



---

Grupo de farmacocinética clínica  
y farmacogenética

---



Sociedad Española de  
Farmacia Hospitalaria

**Grupo de farmacocinética clínica y farmacogenética “PK.Gen”**

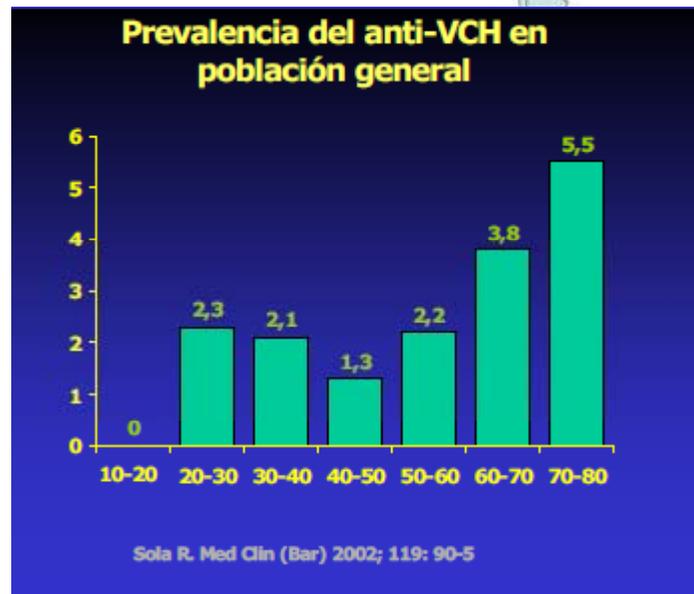
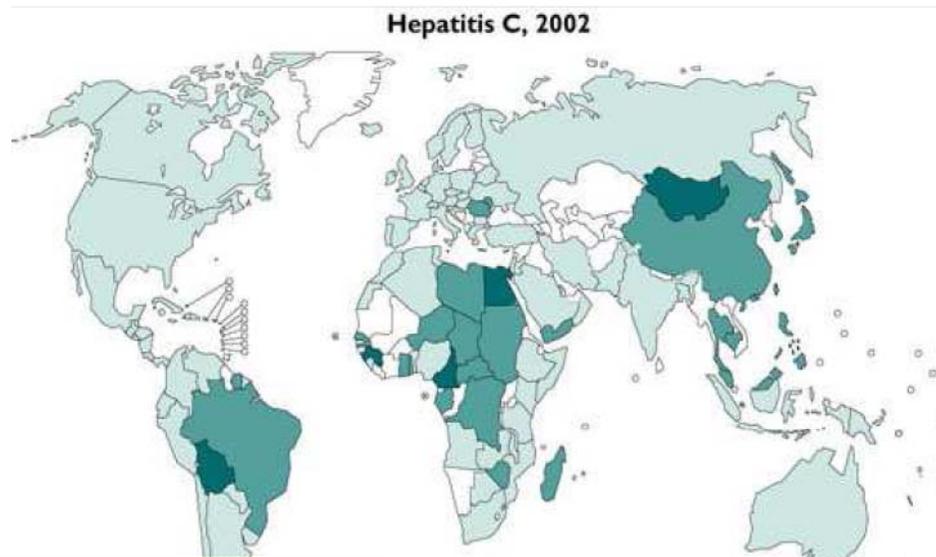
---

**Resultados preliminares del proyecto de investigación  
becado por la SEFH**

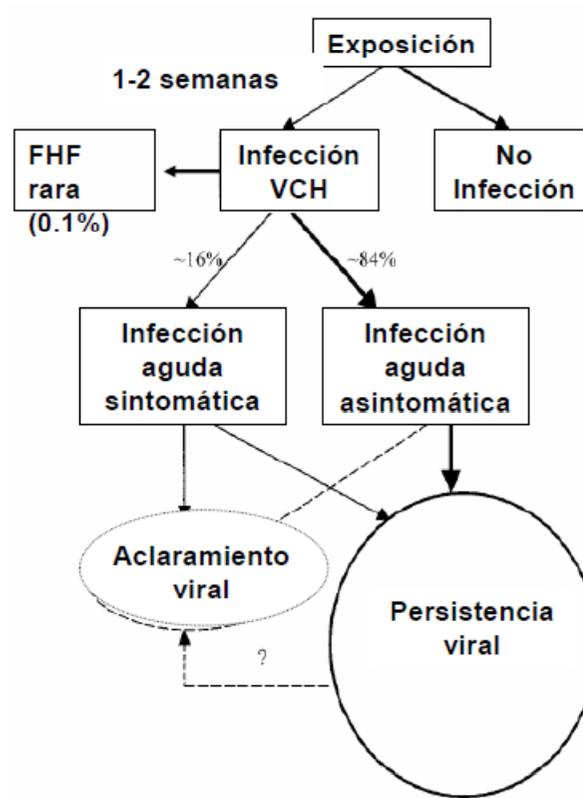
**“Influencia del estado polimórfico de IL28B en la respuesta  
al tratamiento con interferon- $\alpha/\beta$  pegilado/ribavirina en  
pacientes con hepatitis C pertenecientes a hospitales  
españoles”**

# 1. ANTECEDENTES

La prevalencia de la infección por el virus de la hepatitis C ha incrementado significativamente en los últimos años, así como la morbi-mortalidad asociada

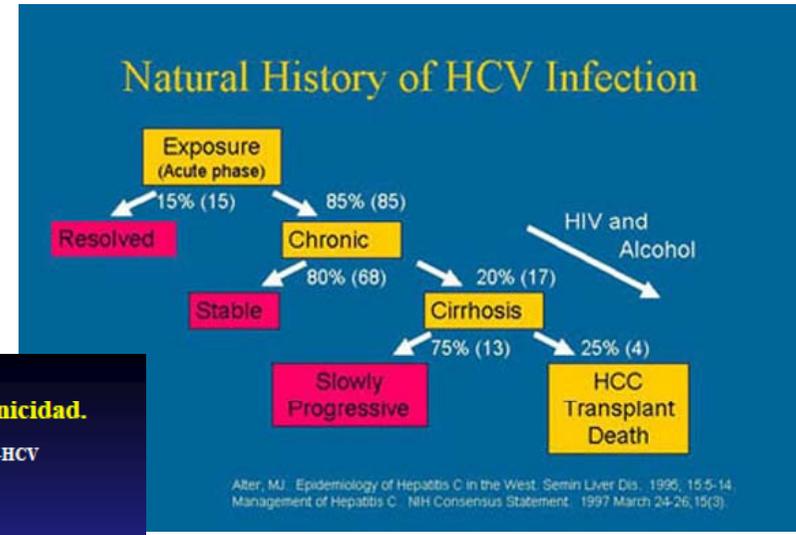
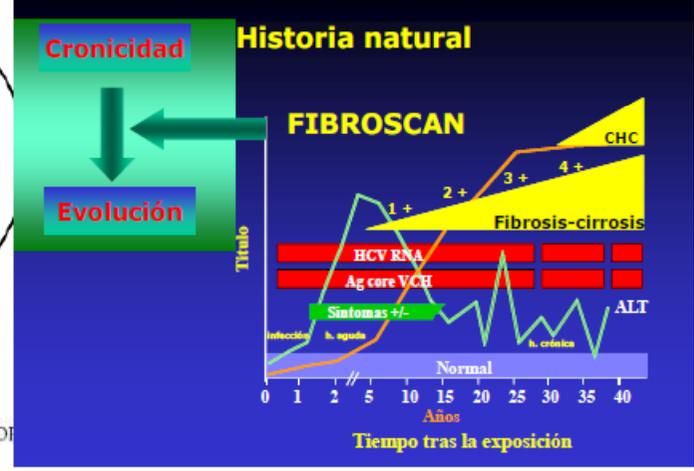
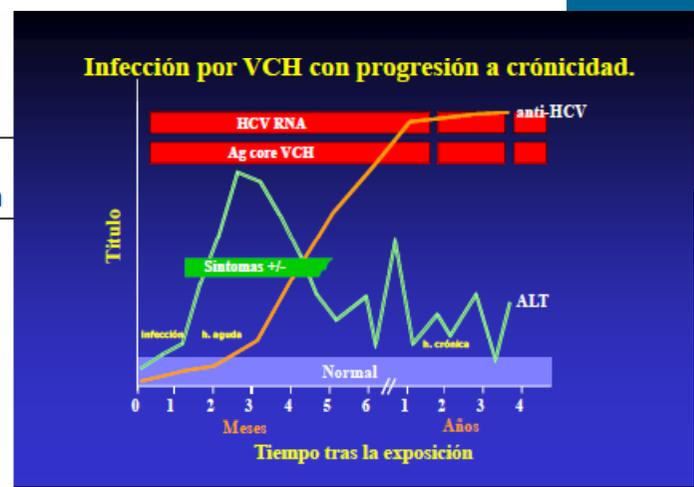


# 1. ANTECEDENTES: Curso natural de la enfermedad



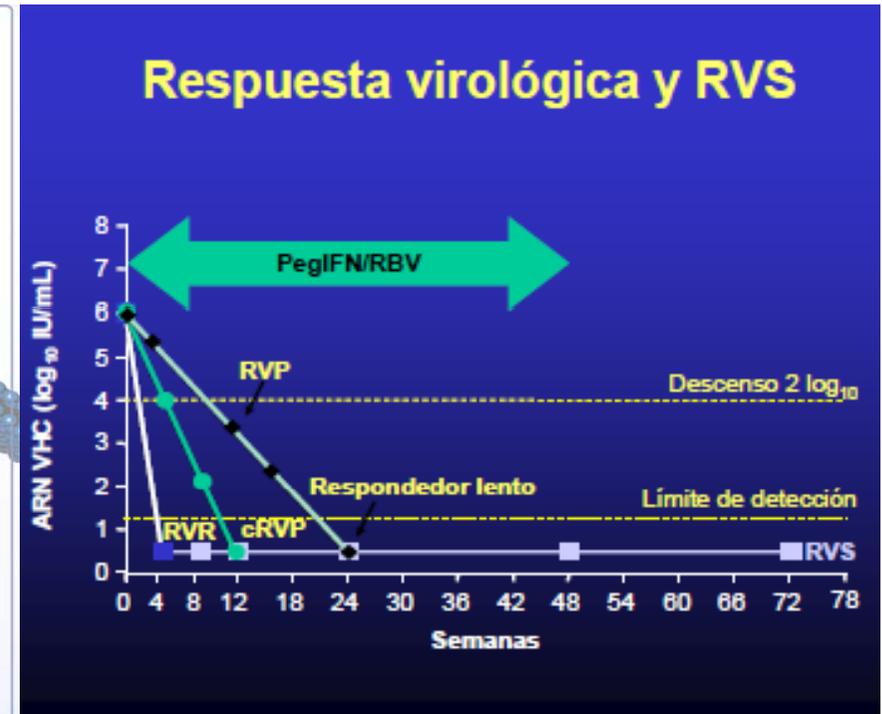
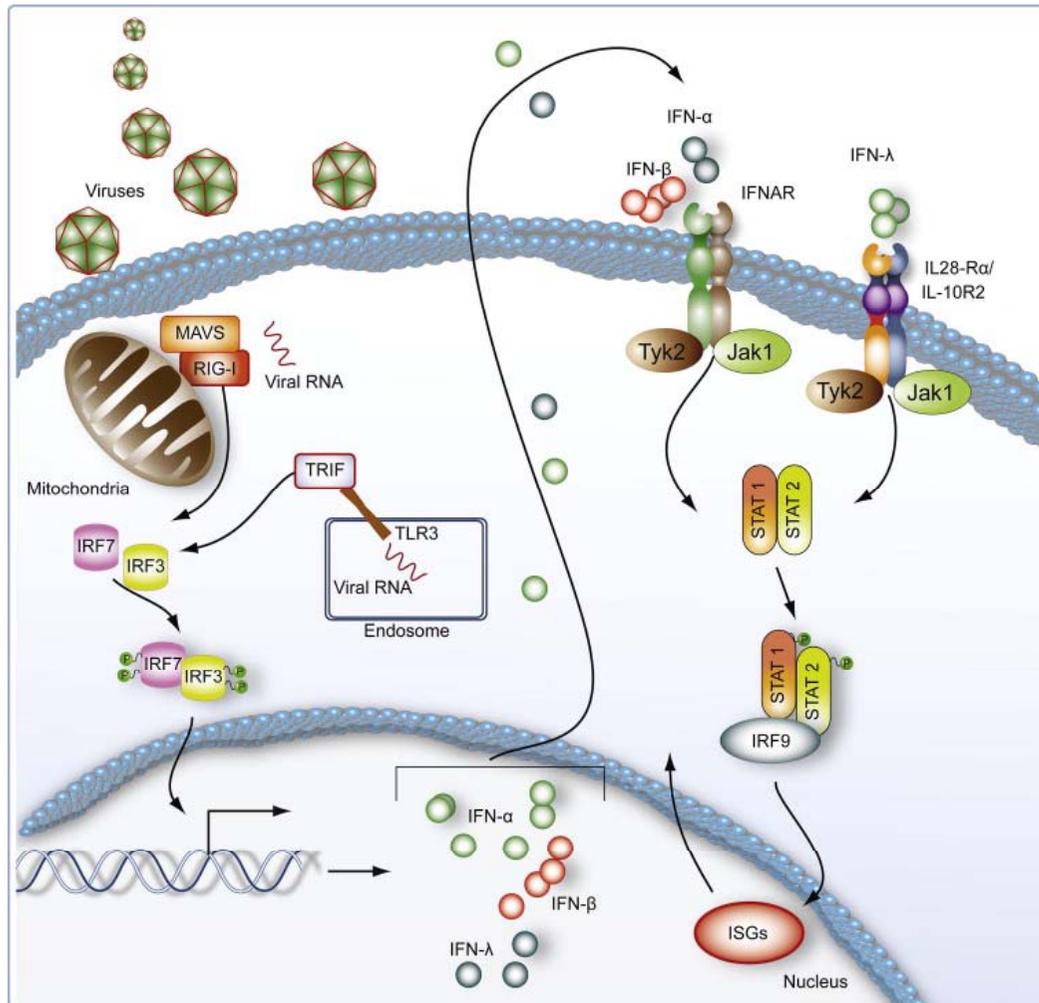
Acute Hepatitis C  
Hepatology 2001; 33: 321-7

JENNIE R. ORLAND, TERESA L. WRIGHT, AND STEWART COOKE



Alter, MJ. Epidemiology of Hepatitis C in the West. Semin Liver Dis. 1996; 15:5-14.  
Management of Hepatitis C. NIH Consensus Statement. 1997 March 24-26; 15(3).

## Peg-IFN alfa + Ribavirina



## Factores Predictores de Respuesta al tratamiento

### Paciente

- Edad
- Sexo
- Raza
- Peso
- Resistencia a la insulina
- Hígado graso
- Salud Mental
- Hábitos tóxicos
- Cirrosis
- HIV coinfección
- **Carga genética**

### VHC

- Genotipo
- VHC RNA

### Tratamiento

- Adherencia a pegIFN/RBV
- Dosificación RBV ajustada por peso (genotipos 1/4)
- Mejorar las tasas de respuesta con IP (genotipo 1)

# 1. ANTECEDENTES: Factores genéticos predictores de evolución

Gene	Chromosomal location	Variant (SNP reference ID)	Minor allele associated with		Treatment		
			SVR/RVR	NR	IFN	RBV	other
<i>TNF<sup>α</sup></i>	6p21.3	-308G>A (rs1800629)		+	+	+	
<i>SPP1</i>	4q22.1	nt -443T>C nt -1748A>G		+	+	+/-	
<i>TGFB1</i>	19q13.1	+29T>C		+	+	+	
<i>IL10<sup>α</sup></i>	1q31-q32	-592C>A (rs1800872)	+		+	+	
		-819C>T	+		+	+	
		-1082A>G (rs1800896)	+		+		
		-592A>C/-819T>C/-1082A>G	+		+		
<i>IFNAR1</i>	21q22.1	IVS1-22T>G (rs2243592)		+	+	+	
<i>IFNAR2</i>	21q22.1	Ex2-33T>C (rs4986956)	+		+	+	
<i>JAK1</i>	1p32.3-p31.3	IVS22+112G>T (rs2254002)	+		+	+	
<i>TYK2</i>	19p13.2	TYK2-2256A>T (rs12720217)		+	+	+	
<i>TNK2</i>	3q29	rs22708034	+		+		
<i>MAPKAPK3</i>	3p21.3	rs3792323 rs616589		+	+	+	
<i>ADAR</i>	1q21.1-q21.2	Ex9+14G>A (rs1127309)	+		+	+	
<i>OASL</i>	12q24.2	rs1169279		+	+	+	
<i>CYP27B1</i>	12q13.3-q14	rs10877012	+		+	+/-	+/-
<i>MBL2</i>	10q11.2	MBL2*A>MBL2*O <sup>1</sup>		+	+	+	
				+ <sup>h</sup>	+		
				+ <sup>h</sup>	+	-	
		MBL2*X>MBL2*Y	+		+	+	
<i>APOE</i>	19q13.31	ApoE ε4		+	+	+	
<i>HFE</i>	6p21.3	845G>A (C282Y) 187C>G (H63D)	+		+	+	
<i>SCL29A1</i>	6p21.1	rs760370	+		+	+	

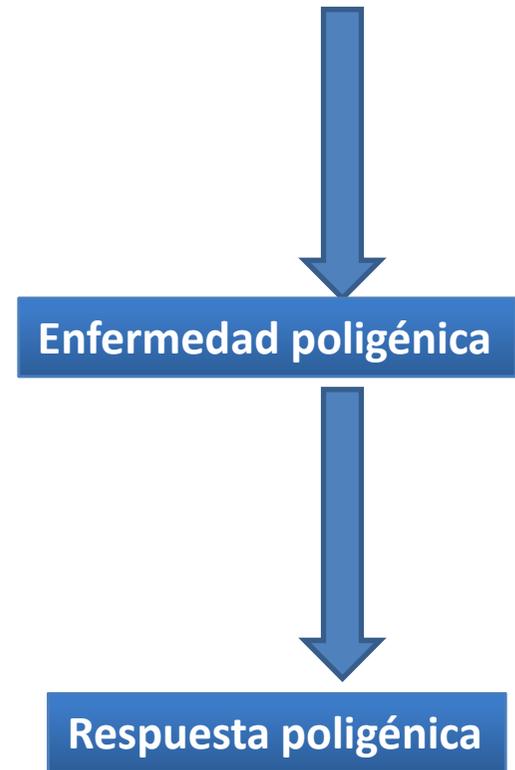


Enfermedad poligénica

Respuesta poligénica

# 1. ANTECEDENTES: Factores genéticos predictores de evolución

Gene	Chromosomal location	Variant (SNP reference ID)	Minor allele associated with		Treatment		
			SVR/RVR	NR	IFN	RBV	other
<i>EIF2AK2</i>	2p22-p21	tandem repeat (CGG): long allele (L: ≥9 repeats)	+				
<i>MX1<sup>a</sup></i>	21q22.3	nt -88G>T (=nt -5932G>T) (rs2071430)	+		+		
<i>PSMB8</i>	6p21.3	LMP7Q>K	+		+		
<i>IFNG</i>	12q14	-764C>G (rs2069707)	+		+	+/-	
<i>CCL5</i>	17q11.2-q12	Int1.1T>C/C3'222T>C		+	+	+	
<i>TLR7</i>	Xp22.3	c.32A>T (p.Q11L)		+ <sup>f</sup>	+	+/-	
<i>CTLA4<sup>a</sup></i>	2q33	49A>G	+		+	+	
<i>KIR</i>	19q13.4	KIR2DL2		+	+	+	
		KIR2DL3	+		+	+	
		KIR2DL5 <sup>a</sup>		+	+	+	
<i>CCR5</i>	3p21	del32		(+) <sup>g</sup>	+		
<i>HLA<sup>a</sup></i>	3p21	HLA-A11	-	-	+	+	
		HLA-A24	+		+		
		HLA-A33 <sup>a</sup>	+		+	+	
		HLA-B44	+		+	+	
		HLA-B51	+		+		
		HLA-B54		+	+		
		HLA-B55	+		+		
		HLA-B62	+		+		
		HLA-CW3	+		+		
		HLA-CW4	+		+		
		HLA-Cw15	+		+		
		HLA-DRB1*15	+		+		
		HLA-DRB1*0404	+ <sup>c</sup>		+		
		HLA-DRB1*07		+	+	+	



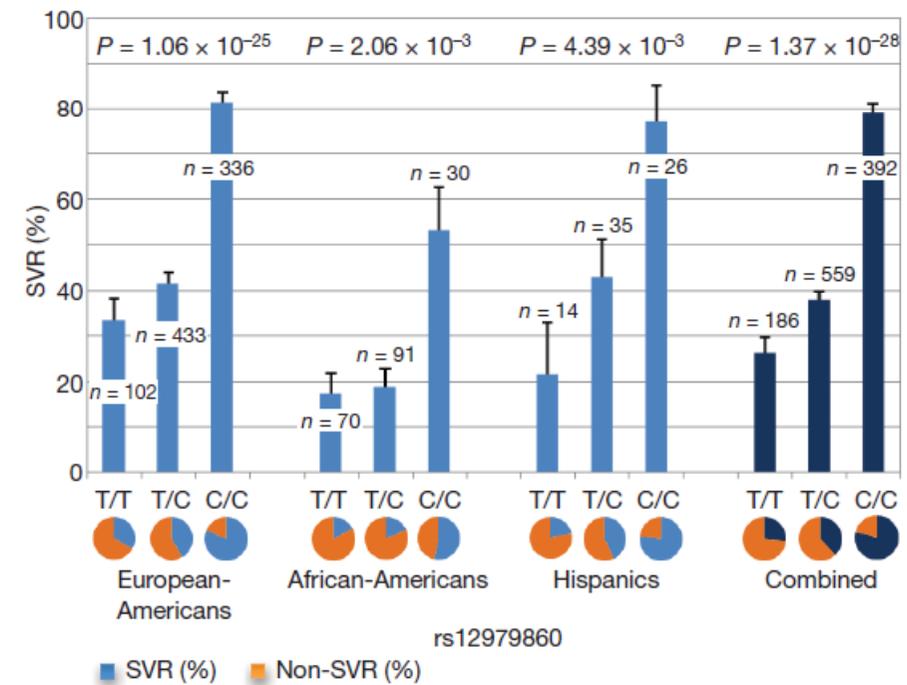
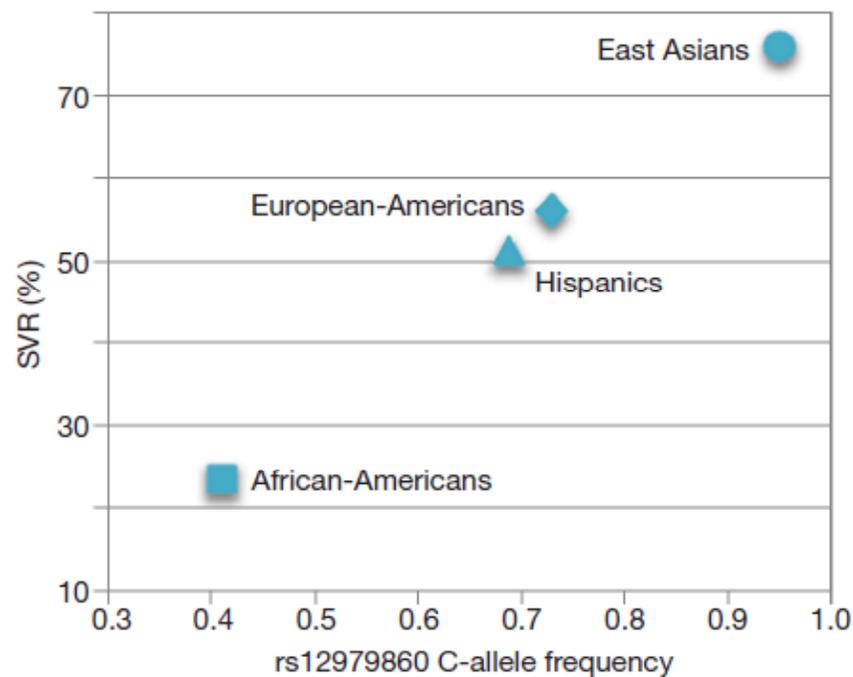
# 1. ANTECEDENTES: Factores genéticos predictores de evolución

Gene	Chromosomal location	Variant (SNP reference ID)	Ethnicity, study size	Association with	Treatment		
					IFN	RBV	Other
<i>SLC6A4</i> <sup>a</sup>	17q11.2	InsertionA/insertionG/deletion polymorphism <sup>b</sup>	Non-hispanic Caucasians, n = 776	Depression	+	+/-	
			African-Americans, n = 154				
			Hispanics, n = 85				
			Caucasians, n = 98	Depression	+	+	
			Caucasians, n = 62	Depression	+	+	
			African-American, n = 9				
<i>IL6</i>	7p21-p15	-174G>C (rs1800795)	Caucasians, n = 98	Depression	+	+	
<i>IFNAR1</i>	21q22.1	GT repeat dinucleotide microsatellite polymorphisms	Caucasians, n = 44	Depression	+	+	
			Unreported n = 6				
			Asians, n = 240	Neutropenia	+	+	
<i>HTR1A</i>	5q11.2-q13	-10848A>G (rs2243594)	Caucasians, n = 139	Depression	+	+	
<i>TNF</i>	6p21.3	-308G>A (rs1800629)	European-American, n = 95	Labile anger			
			African-American, n = 10				
<i>IL28B</i>	19q13.13	rs1297860	Caucasians, n = 115	Appetite, energy, sleep complaints	+	+	
			African-Americans, n = 18				
<i>IRF7</i>	5q23-q31	789-G>A (rs1061501)	Asians, n = 240	Thrombocytopenia	+	+	
<i>SLC28A3</i>	9q21.33	c.338A>G/c.1538A>T (rs10868138/rs56350726)	Caucasians, n = 169	Anemia	+	+	
<i>ITPA</i>	20p	94C>A(P32T) (rs1127354)	European-Americans, n = 988	Anemia	+	+	
			African-Americans, n = 198				
			Hispanics, n = 100				
			Asian, n = 61	Anemia	+	+	+
		+21A>C(IVS2) (rs7270101)	European-Americans, n = 988	Anemia	+	+	
			African-Americans, n = 198				
			Hispanics, n = 100				



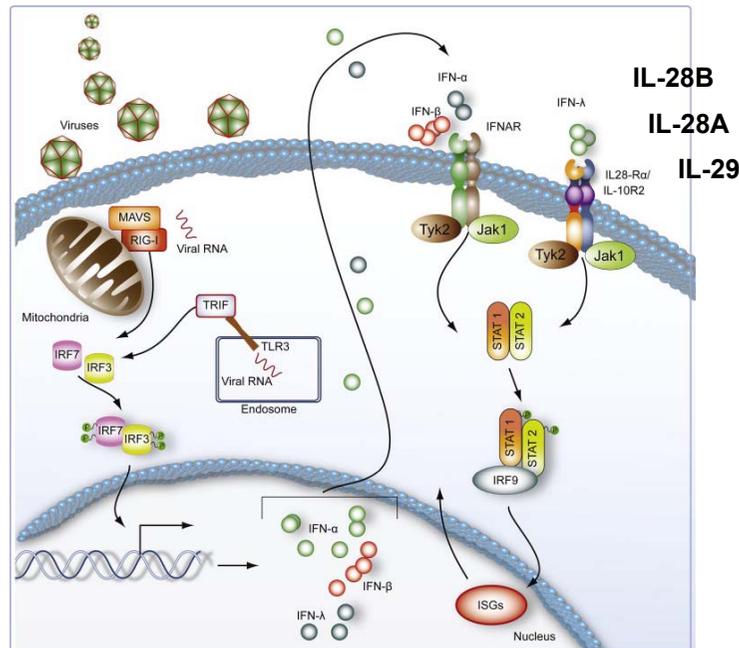
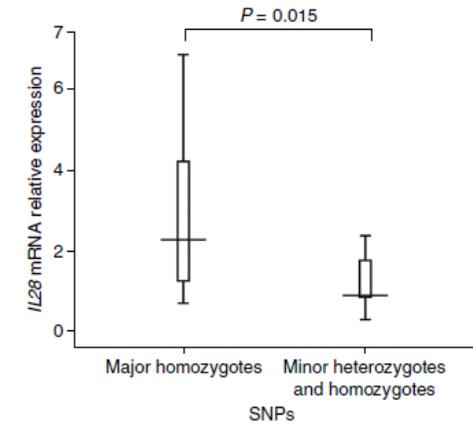
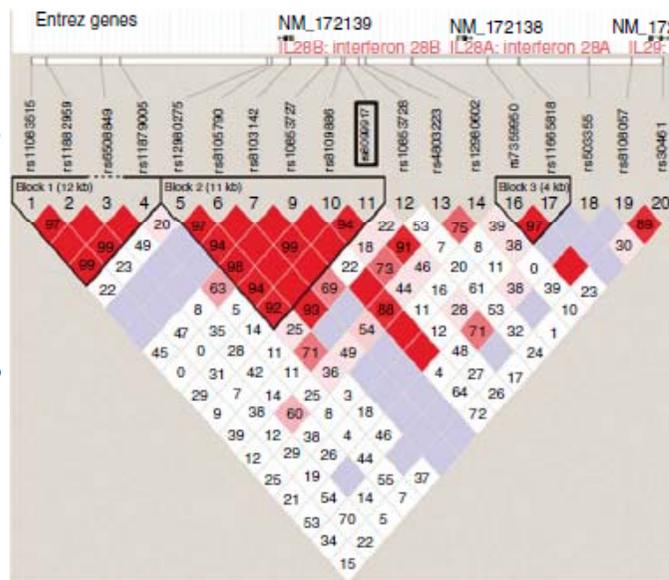
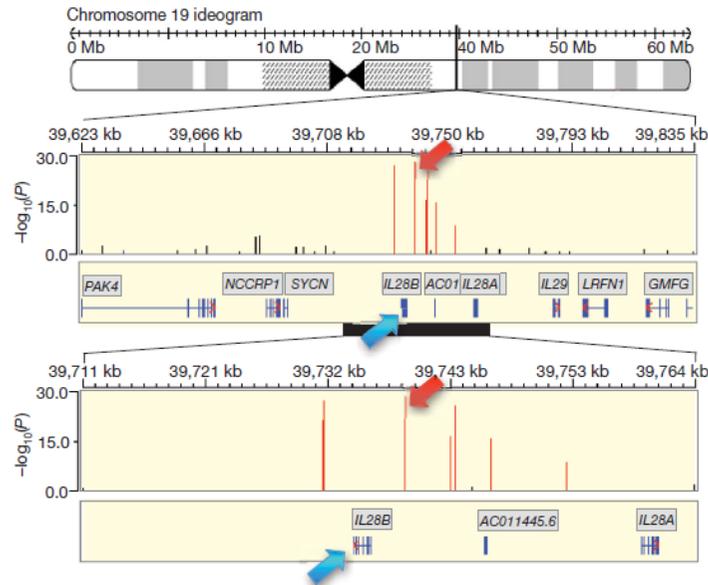
# 1. ANTECEDENTES: Factores genéticos predictores de evolución

En el 2009, mediante 4 estudios GWAS, se descubrió el principal Loci genético predictor de respuesta al tratamiento con PegInterferon/Ribavirina



SVR: respuesta viral sostenida

# 1. ANTECEDENTES: Factores genéticos predictores de evolución



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

---

### **OBJETIVOS:**

**Analizar factores genéticos de respuesta/ toxicidad al tratamiento de la hepatitis C en los hospitales españoles.**

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo, multicéntrico en el que se pretende valorar el peso de los polimorfismos del gen IL28B: rs8099917, rs8105790, rs7248668 y rs12979860 en la respuesta o la falta de respuesta a PEG-INF- $\alpha$ / RBV, en pacientes VHC que hayan recibido tratamiento previo con PEG-INF- $\alpha$ / RBV en hospitales españoles.

Así mismo se pretende valorar la influencia de diferentes variables clínicas, bioquímicas y genéticas en la respuesta y toxicidad del tratamiento con PEG-INF- $\alpha$ / RBV.

---

### **Participantes:**

10 Servicios de Farmacia Hospitalaria participarán en este estudio. Cada hospital aportará 10 pacientes respondedores y 10 pacientes no respondedores a la terapia PEG-INF- $\alpha$ / RBV, estimándose un número total de 200 pacientes.

### **GRUPO COORDINADOR Y HOSPITALES COLABORADORES**

- Hospital Reina Sofía de Córdoba: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Aumente
- Hospital de la Santa Creu y Sant Pau: Dra. Rosa Farré
- Hospital General del SVS de Alicante: Dr. Patricio Mas
- Hospital Complejo A Coruña: Dra. María Outeda
- Hospital Clinic de Barcelona: Dra. Dolors Soy
- Hospital General de Valencia: Dr. Javier Milara
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca: Dra. M<sup>a</sup> Victoria Calvo
- Clínica Universitaria de Navarra: Dra. Azucena Aldaz
- Hospital La Fe de Valencia: Dra. Remé Marqués

## VARIABLES ESTUDIADAS

### a) DEPENDIENTES DEL PACIENTE (basal, semanas 12, 24 y 48 de tratamiento)

- Antropométricas: Sexo, Edad (años), Peso (kg)
- **Dotación genética**
- Niveles de transaminasas GOT, GPT, GGT (U/L)
- Niveles de Hemoglobina (g/dL)
- Niveles de Plaquetas (cel x 10<sup>9</sup> /ml)
- Niveles de Linfocitos, neutrófilos y monocitos (%)
- Perfil lipídico: Colesterol total, LDL y triglicéridos (mg/dl)
- Grado de fibrosis hepática (F0-F4)

### b) DEPENDIENTES DEL TRATAMIENTO: (basal, semanas 12, 24 y 48 de tratamiento)

- % de reducción de dosis de PegInterferon y de ribavirina
- Número de tratamientos recibidos
- Duración del tratamiento
- Reacciones adversas: Anemia, plaquetopenia, insomnio/astenia, depresión, pérdida de pelo, eritema/ rash cutáneo.

### c) DEPENDIENTES DEL VIRUS: (basal, semanas 12, 24 y 48 de tratamiento)

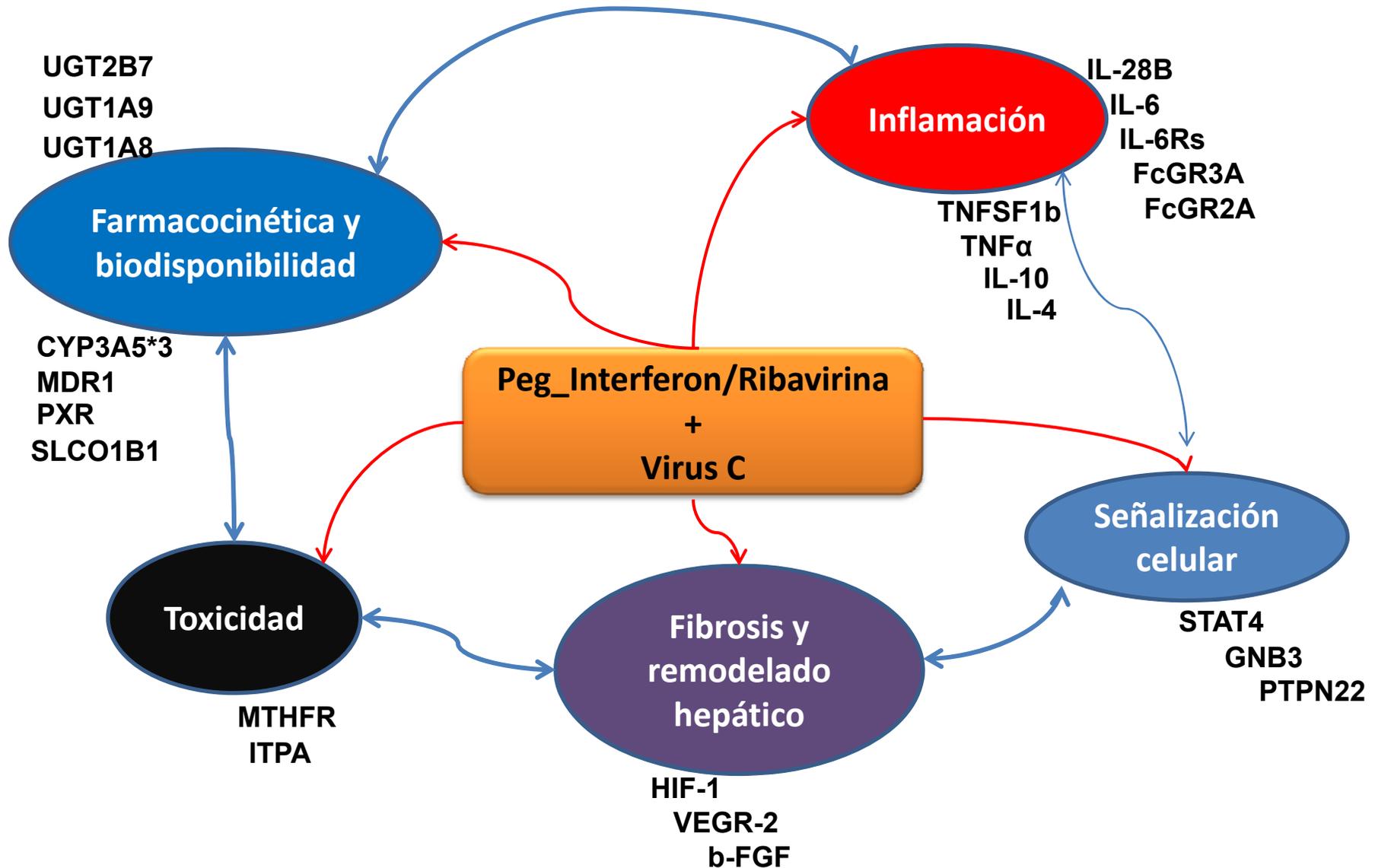
- Genotipo viral (1, 2, 3, 4)
- Carga viral (mRNA UI/ml, ó log\_mRNA (UI/ml)

### d) CLÍNICAS: (basal, semanas 12, 24 y 48 de tratamiento)

- Tipo de respuesta: RVS, RVT, FRV
- Abandono por toxicidad (Si/No)
- N° de semana en negativizar mRNA viral

### 3. DISEÑO Y METODOLOGÍA

Screening de 25 genes y 33 SNPs posiblemente relacionados con la respuesta / toxicidad al tratamiento



# 3. DISEÑO Y METODOLOGÍA

## ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO

Tras la firma del CI, se congela la muestra y se envía a la Fundación del Hospital General.

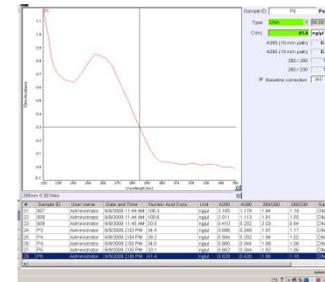
1.



Extracción de DNA



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 (200µl)

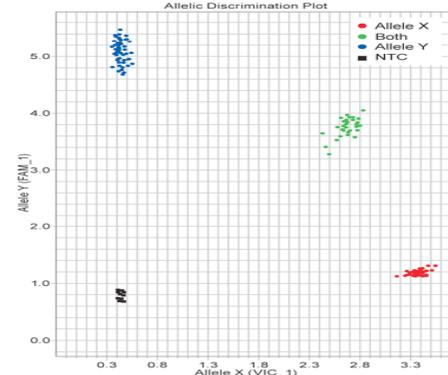
Valoración de integridad en gel de agarosa

2.

Reacción de discriminación alélica por real time PCR con sondas TaqMan



7900HT Fast Real-Time PCR



## 4. RESULTADOS: Peso de las variables clínicas en la respuesta viral

### CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS **BASALES** DE LOS PACIENTES EN ESTUDIO:

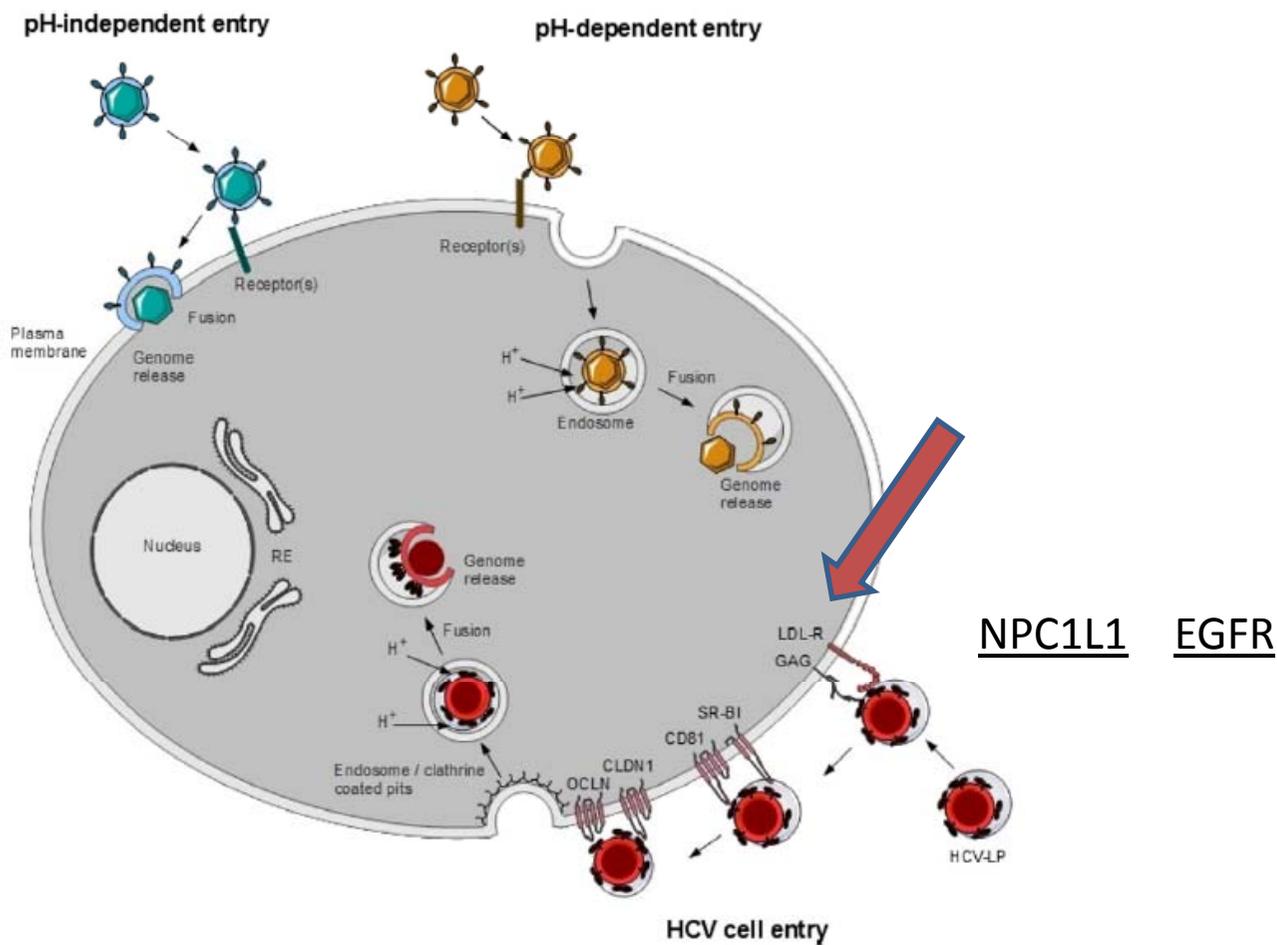
#### Diferencias entre respondedores y no respondedores

Numero total de participantes = 82 (media (DE))	RVS (n=45)	FRV + RVT (n=37)	Valor p
Edad (media (DE))	44,20 (10,51)	51,79 (10,17)	<b>0,013<sup>a</sup></b>
Sexo (M/F)	31/14	27/10	0,77 <sup>b</sup>
Peso (media (DE))	73,83 (18,71)	75,25 (15,33)	0,736 <sup>a</sup>
Genotipo (1/2/3/4)	31/5/3/6	28/0/5/4	0,253 <sup>b</sup>
CV mRNA (UI/ml)	2,56x10 <sup>6</sup> (3,08x10 <sup>6</sup> )	3,35x10 <sup>6</sup> (5,13x10 <sup>6</sup> )	0,341 <sup>a</sup>
Hb (g/dl)	14,39 (1,60)	14,81 (1,31)	0,255 <sup>a</sup>
Plaquetas basales (10 <sup>9</sup> cel/ml)	224,1 (70,18)	195,8 (51,93)	0,231 <sup>a</sup>
GOT (U/L)	87,29 (70,70)	101,2 (99,24)	0,592 <sup>a</sup>
GPT (U/L)	141,9 (111,0)	134,2 (120,4)	0,912 <sup>a</sup>
GGT (U/L)	100,2 (192,5)	95,7 (66,3)	0,154 <sup>a</sup>
Colesterol (mg/dl)	180,7 (44,58)	174,8 (34,54)	0,442 <sup>a</sup>
LDL colesterol (mg/dl)	134,8 (43,60)	92,73 (45,97)	<b>0,024<sup>a</sup></b>
Trigliceridos (mg/dl)	113,9 (50,4)	95,19 (46,5)	0,130 <sup>a</sup>
Grado de Fibrosis (F0-F4)	F0-F2=85,7% F3-F4 =14,3%	F0-F2= 68% F0-F4 = 32%	0,143 <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Pruebas no paramétricas "Mann Whitney test" para variables continuas : <sup>b</sup>test  $\chi^2$  para variables no continuas \*p<0,05

# 4. RESULTADOS: Peso de las variables clínicas en la respuesta viral

## EFFECTOS DEL COLESTEROL LDL SOBRE LA RESPUESTA AL TRATAMIENTO VHC



## 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la respuesta viral

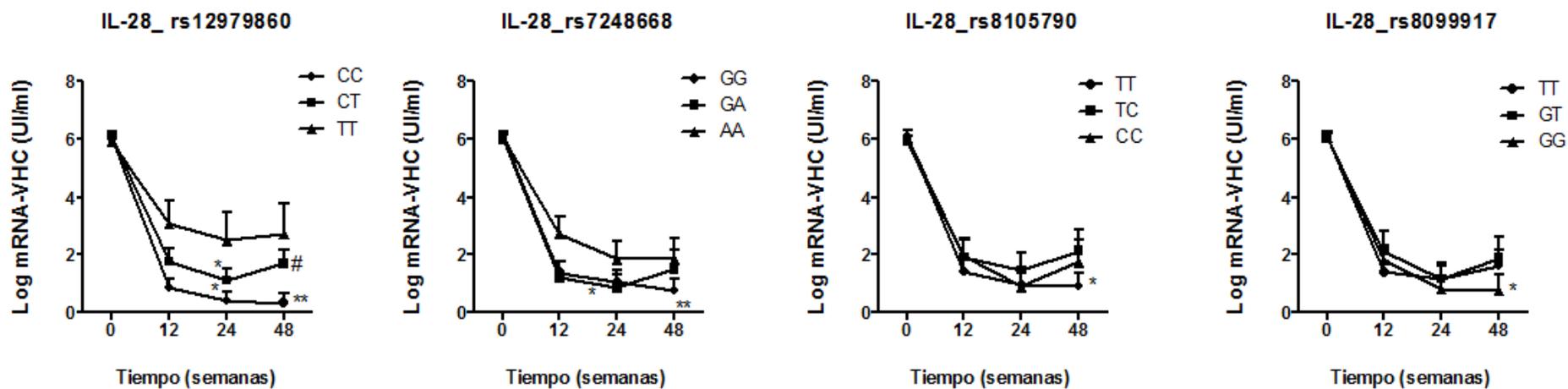
Name	Assoc Allele	Frecuencias: FRV TRV, // SVR	Chi square	P value
CYP3A5*3 rs776746 T/C)	T	0,094 // 0,075	0,164	0,6858
MDR1 rs1045642 (A/G)	-	0,375 // 0,375	0	1
UGT1A9:-2152	C	0,938 // 0,875	1.582	0,2084
UGT1A9:-275	T	0,922 // 0,900	0,207	0,649
UGT1A9*3	T	0,984 // 0,962	0,63	0,4274
UGT1A8*3	G	1,000 // 0,962	2.451	0,1174
UGT2B7*2	C	0,609 // 0,550	0,513	0,4737
GNB3	C	0,672 // 0,625	0,342	0,5589
PXR	C	0,734 // 0,612	2.377	0,1232
IL-28B rs12979860	T	0,562 // 0,238	16	6,64x10 <sup>-5</sup>
IL-28B rs7248668	A	0,516 // 0,200	16	7,12x10 <sup>-5</sup>
IL-28B rs8105790	C	0,438 // 0,188	10,61	0,0011
IL-28B rs8099917	G	0,438 // 0,200	9	0,0021
ITPA	A	0,062 // 0,025	1.252	0,2631
HIF-1	T	0,094 // 0,075	0,164	0,6858
VEGR-2	A	0,359 // 0,225	3.152	0,0758
b-FGF	G	0,344 // 0,300	0,313	0,5758
IL-6Rso A358C	A	0,594 // 0,588	0,006	0,9396
IL-6Rso G572C	G	0,922 // 0,900	0,207	0,649
MTHFR C677T	C	0,672 // 0,550	2.208	0,1373
MTHFR A1298C	C	0,328 // 0,288	0,277	0,599
SLCO1B1 C>T	T	0,859 // 0,812	0,562	0,4533
SLCO1B1 A>G	G	0,844 // 0,800	0,46	0,4976
TNF T-875C	C	0,891 // 0,888	0,004	0,9527
TNF G-308A	G	0,875 // 0,850	0,186	0,6664
TNF G-238A	G	0,938 // 0,888	1.082	0,2982
IL-10 G-1082A	A	0,422 // 0,375	0,327	0,5676
IL-4 <b>T-168C</b>	C	0,844 // 0,838	0,01	0,919
TNFSF1b T676G	T	0,812 // 0,750	0,804	0,37
FCGR3A C>A	-	0,375 // 0,375	0	1
FCGR2A A>G	A	0,547 // 0,500	0,313	0,5758
STAT4 G>T	T	0,281 // 0,188	1.769	0,1835
PTPN22_C1858T	T	0,062 // 0,025	1.252	0,2631

# 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la respuesta viral

PK.gen

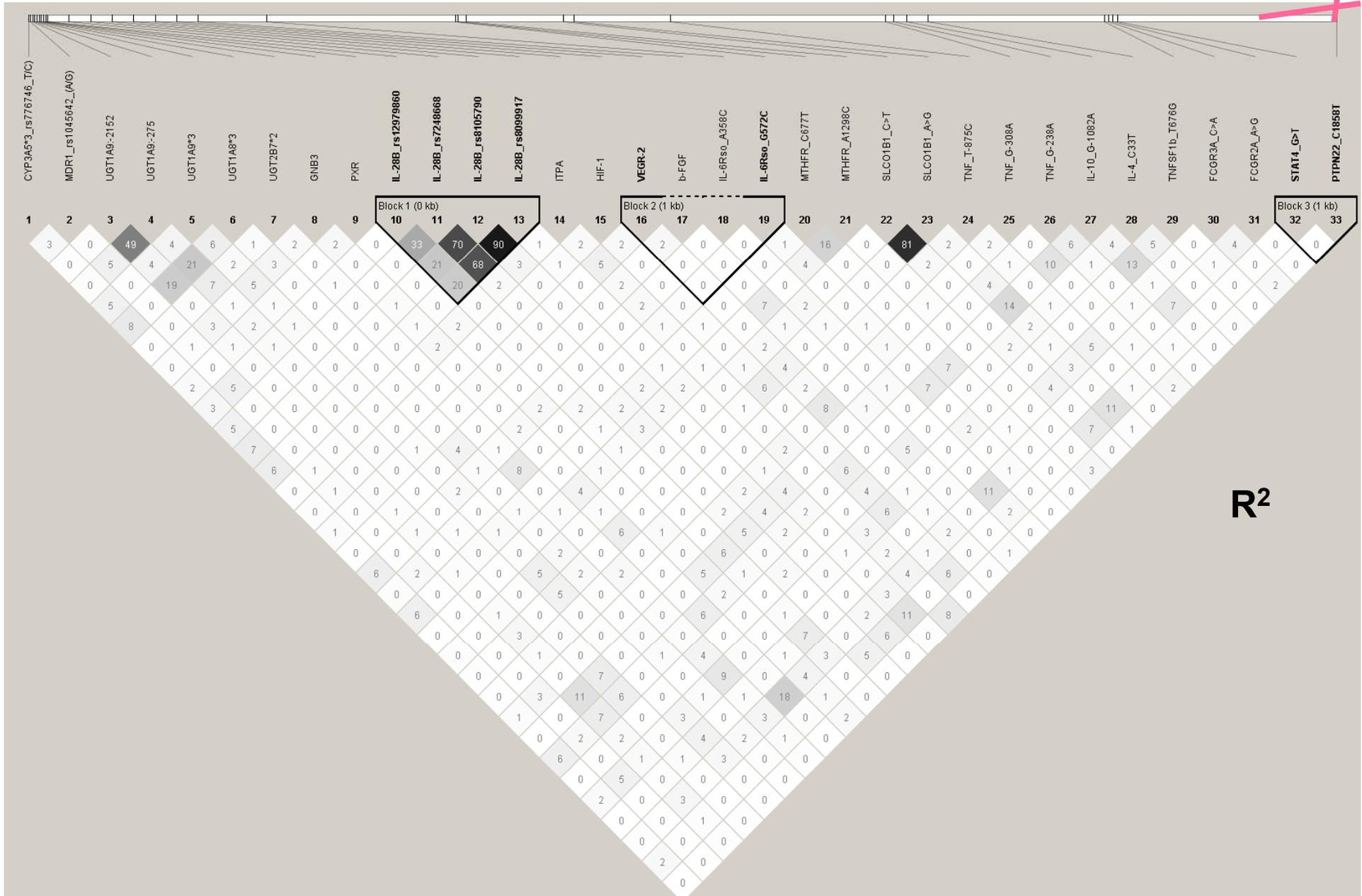
Gen/ SNP	Alelo respondedor	Alelo NO respondedor	OR (95% CI) respondedor	OR (95% CI) No respondedor	Chi cuadrado	P
IL-28B / rs12979860	C	T	0,28 (0,21-0,66)	3,12 (1,32-4,21)	15,91	6,64x10 <sup>-5</sup>
IL-28B / rs7248668	G	A	0,42 (0,22-0,72)	2,96 (1,42-4,03)	15,78	7,12x10 <sup>-5</sup>
IL-28B / rs8105790	T	C	0,5 (0,31-0,81)	2,5 (1,37-4,55)	10,61	0,0011
IL-28B / rs8105790	T	G	0,43 (0,25-0,75)	2,5 (1,44-4,35)	9,452	0,0021

P value by  $\chi^2$  test for the minor allele dominant model. Significativo;  $p < 0,05$



Pruebas ANOVA de dos vías. Significativo; \* $p < 0,05$ ; \*\*\* $p < 0,001$

# 4. RESULTADOS: Peso de los Haplotipos genéticos en la respuesta viral

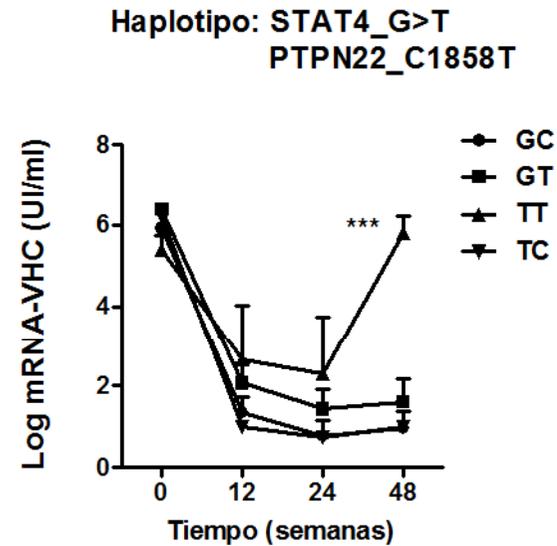
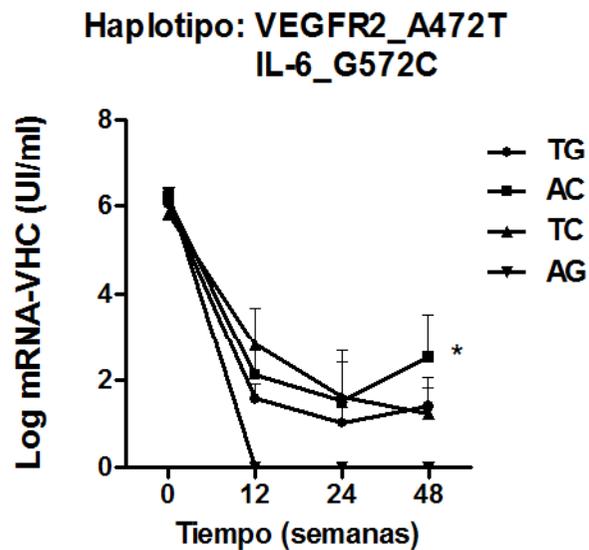


$R^2$

# 4. RESULTADOS: Peso de los Haplotipos genéticos en la respuesta viral

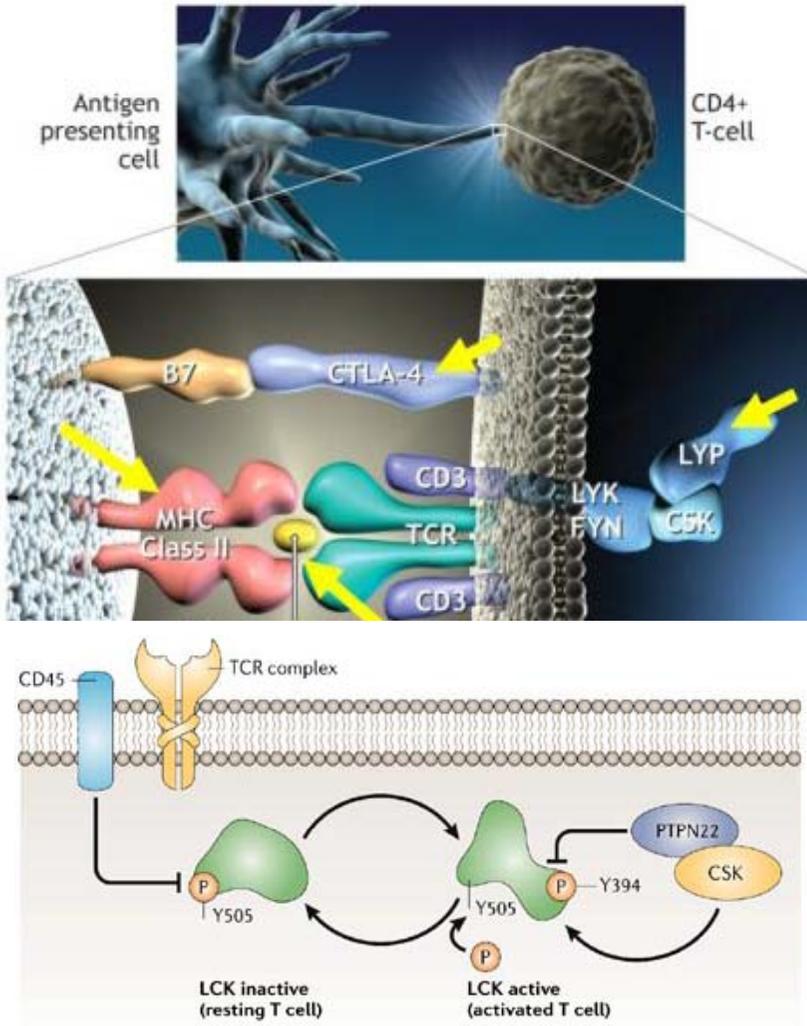
PK.gen

Genes Haplotipo	SNPs Haplotipo (frecuencia)	Frecuencia en pacientes RVS	Frecuencia en pacientes FRV	OR (95% CI)	Chi cuadrado	P
VEGFR-2_ A472T IL-6_ -572 G>C	T:C (0,27)	0,20	0,35	2,12 (1,32-10,21)	3,947	0,047
STAT4_ G>T PTPN22_ C1858T	T:T (0,22)	0,17	0,32	1,8 2 (1,17-3,55)	3,812	0,049
	G:C (0,74)	0,81	0,61	0,67 (0,24-1,35)	4,183	0,041

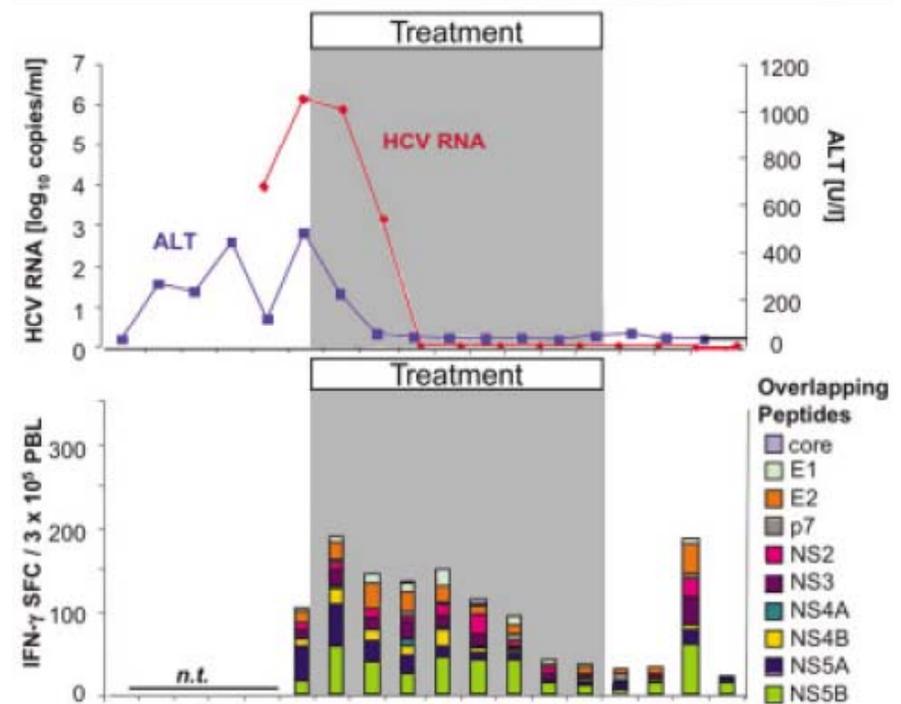


Pruebas ANOVA de dos vías. Significativo; \*p<0,05; \*\*\*p<0,001

# 4. RESULTADOS: Peso de los Haplotipos genéticos en la respuesta viral



Las mutación PTN22 C1858T da lugar a una sobreactivación anómala de los linfocitos T produciendo anticuerpos anómalos



## 4. RESULTADOS: Peso de las variables clínicas en la eficacia/toxicidad del tratamiento

### Anemia y plaquetopenia

Numero total de participantes = 82	RVS (n=45)	FRV + RVT (n=37)	Valor p
$\Delta$ Hb (basal-semana 12) Media (DE)	-2,71 (1,82)	-3,35 (2,13)	0,165
$\Delta$ PTL (basal-semana 12) Media (DE)	-76,31 (62,12)	-65,88 (38,30)	0,815

### Reducción de las transaminasas

Numero total de participantes = 82	RVS (n=45)	FRV + RVT (n=37)	Valor p
$\Delta$ GOT U/L (basal-semana 12) Media (DE)	-47,39 (83,96)	-55,28 (102,6)	0,532
$\Delta$ GPT U/L (basal-semana 12) Media (DE)	-103,5 (129,2)	-84,85 (127,5)	0,261
$\Delta$ GGT U/L (basal-semana 12) Media (DE)	-23,50 (45,82)	-35,60 (52,9)	0,193

### Variación del perfil lipídico

Numero total de participantes = 82	RVS (n=45)	FRV + RVT (n=37)	Valor p
$\Delta$ TG (basal-semana 24) Media (DE)	104,9 (349,9)	31,26 (99,14)	0,161
$\Delta$ Colesterol total (basal-semana 24) Media (DE)	-0,54 (30,5)	-8,17 (33,4)	0,495
$\Delta$ LDL Colesterol (basal-semana 24) Media (DE)	-15,80 (39,2)	18,10 (46,4)	0,099

# 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la eficacia/toxicidad del tratamiento

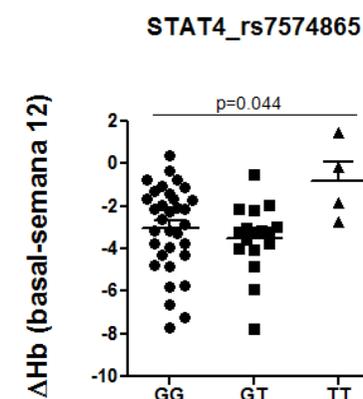
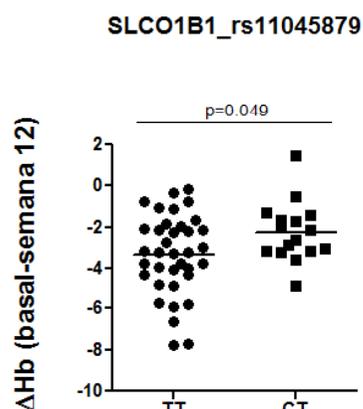
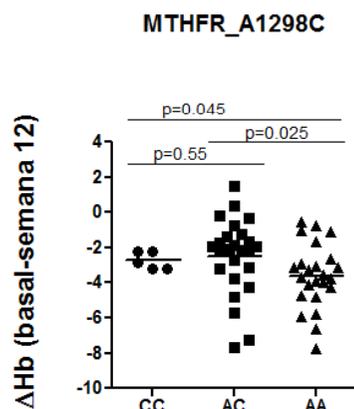
## ANEMIA

<sup>a</sup>Disminución de Hb mayor de -3 g/dL en las 12 primeras semanas de tratamiento (SI/NO).

Gen/ SNP	Assoc Allele	Frecuencia de pacientes con disminución de Hb > 3g/dl	Frecuencia de pacientes con disminución de Hb < 3 g/dl	OR (95% CI)	Chi cuadrado	P
MTHFR 1298 A>C	A	0.816	0.609	2,42 (1,42-7,21)	4.827	0.028

<sup>b</sup>Disminución de Hb (g/dl) en semana 12 de tratamiento. (media (DE). \*p<0.05)

Gen/ SNP	Disminución de Hemoglobina (media (DE))		
MTHFR_1298 A>C	$\Delta$ Hb AA= -3.59 (1.82)*	$\Delta$ Hb AC= -2.49 (1.76)*	$\Delta$ Hb CC= -2.74 (0.52)*
SLCO1B1_rs11045879 (C/T)	$\Delta$ Hb CC=NA	$\Delta$ Hb CT= -2.22 (1.4)	$\Delta$ Hb TT= -3.33 (1.76)*
STAT4_rs7574865 (G/T)	$\Delta$ Hb GG= -3,02 (2,02)	$\Delta$ Hb GT= -3,49 (1,62)	$\Delta$ Hb TT= -0,82 (1,86)*



<sup>a</sup>Valor p para el test  $\chi^2$  del modelo dominante del alelo minoritario. Significativo p<0,05;

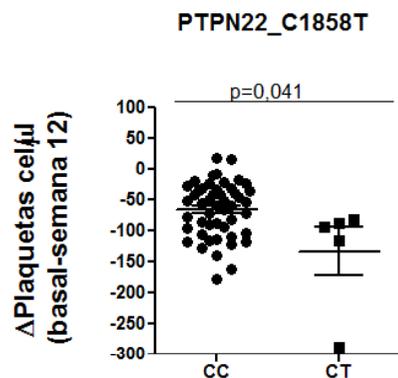
<sup>b</sup>Pruebas no paramétricas "Mann Whitney test" o "Kruskal-Wallis test": \*p<0,05

## 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la eficacia/toxicidad del tratamiento

### PLAQUETOPENIA

Disminución de plaquetas mayor de  $-50$  cel  $\times 10^9$  /ml en la semana 12 de tratamiento (SI/NO)

Gen/ SNP	Alelo asociado	Alelo protector	OR (95% CI) Alelo asociado	OR (95% CI) Alelo protector	Chi cuadrado	P
PTPN22_C1858T/ rs2476601	T	C	1,99 (1,66-2,43)	-	4,81	0,047



Plaquetopenia por debajo de  $100$  cel  $\times 10^9$ /ml en la semana 12 de tratamiento (SI/NO)

Gen/ SNP	Alelo asociado	Alelo protector	OR (95% CI) Alelo asociado	OR (95% CI) Alelo protector	Chi cuadrado	P
SLCO1B1 (C/T)/ rs11045879	T	C	2,4 (0,97-5,88)	0,68 (0,46-0,99)	4,20	0,038
SLCO1B1 (A/G)/ rs4149081	G	A	2,33 (1,05-5,1)	0,61 (0,39-0,96)	5,08	0,023
PTPN22_C1858T/ rs2476601	T	C	2,22 (1,63-3,03)	-	5,51	0,025

## 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la eficacia/toxicidad del tratamiento

PK.gen

### TRANSAMINASAS

**GOT > 35 mg/dl en la semana 12 (SI/NO)**

Gen/ SNP	Alelo asociado	Alelo protector	OR (95% CI) Alelo asociado	OR (95% CI) Alelo protector	Chi cuadrado	P
PTPN22_C1858T/ rs2476601	T	C	5,48 (2,43-12,36)	0,23 (0,04-1,35)	11,78	0,0049

**GPT > 45 mg/dl en la semana 12 (SI/NO)**

Gen/ SNP	Alelo asociado	Alelo protector	OR (95% CI) Alelo asociado	OR (95% CI) Alelo protector	Chi cuadrado	P
MDR1_C3435T rs1045642	T	C	2,31 (1,32-6,43)	0,62 (0,21-1,42)	9,49	0,010
IL-28B (C/T)/ rs12979860	T	C	1,76 (1,27-1,98)	-	6,59	0,036
PTPN22_C1858T/ rs2476601	T	C	5,88 (1,96-17,6)	0,44 (0,15-1,30)	8,91	0,019

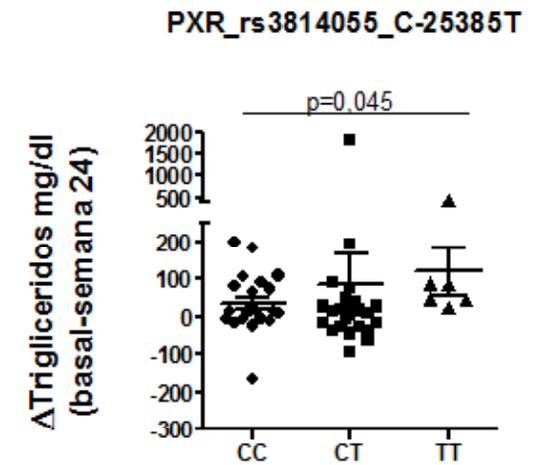
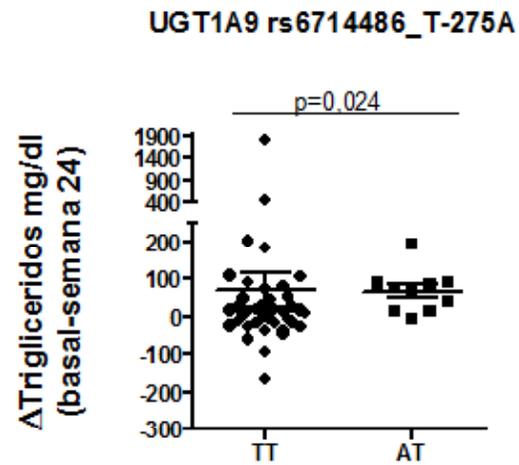
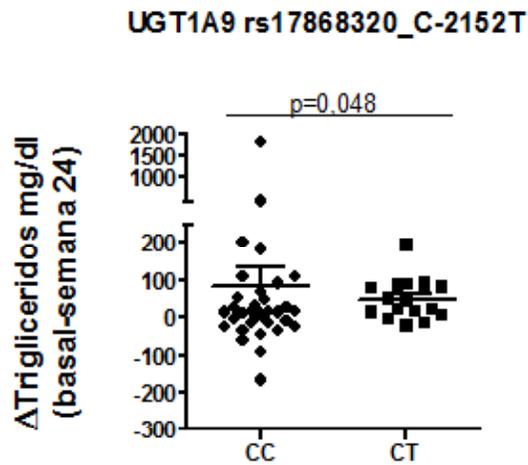
**GGT > 55 mg/dl en la semana 12; NO HAY RELACIONES CON GENOTIPO**

## 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la eficacia/toxicidad del tratamiento

PK.gen

### DISLIPEMIAS

Incremento de TG en la semana 12 de tratamiento (SI/NO)



NO SE DETECTÓ NINGUNA ASOCIACIÓN CON EL COLESTEROL TOTAL Y LDL

## 4. RESULTADOS: Peso de las variables genéticas en la eficacia/toxicidad del tratamiento

Reacción Adversa	Gen/ SNP	Alelo asociado	OR (95% CI) Alelo asociado	Chi cuadrado	P
Depresión	ND	---	---	---	---
Insomnio/Astenia	IL-6 G-572C rs1800796	C	3,2 (1,07-9,54)	4,20	0,040
	IL-4 T-168C rs2070874	C	1,68 (1,01-2,81)	7,81	0,010
Reacción cutánea	ND	---	---	---	---
Caída de pelo	ND	---	---	---	---

## 5. CONCLUSIONES:

### Genes asociados con la RVS/ FRV:

A) IL-28B / rs12979860 > rs7248668 > rs8105790 > rs8105790

B) Haplotipos; VEGFR-2\_472T / IL-6\_-572C  
STAT4\_G>T/ PTPN22\_C1858T

### Genes asociados con anemia:

MTHFR 1298\_A

SLCO1B1\_rs11045879\_T

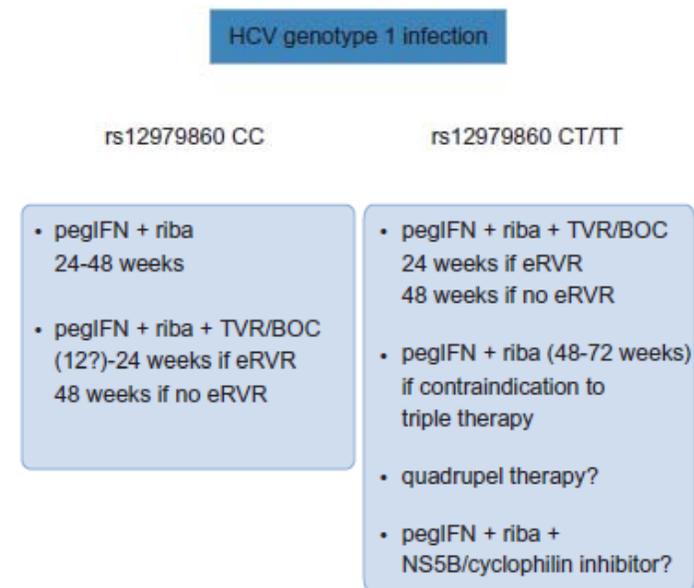
STAT4\_rs7574865\_G

### Genes asociados con plaquetopenia:

PTPN22\_rs2476601\_T

SLCO1B1\_rs4149081\_G

SLCO1B1\_rs11045879\_T



## 5. CONCLUSIONES:

### Genes asociados con el mantenimiento elevado de transaminasas

PTPN22\_rs2476601\_T

MDR1\_3435T

IL-28B\_rs12979860\_T

### Genes asociados con niveles elevados de triglicéridos

UGT1A9\_C-2152

UGT1A9\_T-275

PXR\_-25385T

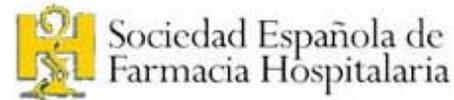
### Genes asociados con insomnio / cansancio

IL-6\_-572C

IL-4\_-168C

## 2. AGRADECIMIENTOS

### GRUPO COORDINADOR



- Hospital Reina Sofía de Córdoba: Dra. M<sup>a</sup> Dolores Aumente
- Hospital de la Santa Creu y Sant Pau: Dra. Rosa Farré
- Hospital General del SVS de Alicante: Dr. Patricio Mas
- Hospital Complejo A Coruña: Dra. María Outeda
- Hospital Clinic de Barcelona: Dra. Dolors Soy
- Hospital Clínico Universitario de Salamanca: Dra. M<sup>a</sup> Victoria Calvo
- Clínica Universitaria de Navarra: Dra. Azucena Aldaz
- Hospital La Fe de Valencia: Dra. Remé Marqués
- Hospital General del SVS de Castellón: Dr. Rafael Ferriols
- Hospital Dr. Peset de Valencia: Dra. Begoña Porta



El grupo o comité coordinador es el responsable de establecer las líneas estratégicas de trabajo y coordinar las diferentes actividades que desarrolle el grupo así como definir la filosofía de actuación en la que se basen dichas actividades

- **Asistenciales**
  - Establecer marcos básicos de actuación en FG para los fármacos sujetos a esta actividad o en las poblaciones de pacientes con comportamientos diferenciales.
  - Promover y apoyar la creación de nuevas UFG en los SF.
  - Promover la relación con otros grupos o asociaciones profesionales.
  - Creación y mantenimiento de página web del grupo.
  
- **Docentes**
  - Detallar un catálogo de hospitales con UFC/FG con sus respectivas carteras de servicios, disponibilidad y tiempos para la rotación.
  - Fomentar cursos y actividades docentes en FC/FG.
  
- **Investigación**
  - Diseñar e impulsar estudios de farmacocinética-farmacogenética.
  - Promover trabajos de investigación con solicitud de proyectos a organismos oficiales y publicaciones.

### Proyectos de Investigación

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

- Optimización de la farmacoterapia antifúngica mediante el empleo de la farmacocinética clínica

- Análisis comparativo de modelos farmacocinéticos implementados en un programa informático de monitorización para uso en la práctica clínica.

## 2. Proyectos Farmacogenéticos del grupo PK.gen de la SEFH

### **Título del Proyecto:**

Optimización de la farmacoterapia antifúngica mediante el empleo de la farmacocinética clínica

### **Objetivos del estudio**

1. Caracterizar la farmacocinética poblacional de voriconazol tanto en su empleo por vía intravenosa como por vía oral, en los pacientes adultos reclutados en los distintos hospitales españoles. Cuantificar la relación entre parámetros farmacocinéticos y variables antropométricas y de diagnóstico.
2. Analizar la relación entre los distintos parámetros farmacocinéticos de voriconazol que indican exposición ( $C_{max}$ , área bajo la curva concentración-tiempo, etc) y las variables farmacodinámicas recogidas, tanto de eficacia (tiempo hasta negativización de cultivos, mejoría radiológica, etc) como de toxicidad (efectos adversos neurológicos, gastrointestinales, etc)
3. Cuantificar la relación entre los polimorfismos genéticos de la isoforma CYP2C19 y los distintos parámetros farmacocinéticos y farmacodinámicos de voriconazol.

### **▪ Genotipado de CYP2C19:**

**CYP2C19\*1\*1:** Metabolizador eficiente (fenotipo normal o tipo salvaje)

**CYP2C19\*1\*2 ó CYP2C19\*1\*3:** Metabolizador intermedio

**CYP2C19\*2\*2 ó CYP2C19\*2\*3:** Metabolizadores lentos

**CYP2C19\*17\*17 ó CYP2C19\*1\*17:** Metabolizador ultrarrápido

**CYP2C19\*2\*17 ó CYP2C19\*3\*17:** fenotipo enzimático desconocido.



---

Grupo de farmacocinética clínica  
y farmacogenética

---



Sociedad Española de  
Farmacia Hospitalaria