

# Conceptes de Farmacogenòmica i aplicacions a la pràctica clínica.



Seminari Tecnològic UB  
Facultat Farmàcia  
11 de Novembre de 2014

**Dr G Mercadal**

- Especialista Farmàcia Hospitalària
- Dr en Farmàcia per la UB
- Cap de Servei Grup Juaneda Menorca
- Cap Unitat A Farmacèutica Hospital Mateu Orfila



- 1. Conceptos Farmacogenómica y Farmacogenética
- 2. Principales polimorfismos –Transportadores –Dianas terapéuticas –Receptores
- 3. Biomarcadores y entidades reguladoras (FDA/EMA)
- 4. De la farmacogenética la práctica clínica: Aplicaciones actuales
  - 4a- Proyectos multicéntricos de la SEFH (Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria)
  - 4b- Casos prácticos de aplicación de la farmacogenética en pacientes individuales (pacientes polimedicados, pacientes psiquiátricos, pacientes oncológicos....)
- Precs i preguntes



# FARMACOGENÉTICA-HISTORIA

- Vogel en 1959 acuñó el término de Farmacogenética :
- “variación hereditaria de importancia clínica en la respuesta a fármacos”
  
- Kalow en 1962 , ciencia :
- “Pharmacogenetics: Heredity and response to drugs”
  
- Polimorfismos:
- N-acetiltransferasa en el metabolismo de isoniazida
- Deficiencia en G-6-PD tras el tratamiento con primaquina
- Déficit pseudocolinesterasa cuándo se emplea succinilcolina
- Citocromo P-450 en el metabolismo de debrisoquina
  
- 2001: Proyecto Genoma Humano (Oak Ridge National Laboratory [www.ornl.gov/sci/techresources/Human Genome/home.shtml](http://www.ornl.gov/sci/techresources/Human_Genome/home.shtml))
  
- 2003: Proyecto Internacional de Hapmap: [www.hapmap.org](http://www.hapmap.org)
- (Determina 1 millón de SNPs)

## Farmacogenética, Farmacodinámica y Medicina Personalizada



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

**Farmacogenética:** es el estudio de las variaciones individuales en la secuencia de ADN de cada individuo que tienen relación con la respuesta a fármacos.

**Farmacogenómica:** es el estudio de cómo las variaciones del ADN, ARN y las proteínas de los individuos afectan a su respuesta a los fármacos.

**Medicina Personalizada:** La aplicación de esta información genética y molecular para predecir la seguridad, toxicidad y/o eficacia de los fármacos en pacientes individuales o en grupos de pacientes.





- *La medicina genómica aporta el conocimiento, de la **predisposición genética a tener enfermedades.***
- *Un tratamiento preventivo precoz, y unos hábitos de vida adecuados, permiten establecer una **prevención antes de la aparición de los síntomas y efectos indeseados.***
- *Aplicar correctamente la medicina genómica, permitirá vivir más años y con **mejor calidad de vida.***
- *Permite prevenir y tratar las enfermedades desde una perspectiva científica, distinta de la que se ha mantenido a lo **largo del siglo XX.***



Elige Edición

Iniciar sesión

Registrarse



Buscar contenido



EL PAÍS

PORTADA

INTERNACIONAL

POLÍTICA

ECONOMÍA

CULTURA

SOCIEDAD

DEPORTES

GENTE

TITULARES »

▶ ESTÁ PASANDO

Jane Austen

Rebekah Brooks

Cristiano Ronaldo

John Galliano

Kate Moss

Chris Brown

Zinedine Zidane

Jona

MÁS TEMAS »

## Angelina Jolie se somete a una doble mastectomía

- La actriz decide operarse para reducir las altas probabilidades de desarrollar cáncer de pecho
- Los médicos aconsejaron la cirugía debido a una herencia genética que aumenta el riesgo
- **Los expertos avalan anticiparse al cáncer**

EL PAÍS | Madrid | 14 MAY 2013 - 09:04 CET

354

**Archivado en:** Angelina Jolie Brad Pitt Cáncer mama Actrices Cáncer mujeres Cáncer Gente Estados Unidos Enfermedades Cine Norteamérica Medicina América Salud Sociedad

Enviar video



EL PAÍS TV

Más videos +

PUBLICIDAD



Eskup

Twitter

Google+

EL PAÍS

PUBLICIDAD

Génesis

## BRCA1 i BRCA 2

- Mujeres con mutación o alteración en el BRCA1 i BRCA 2, tienen un riesgo mayor de cancer de mama y ovario
  - 60% riesgo vs 12% mujeres en general
- 5-10% de los casos con cancer de mama tienen genes anómalos BRCA1 i BRCA 2.

## HUMAN GENOME PROJECT:

- Identificar y cartografiar los aproximadamente 20.000-25.000 genes del genoma humano
- 3.000 millones de \$
- Inicia 1990 i es va presentar el 2003



Reuters / Richard Carson

Dr James D. Watson,  
co-discoverer of the DNA helix and father of the Human Genome Project

<http://www.genome.gov/>



## TODAY

Discovery of more than **1,800 disease genes**.

There are now more than **2,000 genetic tests for human conditions**. These tests enable patients to learn their genetic risks for disease and also help healthcare professionals to diagnose disease.

**350 biotechnology-based products** resulting from the Human Genome Project are currently in clinical trials.

One major step toward such comprehensive understanding was the development in 2005 of the **HapMap** (<http://hapmap.ncbi.nlm.nih.gov/>), which is a **catalog of common genetic variation, or haplotypes**, in the human genome and yielded impressive results in finding genetic factors involved in conditions ranging from age-related blindness to obesity.

· **Pharmacogenomics** is a field that looks at how genetic variation affects an individual's response to a drug.

“At the moment, the biggest challenge is in data analysis. We can generate large amounts of data very inexpensively, but that overwhelms our capacity to understand it”

Dr Eric Green  
11/02/2011



Eric Green, director of the National Human Genome Research Institute.

before. It lays out sp understanding the g this knowledge to fur Green talks with TR

In 2  
pub  
Nati  
(NH  
proi  
seq  
dra  
jour  
gen

Eric  
muc

## TOMORROW

The **Cancer Genome Atlas** (<http://cancergenome.nih.gov/>), aims to identify all the **genetic abnormalities seen in 50 major types of cancer**.

As a result **drugs that are much more effective and cause fewer side effects** than those available today.

NIH is striving to cut the cost of sequencing an **individual's genome to \$1,000 or less**. Having one's complete genome sequence will make it easier to diagnose, manage and treat many diseases.

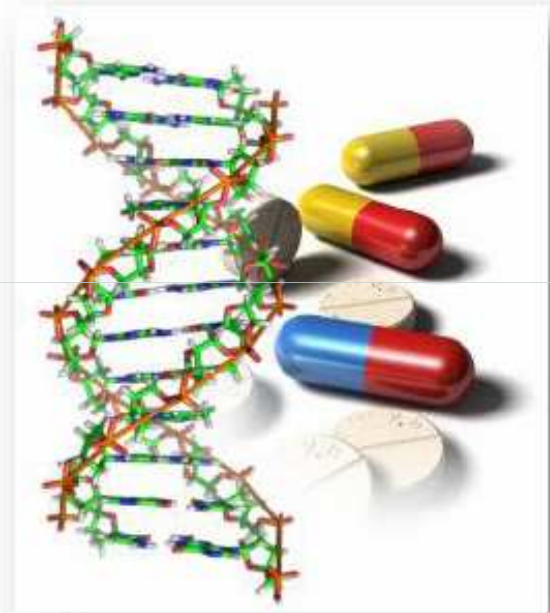
Individualized analysis based on each person's genome will lead to a powerful form of preventive, personalized and preemptive medicine.

By **tailoring recommendations** to each person's DNA, health care professionals will be able to work with individuals to focus efforts on the specific strategies — from diet to high-tech medical surveillance — that are most likely to maintain **health for that particular individual**.

The increasing ability to **connect DNA variation with non-medical conditions**, such as intelligence and personality traits, will challenge society, making the role of ethical, legal and social implications research more important than ever.

## CONCEPTOS: FARMACOGENÉTICA

La farmacogenética es la ciencia que estudia las acciones e interacciones entre fármacos individualmente para cada persona en base a sus genes.



### FARMACOLOGIA + GENÉTICAS

Se aplica la farmacología para los fármacos



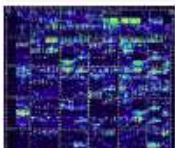
### % Efectividad de los tratamientos

•Alzheimer	30
•Arritmias cardíacas	60
•Artritis reumatoide	50
•Asma	60
•Depresión (SSRI)	62
•Diabetes mellitus	57
•Esquizofrenia	60
•Hepatitis C	47
•Oncología	25
•Osteoporosis	48

### RA a medicamentos

4 billones \$/ año (5% de las admisiones H.)  
4ª causa de muerte (100.000 muertes/ año)

**El estudio farmacogenético** permite reducir las RA en un 10-25% y se estima que llegue al 15-40% adicional



Existe información farmacogenética de **aproximadamente el 25% de los fármacos utilizados** (*PharmGKB DATABASE*)

## **La Farmacogenética puede ayudar a prescribir:**

- **el fármaco adecuado**
- **a la dosis correcta**
- **para cada paciente según sus genes**
- **evitar interacciones entre fármacos**
- **Evitar toxicitats**
- **Millorar es ratio cost/efectivitat**



## Causas de la Variabilidad Genética

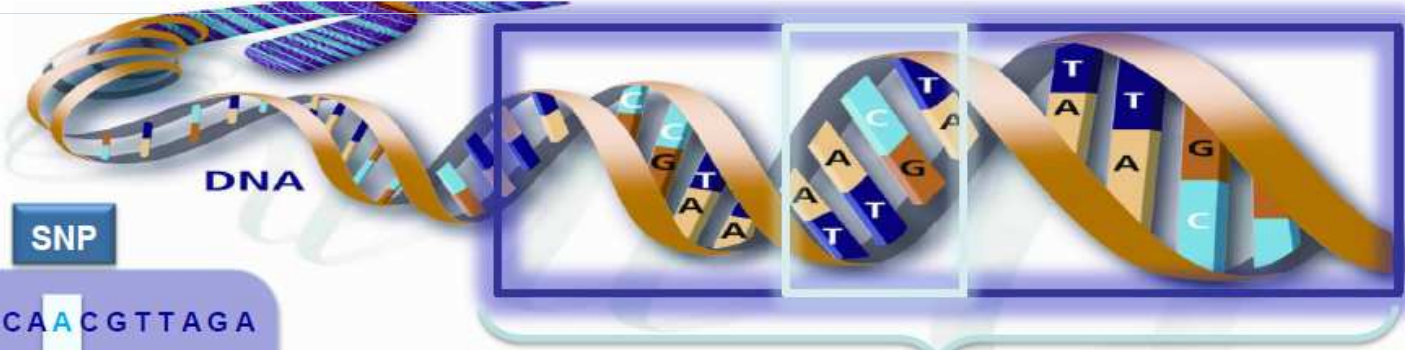
- **Inserciones y/o and deleciones (Hipercolesterolemia Familiar)**
- **Repetición de Secuencias ( Enfermedad de Huntington repeticiones de la secuencia CAG)**
- **Cambios en un Nucleotido (SNPs): cuando un nucleotido como A, es sustituido por uno de los otros tres —C, G, o T (es la variación más frecuente aprox.90% del total).**

**La combinación de todas estas posibles variaciones otorgan al individuo su huella genética**

- **Incluso gemelos, que desarrollan de un cigoto, tienen diferencias genéticas poco frecuentes debido a las mutaciones que se producen durante el desarrollo y se ha observado variación en número de copias del gen**



# Causas de la Variabilidad Genética



**SNP**

GCAACGTTAGA  
GCA<sup>A</sup>CGTTAGA  
GCAT<sup>T</sup>CGTTAGA

**VNTR**

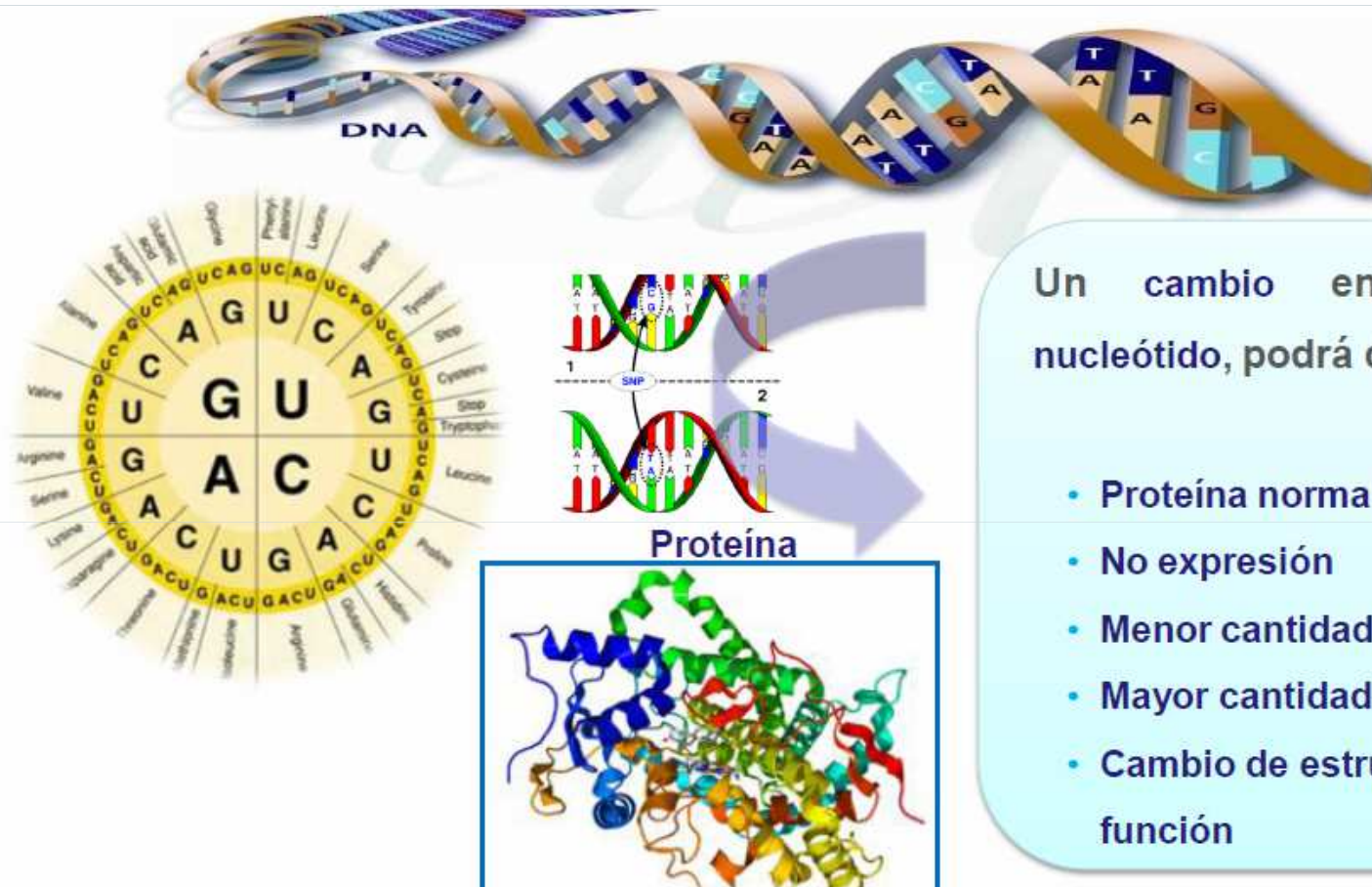
GCAAC<sup>G</sup>GT  
GCAAC<sup>GACG</sup>GACGT  
GCAAC<sup>GACGACG</sup>GACGT

**CNV**

Gen 1  
Gen 1 Gen 1  
Gen 1 Gen 1 Gen 1



## Consecuencias de la Variabilidad Genética



Un cambio en un único nucleótido, podrá dar lugar a:

- Proteína normal
- No expresión
- Menor cantidad
- Mayor cantidad
- Cambio de estructura y función

# ¿CUÁL ES EL PROBLEMA?

## Tipos de reacciones a medicamentos

### RAM

«cualquier respuesta a un medicamento que sea nociva y no intencionada, y que tenga lugar a dosis que se apliquen normalmente en el ser humano para la profilaxis, el diagnóstico o el tratamiento de enfermedades, o para la restauración, corrección o modificación de funciones fisiológicas»

**Eg: Paracetamol puede causar erupciones cutaneas**

### Interacción entre medicamentos

La **interacción entre medicamentos** ocurre cuando dos o más medicinas no se pueden (y no se deben) mezclar. Esta interacción de "fármaco con fármaco" puede causar un efecto secundario inesperado que no se desea

**Eg: Sedante y antihistamínico**

### Interacción entre medicamentos y medicamentos con hábitos de vida

Muchos alimentos o hábitos de vida (como el tabaquismo) pueden interaccionar con los medicamentos, y producir efectos secundarios equivalentes a los de las interacciones entre medicamentos

**Eg: Simvastatina y Zumo de pomelo**

### Efectos no deseados debido a la genética de cada persona

#### Farmacogenética

**Eg: Estatinas.** Si el SNP *SLCO1B1*\*5 es PM no se recomienda tomar estatinas → miopatias

**gen *SLCO1B1*,** codifica la proteína OATPB1, que es la proteína de membrana que transporta las estatinas al interior del hepatocito (célula del hígado).

# FARMACOGENÉTICA: CONCLUSIÓN PRELIMINAR

La farmacogenética ayuda a aclarar la situación con la medicación

La Farmacogenética ayuda a alcanzar un objetivo

El  
fármaco  
adecuado

a la dosis  
correcta

para cada  
paciente

según sus  
genes

PERO

# FARMACOGENÉTICA

**¿Porqué  
conclusión  
preliminar?**

- Diagnóstico: Depresión
- Tratamiento:
  - Paroxetina: dolor estomacal, pérdida de apetito.
  - Trazodona + lorazepam: Falta de eficacia y alucinaciones.
  - Escitalopram: pérdida de apetito y otras reacciones adversas.

### ANTIDEPRESIVOS

	Riesgo de toxicidad (PM)	Riesgo de ineficacia (UM)		Riesgo de toxicidad (PM)	Riesgo de ineficacia (UM)		Riesgo de toxicidad (PM)	Riesgo de ineficacia (UM)
AMITRIPTILINA	■	■	FLUVOXAMINA	■	■	SERTRALINA	■	■
CITALOPRAM	■	■	IMIPRAMINA	■	■	<b>TRAZODONA</b>	■	■
CLOMIPRAMINA	■	■	MIANSERINA	■	■	TRIMIPRAMINA	■	■
<b>ESCITALOPRAM</b>	■	■	MIRTAZAPINA	■	■	VENLAFAXINA	■	■
FLUOXETINA	■	■	NORTRIPTILINA	■	■			

¿No puede explicar el BRAINchip la aparición de efectos adversos tras la administración de Escitalopram?



## Informe de Resultados. Ejemplos

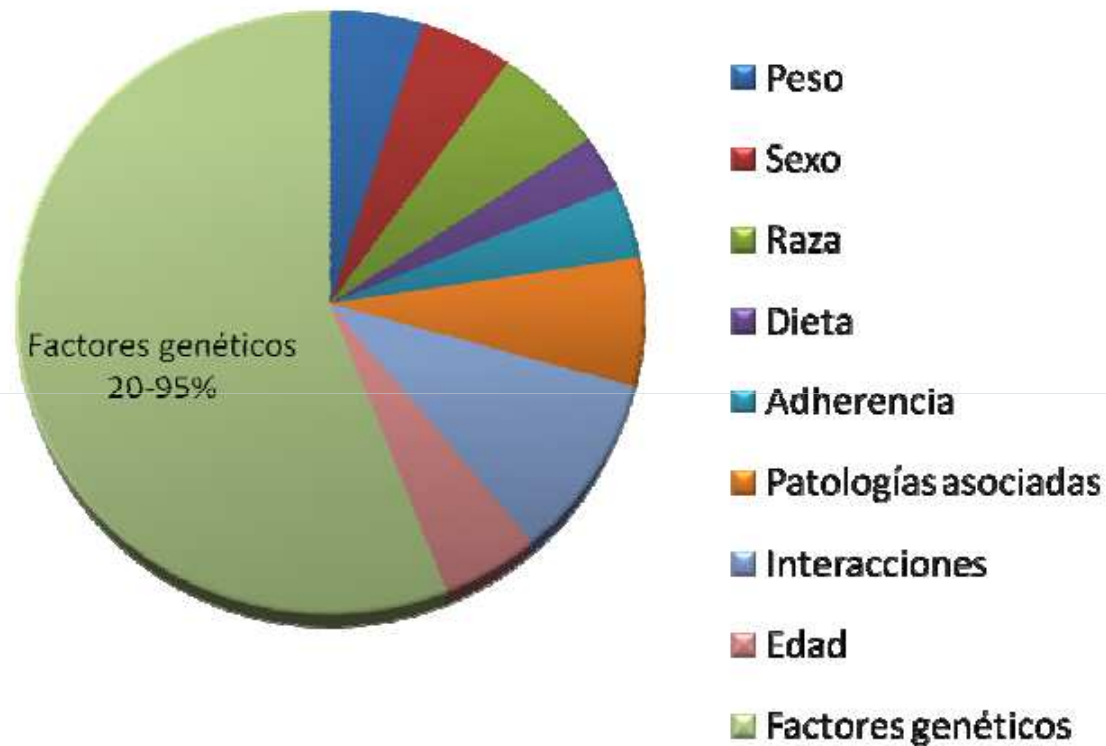
- Paciente P004828: este paciente tomaba habitualmente Omeprazol.

### INHIBIDORES

1A2	2B6	2C9	2C19	2D6		
fluvoxamina	tiotepa	amiodarona	cloramfenicol	amiodarona	fluoxetina	sertralina
ciprofloxacina	ticlopidina	fenofibrato	cimetidina	bupropión	halofantrina	terbinafina
cimetidina		fluconazol	felbamato	celecoxib	antagonista del receptor H1 de histamina	ticlopidina
amiodarona		fluvastatina	fluoxetina	clorfeniramina	hidroxizina	tripelenamina
fluoroquinolones		fluvoxamina	fluvoxamina	clorpromazina	levomepromazina	
furafillina		isoniazid	indometacina	cimetidina	metadona	
interferón		lovastatina	ketoconazol	cinacalcet	metoclopramida	
metoxsalén		fenilbutazona	lansoprazol	citalopram	mibefradil	
mibefradil		probenicid	modafinilo	clemastina	midodrina	
		sertralina	omeprazol	clomipramina	moclobemida	
		sulfametoxazol	oxcarbazepina	cocaína	paroxetina	
		sulfafenazol	pantoprazol	difenidramina	perfenazina	
		teniposida	probenicid	doxepina	quinidina	
		voriconazol	rabeprazol	doxorubicina	ranitidina	
		zafirlukast	ticlopidina	duloxetina	haloperidol reducido	
			topiramato	escitalopram	ritonavir	

**El omeprazol es un inhibidor del citocromo CYP2C19, responsable principal de metabolizar el Escitalopram.**

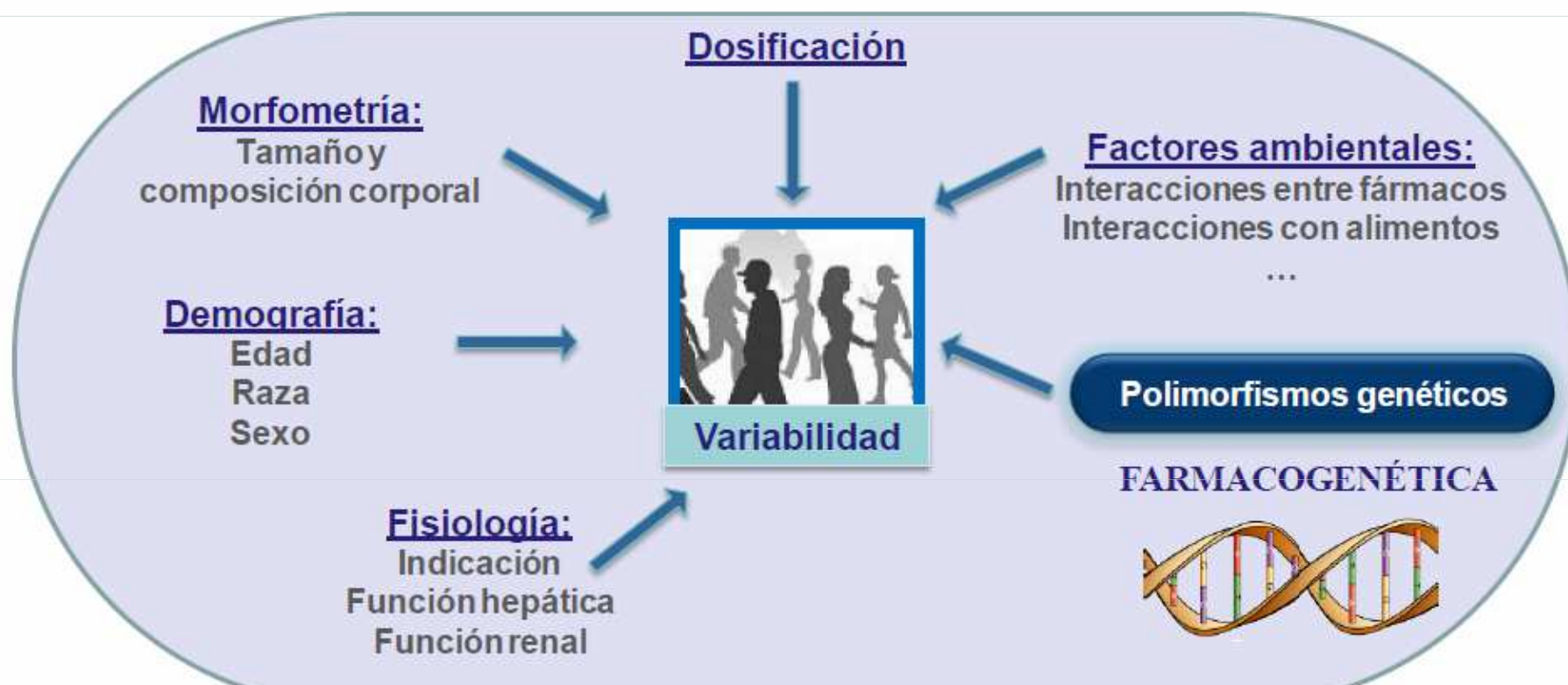
# FACTORES QUE CONTRIBUYEN A LA VARIABILIDAD DE LA RESPUESTA



## Fuentes de Variabilidad en la Respuesta a Fármacos

Procesos Farmacodinámicos en la interacción fármaco-diana.

Procesos Farmacocinéticos en la absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco.





Però realment...

Hem de preocupar-nos tant, i fer tants estudis, assajos clínics, proves... per assegurar que em donen exactament es medicament que millor “s’adapta” a nes meu codi genètic?





Centers for Disease Control and Prevention  
CDC 24/7: Saving Lives. Protecting People. Saving Money through Prevention.

**En un comunicado por vídeo del experto del CDC,  
Michael Scott Bowen, 7 de noviembre de 2011, se reporta:**

En USA un 82% de la población adulta toma al menos un medicamento, y el 29 % toma cinco o más medicamentos

Al año hay **700.00 ingresos de urgencia** y de ellos 120.000 requieren hospitalización, por causa de reacciones adversas a los medicamentos. El 90 % medicados según protocolos

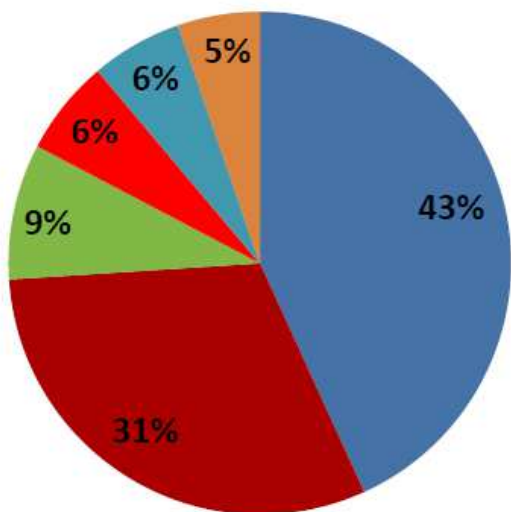
Esto representa un **gasto de 3.500 millones de dólares al año,**

Aplicando criterios farmacogenéticos más del **40 % podrían evitarse.**

## Hospitalizations Adverse drug events

	%
<b>ADR as cause of hospitalization</b>	2,7-15,7%
<b>ADR during hospitalization</b>	16.88 % (CI95% of 13.56,20.12)
<b>Serious ADR</b>	6.7% (95% CI 5.2%-8.2%)
<b>Fatal ADR</b>	0.32% (95% CI, 0.23%-0.41%)

## CAUSAS DE MUERTE EN USA (ESTIMADAS 1998)



- Cardiovascular diseases
- Cancer
- Stroke
- Adverse Drug Reactions
- Pulmonary diseases

### Incidence of Adverse Drug Reactions in Hospitalized Patients

A Meta-analysis of Prospective Studies

Jason Lazarou, MSc; Bruce H. Pomeranz, MD, PhD; Paul N. Corey, PhD

#### Población

USA  
314,785,000

España  
46,163,116

#### Muertes aprox

USA →  
106.000/año

España →  
15.618 /año

#### Muertes en España (2009)

- Accidentes laborales: 826
- Accidentes de tráfico: 2 600
- SIDA: 1250

# Costos events adversos per medicació



- **US\$1.56** billion in direct hospital costs per year in the US,<sup>8</sup>
- Drug-related morbidity may lead to **US\$136.8** billion in indirect costs.
- Each ADR may represent a cost of **US\$2500** per patient

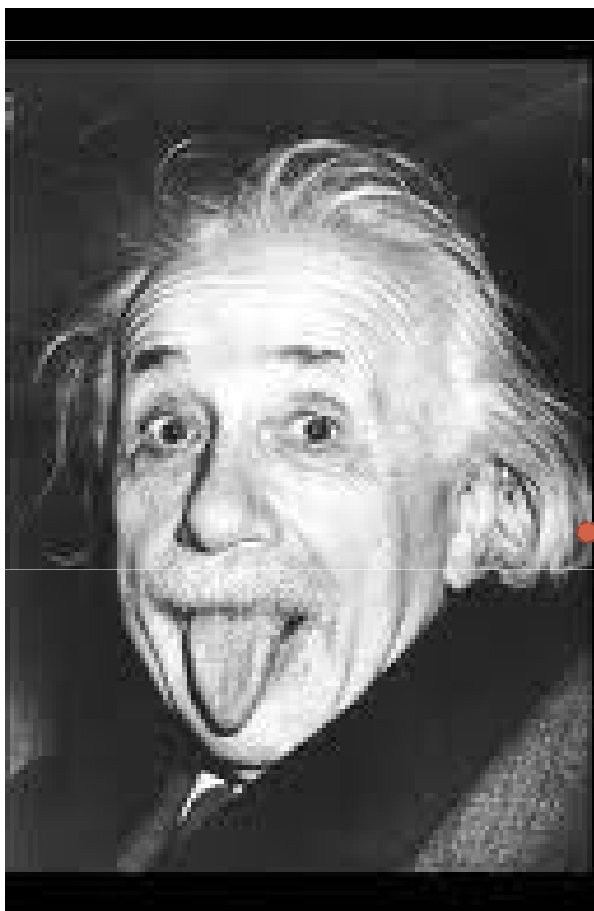
## Adverse drug reactions as cause of admission to hospital: prospective analysis of 18 820 patients

Munir Pirmohamed, Sally James, Shaun Meakin, Chris Green, Andrew K Scott, Thomas J Walley,  
Keith Farrar, B Kevin Park, Alasdair M Breckenridge

**Table 4** Drugs causing adverse drug reactions

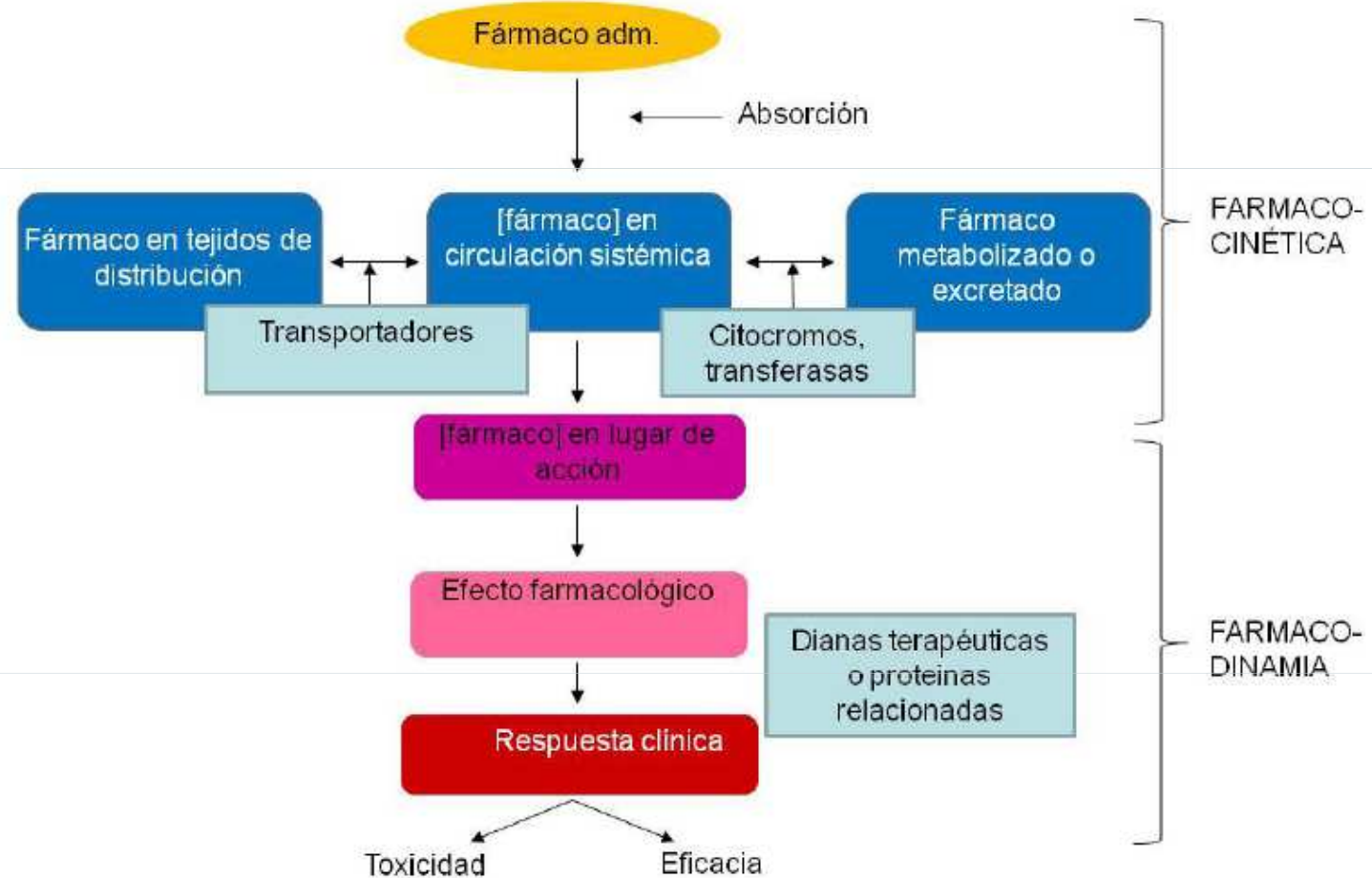
Drug group/drug	No (%) of cases	Individual drugs	Adverse reactions
NSAIDs	363 (29.6)	Aspirin (218), diclofenac (52), ibuprofen (34), rofecoxib (33), celecoxib (8), ketoprofen (6) naproxen (5)	GI bleeding, peptic ulceration, haemorrhagic cerebrovascular accident, renal impairment, wheezing, rash
Diuretics	334 (27.3)	Furosemide (128), bendroflumethiazide (103), bumetanide (43), spironolactone (37), amiloride (19), metolazone (11), indapamide (6)	Renal impairment, hypotension, electrolyte disturbances, gout
Warfarin	129 (10.5)	—	GI bleeding, haematuria, high INR, haematoma
ACE inhibitors/ All receptor antagonists	94 (7.7)	Ramipril (28), enalapril (25), captopril (12), lisinopril (9), irbesartan (6), losartan (5), perindopril (4)	Renal impairment, hypotension, electrolyte disturbance, angioedema
Antidepressants	87 (7.1)	Fluoxetine (17), paroxetine (14), amitriptyline (13), citalopram (9), lithium (8), venlafaxine (8) dosulepin (7),	Confusion, hypotension, constipation, GI bleed, hyponataemia
$\beta$ blockers	83 (6.8)	Atenolol (69), propranolol (6), sotalol (3), bisoprolol (2), metoprolol (2), carvedilol (1)	Bradycardia, heart block, hypotension, wheezing
Opiates	73 (6.0)	Morphine (20), dihydrocodeine (20), co-codamol (8), tramadol (8), co-dydramol (6), fentanyl (5)	Constipation, vomiting, confusion, urinary retention
Digoxin	36 (2.9)	—	Symptomatic toxic digoxin levels
Prednisolone	31 (2.5)	—	Gastritis, GI bleeding, hyperglycaemia, osteoporotic fracture
Clopidogrel	29 (2.4)	—	GI bleeding

GI=gastrointestinal, INR=international normalised ratio.



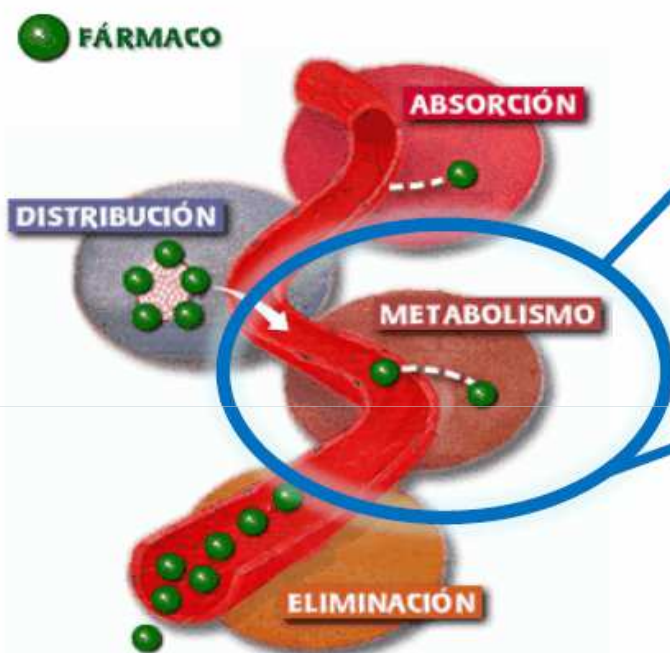
...si que ens ho  
hem de fer  
mirar...

# Genes Importantes en Farmacogenética



## La familia del citocromo P450

### Procesos farmacocinéticos



### CYP450

La función de la mayoría de las enzimas CYP es catalizar la oxidación de sustancias orgánicas, con el fin de facilitar su eliminación.

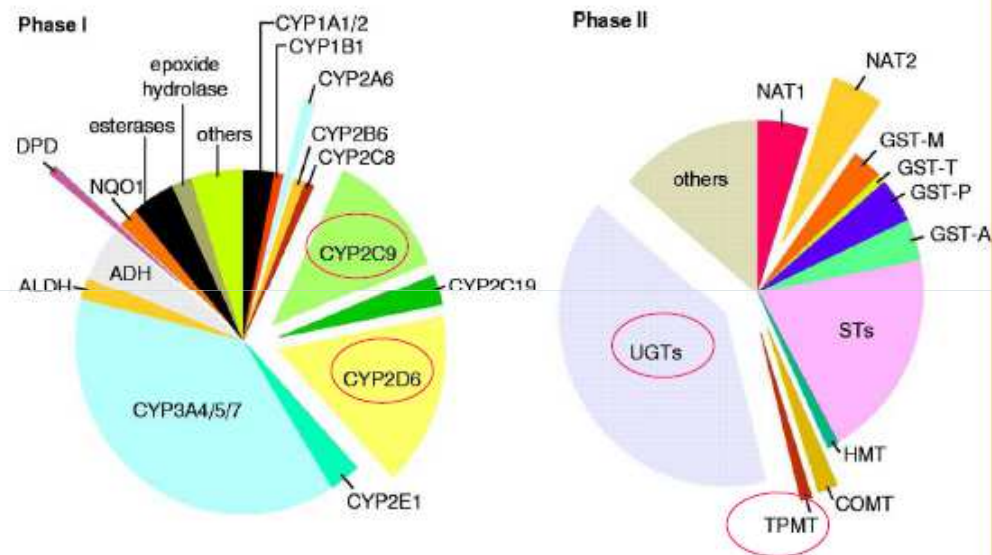


Alteraciones en la secuencia de ADN que da lugar a algunos citocromos pueden modificar su actividad y provocar diferencias en la respuesta terapéutica a fármacos.



## Principales enzimas de biotransformación que pueden estar afectados por polimorfismos genéticos

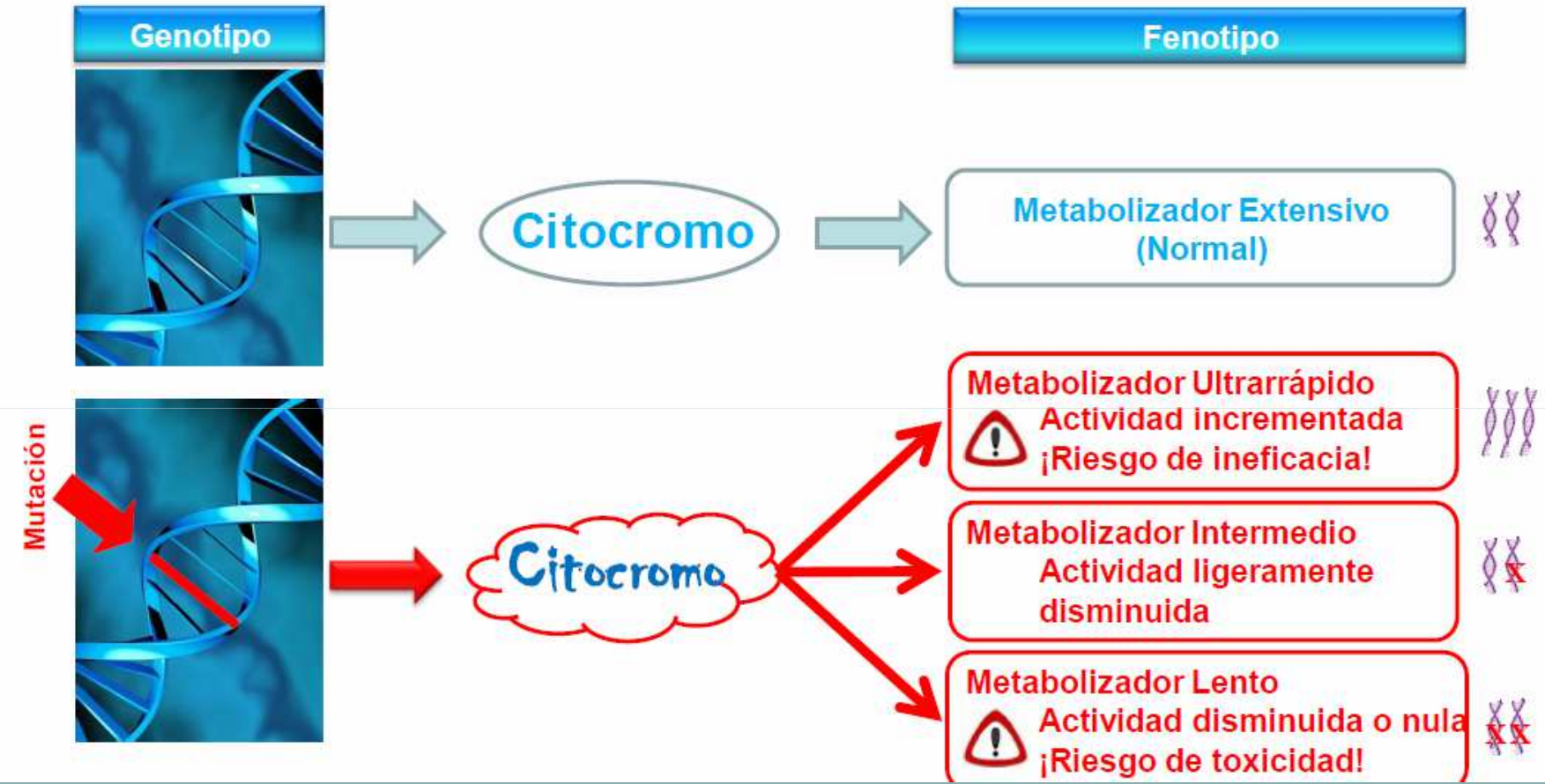
### Enzimas metabolizadores



De: Evans & Relling. Science 286:487-491, 1999



## Efecto de los polimorfismos genéticos





**Polimorfismos genéticos más importantes del metabolismo de fármacos de fase II.**

<b>Enzima</b>	<b>Frecuencia del fenotipo ML</b>	<b>Fármaco</b>	<b>Efecto del polimorfismo</b>
<b>N-acetiltransferasa 2</b>	40-70% caucásicos 10-30% asiáticos	Isoniazida Hidralazina Procainamida	Aumento toxicidad
<b>UGT1A1</b>	11% blancos 4% china 1% Japon	<b>Irinotecan</b> Bilirrubina	Aumento toxicidad
<b>Tiopurin S-metiltransferasa (TPMT)</b>	0,3% caucasicos 0,04% asiaticos	<b>Mercaptopurina</b> <b>Azatioprina</b>	Aumento toxicidad
<b>Catecol O-metiltransferasa</b>	25% blancos	Levodopa	Aumento toxicidad



## Approved Drugs with PGx in Label

Drug	Marker	Phenotype
<i>Pharmacokinetic</i>		
AZA/6-MP	TPMT	Neutropenia
Tetrabenazine	CYP2D6	Neurologic
Codeine	CYP2D6	Opioid toxicity
Irinotecan	UGT1A1	Neutropenia
Clopidogrel	CYP2C19	Failure
Warfarin	CYP2C9	Dose/INR/Bleeding
<i>Mechanistic/Pharmacodynamic</i>		
Cetux/ panitumumab	KRAS	Failure
Abacavir	HLA B*5701	Hypersensitivity
Carbamazepine	HLA B*1502	SJS/TEN
Warfarin	VKORC1	Dose/INR/Bleeding



## Race/Ethnicity as an Added Dimension

Therapeutic area	Drug products: generic (brand) names	Ethnicity information
Cardiorenal	Isosorbide dinitrate–hydralazine (BiDil)	Indicated for self-identified blacks
	Angiotensin II antagonists and ACE inhibitors	Smaller effects in blacks <sup>a</sup>
Metabolic	Rosuvastatin (Crestor)	Lower dose for Asians
Hematology	Warfarin (Coumadin)	Lower dose for Asians
Neuropharmacological	Carbamazepine (Tegretol)	Box warning for Asians with variant alleles of <i>HLA-B*1502</i>



# EMA: Guías de Ensayos Clínicos incluyen análisis farmacogenéticos + farmacocinéticos (2010)



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 April 2010  
EMA/CHMP/37646/2009  
Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)

## Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products

Draft

Draft Agreed by Pharmacogenomics Working Party and EWP- PK	March 2010
Adoption by CHMP for release for consultation	22 April 2010
End of consultation (deadline for comments)	31 October 2010

This guideline replaces the Reflection Paper on the use of Pharmacogenetics in the Pharmacokinetic Evaluation of Medicinal Products (EMA/128517/2006)

Comments should be provided using this [template](#). The completed comments form should be sent to [PGWPSecretariat@ema.europa.eu](mailto:PGWPSecretariat@ema.europa.eu)

### Executive summary

This guideline addresses the influence of pharmacogenetics on drug pharmacokinetics, encompassing considerations and requirements for the design and conduct of investigations during drug development. In particular, guidance is given regarding studies required and recommended at different phases of drug development to ensure satisfactory efficacy and safety in pharmacogenetic subpopulations that have variable systemic exposure of active substances



## EVALUACIÓN PREVIA A LA AUTORIZACIÓN

Drug Name	Biomarker	Issue
Cetuximab Panitumumab	EGFR	Patient selection
Dasatinib Imatinib Nilotinib	BCR-ABL	Patient selection
Lenalidomide	5q (del)	Patient selection
Maraviroc	CCR5	Patient selection
Niotinib	UGT	Safety
Tetrabenazine	CYP2D6	Dose selection
Trastuzumab	Her-2	Patient selection



# DE LA FARMACOGENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

**Impacto  
farmacoeconómico**

**Valoración de la utilidad**

**Validación de marcadores genéticos**

***Screening* e identificación de marcadores genéticos**

**Determinar el papel genético de la respuesta al fármaco**





## **VALORACIÓN DE LA UTILIDAD:**

- prevalencia del polimorfismo en la población
- uso del fármaco
- severidad del efecto adverso o importancia del valor terapéutico
- disponibilidad de otro tipo de técnicas de monitorización



# DE LA FARMACOGENÉTICA A LA PRÁCTICA CLÍNICA

## VALIDACION

- Diseños adecuados
- Técnicas estadísticas adecuadas
- Tamaño muestral

## ANALISIS COSTE-EFECTIVIDAD

1. Enfermedades crónicas
2. Periodos largos antes de poder evaluar eficacia del tratamiento.
3. Terapias inapropiadas pueden dar lugar a consecuencias irreversibles.
4. Tratamientos asociados a eventos adversos
5. Tratamientos de coste elevado cuya eficacia puede predecirse mediante un test farmacogenético.





## RETOS DE LA FARMACOGENÓMICA

- **Cambios en políticas reguladoras**  
Inclusión en la Ficha Técnica de Biomarcadores por la FDA
- **Dificultades para interpretar resultados**  
Formar a profesionales de la salud en Farmacogenética  
Integrar la FG en protocolos, guías o algoritmos de selección o dosificación de fármacos
- **Estandarización de las técnicas genómicas**  
Integración y accesibilidad en los sistemas de salud

# FUNCIÓN DEL FARMACÉUTICO

un equipo multidisciplinar

El Servicio de Farmacia debe ser elemento integrador de la FG en la asistencia sanitaria



# Conceptos a recordar



1. – Se dan reacciones adversas a los medicamentos. Substituir los fármacos afectados por alternativas seguras para solucionar el problema sin pruebas adicionales

2. – Puede haber muchas interacciones con otros fármacos **pero también** hábitos de vida: tabaco, alcohol, suplementos nutricionales ...

3. – Las variantes genéticas también pueden asociarse con efectos adversos. Un único análisis puede proporcionar información sobre varios fármacos.

4. – Pueden darse al mismo tiempo interacciones entre fármacos y genéticas, especialmente cuando el paciente toma muchos fármacos.



## ¿ La FG es una realidad Hospitalaria en España ?

- Actualmente existen alrededor de 49 test farmacogenéticos comercializados con diferentes indicaciones, aunque su financiación pública no es homogénea

Tabla II. Test de diagnóstico farmacogenómico comercializados y en desarrollo

Tipo de test diagnóstico	Uso actual			En desarrollo			Todos los test
	EE. UU.	Unión Europea	Total	EE. UU.	Unión Europea	Total	
Para el metabolismo de los fármacos	7	8	15	1	1	2	17
Para el abordaje del cáncer (segmentación de enfermedades)	3	3	6	3	3	6	12
Para la resistencia de los fármacos antivirales	4	1	5	2	1	3	8
Para otras condiciones	3	1	4	5	3	8	12
<b>Total</b>	<b>17</b>	<b>13</b>	<b>30</b>	<b>11</b>	<b>8</b>	<b>19</b>	<b>49</b>

Fuente: Martín et al. (21).





## ¿ La FG es una realidad Hospitalaria en España ?

¿ Quién realiza actualmente pruebas farmacogenéticas en el S.N.S ?

Existe una gran heterogeneidad en la aplicación de la Farmacogenética Clínica

- S. Diagnóstico Genético:
- S. Análisis Clínicos:
- S. Anatomía Patológica:
- S. Farmacia Hospitalaria:
- S. Microbiología:
- S. Externos o Independientes:

## ¿Cuál es el posicionamiento actual del Farmacéutico Hospitalario en la Farmacogenética Clínica ?

Atribuciones clásicas del Farmacéutico Hospitalario



Evolución técnica



Participación en la dosificación/  
indicación basadas en informes  
farmacogenéticos

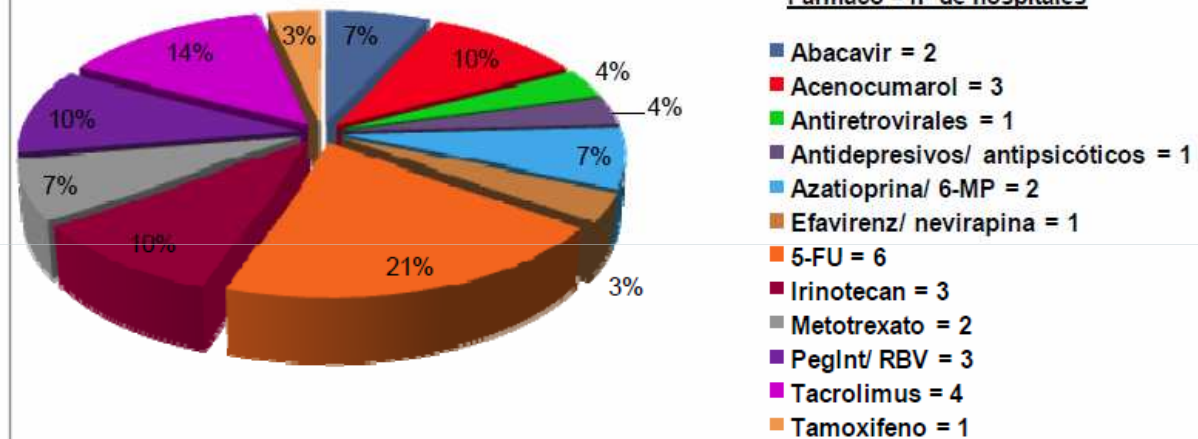


## Situación actual de la FG en los Servicios de Farmacia Nacionales

PK<sub>gen</sub>

### Tipo de Fármaco analizado en la actividad Asistencial

#### % Servicios de Farmacia





## Situación actual de la FG en los Servicios de Farmacia Nacionales

PKgen

**ACENOCUMAROL** Sintrom®

### MÚLTIPLES ESTUDIOS

CYP2C9 1\*/2\*/3\*; rs1057910, rs1799853

VKORC1; rs9923231

CYP4F2; rs2108622

APOE; rs7412, rs429358

Explican 30% de la variabilidad

Explican 45-50% de la variabilidad

Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guidelines for CYP2C9 and VKORC1 Genotypes and Warfarin Dosing  
JL Williams, J. Lim, M. Whittaker, SF Crum, AA Scott, CN Scott, JL Anderson, SF Kimura, et al.  
Pharmacol Ther. 2012;113:261-271

**Table 1 Recommended daily warfarin doses (mg/day) to achieve a therapeutic INR based on CYP2C9 and VKORC1 genotype using the warfarin product insert approved by the US Food and Drug Administration**

VKORC1: -1639G>A	CYP2C9*1/*1	CYP2C9*1/*2	CYP2C9*1/*3	CYP2C9*2/*2	CYP2C9*2/*3	CYP2C9*3/*3
GG	5-7	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2
GA	5-7	3-4	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2
AA	3-4	3-4	0.5-2	0.5-2	0.5-2	0.5-2

Reproduced from updated warfarin (Coumadin) product label.

Johnson JA. Clin Pharmacol Ther. 2011. 90(4):625-9

# Sostenibilidad: VKORC/CYP2C9

## COSTE-EFECTIVIDAD DE LA IDENTIFICACIÓN GENÉTICA EN PACIENTES EN TRATAMIENTO CON ACENOCUMAROL

**Tabla 3.** COSTE EFECTIVIDAD DEL ESCENARIO BASIS ESTIMADO EN UNA COHORTE DE 100 PACIENTES

	Episodios de HM	Episodios de HM evitados	Coste del tratamiento	Diferencia de coste	Coste incremental por HM evitado €
No genotipados	7		40.974,39		
Genotipados	5,56	1,44	42.926,06	1.951,67	1.355,33

Manejo hemorragia mayor	5.451 €
Coste test	110 €



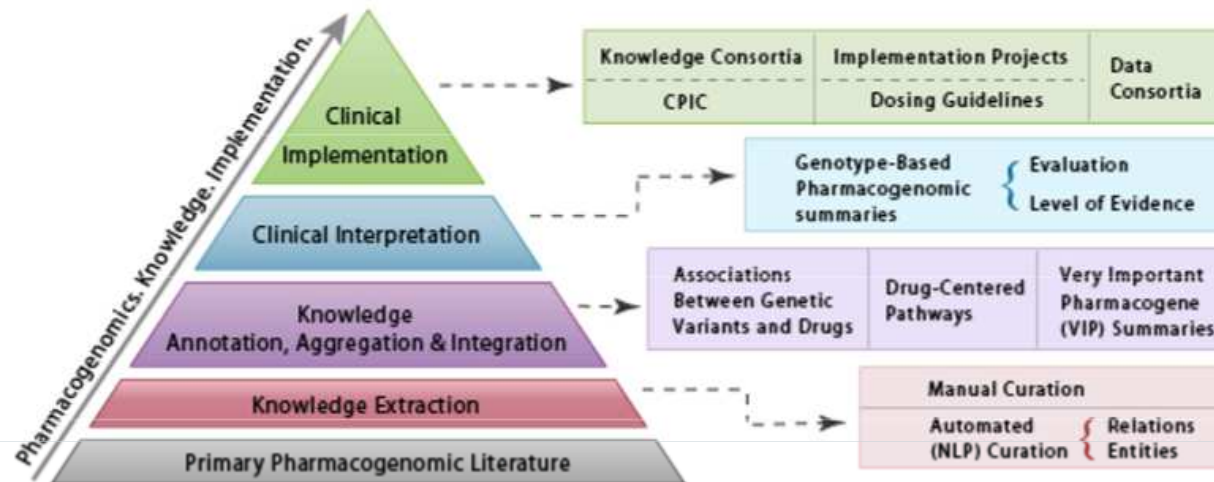
## Situación actual de la FG en los Servicios de Farmacia Nacionales



### Principales barreras actuales en la implantación de la Farmacogenética en los Servicios de Farmacia

1. Actitud de los Gestores Hospitalarios
2. Personal formado en Farmacogenética y Farmacia Hospitalaria
3. Selección óptima de las pruebas e informes a realizar
4. Aceptación y demanda por parte de los clínicos
5. Coste inicial de infraestructuras y coste/ eficacia de las pruebas

## The PharmGKB Knowledge Pyramid



<http://www.pharmgkb.org/>


























**Figure 1: The PharmGKB Knowledge Pyramid.** A visual representation of the information available at [www.pharmgkb.org](http://www.pharmgkb.org) and the research by the PharmGKB team. The PharmGKB Knowledge Pyramid (Figure 1) provides users with a visualization of the different types of information found in our knowledge base and, how this information is acquired and integrated together - from the accumulation of gene-drug knowledge at the bottom of the pyramid, to the implementation of pharmacogenomics in the clinic at the top. Each step of the pyramid is described below.

# Exemple d'aplicacions de la farmacogenètica



**Aplicacions per optimitzar efectivitat i seguretat**

## ANTI DEPRESIVOS



	Riesgo de toxicidad	Riesgo de ineficacia		Riesgo de toxicidad	Riesgo de ineficacia		Riesgo de toxicidad	Riesgo de ineficacia
AMITRIPTILINA			FLUOXETINA			NORTRIPTILINA		
BUPROPION			FLUVOXAMINA			SERTRALINA		
CITALOPRAM			IMIPRAMINA			TRAZODONA		
CLOMIPRAMINA			MIANSERINA			TRIMIPRAMINA		
ESCITALOPRAM			MIRTAZAPINA			VENLAFAXINA		

## ANTIPSICÓTICOS

	Riesgo de toxicidad	Riesgo de ineficacia		Riesgo de toxicidad	Riesgo de ineficacia
ARIPIPAZOL			PERFENAZINA		
CLOZAPINA			RISPERIDONA		
HALOPERIDOL			TIORIDAZINA		
OLANZAPINA			ZUCLOPENTIXOL		

Informe muy visual y fácil de interpretar por personal no experto en genética.

## TDAH

	Riesgo de toxicidad	Riesgo de ineficacia
ATOMOXETINA		

 Riesgo alto     Riesgo medio     Riesgo bajo

- **Diagnóstico:** Depresión Mayor
- **Tratamiento:** Citalopram.
- **Respondió adecuadamente al tratamiento.**

### ANTIDEPRESIVOS

	Riesgo de toxicidad (ML)	Riesgo de ineficacia (MU)		Riesgo de toxicidad (ML)	Riesgo de ineficacia (MU)		Riesgo de toxicidad (ML)	Riesgo de ineficacia (MU)
AMITRIPTILINA	■	■	FLUOXETINA	■	■	NORTRIPTILINA	■	■
BUPROPION	■	■	FLUVOXAMINA	■	■	SERTRALINA	■	■
<b>CITALOPRAM</b>	■	■	IMIPRAMINA	■	■	TRAZODONA	■	■
CLOMIPRAMINA	■	■	MIANSERINA	■	■	TRIMIPRAMINA	■	■
ESCITALOPRAM	■	■	MIRTAZAPINA	■	■	VENLAFAXINA	■	■



- **Diagnóstico:** Depresión Mayor (5 episodios)
- **Tratamiento:** Amitriptilina, Venlafaxina y Bupropión.
- **Desarrolló serios efectos adversos** contra todos los medicamentos: malestar, vómitos, intolerancia gástrica, agitación psicomotora...

### ANTIDEPRESIVOS

	Riesgo de toxicidad (ML)	Riesgo de ineficacia (MU)		Riesgo de toxicidad (ML)	Riesgo de ineficacia (MU)		Riesgo de toxicidad (ML)	Riesgo de ineficacia (MU)
AMITRIPTILINA	■	■	FLUOXETINA	■	■	NORTRIPTILINA	■	■
BUPROPION	■	■	FLUVOXAMINA	■	■	SERTRALINA	■	■
CITALOPRAM	■	■	IMIPRAMINA	■	■	TRAZODONA	■	■
CLOMIPRAMINA	■	■	MIANSERINA	■	■	TRIMIPRAMINA	■	■
ESCITALOPRAM	■	■	MIRTAZAPINA	■	■	VENLAFAXINA	■	■

**BRAINchip hubiera predicho la toxicidad**



Se le ha cambiado el tratamiento a Escitalopram

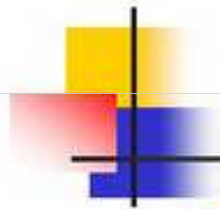


## Beneficios para la Práctica Clínica

Permitirá reducir costes:

- Farmacológicos
- Médicos

\* Un estudio de **Coste-Efectividad** realizado por Oblikue Consulting en población española concluyó que, la estrategia de incorporar BRAINchip tras **fallo en primera línea terapéutica** en pacientes con **Depresión Mayor**, permitiría un ahorro acumulado que podría ascender a más de 215 millones de euros a los 3 años (costes indirectos incluidos).



# Hipersensibilidad a abacavir

- Incidencia: 3-8%
- Síntomas:
  - Inicio 4-6 semanas tras comienzo tratamiento:
    - Fiebre, rash cutáneo, fatiga,
    - Síntomas GI (náusea, vómitos, diarrea, dolor abdominal)
    - Síntomas tracto respiratorio (odinofagia, disnea, tos)
- Tratamiento:
  - Discontinuar abacavir
  - NUNCA REINICIAR: recurrencia de síntomas graves en horas, incluidas hipotensión grave y muerte



Exantema secundario a  
hipersensibilidad por Abacavir



# Aplicació de la farmacogenètica per evitar event advers greu: hipersensibilitat per abacavir

▪ *HLA-B\*5701 presenta una fuerte asociación con la reacción de HSB asociada a abacavir. El 100% de los pacientes con esta variante presenta HSB*

**Table 1 Assignment of likely HLA-B phenotypes based on genotypes**

Likely phenotype	Genotypes	Examples of diplotypes
Very low risk of hypersensitivity (constitutes ~94% <sup>a</sup> of patients)	Absence of *57:01 alleles (reported as "negative" on a genotyping test)	*X/*X <sup>b</sup>
High risk of hypersensitivity (~6% of patients)	Presence of at least one *57:01 allele (reported as "positive" on a genotyping test)	*57:01/*X <sup>b</sup> *57:01/*57:01

HLA-B, human leukocyte antigen B.



Aplicació de farmacogenètica  
amb objectius d'**eficàcia**  
sanitària.

## Enfermos de hepatitis C denuncian que se les niega un tratamiento para ahorrar

▪ La asociación de pacientes de Cataluña ha recibido más de 40 quejas desde primeros de año

EMILIO DE BENITO | Basilea | 15 MAR 2012 - 17:41 CET

34

**Archivado en:** Hepatitis C Recortes presupuestarios Recortes sociales Sanidad pública Hepatitis Sistema sanitario Enfermedades hepáticas Política social Cataluña Enfermedades Tratamiento médico

f 741

465

in 17

17



Enviar

Imprimir

Guardar

Los recortes ya afectan a alguna de las enfermedades más frecuentes, como la hepatitis C. Según una denuncia de la [Asociación Catalana de Enfermos de Hepatitis \(ASSCAT\)](#) recogida en el portal [somospacientes.com](#), varias Administraciones autonómicas se niegan a facilitar los más recientes tratamientos a los afectados para ahorrar. Pedro Santamaría, portavoz de Asscat –y afectado él mismo–, calcula que en lo que va de año han recibido más de 40 quejas en este sentido, provenientes de Cataluña, pero también de Aragón, Asturias, País Vasco y Cantabria. “Somos los leprosos del siglo XXI”, se queja Santamaría, quien indica que alguno de estos casos ya está en los tribunales.



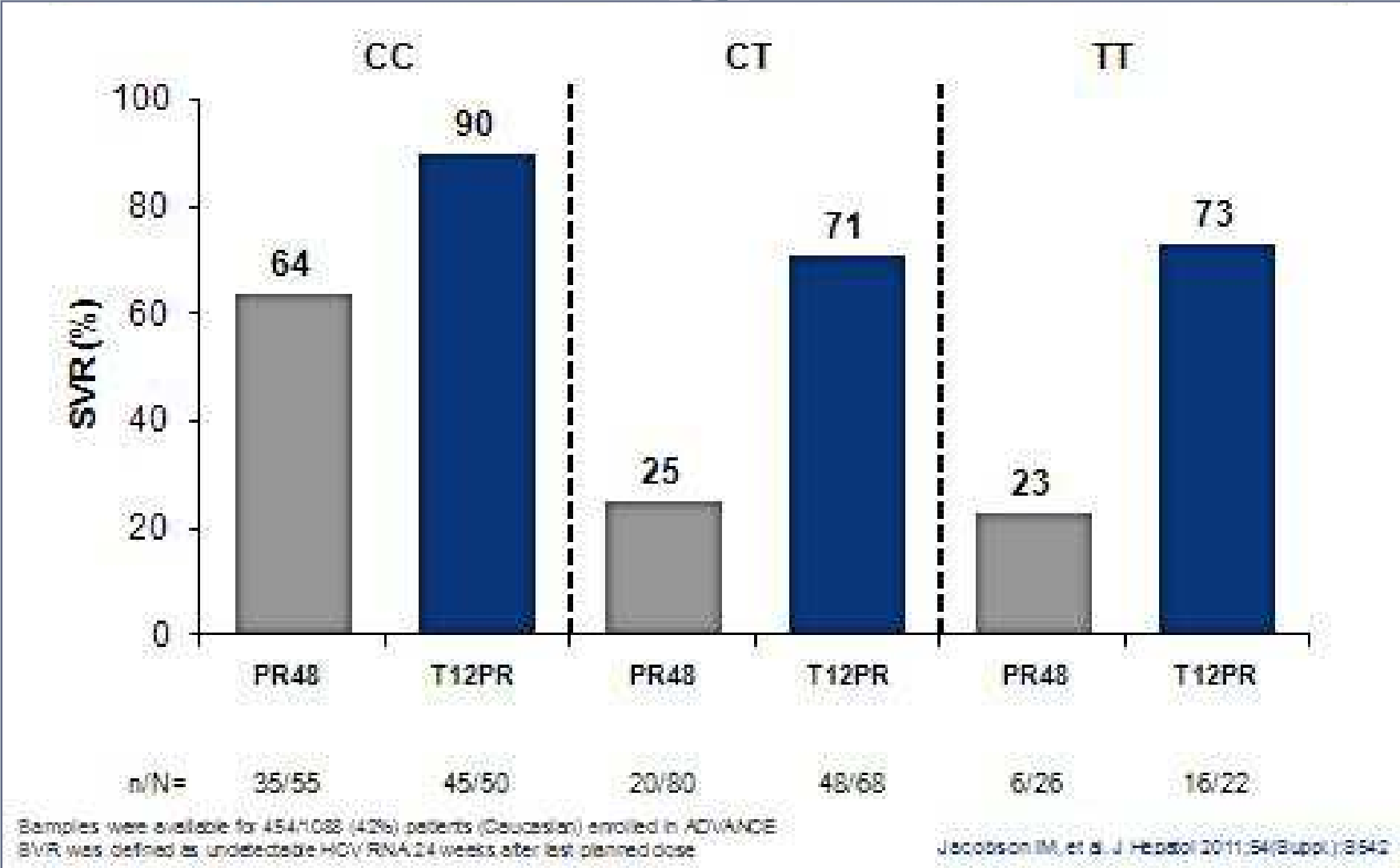
DEPARTAMENTO DE  
MEDICAMENTOS  
DE USO HUMANO

**INFORME DE UTILIDAD TERAPÉUTICA**  
**UT/V1/28022012**

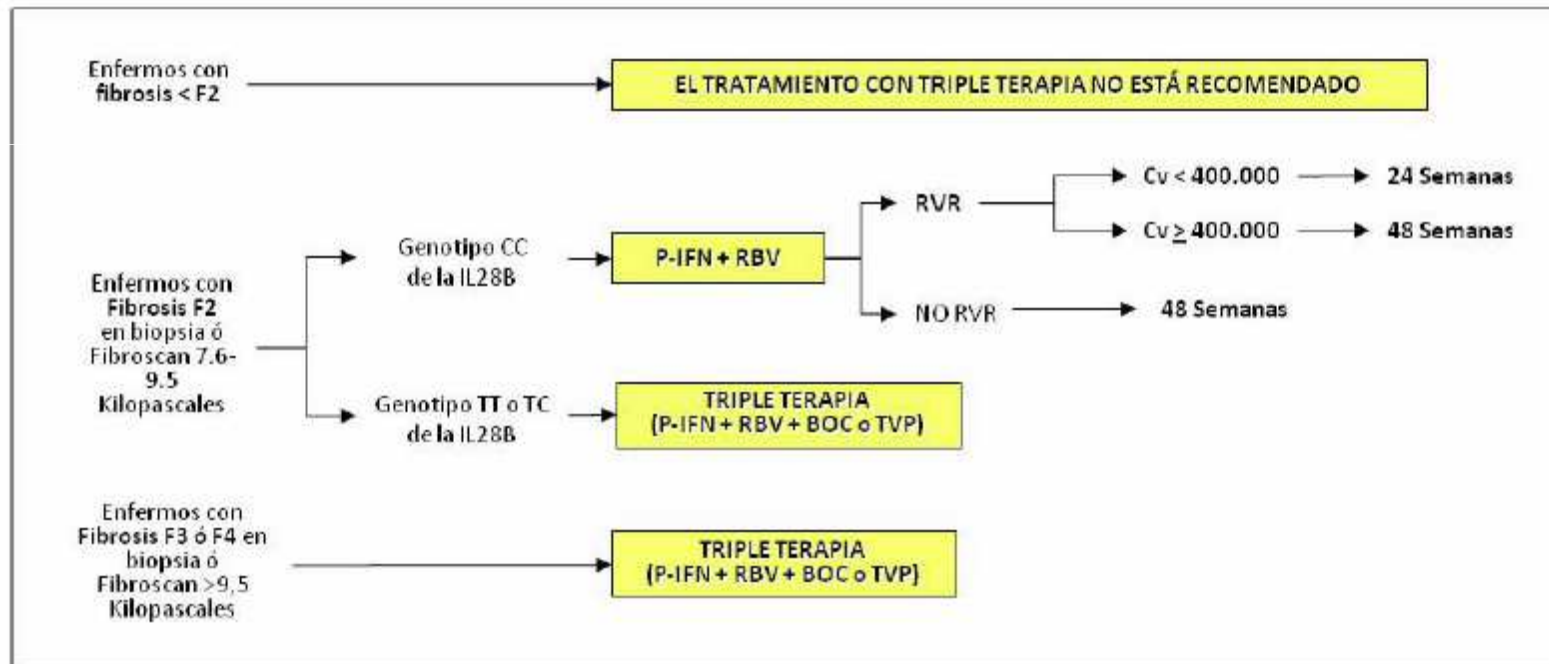
**Crterios y recomendaciones generales para el tratamiento con boceprevir  
y telaprevir de la hepatitis crónica C (VHC) en pacientes mono infectados**



# Evidencias con telaprevir y boceprevir según IL28B



# Triple terapia en el tratamiento de VHC



**ALGORITMO DE TRATAMIENTO EN PACIENTES NAÏVE.** P-IFN = interferón pegilado; RBV = Ribavirina; BOC = boceprevir; TVP = telaprevir; RVR = respuesta viral rápida; Cv = carga viral. En pacientes F2 en biterapia deben considerarse las reglas de suspensión para ribavirina e interferon pegilado habituales en práctica clínica.

## *Cost triple teràpia VHC*

*Cost 24 setmanes triple teràpia: 30.488,46 €*

*Cost 48 setmanes de triple teràpia: 35.376,72 €*

*Cost 48 setmanes de biteràpia: 9.776,52 €*

Si sa incidència d'hepatitis C a Espanya es de un 2,5 %, quin cost tindria tractar a tothom amb triple teràpia?...

27.000 milions €( 1/10 parte del PIB Espanya...)

***Sa farmacogenètica permet optimitzar el tractament i decidir qui necessita bi i qui triple terràpia.***



# CONCLUSIÓN: MEDICINA PERSONALIZADA

## SIGLO XX: SEGÚN LOS PROTOCOLOS

Mismo diagnóstico  
Mismo tratamiento



## SIGLO XXI: MEDICINA PERSONALIZADA

Diagnosis + Test genético =  
Tratamiento individualizado



Dosis aumentada



Dosis convencional



Dosis reducida



Dosis drásticamente reducida

El tratamiento más apropiado, a la dosis correcta, en base al conocimiento del genoma para garantizar la máxima eficacia con un coste y riesgo mínimos.



**Gràcies per sa seva  
Atenció...**