

APLICACIONES PRÁCTICAS DE FARMACOGENÉTICA



Ana Sabater

Ingeniera en Informática, Máster en Marketing
Director Asociado de Eugenomic

CONCEPTO: MEDICINA PERSONALIZADA GENÓMICA

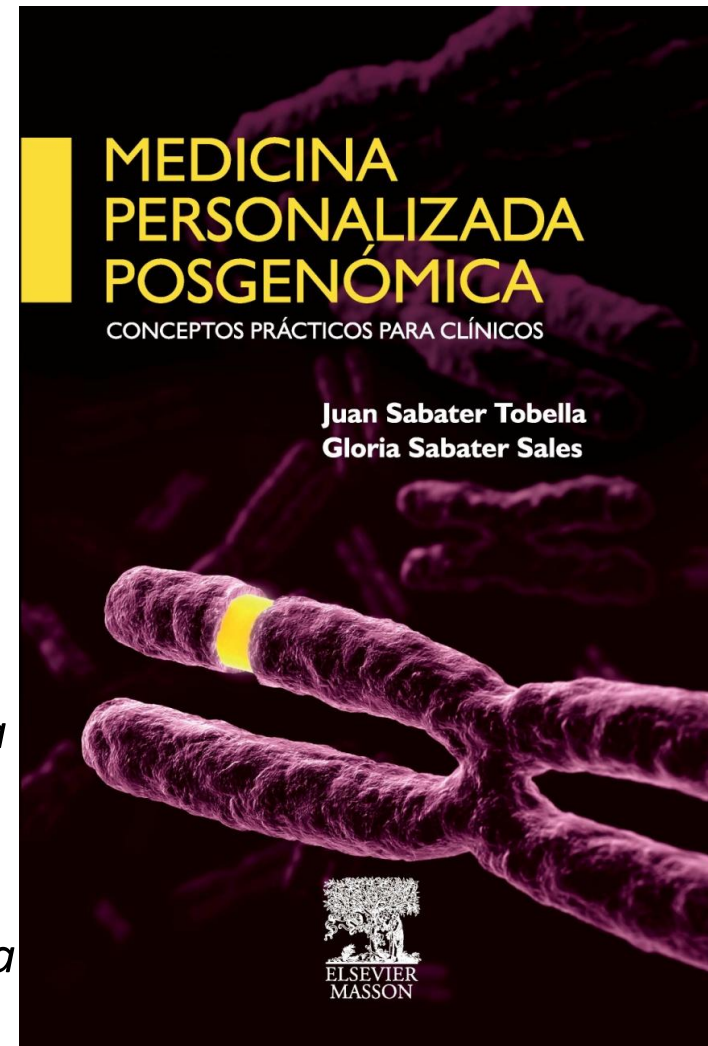
*La medicina genómica aporta el conocimiento, de la **predisposición** genética a tener enfermedades.*

*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

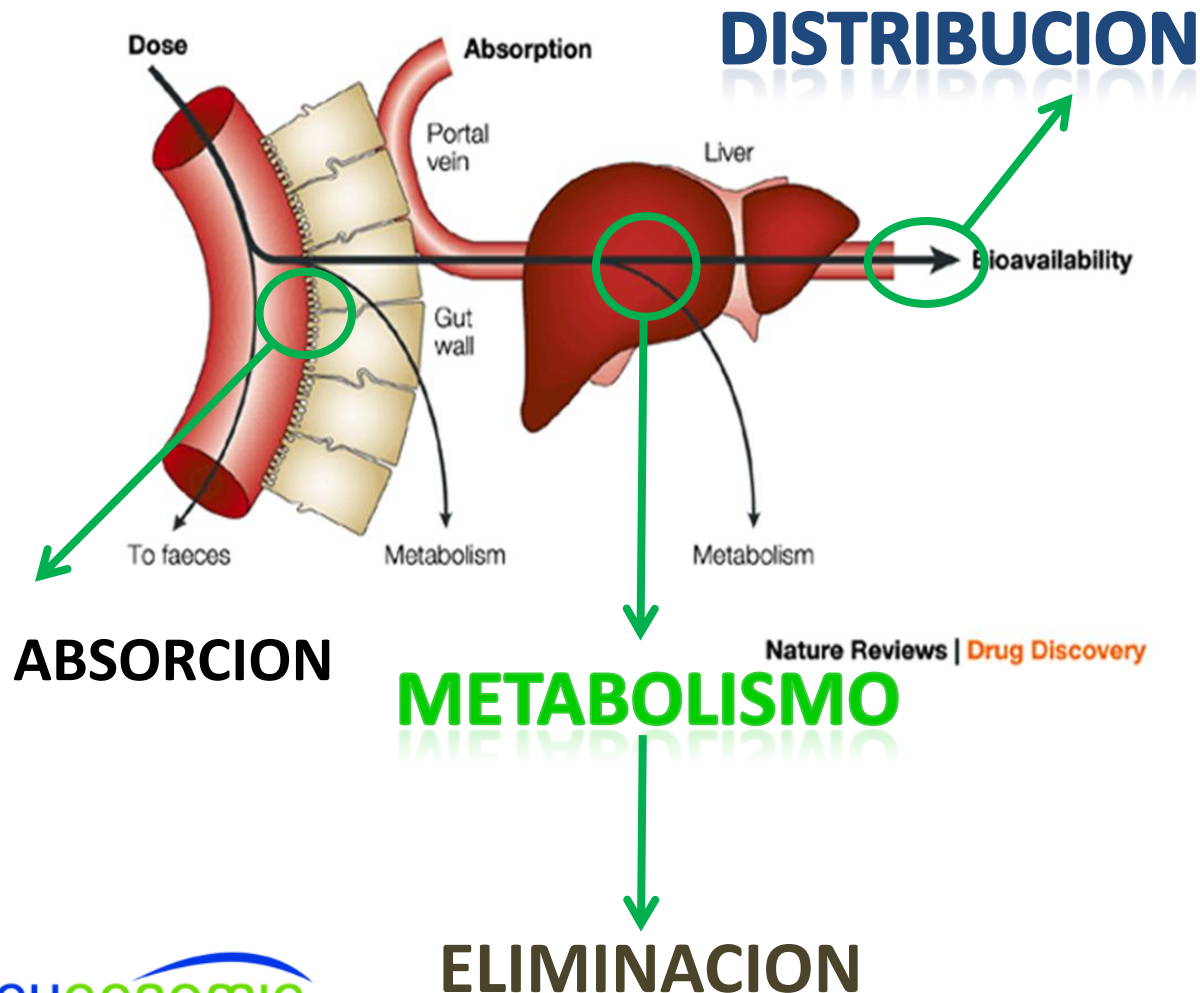
El objetivo de esta presentación es explicar que la Farmacogenética puede ser una herramienta útil para evitar las reacciones adversas a los medicamentos (RAMs)



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?



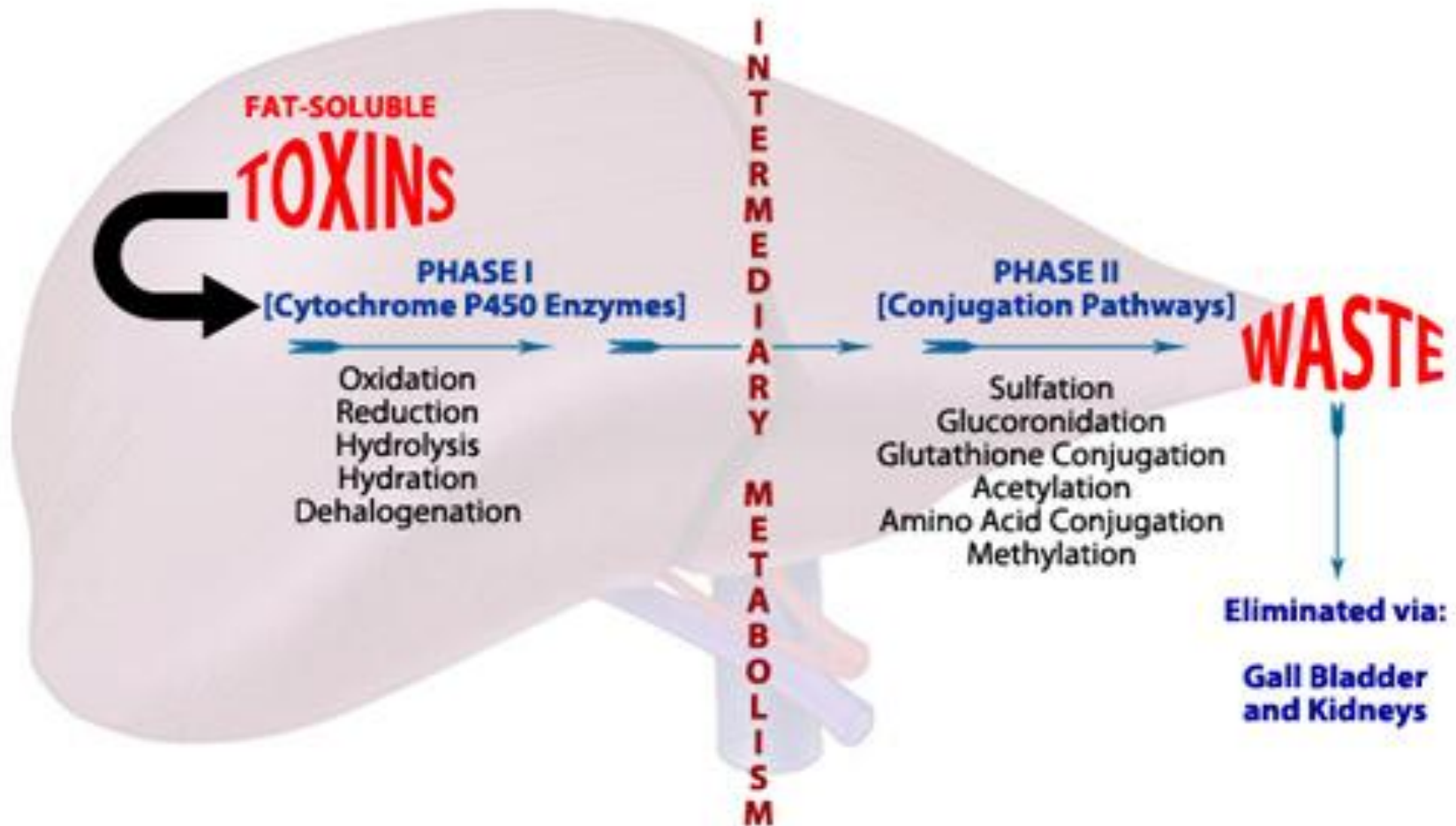
Absorción → Distribución a los tejidos → metabolismo y → eliminación

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

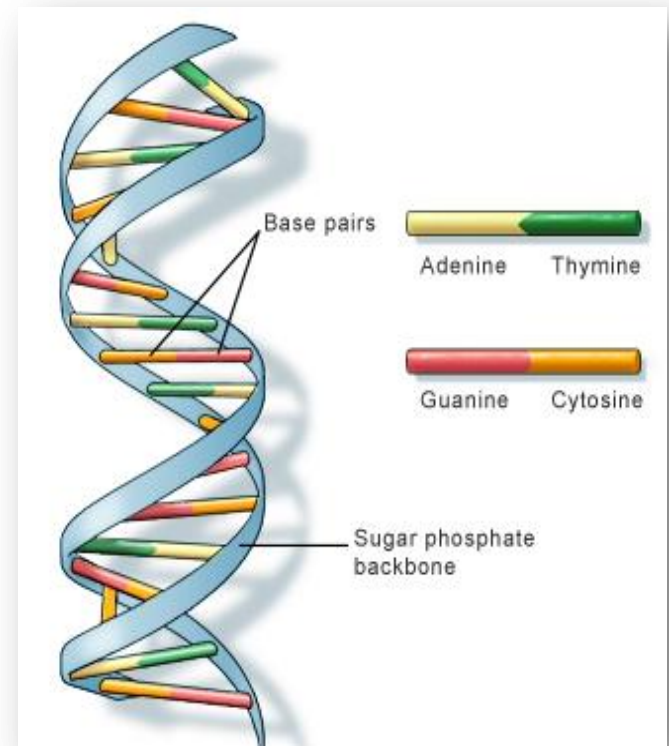


FARMACOGENÉTICA

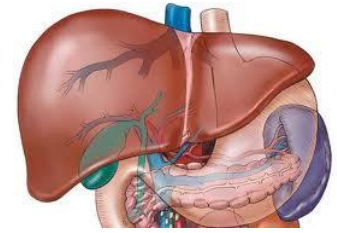
Para conocer la respuesta de una persona a un medicamento, no es necesario que secuenciar un gen completo →
Comprobamos SNPs

¿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

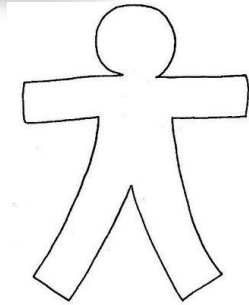
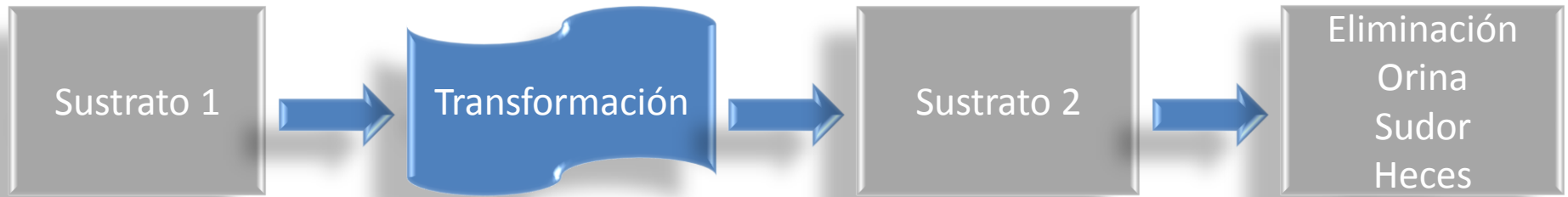
a la dosis
correcta

para cada
paciente

según sus
genes

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

¿CÓMO DE METABOLIZAN LOS FÁRMACOS?



Sustratos

Inhibidores

Inductores

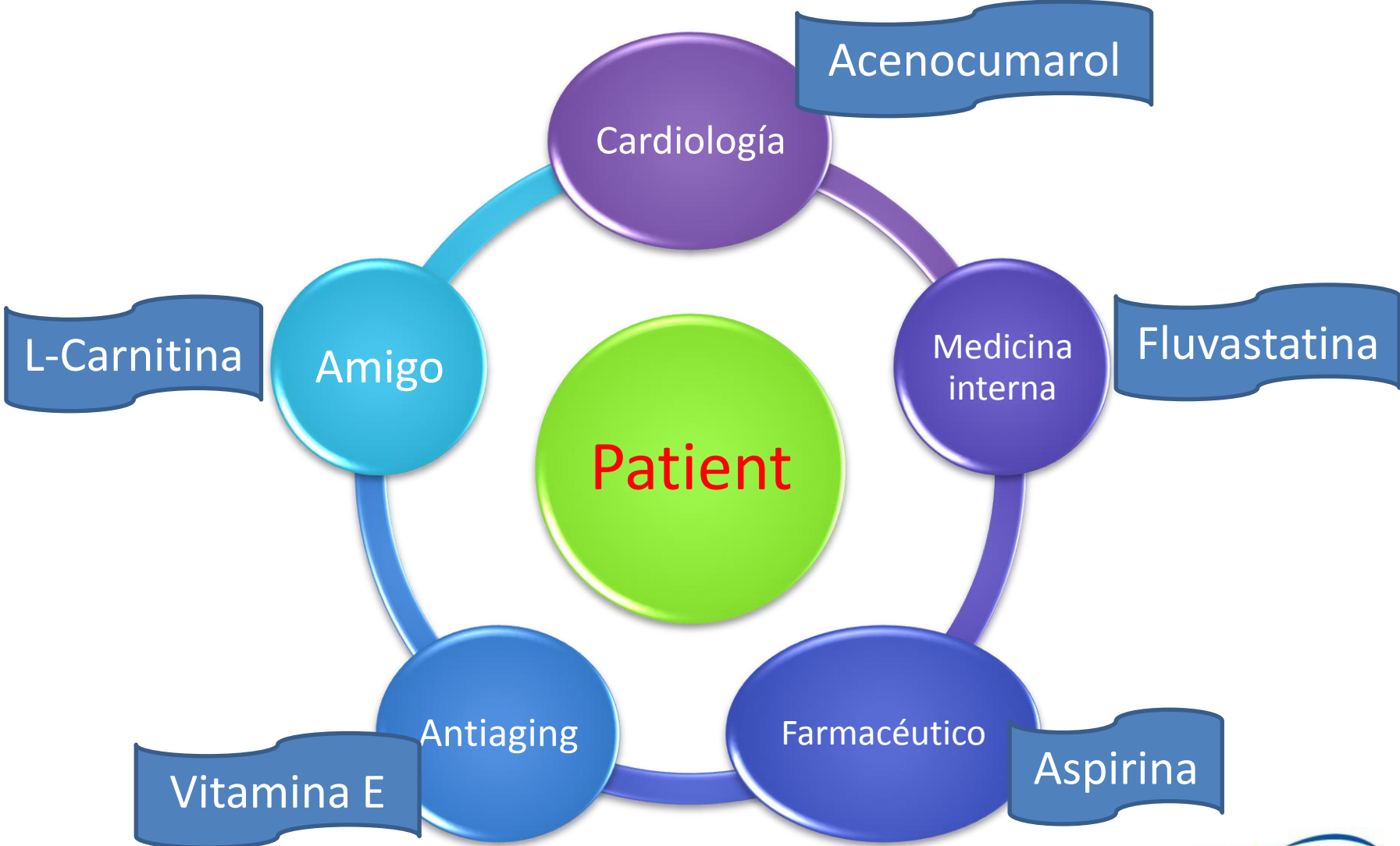
La transformación depende de:

-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

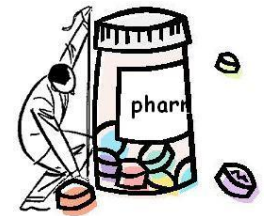
Efectos no deseados debido a la genética de cada persona

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

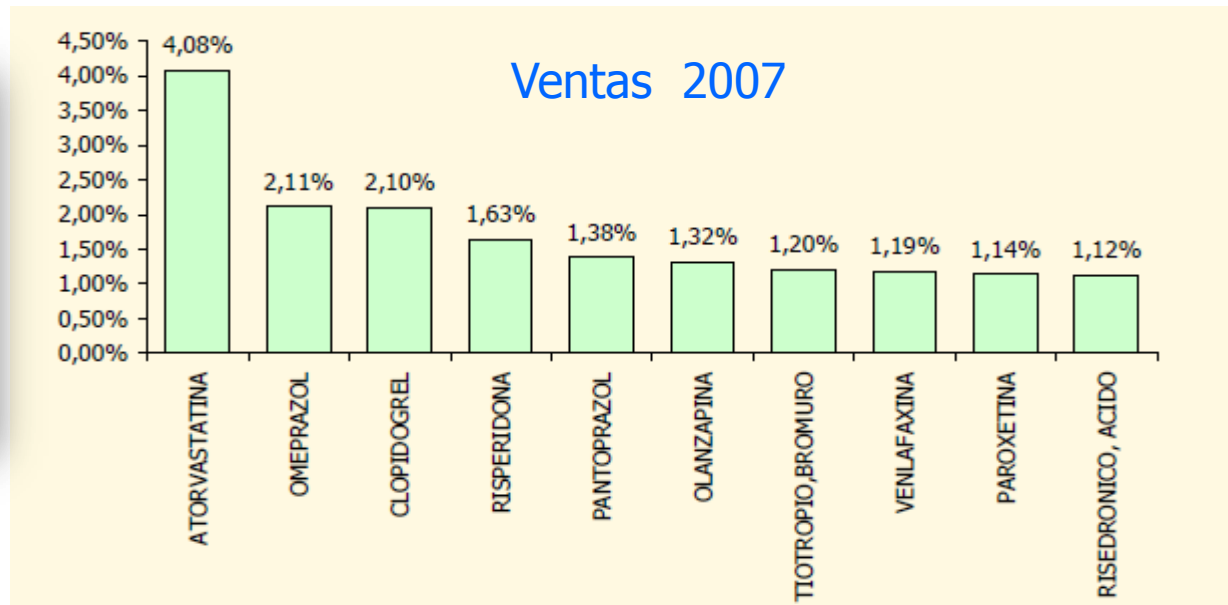
ESTATINAS Y ESTADÍSTICAS GENERALES

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 1 - 4 of 4 | |
|---|------------------------|
| Principio activo | |
| Simvastatina | Borrar |
| Alprazolam | Borrar |
| Ibuprofeno | Borrar |
| Acetaminofeno | Borrar |
| Añadir principio activo 1 - 4 of 4 | |

No hay interacciones reportadas

METODOLOGÍA EUGENOMIC

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

| | | | | | | |
|--|--------------------------|---------------------------------|-------------------------------|----------------------------|--------------------------|------------------------|
| Fármacos | Mensajes | Hábitos de vida | Otros riesgos | Simulación | Imprimir | Borrar |
| 1 - 7 of 7  | | | | | | |
| Principio activo | ↑↓ | | | | | ↑↓ |
| 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 Acetaminofeno inductor/es del gen CYP3A5 podrá acelerar el metabolismo de los fármacos que sean sustratos del mismo es decir, Simvastatina, Alprazolam . Por lo tanto se requerirá dosís más altas de los mismos para alcanzar el mismo efecto terapéutico. Se recomienda aumentar la dosis un 20-30% . |
| Ibuprofeno | SLCO1B1 | |  Por sr el fármaco Ibuprofeno inhibidor potente de la proteína transportadora de flujo OATPB1 en la membrana sinusoidal del hepatocito, que codifica el gen SLCO1B1 , se producirá una menor entrada en el hígado de los fármacos sustrato: - Simvastatina , 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. A navigation bar includes links for 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". Below this, there is a "Gestión pacientes" section with a "Ver paciente" link and a help icon. A form for patient data 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: a red exclamation mark for "Significativa", a green person icon for "Farmacos", and a yellow warning triangle for "Alerta". 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. The text in the Inhibidores column describes the interaction: "Por ser el fármaco Ibuprofeno inhibidor potente de la proteína transportadora de flujo OATPB1 en la membrana sinusoidal del hepatocito, que codifica el gen SLCO1B1, se producirá una menor entrada en el hígado de los fármacos sustrato: - Simvastatina, mayores niveles plasmáticos con posibilidad de efectos adversos por dosis altas en otros órganos. Se recomienda buscar un fármaco alternativo que no sea inhibidor." The table footer shows "1 - 1 of 1".

Interacción genes/fármacos << **g-Nomic: Interrelación genes con fármacos**

Gestión pacientes [Ver paciente](#)

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

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

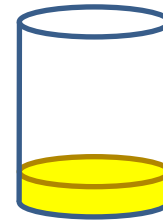
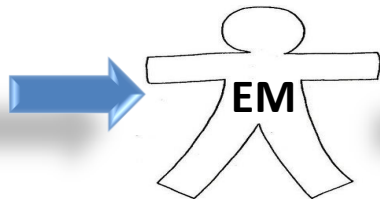
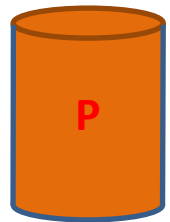
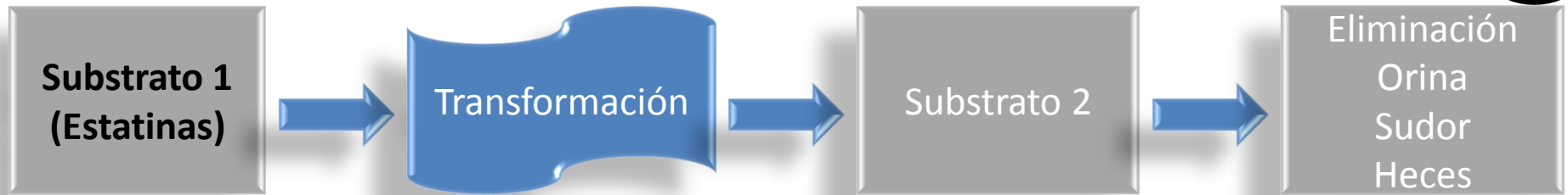


Pero, también pueden entrar en el músculo, donde será tóxico

**¡Hierde 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)

Resultado:

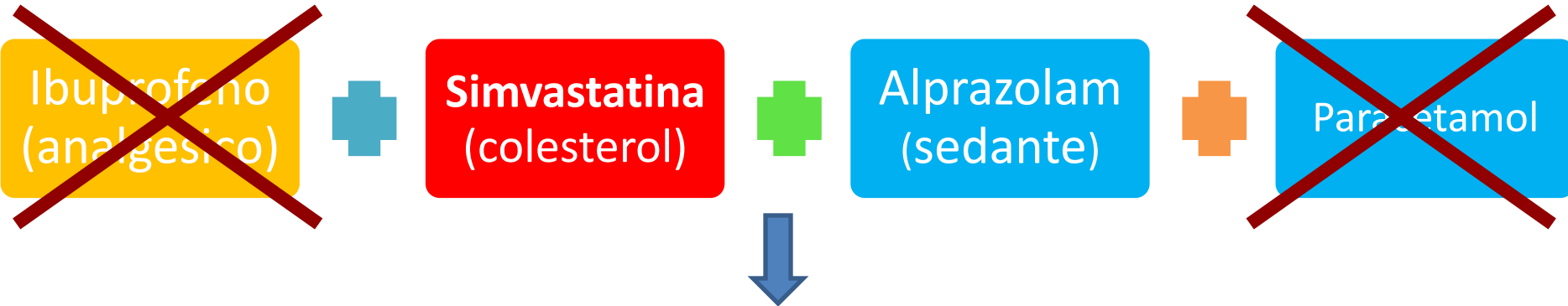
- El colesterol no baja
- El dolor es cada vez más grande

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



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:   