

# APLICACIONES PRÁCTICAS DE FARMACOGENÉTICA



**Ana Sabater**

Ingeniera en Informática, Máster en Marketing  
Director Asociado de Eugenomic

# CONCEPTO: MEDICINA PERSONALIZADA GENÓMICA

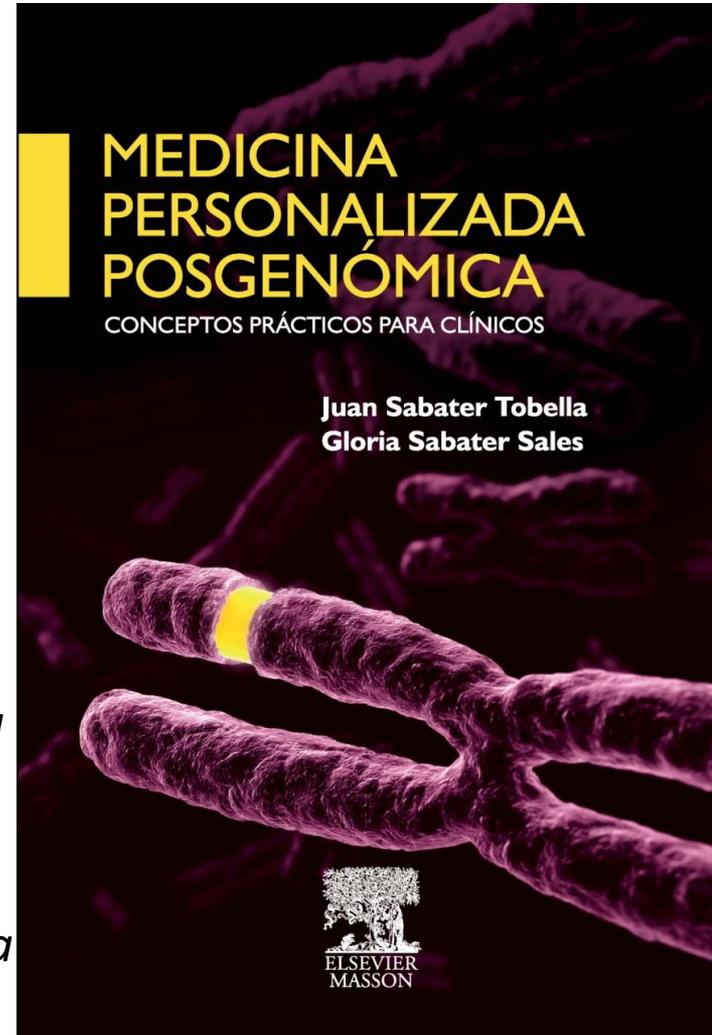
*La medicina genómica aporta el conocimiento, de la **predisposición** genética a tener enfermedades.*

*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**.*

*Prof. Dr. Juan Sabater Tobella*



# INTRODUCCIÓN A LA FARMACOGENÉTICA

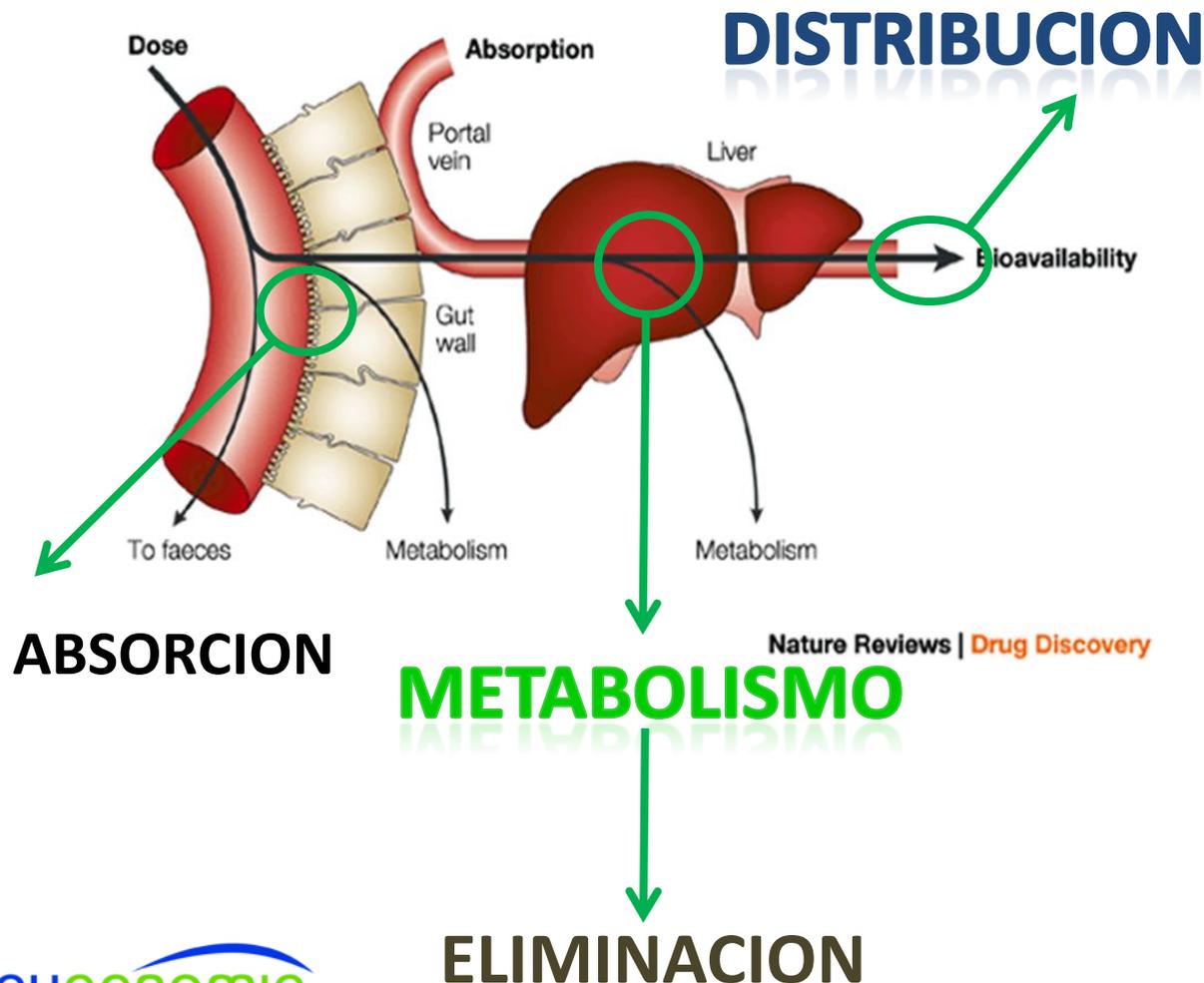
El objetivo de esta presentación es explicar que la Farmacogenética puede ser una herramienta útil para evitar las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs)



**La Farmacogenética puede ayudar a prescribir:**  
**el fármaco adecuado , a la dosis correcta, para cada paciente**  
**según sus genes,**  
**Y así evitar las molestas interacciones entre fármacos**

# ¿CÓMO SE METABOLIZAN LOS FÁRMACOS?

¿Qué ocurre cuando tomamos un medicamento?



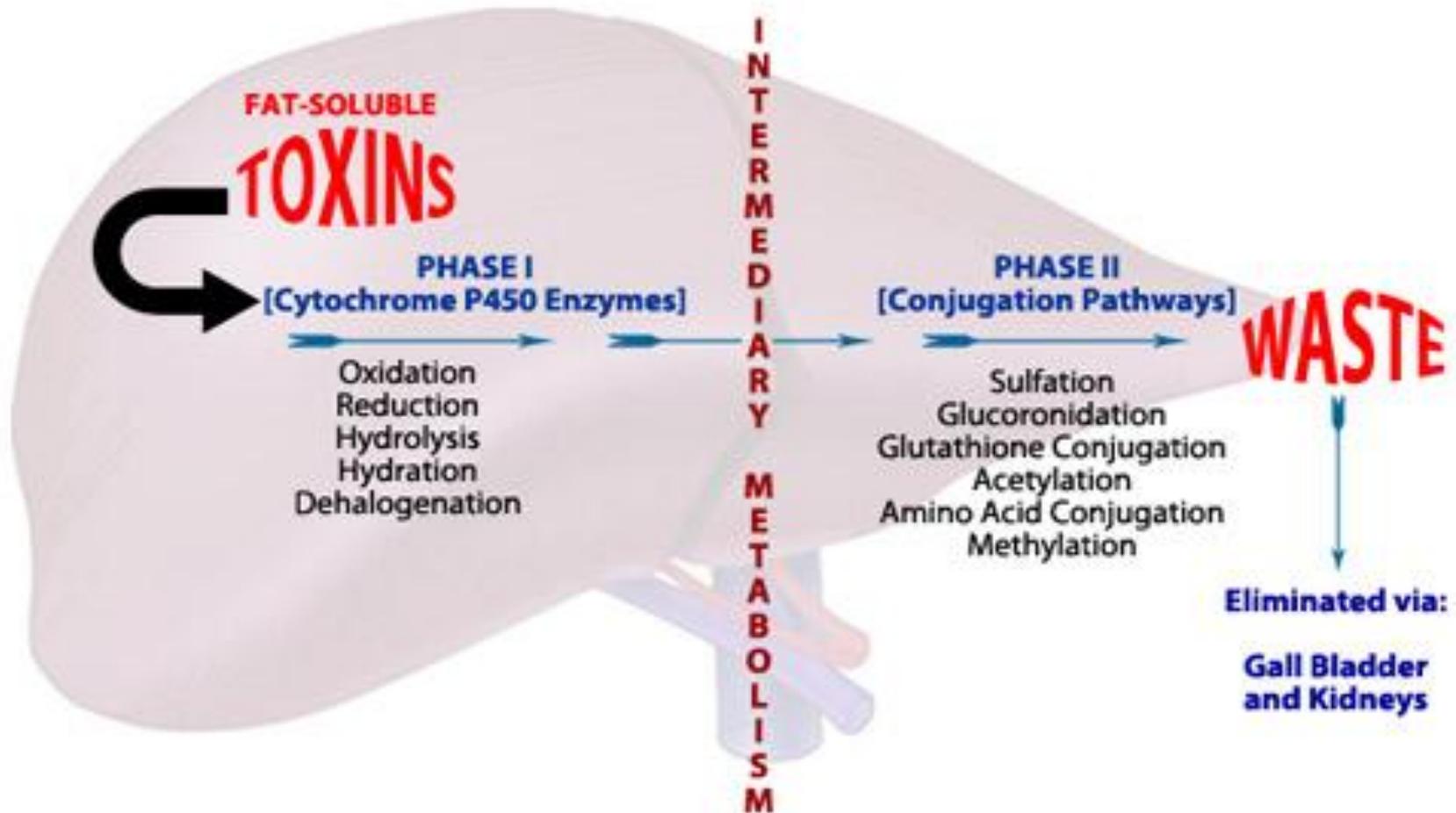
Absorción → Distribución a los tejidos → metabolismo y → eliminación

Todos estos pasos se realizan por la acción de transportadores o enzimas, ambos, proteínas bajo la influencia de la genética.

Así pues: Los polimorfismos genéticos pueden influir en el efecto de los fármacos

# ¿CÓMO SE METABOLIZAN LOS FÁRMACOS?

Los fármacos se metabolizan principalmente en el hígado, y el proceso se hace en dos pasos: Fase I y Fase II de detoxificación

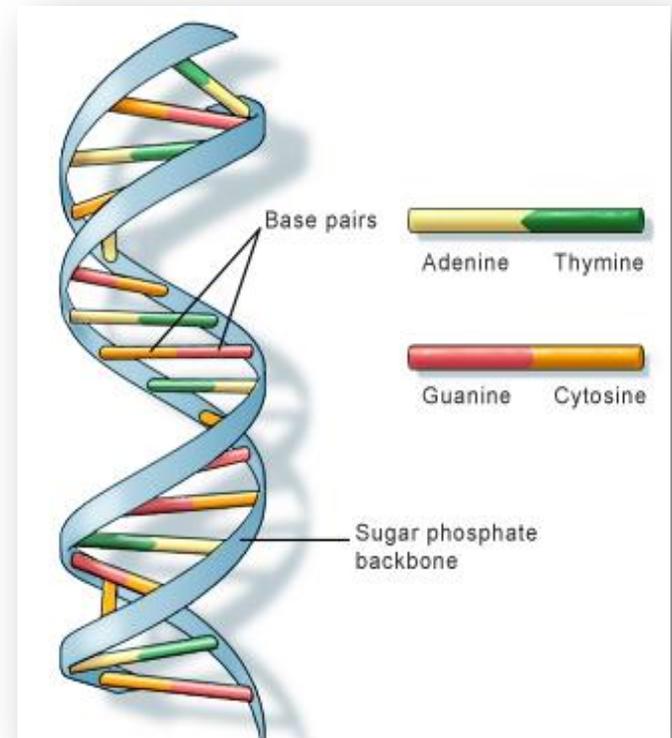


# FARMACOGENÉTICA

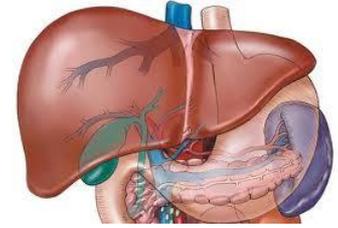
Para conocer la respuesta de una persona a un medicamento, no es necesario que secuenciar un gen completo →  
Comprobamos SNPs

## ¿Qué es un SNP?

- **Polimorfismo de un único nucleótido**
- SNP son un tipo de polimorfismos que implican la variación de un solo par de bases
- El cambio de una base puede cambiar un aminoácido en la proteína → cambiar su actividad



# FARMACOGENÉTICA



## Tipos de metabolismo de fármacos



Alelo *wildtype*



Alelo mutado (superfuncional)



Alelo mutado (no funcional)

# FARMACOGENÉTICA: CONCLUSIÓN

La Farmacogenética ayuda a aclarar la situación con la medicación

La Farmacogenética ayuda a alcanzar un objetivo

El  
fármaco  
adecuado

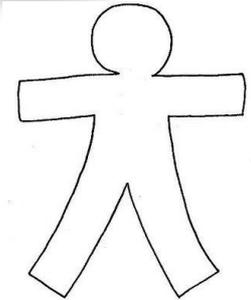
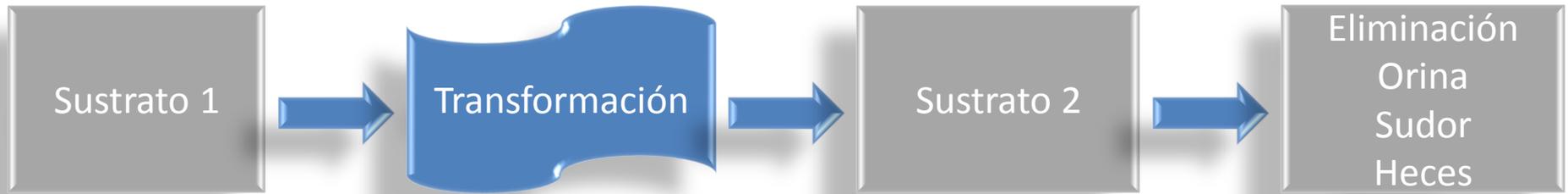
a la dosis  
correcta

para cada  
paciente

según sus  
genes

Pero requiere un software especializado, ya que **hay demasiadas variables**

# ¿CÓMO DE METABOLIZAN LOS FÁRMACOS?



Sustratos

Inhibidores

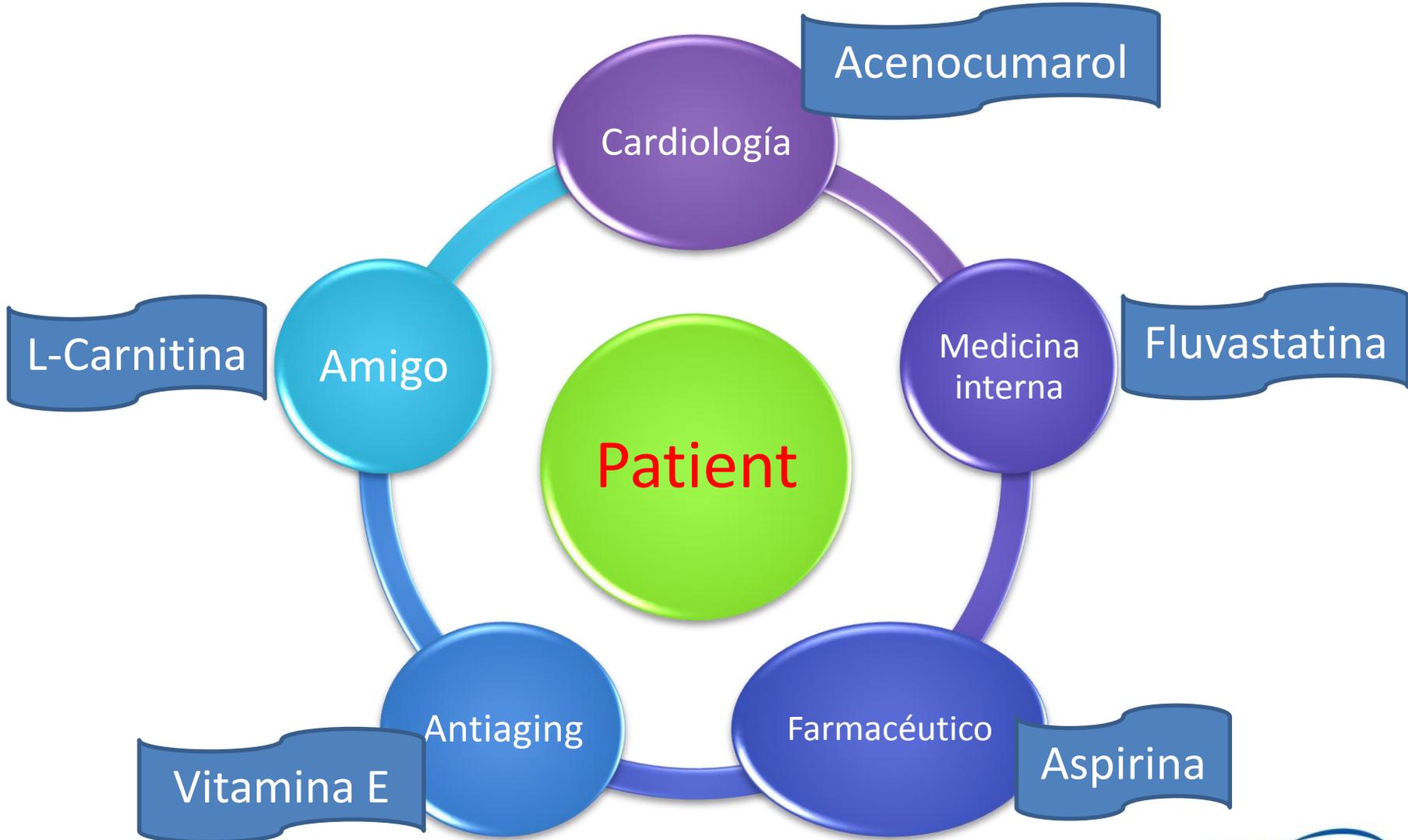
Inductores

La transformación depende de:

- Genes del paciente
- Otros fármacos / alimentos / contaminantes / otras coadministraciones

# ¿CUÁL ES EL PROBLEMA?

Probablemente usted tenga razón, no fue usted, pero...



# ¿CUÁL ES EL PROBLEMA?



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.**

## 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
β 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.

# ¿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 interactuar 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).

# CONCLUSIÓN FINAL



1. – Se dan reacciones sdversas 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.

# METODOLOGÍA EUGENOMIC

Dos aplicaciones informáticas de consulta

**i-Nomic**

*Interacciones entre fármacos,  
y entre éstos con hábitos de vida.*



**Solicitud  
estudio genómico**



*Consultar*  
**g-Nomic**

*Personalizar la dosis correcta*

Copyright Eugenomic®



## Casos reales

Caso:

**PACIENTE AM**

Interacciones entre fármacos



# PACIENTE CON ESTATINAS PARA BAJAR COLESTEROL

Ibuprofeno  
(analgésico)



Simvastatina  
(colesterol)



Alprazolam  
(sedante)



Paracetamol

## Colesterol:

- No bajaba a pesar de tomar la dosis máxima
- No se podía aumentar la dosis por límites legales

## Dolor:

- Tenía tanto dolor que tomaba regularmente Ibuprofeno.
- El dolor era cada vez más intenso → tomaba paracetamol

## Conclusión del médico:

- Paciente debe ir a unidad de fibromialgia.



Copyright Eugenomic

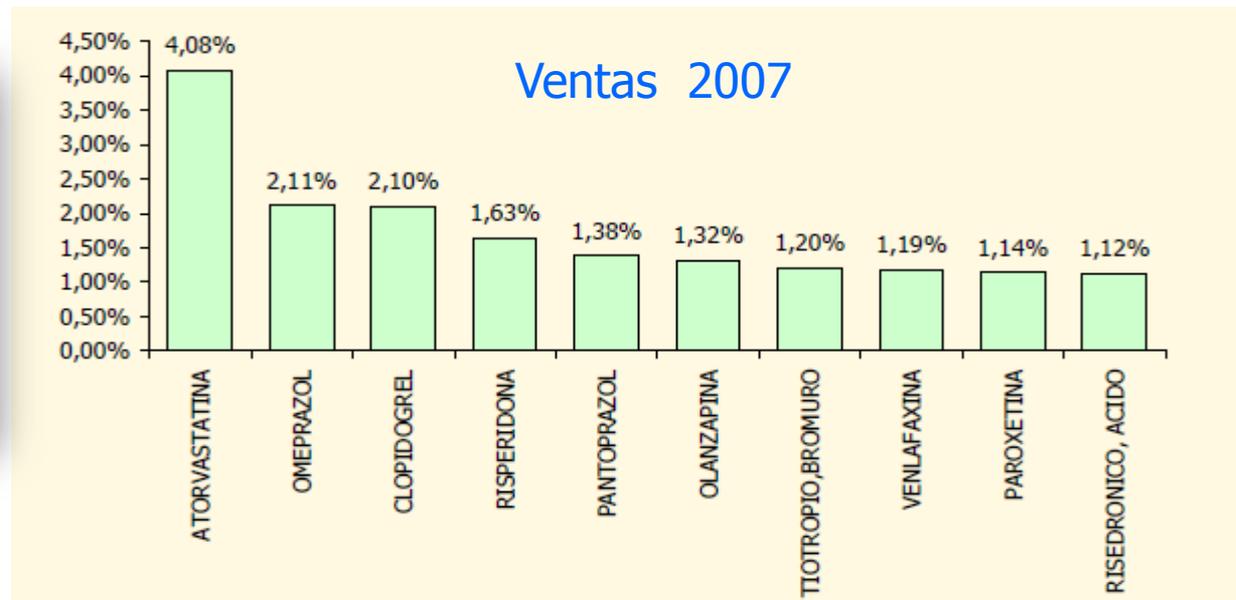
# ESTATINAS Y ESTADÍSTICAS GENERALES

De un total de 1.000 principios activos :  
En Y2007, 4.1% del total de ventas con receta médica,  
estatinas fueron los medicamentos más vendidos,  
siendo un 6.69% del total de la facturación.  
Se vendieron **33.9 millones de unidades**

- Simvastatina..... 41.98 %
- Atorvastatina..... 34.18 %
- Pravastatina..... 12.20 %



Report by the General  
Committee of Chemists (2007)



# STATINS: EXPERT OPINIONS

## Expert Opinion

### Statin-induced myopathy: a review and update

Como todos los efectos secundarios producidos por las Estatinas ocurren meses después de iniciado el tratamiento, es difícil de relacionar los efectos secundarios.

3. Epidemiology

4. Mechanisms of statin-induced myopathy

5. Risk factors of statin myopathy

**Introduction:** Statin-induced myopathy is an important cause of statin intolerance and the most common cause of statin discontinuation. Observational studies estimate that 10 - 15% of statin users develop statin-related muscle side effects ranging from mild myalgia to more severe muscle symptoms with significant CPK elevations.

Los estudios estiman que entre el 10 y el 15% de la población que toma Estatinas presentan efectos secundarios, que van desde mialgias leves a severos síntomas musculares con aumentos significativos de CPK en el plasma.

## 1.- Revisar interacciones entre fármacos: i-Nomic

Dr.ana sabater sales (mis detalles) Desconectar Solicitudes (0) Español



- Home
- Antes de prescribir
- Interacciones fármacos**
- Interacción genes/fármacos
- Solicitud de estudios
- Recogida de informes
- e-learning
- Ayuda

Interacciones fármacos <<



[Acceder a i-Nomic](#)

### i-Nomic: Interacciones entre fármacos y fármacos con hábitos de vida

Sólo disponible en español e inglés.

Fármacos **Mensajes** Hábitos de vida Otros riesgos Simulación Imprimir Borrar

Añadir principio activo <span>1 - 4 of 4</span>	
Principio activo	
Simvastatina	<a href="#">Borrar</a>
Alprazolam	<a href="#">Borrar</a>
Ibuprofeno	<a href="#">Borrar</a>
Acetaminofeno	<a href="#">Borrar</a>
Añadir principio activo <span>1 - 4 of 4</span>	

No hay interacciones reportadas

# METODOLOGÍA EUGENOMIC

## 1.- Revisar interacciones entre fármacos y con hábitos de vida

<a href="#">Fármacos</a>	<a href="#">Mensajes</a>	<a href="#">Hábitos de vida</a>	<a href="#">Otros riesgos</a>	<a href="#">Simulación</a>	<a href="#">Imprimir</a>	<a href="#">Borrar</a>
1 - 7 of 7 						
<b>Principio activo</b>	↕					↕
Pomelo zumo					Ver mensaje	
Hierba de San Juan					Ver mensaje	
Aceite de hierbabuena					Ver mensaje	
Salvado de avena					Ver mensaje	
Alcohol					Ver mensaje	
Kava (Piper methysticum)					Ver mensaje	
Ginkgo biloba					Ver mensaje	
1 - 7 of 7						

No tomaba nada de esto

## 1.- Revisar otros efectos secundarios

Fármacos	Mensajes	Hábitos de vida	Otros riesgos	Simulación	Imprimir	Borrar
Riesgos						
						1 - 4 of 4
Principio activo	Otros riesgos					
Acetaminofeno	<p>Este fármaco puede causar neutropenia o agranulocitosis.</p> <p>Este fármaco puede causar trombopenia.</p> <p>Este fármaco puede causar daño hepático (daño agudo dependiente de dosis)</p> <p>Este fármaco puede causar daño hepático (hepatitis crónica)</p> <p>Este fármaco puede producir Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN).</p> <p>Este fármaco puede provocar trastornos o reacciones cutáneas.</p> <p>Este fármaco puede ser ototóxico/inducir pérdida de audición permanente o transitoria</p>					
Ibuprofeno	<p>Este fármaco puede causar neutropenia o agranulocitosis.</p> <p>Este fármaco puede causar trombopenia.</p> <p>Este fármaco puede causar daño hepático (daño agudo independiente de dosis)</p> <p>Este fármaco está contraindicado durante el embarazo (categoría X)</p> <p>Este fármaco puede producir reacciones fototóxicas.</p> <p>Este fármaco puede estar contraindicado en ancianos (ver "otras informaciones de interés")</p>					
Alprazolam	<p>Este fármaco puede estar contraindicado en ancianos (ver "otras informaciones de interés")</p> <p>Este fármaco puede producir Síndrome de Stevens-Johnson/Necrolisis Epidérmica Tóxica (SJS/TEN).</p> <p>Este fármaco está contraindicado durante el embarazo (categoría D)</p>					
Simvastatina	<p>Este fármaco está contraindicado durante el embarazo (categoría X)</p> <p>Este fármaco puede producir reacciones fototóxicas.</p> <p>Este fármaco puede producir reacciones fotoalérgicas.</p>					
						1 - 4 of 4

## 1.- Revisar i-Nomic: Simulación

Fármacos **Mensajes** Hábitos de vida Otros riesgos Simulación - EM (2) Imprimir Borrar

Añadir genes para simulación 1 - 2 of 2 ?

Quitar genes de simulación

Principio activo	Gen	Medicamento	Inhibidores
Acetaminofeno	CYP3A5		 Por ser <b>Acetaminofeno</b> inductor/es del gen <b>CYP3A5</b> podrá <b>acelerar el metabolismo de los fármacos</b> que sean sustratos del mismo es decir, <b>Simvastatina, Alprazolam</b> . Por lo tanto se requerirá <b>dosis más altas de los mismos</b> para alcanzar el mismo efecto terapéutico. <b>Se recomienda aumentar la dosis un 20-30%</b> .
Ibuprofeno	SLCO1B1		 Por sr el fármaco <b>Ibuprofeno</b> inhibidor potente de la proteína transportadora de flujo <b>OATPB1</b> en la membrana sinusoidal del hepatocito, que codifica el gen <b>SLCO1B1</b> , se producirá una menor entrada en el hígado de los fármacos sustrato: - <b>Simvastatina</b> , mayores niveles plasmáticos con posibilidad de efectos adversos por dosis altas en otros órganos. Se recomienda buscar un fármaco alternativo que no sea inhibidor.

Añadir genes para simulación 1 - 2 of 2

Quitar genes de simulación

## 2.- Hacer estudios de polimorfismos genéticos(\*)

i-Nomic nos da la información de SNPs que se recomienda estudiar

Genes que se recomienda estudiar:

		1 - 4 of 4
Principio activo	Genes	
Simvastatina	CYP3A4	Solicitar 
	SLCO1B1	Solicitar 
Alprazolam	CYP3A4	Solicitar 
Ibuprofeno	CYP2C9	Solicitar 
Acetaminofeno	CYP2E1	Solicitar 

1 - 4 of 4

(\*) Si el médico considera que es necesario, y el paciente desea continuar. En este se estudió SLCO1B1 y CYP3A4

# METODOLOGÍA EUGENOMIC

## 3.- Consultar g-Nomic: Personalizar la prescripción

The screenshot displays the EUGENOMIC web application interface. At the top, the logo "EUGENOMIC genomic personalized medicine" is visible. Below it is a navigation menu with options: Home, Antes de prescribir, Interacciones fármacos (highlighted), Interacción genes/fármacos, Solicitud de estudios, Recogida de informes, e-learning, and Ayuda. The main content area shows the path "Interacción genes/fármacos << g-Nomic: Interrelación genes con fármacos". Under "Gestión pacientes", there is a "Ver paciente" section with a search icon. The patient information form includes fields for "Nombre\*" (Paciente), "Apellidos\*" (General EM), "Historia Clínica / Referencia\*" (123), and "Código de paciente" (10174). To the right of the form are status indicators: "Significativa" (red exclamation mark), "Farmacos" (green plus), and "Alerta" (yellow triangle). Below the form is a tabbed interface with "Mensajes Resumidos" selected. A "Mostrar secundario" button is present. The main table shows one entry for the drug "Ibuprofeno" associated with the gene "SLCO1B1". The table has columns for "Principio activo", "Gen", "Medicamento", and "Inhibidores".

Nombre\*

Apellidos\*

Historia Clínica / Referencia\*

Código de paciente

! Significativa + Farmacos ! Alerta

Datos generales Genes Principio Activo Mensajes Resumidos Interacciones Otros riesgos

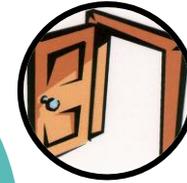
Mostrar secundario

Principio activo	Gen	Medicamento	Inhibidores
Ibuprofeno	SLCO1B1		<p>! Por ser el fármaco <b>Ibuprofeno</b> inhibidor potente de la proteína transportadora de flujo <b>OATPB1</b> en la membrana sinusoidal del hepatocito, que codifica el gen <b>SLCO1B1</b>, se producirá una menor entrada en el hígado de los fármacos sustrato: - <b>Simvastatina</b>, mayores niveles plasmáticos con posibilidad de efectos adversos por dosis altas en otros órganos. Se recomienda buscar un fármaco alternativo que no sea inhibidor.</p>

1 - 1 of 1

# ¿CÓMO ACTÚAN LAS ESTATINAS PARA BAJAR COLESTEROL?

Las Estatinas entran en el hígado, a través de una proteína transportadora, y que hacen el efecto reductor del colesterol



Reduce  
colesterols

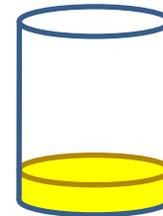
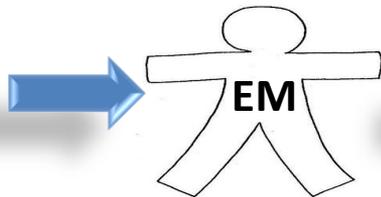
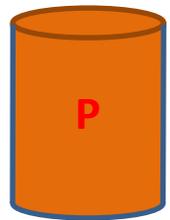
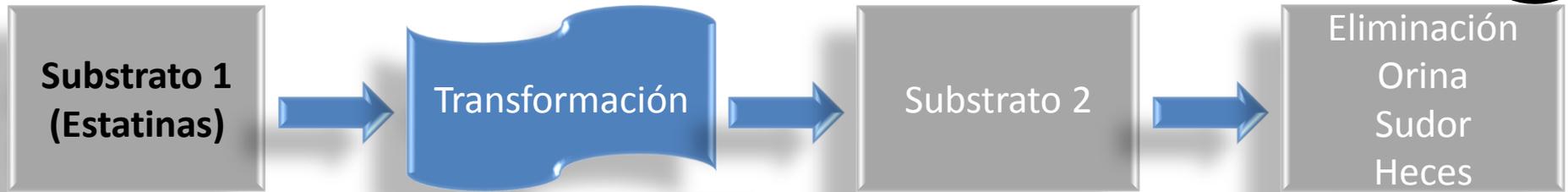


Pero, también pueden entrar en el músculo, donde será tóxico

**¡Hierre el  
musculo!**

# INTERACCIÓN ENTRE ESTATINAS E IBUPROFENO

Como Estatinas no pueden entrar en el hígado, se acumulan los niveles en sangre, termina yendo hacia el músculo → dolor muscular 



**Inhibidor Potente (Ibuprofeno)**

Ibuprofeno bloquea la acción del transportador y no permite que las estatinas entren en las células del hígado

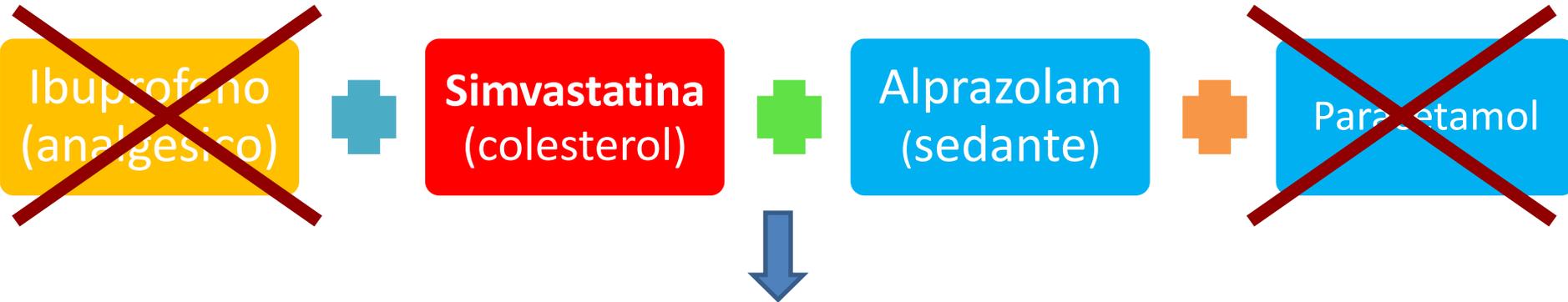
Resultado:

- El colesterol no baja
- El dolor es cada vez más grande



# PACIENTE CON ESTATINAS PARA BAJAR COLESTEROL

## Resolución del caso



1ero: Quitar ibuprofeno y paracetamol

- En 2 semanas el dolor desapareció

2ndo: Hacer analisis de colesterol

- Un mes después, el colesterol empezó a bajar



Copyright Eugenomic

# Muchas gracias



Síguenos:   