113–23.

Gaedigk A, Simon SD, Pearce RE, Bradford LD, Kennedy MJ, Leeder JS. The CYP2D6 activity score: translating genotype information into a qualitative measure of phenotype. *Clin Pharmacol Ther* 2008; 83:234–42.

García-González X, Cabaleiro T, Herrero MJ, McLeod H, López-Fernández LA. Clinical implementation of pharmacogenetics. *Drug Metab Pers Ther* 2016; 31:9–16.

Goldstein JA, de Morais SM. Biochemistry and molecular biology of the human CYP2C subfamily. *Pharmacogenetics* 1994; 4:285–99.

Gotoh O. Substrate recognition sites in cytochrome P-450 family 2 (CYP2) proteins inferred from comparative analyses of amino acid and coding nucleotide sequences. *J Biol Chem* 1992; 267:83–90.

Gough A, Smith A, Howell S, Wolf R, Bryant S, Spurr N. Localization of the CYP2D gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, in situ hybridization, and linkage analysis. *Genomics* 1993; 15:430–2.

Grau M, Elosua R, Cabrera de León A, Guembe MJ, Baena-Díez JM, Vega Alonso T, Javier Félix F, Zorrilla B, Rigo F, Lapetra J, Gavrilá D, Segura A, Sanz H, Fernández-Bergés D, Fitó M, Marrugat J. [Cardiovascular risk factors in Spain in the first decade of the 21st Century, a pooled analysis with individual data from 11 population-based studies: the DARIOS study]. *Rev Esp Cardiol* 2011; 64:295–304.

Gray IC, Nobile C, Muresu R, Ford S, Spurr NK. A 2.4-megabase physical map spanning the CYP2C gene cluster on chromosome 10q24. *Genomics* 1995; 28:328–32.

Gurwitz JH, Field TS, Harrold LR, Rothschild J, Debellis K, Seger AC, Cadoret C, Fish LS, Garber L, Kelleher M, Bates DW. Incidence and preventability of adverse drug events among older persons in the ambulatory setting. *JAMA* 2003; 289:1107–16.

Haertter S. Recent examples on the clinical relevance of the CYP2D6 polymorphism and endogenous functionality of CYP2D6. *Drug Metabol Drug Interact* 2013; 28:209–

16.

Hatta FH, Teh LK, Helldén A, Hellgren KE, Roh HK, Salleh MZ, Aklillu E, Bertilsson L. Search for the molecular basis of ultra-rapid CYP2C9-catalysed metabolism: relationship between SNP IVS8-109A>T and the losartan metabolism phenotype in Swedes. *Eur J Clin Pharmacol* 2012; 68:1033–42.

Heim MH, Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics* 1992; 14:49–58.

Helsby NA, Hui CY, Goldthorpe MA, Collier JK, Soh MC, Gow PJ, Zoysa JZ, Tingle MD. The combined impact of CYP2C19 and CYP2B6 pharmacogenetics on cyclophosphamide bioactivation. *Br J Clin Pharmacol* 2010; 70:844–53.

Hersberger M, Marti-Jaun J, Rentsch K, Hanseler E. Rapid detection of the CYP2D6\*3, CYP2D6\*4, and CYP2D6\*6 alleles by tetra-primer PCR and of the CYP2D6\*5 allele by multiplex long PCR. *Clin Chem* 2000; 46:1072–7.

Hicks JK, Swen JJ, Gaedigk A. Challenges in CYP2D6 phenotype assignment from genotype data: a critical assessment and call for standardization. *Curr Drug Metab* 2014; 15:218–32.

Hijazi Y, Boulieu R. Contribution of CYP3A4, CYP2B6, and CYP2C9 isoforms to N-demethylation of ketamine in human liver microsomes. *Drug Metab Dispos* 2002; 30:853–8.

Hiratsuka M, Sasaki T, Mizugaki M. Genetic testing for pharmacogenetics and its clinical application in drug therapy. *Clin Chim Acta* 2006; 363:177–86.

Hirsikangas S, Kanste O, Korpelainen J, Kyngäs H. Adherence to health regimens among frequent attenders of Finnish healthcare. *Int J Circumpolar Health* 2016; 75:30726.

Hohl CM, Dankoff J, Colacone A, Afilalo M. Polypharmacy, adverse drug-related events, and potential adverse drug interactions in elderly patients presenting to an emergency department. *Ann Emerg Med* 2001; 38:666–71.

Holmberg MT, Tornio A, Hyvärinen H, Neuvonen M, Neuvonen PJ, Backman JT, Niemi M. Effect of grapefruit juice on the bioactivation of prasugrel. *Br J Clin Pharmacol* 2015; 80:139–45.

Holstein A, Plaschke A, Ptak M, Egberts EH, El-Din J, Brockmöller J, Kirchheiner J. Association between CYP2C9 slow metabolizer genotypes and severe hypoglycaemia on medication with sulphonylurea hypoglycaemic agents. *Br J Clin Pharmacol* 2005; 60:103–6.

Hoot NR, Aronsky D. Systematic review of emergency department crowding: causes,

effects, and solutions. *Ann Emerg Med* 2008; 52:126–36.

Ingelman-Sundberg M, Persson A, Jukic M. Polymorphic expression of CYP2C19 and CYP2D6 in the developing and adult human brain causing variability in cognition, risk for depression and suicide: the search for the endogenous substrates. *Pharmacogenomics J* 2014; 15:1841–4.

Ingelman-Sundberg M, Sim S, Gomez A, Rodriguez-Antona C. Influence of cytochrome P450 polymorphisms on drug therapies: pharmacogenetic, pharmacoeconomic and clinical aspects. *Pharmacol Ther* 2007; 116:496–526.

Ingelman-Sundberg M. Genetic polymorphisms of cytochrome P450 2D6 (CYP2D6): clinical consequences, evolutionary aspects and functional diversity. *Pharmacogenomics J* 2005; 5:6–13.

Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenetics of cytochrome P450 and its applications in drug therapy: the past, present and future. *Trends Pharmacol Sci* 2004; 25:193–200.

Jerling M, Alván G. Nonlinear kinetics of nortriptyline in relation to nortriptyline clearance as observed during therapeutic drug monitoring. *Eur J Clin Pharmacol* 1994; 46:67–70.

Jones DR, Kim SY, Guderyon M, Yun CH, Moran JH, Miller GP. Hydroxywarfarin metabolites potentially inhibit CYP2C9 metabolism of S-warfarin. *Chem Res Toxicol* 2010; 23:939–45.

Jørgensen JT, Andersen JS, Tjønneland A, Andersen ZJ. Determinants of frequent attendance in Danish general practice: a cohort-based cross-sectional study. *BMC Fam Pract*. 2016; 17:19.

Juurlink DN, Mamdani M, Kopp A, Laupacis A, Redelmeier DA. Drug-drug interactions among elderly patients hospitalized for drug toxicity. *JAMA* 2003; 289:1652–8.

Kirchheiner J, Roots I, Goldammer M, Rosenkranz B, Brockmöller J. Effect of genetic polymorphisms in cytochrome p450 (CYP) 2C9 and CYP2C8 on the pharmacokinetics of oral antidiabetic drugs: clinical relevance. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44:1209–25.

Kitzmiller JP, Mikulik EB, Dauki AM, Murkherjee C, Luzum JA. Pharmacogenomics of statins: understanding susceptibility to adverse effects. *Pharmgenomics Pers Med* 2016; 9:97–106.

Klose TS, Blaisdell JA, Goldstein JA. Gene structure of CYP2C8 and extrahepatic distribution of the human CYP2Cs. *J Biochem Mol Toxicol* 1999; 13:289–95.

Kreth K, Kovar K, Schwab M, Zanger UM. Identification of the human cytochromes P450 involved in the oxidative metabolism of "Ecstasy"-related designer drugs.

*Biochem Pharmacol* 2000; 59:1563–71.

LaCalle E, Rabin E. Frequent users of emergency departments: the myths, the data, and the policy implications. *Ann Emerg Med* 2010; 56:42–8.

Ladero JM, Benítez J, Jara C, Llerena A, Valdivielso MJ, Muñoz JJ, Vargas E. Polymorphic oxidation of debrisoquine in women with breast cancer. *Oncology* 1991; 48:107–10.

Leeder JS. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am* 2001; 48:765–81.

Leemann T, Kondo M, Zhao J, Transon C, Bonnabry P, Dayer P. The biotransformation of NSAIDs: a common elimination site and drug interactions. *Schweiz Med Wochenschr* 1992; 122:1897–9.

Li J, Bluth MH. Pharmacogenomics of drug metabolizing enzymes and transporters: implications for cancer therapy. *Pharmacogenomics Pers Med* 2011; 4:11–33.

Liao LH, Zhang H, Lai MP, Lau KW, Lai AK, Zhang JH, Wang Q, Wei W, Chai JH, Lung ML, Tai SS, Wu M. The association of CYP2C9 gene polymorphisms with colorectal carcinoma in Han Chinese. *Clin Chim Acta* 2007; 380:191–6.

London SJ, Sullivan-Klose T, Daly AK, Idle JR. Lung cancer risk in relation to the CYP2C9 genetic polymorphism among Caucasians in Los Angeles County. *Pharmacogenetics* 1997; 7:401–4.

Luciano JV, Fernández A, Pinto-Meza A, Luján L, Bellón JA, García-Campayo J, Peñarrubia MT, Fernández R, Sanavia M, Blanco ME, Haro JM, Palao DJ, Serrano-Blanco A. Frequent attendance in primary care: comparison and implications of different definitions. *Br J Gen Pract* 2010; 60:49–55.

Lundqvist E, Johansson I, Ingelman-Sundberg M. Genetic mechanisms for duplication and multiduplication of the human CYP2D6 gene and methods for detection of duplicated CYP2D6 genes. *Gene* 1999; 226:327–38.

LLerena A, Alm C, Dahl ML, Ekqvist B, Bertilsson L. Haloperidol disposition is dependent on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Ther Drug Monit* 1992; 14:92–7.

LLerena A, Alvarez M, Dorado P, Gonzalez I, Peñas-LLedó E, Pérez B, Cobaleda J, Calzadilla LR. Interethnic differences in the relevance of CYP2C9 genotype and environmental factors for diclofenac metabolism in Hispanics from Cuba and Spain. *Pharmacogenomics J* 2014b; 14:229–34.

LLerena A, Berecz R, de la Rubia A, Dorado P. QTc interval lengthening and debrisoquine metabolic ratio in psychiatric patients treated with oral haloperidol monotherapy. *Eur J Clin Pharmacol* 2002; 58:223–4.

LLerena A, Berez R, Dorado P, de la Garza CS, Norberto MJ, Cáceres M, Gutiérrez JR. Determination of risperidone and 9-hydroxyrisperidone in human plasma by liquid chromatography: application to the evaluation of CYP2D6 drug interactions. *J Chromatogr B Analyt Technol Biomed Life Sci* 2003a; 783:213–9.

LLerena A, Berez R, Dorado P, González AP, Peñas-Lledó EM, De la Rubia A. CYP2C9 gene and susceptibility to major depressive disorder. *Pharmacogenomics J* 2003b; 3:300–2.

LLerena A, Cobaleda J, Benítez J. Debrisoquine hydroxylation phenotypes in healthy volunteers. *Lancet* 1989; 1:1398.

LLerena A, Cobaleda J, Martínez C, Benítez J. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquine hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* 1996; 21:129–38.

LLerena A, Dorado P, Berez R, Gonzalez AP, Penas-LLedo EM. Effect of CYP2D6 and CYP2C9 genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions. *Eur J Clin Pharmacol* 2004; 59:869–73.

LLerena A, Dorado P, Peñas-Lledó EM, Cáceres MC, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *Pharmacogenomics J* 2007; 7:408–10.

LLerena A, Dorado P, Peñas-Lledo EM. Pharmacogenetics of debrisoquine and its use as a marker for CYP2D6 hydroxylation capacity. *Pharmacogenomics* 2009; 10:17–28.

LLerena A, Dorado P, Ramírez R, González I, Alvarez M, Peñas-Lledó EM, Pérez B, Calzadilla LE. CYP2D6 genotype and debrisoquine hydroxylation phenotype in Cubans and Nicaraguans. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:176–83.

LLerena A, Naranjo MEG, Rodrigues-Soares F, Penas-LLedó EM, Fariñas H, Tarazona-Santos E. Interethnic variability of CYP2D6 alleles and of predicted and measured metabolic phenotypes across world populations. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 2014a; 10:1569–83.

LLerena A, Peñas-Lledó EM. Metabolic phenotype prediction from genotyping data: a bottleneck for the implementation of pharmacogenetics in drug development and clinical practice. *Drug Metab Pers Ther* 2015; 30:143–5.

LLerena A. Clinical pharmacology of drug metabolism and drug interactions: clinical, interethnic and regulatory aspects. *Drug Metabol Drug Interact* 2013; 28:1–3.

Maher RL, Hanlon J, Hajjar ER. Clinical consequences of polypharmacy in elderly. *Expert Opin Drug Saf* 2014; 13:57–65.

Mancera-Romero J, Muñoz-Cobos F, Paniagua-Gómez F, Fernández-Lozano C,

Fernández-Tapia ML, Blanca-Barba FJ. Problemas de salud y factores determinantes del número de visitas a demanda en pacientes hiperutilizadores de un centro de salud. *Aten Primaria* 2001; 27:658–62.

Marcum ZA, Amuan ME, Hanlon JT, Aspinall SL, Handler SM, Ruby CM, Pugh MJ. Prevalence of unplanned hospitalizations caused by adverse drug reactions in older veterans. *J Am Geriatr Soc* 2012; 60:34–41.

McCrea JB, Cribb A, Rushmore T, Osborne B, Gillen L, Lo MW, Waldman S, Bjomsson T, Spielbergs, Golberg MR. Phenotypic and genotypic investigations of a healthy volunteer deficient in the conversion of losartan to its active metabolite E-3174. *Clin Pharmacol Ther* 1999; 65:348–52.

McLellan RA, Oscarson M, Seidegard J, Evans DA, Ingelman-Sundberg M. Frequent occurrence of CYP2D6 gene duplication in Saudi Arabians. *Pharmacogenetics* 1997; 7:187–91.

McMahon CG, Power Foley M, Robinson D, O'Donnell K, Poulton M, Kenny RA, Bennett K. High prevalence of frequent attendance in the over 65s. *Eur J Emerg Med* 2016; Epub ahead of print.

Meyer UA. Pharmacogenetics – five decades of therapeutic lessons from genetic diversity. *Nature Reviews Genetic* 2004; 5:669–76.

Moore L, Deehan A, Seed P, Jones R. Characteristics of frequent attenders in an emergency department: analysis of 1-year attendance data. *Emerg Med J* 2009; 26:263–7.

Mrazek DA, Biernacka JM, O'Kane DJ, Black JL, Cunningham JM, Drews MS, Snyder KA, Stevens SR, Rush AJ, Weinshilboum RM. CYP2C19 variation and citalopram response. *Pharmacogenet Genomics* 2011; 21:1–9.

Murad K, Kitzman DW. Frailty and multiple comorbidities in the elderly patient with heart failure: implications for management. *Heart Fail Rev* 2012; 17:581–8.

Naranjo MEG, de Andrés F, Delgado A, Cobaleda J, Peñas-Lledó EM, Llerena A. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizers in Spain: controversy about their misclassification in worldwide population studies. *Pharmacogenomics J* 2016; 16:485–90.

Nebert DW, Zhang G, Vesell ES. From human genetics and genomics to pharmacogenetics and pharmacogenomics: Past lessons, future directions. *Drug Metab Rev* 2008; 40:187–224.

Niwa T, Maekawa Y, Fujimoto M, Kishimoto K, Yabusaki Y, Ishibashi F, Katagiri M. Inhibition of human hepatic cytochrome P450s and steroidogenic CYP17 by nonylphenol. *Biol Pharm Bull* 2002; 25:235–8.

Niwa T, Sato R, Yabusaki Y, Ishibashi F, Katagiri M. Contribution of human hepatic cytochrome P450s and steroidogenic CYP17 to the N-demethylation of aminopyrine. *Xenobiotica* 1999; 29:187–93.

Niwa T, Yamazaki H. Comparison of cytochrome P450 2C subfamily members in terms of drug oxidation rates and substrate inhibition. *Curr Drug Metab* 2012; 13:1145–59.

Norton J, David M, de Roquefeuil G, Boulenger JP, Car J, Ritchie K, Mann A. Frequent attendance in family practice and common mental disorders in an open access health care system. *J Psychosom Res* 2012; 72:413–8.

Oetjens MT, Denny JC, Ritchie MD, Gillani NB, Richardson DM, Restrepo NA, Pulley JM, Dilks HH, Basford MA, Bowton E, Masys DR, Wilke RA, Roden DM, Crawford DC. Assessment of a pharmacogenomic marker panel in a polypharmacy population identified from electronic medical records. *Pharmacogenomics* 2013; 14:735–44.

OMS (Organización Mundial de la Salud). *Prevención de las Enfermedades Cardiovasculares*, 2003.

Ormstad H, Dahl J, Verkerk R, Andreassen OA, Maes M. Increased plasma levels of competing amino acids, rather than lowered plasma tryptophan levels, are associated with a non-response to treatment in major depression. *Eur Neuropsychopharmacol* 2016; 26:1286–96.

Ortega-Vázquez A, Dorado P, Fricke-Galindo I, Jung-Cook H, Monroy-Jaramillo N, Martínez-Juárez IE, Familiar-López I, Peñas-Lledó E, LLerena A, López-López M. *CYP2C9*, *CYP2C19*, *ABCB1* genetic polymorphisms and phenytoin plasma concentrations in Mexican-Mestizo patients with epilepsy. *Pharmacogenomics J* 2016; 16:286–92.

Parejo Maestre N, Lendínez-de la Cruz JM, Bermúdez-Torres FM, González-Contero L, Gutierrez-Espinosa de Los Monteros MP, Espejo-Almazán María T. Prevalence and factors associated with frequent attendance in family medicine clinic. *Semergen* 2016; 42:216–24.

Pedersen AJ, Petersen TH, Linnet K. In vitro metabolism and pharmacokinetic studies on methylone. *Drug Metab Dispos* 2013; 41:1247–55.

Peiró S, Libroero J, Ridaio M, Bernal-Delgado E; Grupo de Variaciones en la Práctica Médica en el Sistema Nacional de Salud. [Variability in Spanish National Health System hospital emergency services utilization]. *Gac Sanit* 2010; 24:6–12.

Peiró AM, Planelles B, Juhasz G, Bagdy G, Libert F, Eschalier A, Busserolles J, Sperlagh B, LLerena A. Pharmacogenomics in pain treatment. *Drug Metab Pers Ther* 2016; 31:131–42.

Peñas-Lledó E, LLerena A. CYP2D6 genetic polymorphism and psychiatry patients'

hospitalization period. *Biomark Med* 2013; 7:915–6.

Peñas-Lledó E, Llerena A. CYP2D6 variation, behaviour and psychopathology: implications for pharmacogenomics-guided clinical trials. *Br J Clin Pharmacol* 2014; 77:673–83.

Peñas-Lledó E, Guillaume S, Naranjo ME, Delgado A, Jausent I, Blasco-Fontecilla H, Courtet P, Llerena A. A combined high CYP2D6-CYP2C19 metabolic capacity is associated with the severity of suicide attempt as measured by objective circumstances. *Pharmacogenomics J* 2015; 15:172–6.

Peñas-Lledó EM, Dorado P, Agüera Z, Gratacós M, Estivill X, Fernández-Aranda F, Llerena A. CYP2D6 polymorphism in patients with eating disorders. *Pharmacogenomics J* 2012; 12:173–5.

Peñas-Lledó EM, Dorado P, Pacheco R, González I, Llerena A. Relation between CYP2D6 genotype, personality, neurocognition and overall psychopathology in healthy volunteers. *Pharmacogenomics* 2009; 10:1111–20.

Peñas-Lledó EM, Trejo HD, Dorado P, Ortega A, Jung H, Alonso E, Naranjo ME, López-López M, Llerena A. CYP2D6 ultrarapid metabolism and early dropout from fluoxetine or amitriptyline monotherapy treatment in major depressive patients. *Mol Psychiatry* 2013; 18:8–9.

Persson A, Sim SC, Viriding S, Onishchenko N, Schulte G, Ingelman-Sundberg M. Decreased hippocampal volume and increased anxiety in a transgenic mouse model expressing the human CYP2C19 gene. *Mol Psychiatry* 2014; 19:733–41.

Pilotto A, Seripa D, Franceschi M, Scarcelli C, Colaizzo D, Grandone E, Niro V, Andriulli A, Leandro G, Di Mario F, Dallapiccola B. Genetic susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drug-related gastroduodenal bleeding: role of cytochrome P450 2C9 polymorphisms. *Gastroenterology* 2007; 133:465–71.

Projean D, Baune B, Farinotti R, Flinois JP, Beaune P, Taburet AM, Ducharme J. In vitro metabolism of chloroquine: identification of CYP2C8, CYP3A4, and CYP2D6 as the main isoforms catalyzing N-desethylchloroquine formation. *Drug Metab Dispos* 2003; 31:748–54.

Rana R, Chen Y, Ferguson SS, Kissling GE, Surapureddi S, Goldstein JA. Hepatocyte nuclear factor 4{alpha} regulates rifampicin-mediated induction of CYP2C genes in primary cultures of human hepatocytes. *Drug Metab Dispos* 2010; 38:591–9.

Rang HP, Dale MM, Ritter JM. *Pharmacology*. 5th ed. New York:Churchill Livingstone; 2003.

Rau T, Wuttke H, Michels LM, Werner U, Bergmann K, Kreft M, , Fromm MF, Eschenhagen T. Impact of the CYP2D6 genotype on the clinical effects of metoprolol: a

prospective longitudinal study. *Clin Pharmacol Ther* 2009; 85:269–72.

Royo-Bordonada MÁ, Armario P, Lobos Bejarano JM, Pedro-Botet J, Villar Alvarez F, Elosua R, Brotons Cuixart C, Cortés O, Serrano B, Camafort Babkowski M, Gil Núñez A, Pérez A, Maiques A, de Santiago Nocito A, Castro A, Alegría E, Baeza C, Herranz M, Sans S, Campos P; en nombre del Comité Español Interdisciplinario para la Prevención Cardiovascular (CEIPC). Spanish adaptation of the 2016 European Guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice. *Clin Investig Arterioscler* 2017; 29:69–85.

Russo CA, Elixhauser A. Hospitalizations in the Elderly Population, 2003. Statistical Brief #6. May 2006. Agency for Healthcare Research and Quality, Rockville, MD; 2006.

Salas-Salvadó J, Rubio MA, Barbany M, Moreno B; Grupo Colaborativo de la SEEDO. SEEDO 2007 Consensus for the evaluation of overweight and obesity and the establishment of therapeutic intervention criteria. *Med Clin (Barc)* 2007; 128:184–96.

Saldívar JS, Taylor D, Sugarman EA, Cullors A, Garces JA, Oades K, Centeno J. Initial assessment of the benefits of implementing pharmacogenetics into the medical management of patients in a long-term care facility. *Pharmacogenomics Pers Med* 2016; 9:1–6.

Satoh T, Fujisawa H, Nakamura A, Takahashi N, Watanabe K. Inhibitory Effects of Eight Green Tea Catechins on Cytochrome P450 1A2, 2C9, 2D6, and 3A4 Activities. *J Pharm Pharm Sci* 2016; 19:188–97.

Scordo MG, Caputi AP, D'Arrigo C, Fava G, Spina E. Allele and genotype frequencies of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in an Italian population. *Pharmacol Res* 2004; 50:195–200.

Schwalm JD, McKee M, Huffman MD, Yusuf S. Resource Effective Strategies to Prevent and Treat Cardiovascular Disease. *Circulation* 2016; 133:742–55.

Schwarz UI. Clinical relevance of genetic polymorphisms in the human CYP2C9 gene. *Eur J Clin Invest* 2003; 33:23–30.

Sehrt D, Meineke I, Tzvetkov M, Gültepe G, Brockmöller J. Carvedilol pharmacokinetics and pharmacodynamics in relation to CYP2D6 and ADRB pharmacogenetics. *Pharmacogenomics* 2011; 12:783–95.

Sganga F, Landi F, Ruggiero C, Corsonello A, Vetrano DL, Lattanzio F, Cherubini A, Bernabei R, Onder G. Polypharmacy and health outcomes among older adults discharged from hospital: results from the CRIME study. *Geriatr Gerontol Int* 2015; 15:141–6.

Sim SC, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomic biomarkers: new tools in current

and future drug therapy. *Trends Pharmacol Sci* 2011; 32:72–81.

Sim SC, Kacevska M, Ingelman-Sundberg M. Pharmacogenomics of drug-metabolizing enzymes: a recent update on clinical implications and endogenous effects. *Pharmacogenomics J* 2013; 13:1–11.

Slabaugh SL, Maio V, Templin M, Abouzaid S. Prevalence and risk of polypharmacy among the elderly in an outpatient setting: a retrospective cohort study in the Emilia-Romagna region, Italy. *Drugs Aging* 2010; 27:1019–28.

Smits FT, Brouwer HJ, ter Riet G, van Weert HC. Epidemiology of frequent attenders: a 3-year historic cohort study comparing attendance, morbidity and prescriptions of one-year and persistent frequent attenders. *BMC Public Health* 2009; 9:36.

Speed WC, Kang SP, Tuck DP, Harris LN, Kidd KK. Global variation in CYP2C8-CYP2C9 functional haplotypes. *Pharmacogenomics J* 2009; 9:283–90.

Steen VM, Andreassen OA, Daly AK, Tefre T, Børresen AL, Idle JR, Gulbrandsen AK. Detection of the poor metabolizer-associated CYP2D6(D) gene deletion allele by long-PCR technology. *Pharmacogenetics* 1995; 5:215–23.

Steimer W, Zöpf K, von Amelunxen S, Pfeiffer H, Bachofer J, Popp J, Messner B, Kissling W, Leucht S. Amitriptyline or not, that is the question: pharmacogenetic testing of CYP2D6 and CYP2C19 identifies patients with low or high risk for side effects in amitriptyline therapy. *Clin Chem* 2005; 51:376–85.

Stergiopoulos K, Brown DL. Genotype-guided vs clinical dosing of warfarin and its analogues: meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA Intern Med* 2014; 174:1330–8.

Stingl JC, Brockmüller J, Viviani R. Genetic variability of drug-metabolizing enzymes: the dual impact on psychiatric therapy and regulation of brain function. *Mol Psychiatry* 2013; 18:273–87.

Stout SM, Cimino NM. Exogenous cannabinoids as substrates, inhibitors, and inducers of human drug metabolizing enzymes: a systematic review. *Drug Metab Rev* 2014; 46:86–95.

Takahashi PY, Ryu E, Pathak J, Jenkins GD, Batzler A, Hathcock MA, Black JL, Olson JE, Cerhan JR, Bielinski SJ. Increased risk of hospitalization for ultrarapid metabolizers of cytochrome P450 2D6. *Pharmacogenomics Pers Med* 2017; 10:39–47.

Teh LK, Bertilsson L. Pharmacogenomics of CYP2D6: molecular genetics, interethnic differences and clinical importance. *Drug Metab Pharmacokinet* 2012; 27:55–67.

Thomford NE, Mkhize B, Dzobo K, Mpye K, Rowe A, Parker MI, Wonkam A, Skelton M, September AV, Dandara C. African Lettuce (*Launaea taraxacifolia*) Displays

Possible Anticancer Effects and Herb-Drug Interaction Potential by CYP1A2, CYP2C9, and CYP2C19 Inhibition. *OMICS* 2016; 20:528–37.

Uppugunduri CR, Daali Y, Desmeules J, Dayer P, Krajinovic M, Ansari M. Transcriptional regulation of CYP2C19 and its role in altered enzyme activity. *Curr Drug Metab* 2012; 13:1196–204.

van Steenkiste B, Knevel MF, van den Akker M, Metsemakers JF. Increased attendance rate: BMI matters, lifestyles don't. Results from the Dutch SMILE study. *Fam Pract* 2010; 27:632–7.

van Tiel S, Rood PP, Bertoli-Avella AM, Erasmus V, Haagsma J, van Beeck E, Patka P, Polinder. Systematic review of frequent users of emergency departments in non-US hospitals: state of the art. *Eur J Emerg Med* 2015; 22:306–15.

Vedsted P, Christensen MB. Frequent attenders in general practice care: a literature review with special reference to methodological considerations. *Public Health* 2005; 119:118–37.

Venkatakrishnan K, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Nortriptyline E-10-hydroxylation in vitro is mediated by human CYP2D6 (high affinity) and CYP3A4 (low affinity): implications for interactions with enzyme-inducing drugs. *J Clin Pharmacol* 1999; 39:567–77. Erratum in: *J Clin Pharmacol* 1999; 39:866.

Villagra D, Goethe J, Schwartz HI, Szarek B, Kocherla M, Gorowski K, Windemuth A, Rúaño G. Novel drug metabolism indices for pharmacogenetic functional status based on combinatory genotyping of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 genes. *Biomark Med* 2011; 5:427–38.

Villar Álvarez F, Banegas Banegas JR, de Mata Donado Campos J, Rodríguez Artalejo F. Las enfermedades cardiovasculares y sus factores de riesgo en España: hechos y cifras. Informe SEA 2007. Madrid: Sociedad Española de Arteriosclerosis; 2007.

Vinton DT, Capp R, Rooks SP, Abbott JT, Ginde AA. Frequent users of US emergency departments: characteristics and opportunities for intervention. *Emerg Med J* 2014; 31:526–32.

Vormfelde SV, Bitsch A, Meineke I, Gundert-Remy UM, Gleiter CH. Non-response to maprotiline caused by ultra-rapid metabolism that is different from CYP2D6? *Eur J Clin Pharmacol* 1997; 52:387–90.

Wada Y, Mitsuda M, Ishihara Y, Watanabe M, Iwasaki M, Asahi S. Important amino acid residues that confer CYP2C19 selective activity to CYP2C9. *J Biochem* 2008; 144:323–33.

Wang B, Yang L, Zhang X, Huang S, Bartlam M, Zhou S. New insights into the structural characteristics and functional relevance of the human cytochrome P450 2D6

enzyme. *Drug Metab Rev* 2009; 41:573–643.

Wijnen PA, Op den Buijsch RA, Drent M, Kuijpers PM, Neef C, Bast A, Bekers O, Koek GH. Review article: the prevalence and clinical relevance of cytochrome P450 polymorphisms. *Aliment Pharmacol Ther* 2007; 26:211–9.

Wilson PWF, Downey BC. Overview of the risk equivalents and established risk factors for cardiovascular disease. *Uptodate* Apr 14, 2016.

Xie HG, Prasad HC, Kim RB, Stein CM. CYP2C9 allelic variants: ethnic distribution and functional significance. *Adv Drug Deliv Rev* 2002; 54:1257–70.

Xu ZH, Wang W, Zhao XJ, Huang SL, Zhu B, He N, Shu Y, Liu ZQ, Zhou HH. Evidence for involvement of polymorphic CYP2C19 and 2C9 in the N-demethylation of sertraline in human liver microsomes. *Br J Clin Pharmacol* 1999; 48:416–23.

Yap KY, Chui WK, Chan A. Drug interactions between chemotherapeutic regimens and antiepileptics. *Clin Ther* 2008; 30:1385–407.

Yasar Ü, Forslund-Bergengren C, Tybring G, Dorado P, LLerena A, Sjöqvist F, Eliasson E, Dahl ML. Pharmacokinetics of losartan and its metabolite E-3174 in relation to CYP2C9 genotype. *Clin Pharmacol Ther* 2002b; 71:89–98.

Yasar U, Lundgren S, Eliasson E, Bennet A, Wiman B, de Faire U, Rane A. Linkage between the CYP2C8 and CYP2C9 genetic polymorphisms. *Biochem Biophys Res Commun* 2002a; 299:25–8.

Zanger U, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* 2004; 369:23–37.

Zanger UM, Fischer J, Raimundo S, Stuvén T, Evert BO, Schwab M, Eichelbaum M. Comprehensive analysis of the genetic factors determining expression and function of hepatic CYP2D6. *Pharmacogenetics* 2001; 11:573–85.

Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther* 2013; 138:103–41.

Zhang YJ, Li MP, Tang J, Chen XP. Pharmacokinetic and Pharmacodynamic Responses to Clopidogrel: Evidences and Perspectives. *Int J Environ Res Public Health* 2017; 14(3).

Zhou SF, Liu JP, Lai XS. Substrate specificity, inhibitors and regulation of human cytochrome P450 2D6 and implications in drug development. *Curr Med Chem* 2009a; 16:2661–805.

Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the

functional relevance. *Toxicology* 2010; 278:165–88.

Zhou SF, Zhou ZW, Yang LP, Cai JP. Substrates, inducers, inhibitors and structure-activity relationships of human Cytochrome P450 2C9 and implications in drug development. *Curr Med Chem* 2009b; 16:3480–675.

## **PÁGINAS WEB**

The Human Cytochrome P450 (CYP) Allele Nomenclature Database, 2016.  
<http://www.cypalleles.ki.se>

Transformer - Metabolism of Xenobiotics Database, 2016.  
<http://bioinformatics.charite.de/transformer/>

Extremadura, Estadísticas territoriales, INE  
[http://www.ine.es/FichasWeb/RegComunidades.do?fichas=49&busc\\_comu=&botonFichas=Ir+a+la+tabla+de+resultados](http://www.ine.es/FichasWeb/RegComunidades.do?fichas=49&busc_comu=&botonFichas=Ir+a+la+tabla+de+resultados)

GraphPad Software. Inc., CA, USA.  
<http://www.graphpad.com/quickcalcs/>

Memoria de Actividad Científica del Área de Salud de Badajoz, 2015.  
[http://www.areasaludbadajoz.com/images/datos/memorias\\_anuales/MEMORIA\\_2015\\_NUEVA](http://www.areasaludbadajoz.com/images/datos/memorias_anuales/MEMORIA_2015_NUEVA).



## **VIII. AGRADECIMIENTOS**



## VIII. AGRADECIMIENTOS

---

Supongo que llegar el final no es sino volver a empezar el camino.

Para llegar hasta aquí he tenido la suerte de poder apoyarme en un grupo de personas (lo más importante siempre son las personas) que me han ayudado desde el primer al último día para conseguir este logro.

Para un médico asistencial como yo que entiende el trabajo fundamentalmente como atender a los pacientes, adentrarme en el camino de la investigación ha sido muy laborioso. El aliento cariñoso que he notado desde el inicio hasta hoy por parte de todos y cada uno de los que trabajan en el CICAB (Inés, Tere, Bea, Paco, Paloma, Diego,...) me queda muy dentro, como una enseñanza de compañerismo y profesionalidad. Espero, poder seguir trabajando con ellos.

Especialmente Áurea, Mariu y Humberto. Me han ayudado sin cesar a elaborar este trabajo. Han sabido comprender mis necesidades como alumno y no se han quejado de mis torpezas. Estoy en deuda con vosotros.

Mis directores, Adrián y Jesús, han estado permanentemente pendientes de mí. Se han molestado en adecuar sus tiempos a los míos y me han permitido no perder de vista mis obligaciones asistenciales a la par que iba materializando este estudio. Me han enseñado. Me han hecho pensar. Me han hecho valorar situaciones en las que lo cotidiano, a fuerza de impetuoso, no me deja ver más allá. Han sabido enseñarme a hacerme preguntas. Y a acostumbrarme a que una respuesta genera otra pregunta. Y a seguir un paso más allá. Hasta donde se pueda ... Espero no defraudarles.

Gracias a mis compañeros de Medicina Interna del Hospital Infanta Cristina, los de antes y los de ahora (¡Qué lástima Juanqui que no estés por aquí, cómo lo habrías disfrutado!). Por ellos he seguido conectado a la realidad del hospital teniendo esta tesis en la cabeza. Me han guardado las espaldas siempre. Me siento muy afortunado de poder venir cada día a trabajar tan a gusto.

A Carmen, por su magia, por compartirla con nuestros hijos y conmigo a diario. Por todo.

Como decía, probablemente llegar al final no es sino volver a empezar el camino.



## **IX. ÍNDICES**



## IX. ÍNDICES

---

### 1. Índice de Tablas

**Tabla Ia.** Variantes alélicas del gen *CYP2D6*.

**Tabla Ib.** Variantes alélicas de los genes *CYP2C9* y *CYP2C19*.

**Tabla II.** Principales fármacos metabolizados por *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

**Tabla III.** Frecuencias y factores asociados a la hiperfrecuentación de los Sistemas de Salud.

**Tabla IV.** Secuencia de los oligonucleótidos utilizados para diferentes determinaciones genotípicas de *CYP2D6*.

**Tabla V.** Descripción de las sondas TaqMan®, Código rs y SNPs clave utilizadas para la identificación de diferentes variantes alélicas de *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

**Tabla VI.** Puntuación asignada a cada alelo *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9* para la extrapolación de los fenotipos metabólicos.

**Tabla VII.** Definición de los tres grupos fenotípicos según los valores propuestos para la capacidad metabólica combinada de las enzimas *CYP2D6* y *CYP2C19*.

**Tabla VIII.** Edad de los pacientes según género.

**Tabla IX.** Características físicas y clínicas según género y grupos de edad (media  $\pm$  DE y el rango de valores, %).

**Tabla X.** Frecuencias alélicas para *CYP2D6*, *CYP2C9* y *CYP2C19*.

**Tabla XI.** Fenotipos metabólicos extrapolados del genotipo.

**Tabla XII.** Utilización de Servicios de Salud según género y edad.

**Tabla XIII.** Utilización de Servicios de Salud según IMC.

**Tabla XIV.** Utilización de Servicios de Salud según diagnóstico cardiovascular e hipertensión.

**Tabla XV.** Utilización de Servicios de Salud según fenotipos de *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9*.

**Tabla XVI.** Percentil 90 para definir hiperfrecuentador según género y edad.

**Tabla XVII.** Factores sociodemográficos y clínicos asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.

**Tabla XVIII.** Factores farmacogenéticos asociados a la hiperfrecuentación de los Servicios de Salud.

## **2. Índice de Figuras**

**Figura 1.** Distribución de la población por edades.

### 3. Índice de Abreviaturas

EMA: Agencia Europea del Medicamento

PGx: Farmacogenética

DNA: Ácido desoxirribonucleico

mRNA: Ácido ribonucleico mensajero

CYP: Citocromo P450

TDM: Monitorización terapéutica de fármacos

ML: Metabolizador lento

MR: Metabolizador rápido

IM: Metabolizador intermedio

UR: Metabolizador ultrarrápido

HTA: Hipertensión Arterial

IMC: Índice de Masa Corporal

SNP: Polimorfismo de base única

mPL: Metabolizador lento medido a partir de la administración de un fármaco test

mMR: Metabolizador rápido medido a partir de la administración de un fármaco test

mUR: Metabolizador ultrarrápido medido a partir de la administración de un fármaco test

gML: Metabolizador lento estimado a partir de los datos del genotipo CYP

gMR: Metabolizador rápido estimado a partir de los datos del genotipo CYP

gMU: Metabolizador ultrarrápido estimado a partir de los datos del genotipo CYP

MR: Índice metabólico

mIM: Metabolizador intermedio medido a partir de la administración de un fármaco test

gIM: Metabolizador intermedio estimado a partir de los datos del genotipo CYP

FDA: Agencia Americana de Alimentos y Medicamentos

XL-PCR: Reacción en cadena de la polimerasa extra larga

PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

dNTPs: Deoxinucleótidos trifosfato

*IX. Índices*

PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa a tiempo real

CNV: Variación del número de copias

IS: Estándar interno

HPLC: Cromatografía líquida de alta resolución

SEEDO: Sociedad Española para el Estudio de la Obesidad.

RIBEF: Red Iberoamericana de farmacogenética y Farmacogenómica

SES: Servicio Extremeño de Salud

## **X. PUBLICACIONES**



## X. PUBLICACIONES

---

Manuscript for *The Pharmacogenomics Journal*

11/05/2017

**Title:** *CYP2D6, CYP2C9 AND CYP2C19* GENETIC POLYMORPHISMS IN THE SPANISH POPULATION AND ITS RELEVANCE FOR THE USE OF HEALTH CARE SERVICES.

**Authors:** <sup>1</sup>Naranjo MEG, <sup>1</sup>Delgado A, <sup>1,2</sup>Pijierro A, <sup>1</sup>Fariñas H, <sup>1,3,4</sup>Cobaleda J, <sup>4</sup>Peñas-Lledó EM\*, <sup>1,4,5</sup>LLerena A\*.

**Affiliations:**

<sup>1</sup>CICAB. Clinical Research Centre, Extremadura University Hospital, SES, Badajoz, Spain.

<sup>2</sup>Internal Medicine Service, Infanta Cristina Hospital, SES, Badajoz, Spain

<sup>3</sup>Centro de Salud Ciudad Jardín, SES, Badajoz, Spain.

<sup>4</sup>Faculty of Medicine, Extremadura University, Badajoz, Spain.

<sup>5</sup>CIBERSAM, Instituto de Salud Carlos III, Madrid, Spain.

**\*Corresponding authors:** Adrián LLerena, Eva M. Peñas-LLedó

CICAB Centro de Investigación Clínica, SES Servicio Extremeño de Salud, Hospital Universitario Infanta C, 06080 Badajoz, Spain.

Phone: +34 924218040

Fax: +34 924219881

E-mail: [allerena@unex.es](mailto:allerena@unex.es)



Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz

La presente Tesis Doctoral (XXI) ha sido realizada en colaboración con el **CICAB Centro de Investigación Clínica del Área de Salud de Badajoz**, el **Servicio de Medicina Interna** del Complejo Hospitalario Universitario de Badajoz (CHUB), el **Centro de Salud "Ciudad Jardín"**, de Badajoz; y el Grupo de Investigación Catalogado CTS012 Investigación Clínica y Traslacional en Farmacogenética del SECTI, Junta de Extremadura.