

Grupo de Farmacocinética y Farmacogenómica



56 Congreso Nacional SEFH SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
+ ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

**PALACIO DE CONGRESOS
SANTIAGO DE COMPOSTELA
18/21 OCTUBRE 2011**



Presentación de las actividades desarrolladas por el Grupo de Trabajo PK-gen y líneas de actuación futuras.

Dra. Azucena Aldaz

Servicio de Farmacia. Clínica Universidad de Navarra.

- **Programas informáticos de monitorización farmacocinética de aplicación en la práctica clínica habitual: breve exposición de los programas actuales y realización de unas jornadas monográficas.**
- **Implicación clínica de los polimorfismos genéticos en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos: “Fichas genéticas de medicamentos”.**
“Proyecto ILB28”
- **Relevancia de la monitorización farmacocinética de nuevos antiepilépticos: casos clínicos. Artículo de revisión.**
- **Presentación de la página Web Pk-gen.**

• **Programas informáticos de monitorización farmacocinética de aplicación en la práctica clínica habitual: breve exposición de los programas actuales y realización de unas jornadas monográficas.**

- **Abbottbase PKSystem (PKS)**

Division Diagnostic de Abbott Laboratories. Origen americano.
Pueden definirse fármacos y poblaciones. Modelos mono, bi y tri
Regresión lineal, no lineal y bayesiana

- **SIMKIN Pharmacokinetic System, CAPCIL**

Simkin. Origen americano.
Posee los fármacos habituales y muchas poblaciones
Regresión lineal, no lineal y bayesiana. No probabilidad de definir nuevos fármacos

- DRUGCALC

Medifore. Origen americano.

4 incluidos (Aminog, Anticoag, Teofilina, Fenitoína) y varios predefinidos

Modelos monocompartimental lineal y no lineal

Métodos de análisis bayesiano y pueden incluirse poblaciones

- USC.PACK)

LAPK Universidad Southern California. Origen americano.

Pueden definirse fármacos y poblaciones

Regresión no lineal y bayesiana

En la actualidad pueden definirse modelos complejos

La nueva aplicación MM permite inferencias matemáticas avanzadas de gran capacidad predictiva

Otros

MW/Pharm (mediware)

Therapeutic Drug Monitoring System (Healthware)

Specialized Clinicians (Specialized Clinical Services)

Data Kinetics (ASHP)

etc

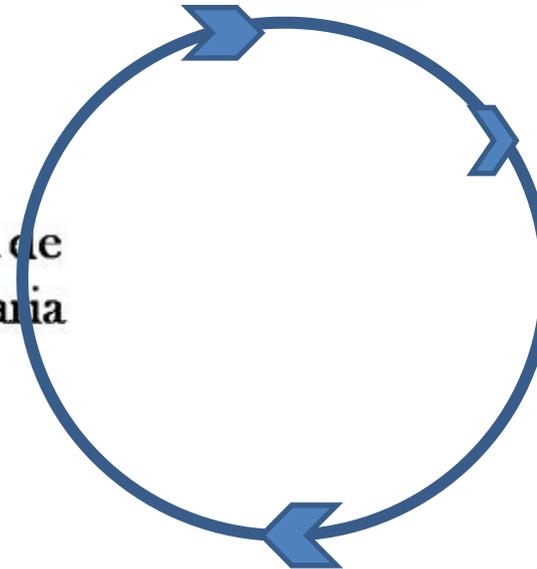
PK.gen

56 Congreso Nacional SEFH SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA
+ ENCUENTRO IBEROAMERICANO DE FARMACÉUTICOS DE HOSPITAL

PALACIO DE CONGRESOS
SANTIAGO DE COMPOSTELA
18/21 OCTUBRE 2011



Sociedad Española de
Farmacia Hospitalaria



VNiVERSiDAD
D SALAMANCA

Desarrollo de un nuevo Software, rediseñando el PKS

PROGRAMA INFORMÁTICO DE GESTIÓN DE FARMACOCINÉTICA

Programa matemático-estadístico multilingüe* con configuración forzada a punto y no a coma, orientado a la individualización farmacocinética y la optimización posológica de fármacos de estrecho margen terapéutico, monitorizados habitualmente en la práctica clínica.

El programa permitirá:

- Utilizar información demográfica y clínica del paciente
 - Sexo
 - Edad
 - Talla
 - Peso
 - Función renal
 - Otras variables a definir por el usuario (aclaramientos hepáticos, polimorfismos)

- Definir el perfil farmacoterapéutico del paciente
- Calcular variables derivadas (peso corporal ideal, peso de dosificación, superficie corporal, aclaramiento de creatinina, etc.)
- Estimar parámetros farmacocinéticos utilizando análisis modelo-dependiente (modelos compartimentales) e independiente, mediante métodos de regresión no lineal ponderada y bayesiana
- Realizar representaciones gráficas de las curvas de concentraciones plasmáticas y/o respuesta farmacológica de los fármacos en diferentes condiciones de administración (vías de administración, formas farmacéuticas, y dosis).

- Realizar representaciones gráficas de las diferentes variables demográficas y clínicas utilizadas (Ej. Peso, aclaramiento de creatinina...)
- Realizar la individualización posológica basada en los parámetros farmacocinéticos del paciente así como control adaptado a su evolución.
- Incluir una librería abierta con modelos de población de fármacos, pertenecientes a distintos grupos terapéuticos definidos para diferentes grupos de pacientes.
- Elaborar informes.

- Generar una base de datos fácil de exportar a otros programas de uso habitual (Excel, Acces...) en entorno Windows.
- Disponer de un módulo de estadística básica que incluya al menos estadística descriptiva, análisis de correlación entre variables, errores de predicción, etc.
- Agrupar pacientes de acuerdo a sus características demográficas, clínicas y farmacológicas

VENTAJAS DEL SOFTWARE

- 1.- Facilidad de uso por parte del usuario.
- 2.- Disponer de una librería actualizada de fármacos y/o modelos de población para su utilización clínica en diferentes tipos de pacientes y/o unidades de hospitalización.
- 3.- Facilidad de implementación de modelos de población complejos, difícil de realizar con otros programas existentes.

4.- Bases de datos versátil y fácilmente exportable.

5.- Implementación en el software de herramientas complementarias como:

5.1.- Simulación de Montecarlo.

5.2.- Posibilidad de simular niveles de fármacos en el compartimento periférico.

5.2.- Posibilidad de simular curvas de respuesta farmacológica utilizando modelos farmacodinámicos básicos.

Ventajas para los farmacéuticos de hospital

- Participar en el desarrollo de un software farmacocinético a NUESTRA medida, con las especificaciones demandadas por nuestra experiencia
- Validar las poblaciones farmacocinéticas de los fármacos más frecuentemente monitorizados, conociendo por ello el comportamiento predictivo real del software

- Implicación clínica de los polimorfismos genéticos en la farmacocinética y farmacodinamia de los medicamentos: “Fichas genéticas de medicamentos”.
- “Proyecto ILB28”

Fichas genéticas de medicamentos

Objetivo

Elaborar con rigor técnico fichas de consulta sobre los aspectos genómicos en los procesos ADME.

Puestas al servicio de los farmacéuticos de hospital para realizar su trabajo de tutela de la farmacoterapia con excelencia

CARVEDILOL

Clase: Antagonista adrenérgico (alfa-beta) no selectivo.

Farmacocinética

Absorción:

1.Aspectos no genéticos:

- a.Medicación concomitante: inhibidores de la glicoproteína P, aumentan la absorción.
- b.Alimentos: disminución del ratio de absorción.
- c.Edad: la biodisponibilidad se ve incrementada un 50% en pacientes de edad avanzada (incrementa la concentración plasmática).
- d.Insuficiencia hepática: la biodisponibilidad oral se ve significativamente aumentada.

2.Aspectos genéticos:

- a.Variación genética en el gen de la glucoproteina P (MDR1 o ABCB1)

Mutación gen	Secuencia	Efecto
Gen MDR1 (ABCB1)	C3435T (rs1045642) Ile1145Ile	El homocigoto TT y en menor medida el heterocigoto CT: disminuye expresión de MDR1 y aumenta la absorción de fármacos y disminuye la excreción de fármacos. (Carvedilol se comporta como un inhibidor de la glucoproteina P).
Gen MDR1 (ABCB1)	G2677T/A (rs2032582) Ala893Ser/Tre	El homocigoto TT: disminuye expresión de MDR1 y aumenta la absorción de fármacos y disminuye la excreción de fármacos. (Carvedilol se comporta como un inhibidor de la glucoproteina P).

Distribución:

a. Aspectos no genéticos:

- Alteración de los niveles de proteína sérica (elevada unión a proteína de plasma y tejidos).
- Insuficiencia hepática: incrementa hasta 4 veces el volumen de distribución.
- Alteración de las proteínas séricas (>95% de unión a proteínas, principalmente a la albumina).
- Medicación concomitante: inhibidores o activadores de la p-glycoproteína.

b. Aspectos genéticos:

- Variación genética en el gen de la glucoproteína P (MDR1 o ABCB1)
VER CUADRO ABSORCIÓN.

Metabolismo:

1) Aspectos no genéticos:

- Uso concomitante de inhibidores o inductores de **CYP2D6**, **CYP2C9**, CYP3A4, **UGT2B7**, CYP2E1 y CYP2C19 aumentan o disminuyen la concentración plasmática de carvedilol.
- Fallo cardíaco congestivo: aumento de concentraciones plasmáticas del 30-40%.
- Insuficiencia hepática: incremento de las concentraciones plasmáticas de 4- a 7-veces en cirróticos.
- Contraindicado en insuficiencia hepática severa.

b. Aspectos genéticos:

- Variación genética en las enzimas **CYP2D6**, **CYP2C9**, CYP3A4, CYP2E1, **UGT2B7** y CYP2C19.

Mutación Gen CYP2D6	Secuencia	Efecto
CYP2D6*3	259 Frame Shift (rs45593132) A/G N166D (rs1135824)	metabolizador lento. Los metabolizadores ultrarrápidos se detectan por el número de copias del gen.
CYP2D6*4	C100T P34S (rs1065852) C974A L91M (rs28371703) A984G H94R (rs28371704) C997G Sin (rs28371705) G1846A Splicing defect G4180C S486T rs1135840	metabolizador lento. Los metabolizadores ultrarrápidos se detectan por el número de copias del gen.
CYP2D6*5	CYP2D6 delection	Falta de expresión del gen y por tanto de su función metabólica.
CYP2D6*6	1707 delT (rs5030655)	metabolizador lento. Los metabolizadores ultrarrápidos se detectan por el número de copias del gen.

Metabolismo de Carvedilol (cont):

Mutación	Gen	Secuencia	Efecto
CYP2C9			
CYP2C9*2		C430T (rs1799853)	Homocigoto TT y alelo T : metabolizador lento.
CYP2C9*3		A1075C (rs1057910)	Homocigoto CC y alelo C: metabolizador lento:.

Mutación	Gen	Secuencia	Efecto
UGT2B7			
UGT2B7*2		H268Y (rs7439366) C/T	metabolizador lento. Los metabolizadores ultrarrápidos se detectan por el número de copias del gen.
UGT2B7*3		G211T (rs12233719) A71S. A372G (rs45568039) R124R	metabolizador lento. Los metabolizadores ultrarrápidos se detectan por el número de copias del gen.

Excreción:

1) Aspectos no genéticos:

- Insuficiencia renal: el aclaramiento puede disminuir.
- Insuficiencia renal + hipertensión: concentraciones plasmáticas marcadamente elevadas.
- Semivida de eliminación 50% menor en pacientes de edades entre 6 semanas – 19 años) con insuficiencia cardiaca congestiva.
- Edad: la semivida de eliminación incrementa en pediátricos con la edad.

1) Aspectos genéticos:

- 2) No se han descrito aspectos genéticos que afecten a la excreción de carvedilol.

Farmacodinamia

Receptores:

a. Aspectos no genéticos:

1) Medicación concomitante: los agonistas/antagonistas de los receptores adrenérgicos alfa/beta, (pueden bloquear o aumentar los efectos de carvedilol).

b. Aspectos genéticos:

- Variación genética del gen del receptor de $\beta 1$ adrenérgico.
- Variación genética del gen de la proteína Gs

Mutación gen ADRB1	Secuencia	Efecto
Gen ADRB1	Arg389Gly (rs1801253) C/G Ser49Gly (rs1801252) A/G	El haplotipo GG de los plimorfismos 389 y 49 se relaciona con buena respuesta al tratamiento (bloqueo de receptor b1 adrenérgico)
Mutación gen GNAS1	Secuencia	Efecto
Gen GNAS1	T393C (rs7121) Ile131Ile	El homocigoto TT y en menor medida el heterocigoto T/C: incremento de presión arterial, predisposición a la obesidad, falta de respuesta.

Transportadores:

a. Aspectos no genéticos:

- Inhibidores o activadores de la p-glycoproteína.

b. Aspectos genéticos:

1) Variación genética en el gen de la glicoproteína P.

Mutación gen MDR1	Secuencia	Efecto
Gen MDR1 (ABCB1)	C3435T (rs1045642) Ile1145Ile	El homocigoto TT y en menor medida el heterocigoto CT: disminuye expresión de MDR1 y aumenta la absorción de fármacos y disminuye la excreción de fármacos. (Carvedilol se comporta como un inhibidor de la glucoproteína P)
Gen MDR1 (ABCB1)	G2677T/A (rs2032582) Ala893Ser/Tre	El homocigoto TT: disminuye expresión de MDR1 y aumenta la absorción de fármacos y disminuye la excreción de fármacos. (Carvedilol se comporta como un inhibidor de la glucoproteína P).

Bibliografía

- 1) About AY, Chevanne F, Le Corre P. Oral bioavailability and intestinal secretion of amitriptyline: Role of P-glycoprotein? .Int J Pharm. 2007 Feb 7;330(1-2):121-8. Epub 2006 Sep 23.
- 2) Roberts RL, Joyce PR, Mulder RT, Begg EJ, Kennedy MA. A common P-glycoprotein polymorphism is associated with nortriptyline-induced postural hypotension in patients treated for major depression. Pharmacogenomics J. 2002;2(3):191-6.
- 3) Tomalik-Scharte D, Lazar A, Fuhr U, Kirchheiner J. The clinical role of genetic polymorphisms in drug-metabolizing enzymes. Pharmacogenomics J. 2008 Feb;8(1):4-15. Epub 2007 Jun 5.
- 4) Yasuda K, Matsunaga T, Moritani T, Nishikino M, Gu N, Yoshinaga M, Nagasumi K, Yamamura T, Aoki N, Tsuda K. T393C polymorphism of GNAS1 associated with the autonomic nervous system in young, healthy Japanese subjects. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2004 Sep;31(9):597-601.
- 5) Mihaljević-Peles A, Bozina N, Sagud M. Pharmacogenetics in modern psychiatry. Psychiatr Danub. 2007 Sep;19(3):231-3.
- 6) Chen L, Meyers D, Javorsky G, Burstow D, Lolekha P, Lucas M, Semmler AB, Savarimuthu SM, Fong KM, Yang IA, Atherton J, Galbraith AJ, Parsonage WA, Molenaar P. Arg389Gly-beta1-adrenergic receptors determine improvement in left ventricular systolic function in nonischemic cardiomyopathy patients with heart failure after chronic treatment with carvedilol. Pharmacogenet Genomics. 2007 Nov;17(11):941-9.

Otras actividades desarrolladas por el grupo:

- Artículo de revisión sobre TDM de antiepilépticos
- Curso farmacogenética on-line
- Justificación de la designación de estrecho margen terapéutico para everolimus
- Página web

Titulo del proyecto:

Influencia del estado polimórfico de IL28B en la respuesta al tratamiento con interferon- α/β pegilado/ribavirina en pacientes con hepatitis C pertenecientes a hospitales españoles.

Grupo Promotor:

PK-gen (grupo de farmacocinética y farmacogenética)

Investigador principal: Javier Milara Payá.^a

Investigadores colaboradores: María Outeda,^b Patricio Mas,^c

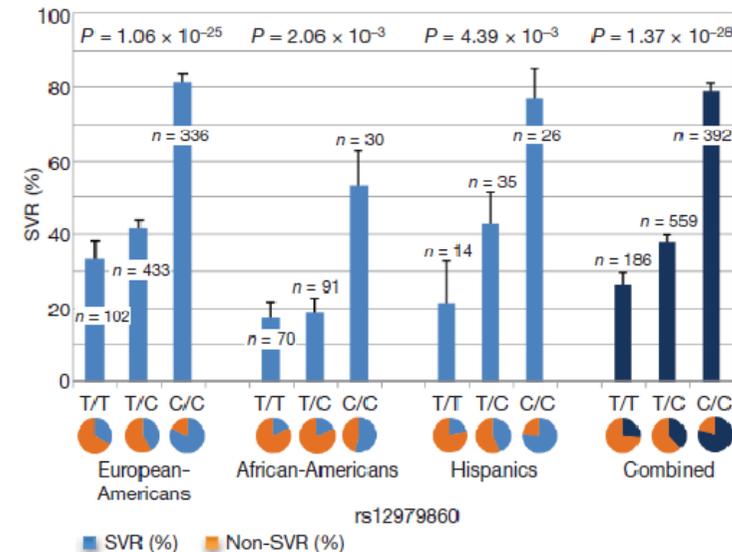
Grupo pKgen.^d

Este proyecto está financiado por la fundación de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria

Antecedentes

Ensayos realizados en diferentes cohortes de más de 3,000 pacientes han mostrado recientemente una estrecha correlación entre diferentes SNPs del gen IL28B y la respuesta viral sostenida a interferon- α/β pegilado/ribavirina

Gen IL-28B; SNPs	Alelo respondedor	Alelo no respondedor	Asociación con SVR
rs8099917	T	G	5×10^{-14}
rs12979860	C	T	$1,37 \times 10^{-28}$
rs8105790	C	T	$5,5 \times 10^{-28}$
rs8103142	C	T	$2,6 \times 10^{-32}$
rs7248666	A	G	$3,2 \times 10^{-30}$



SVR: respuesta viral sostenida

The FDA recommends, but does not require, genetic testing prior to initiating or reinitiating treatment with PegIntron.

12.5 Pharmacogenomics

A retrospective genome-wide association analysis^{1,2} of 1,671 subjects (1,604 subjects from Study 4 [see Clinical Studies (14.1)] and 67 subjects from another clinical trial) was performed to identify human genetic contributions to anti-HCV treatment response in previously untreated HCV genotype 1 subjects. A single nucleotide polymorphism near the gene encoding interferon-lambda-3 (*IL28B* rs12979860) was associated with variable SVR rates. The rs12979860 genotype was categorized as CC, CT and TT. In the pooled analysis of Caucasian, African-American, and Hispanic subjects from these trials (n=1,587), SVR rates by rs12979860 genotype were as follows: CC 66% vs. CT 30% vs. TT 22%. The genotype frequencies differed depending on racial/ethnic background, but the relationship of SVR to *IL28B* genotype was consistent across various racial/ethnic groups (see Table 12). Other variants near the *IL28B* gene (e.g., rs8099917 and rs8103142) have been identified; however, they have not been shown to independently influence SVR rates during treatment with pegylated interferon alpha therapies combined with ribavirin.¹

TABLE 12² SVR Rates by *IL28B* Genotype*

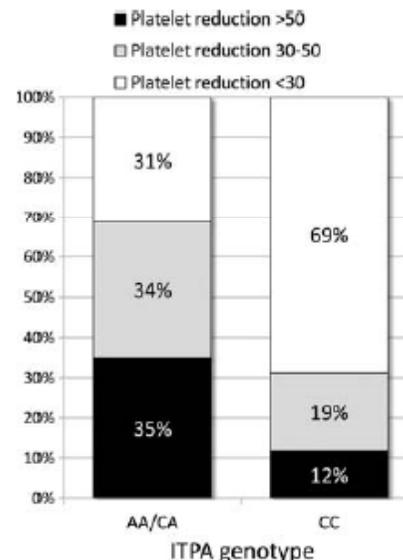
Population	CC	CT	TT
Caucasian	69% (301/436)	33% (196/596)	27% (38/139)
African-American	48% (20/42)	15% (22/146)	13% (15/112)
Hispanic	56% (19/34)	38% (21/56)	27% (7/26)

*The SVR rates are the overall rates for subjects treated with PegIntron 1.0 mcg/kg/REBETOL, PegIntron 1.5 mcg/kg/REBETOL and Pegasys 180 mcg/Copegus according to self-reported race/ethnicity.

Antecedentes

Un estudio reciente ha mostrado una estrecha relación de las variantes genéticas de los genes **DDRGK1 (rs11697186)** y **ITPA (rs6139030; rs1127354)** con la **trombocitopenia** inducida por **interferon- α/β pegilado** y la **anemia severa inducida por ribavirina** en la semana 4 de tratamiento.

Dado que el nivel de plaquetas es factor pronóstico de la respuesta al tratamiento con **interferon- α/β pegilado y ribavirina** se considera que el análisis de estos genes podría ser factor pronóstico de reducción de dosis y por tanto de respuesta al tratamiento



Objetivos

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico en el que se pretende valorar el peso de los polimorfismos del gen **IL28B**, **DDRGK1** y **ITPA** con la respuesta o la falta de respuesta, así como de la toxicidad asociada a PEG-INF- α / RBV, en pacientes VHC que hayan recibido tratamiento previo con PEG-INF- α / RBV. Así mismo, se correlacionará el peso de los SNPs con parámetros clínico y bioquímicos.

Los resultados de este estudio pueden servir de **potencial guía** para orientar el tratamiento de la infección por VHC

Métodos

Centros Participantes:

12 servicios de farmacia hospitalaria pertenecientes al grupo pKgen participarán en este estudio. Cada hospital aportará 10 pacientes respondedores y 10 pacientes no respondedores a la terapia PEG-INF- α / RBV, estimándose un número mínimo total de 240 pacientes.

Con el propósito de aumentar la n, y por tanto la relevancia clínica del estudio, se pretende incorporar a todos aquellos hospitales que lo deseen.

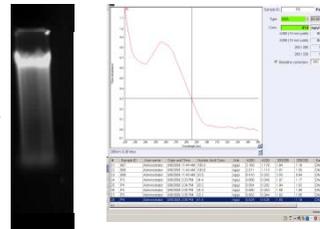
Métodos

Tipo de muestra y procesado:

1.



Extracción de DNA



Valoración de integridad en gel de agarosa

Cuantificación y análisis de integridad y pureza

Ratio de pureza aceptable de absorción

$$260\text{nm}/280\text{nm} = 1.8-1.98$$

Sangre periférica: mínimo (200µl);
 óptimo 4 ml)

2.

Reacción de discriminación alélica por real time PCR con sondas TaqMan



7900HT Fast Real-Time PCR

