

ORGANIZA



INTEGRACIÓN DE LA FARMACOGENÉTICA EN LA ASISTENCIA SANITARIA

VI Jornada

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

¿AVANZANDO HACIA UNA PSIQUIATRÍA DE PRECISIÓN?
FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA
EN PSIQUIATRÍA: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS

27 de Febrero 2024
Marisa Martin Barbero
Servicio de Farmacia
Hospital Gregorio Marañón



01 Barreras en la implantación clínica de la FG

02 Papel del Servicio de Farmacia

03 Cómo lo hemos hecho

04 Algún ejemplo

Apoyo de gestores



¿Es necesaria?

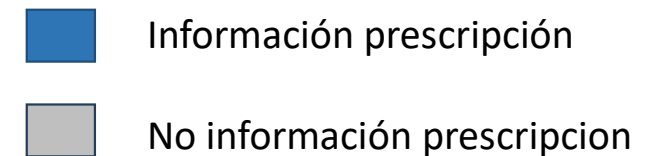
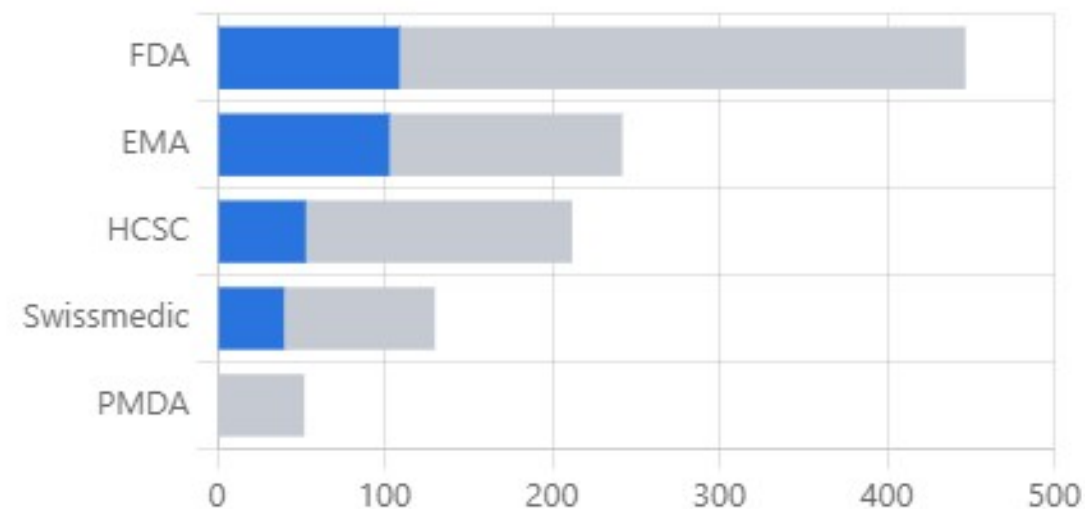
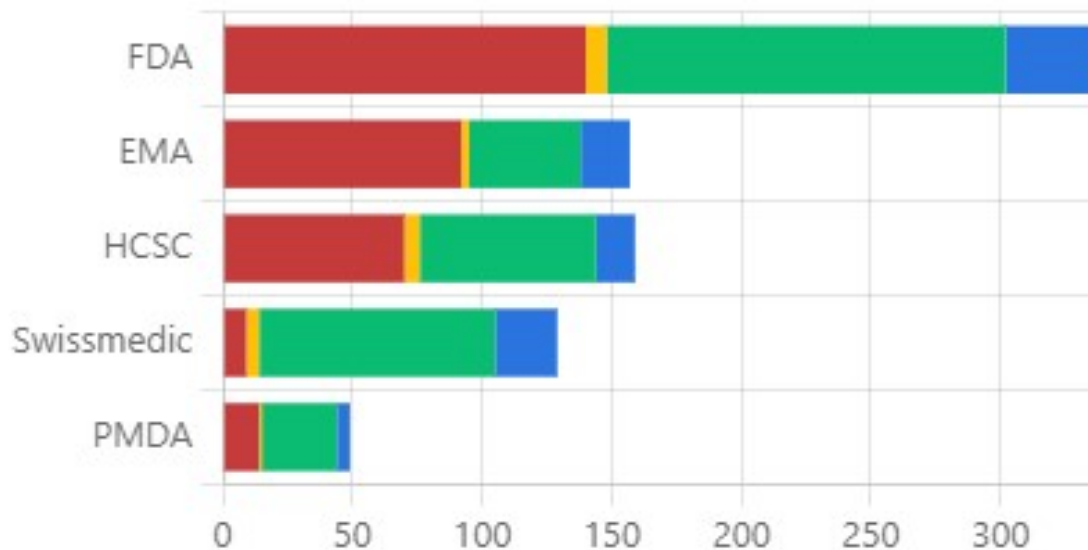
La Farmacogenética es la base para una medicación personalizada, y su aplicación puede:

- Mejorar la eficacia y la seguridad
- Ahorrar tiempo y recursos económicos

El 25-50% de las respuestas inapropiadas a los fármacos pueden estar relacionadas con factores genéticos

Un estudio de los 10-15 genes más frecuentes, cubren prácticamente el 70% de toda la medicación habitualmente prescrita

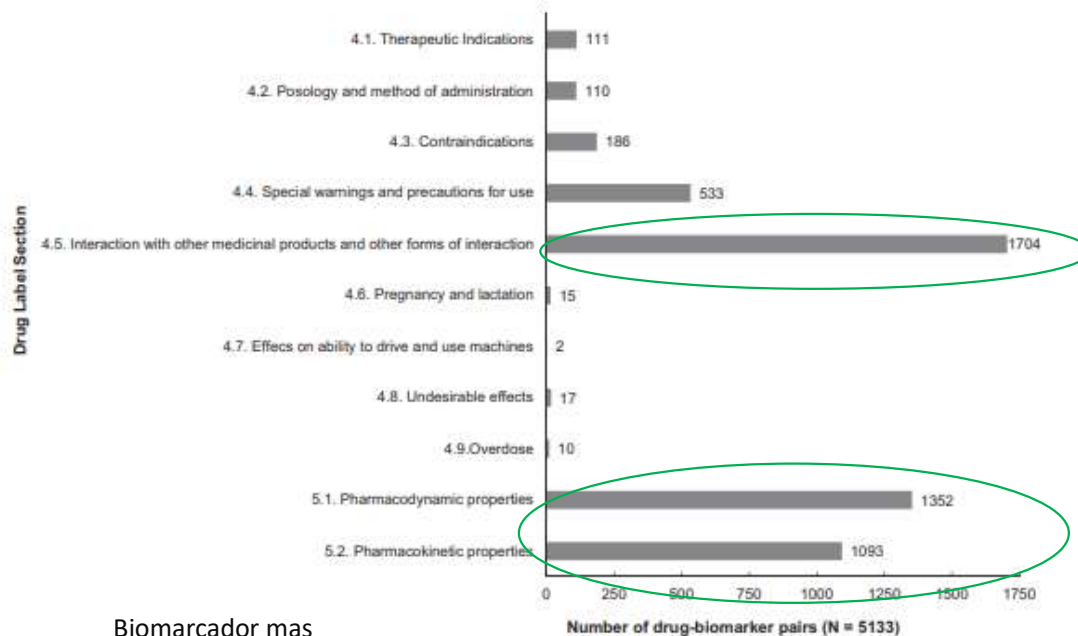
INFORMACIÓN DE BIOMARCADORES EN LAS FT DE LOS MEDICAMENTOS



ANÁLISIS DE LA DISTRIBUCIÓN DE LOS BIOMARCADORES EN LAS FT

Pharmacogenomic biomarker information on drug labels of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary products: evaluation and comparison with other regulatory agencies

A)



Biomarcador mas frecuente CYP450

B)

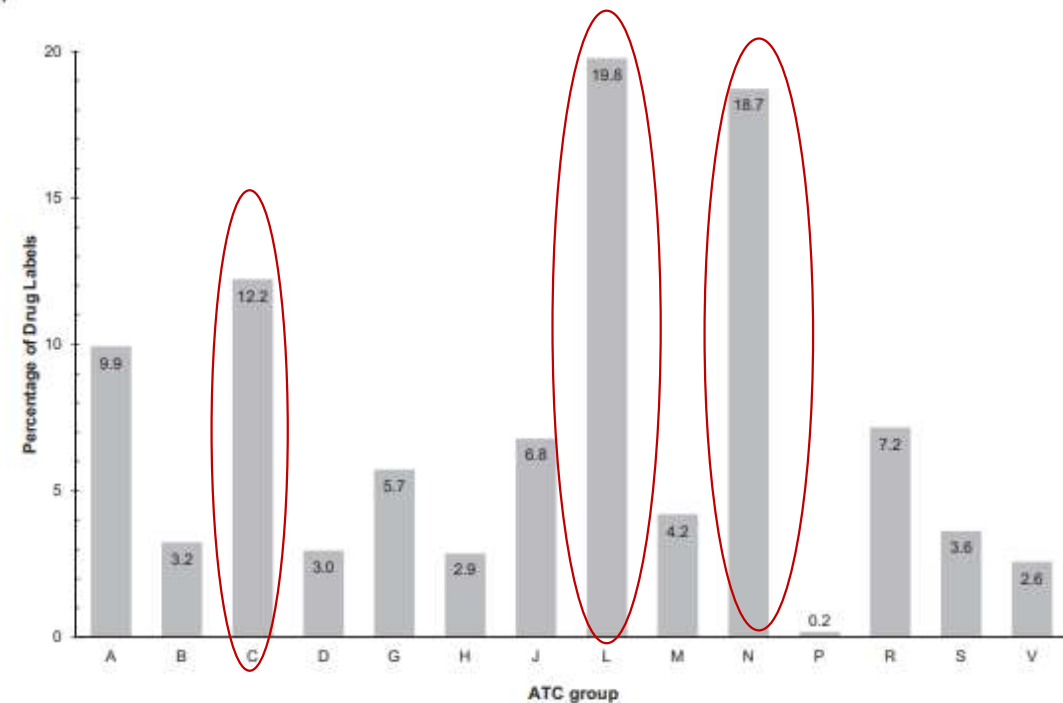


Fig. 1 Analysis of biomarker distribution and pharmacogenomics in Spanish drug labels. Distribution of biomarkers across DLs' sections for authorized medicinal products (A), and (B) distribution of drugs containing PGx biomarkers across therapeutic areas.

01 POTENCIALES BARRERAS PARA LA IMPLEMENTACIÓN CLÍNICA DE LA FG

EVIDENCIA

La validez científica de los fármacos a veces es discutida. Se necesitan estudios clínicos de la utilidad clínica de los fármacos. Falta de datos sobre la utilidad de las terapias y de los paneles de genes.

CONOCIMIENTO

Se necesitan habilidades para interpretar resultados de profesionales de la salud en Farmacogenética. Necesidad por parte de los clínicos de formación en protocolos, guías o algoritmos de selección o de fármacos.

ASPECTOS ORGANIZATIVOS REGULATORIOS/ÉTICOS

Cambios en **políticas reguladoras**, inclusión de la FG en FT. **Financiación y equidad** en el acceso en el SNS. **Costo efectividad** de las pruebas: Plataformas de secuenciación masiva. Infraestructuras y **sistemas de información** para la interpretación de resultados. Preocupaciones **éticas**/Protección de datos.

Superar estas barreras requerirá el esfuerzo coordinado de grupos multidisciplinares que incluyan investigadores, médicos, farmacéuticos, genetistas y expertos en bioética

02 PAPEL DEL FARMACÉUTICO

Nuestra razón de ser

*Mejorar la salud y la calidad de vida de la población,
mediante una farmacoterapia efectiva, segura y eficiente,
en un marco de asistencia integral y continua*



El SFH, como Servicio Asistencial Central, ocupa una posición estratégica al relacionarse con todos los Servicios Clínicos



URGENCIAS /
CRÍTICOS



ONCOHEMATOLOGÍA



ESP. MÉDICAS



• FARMACEÚTICO



PSIQUIATRÍA



ESP. QUIRÚRGICAS

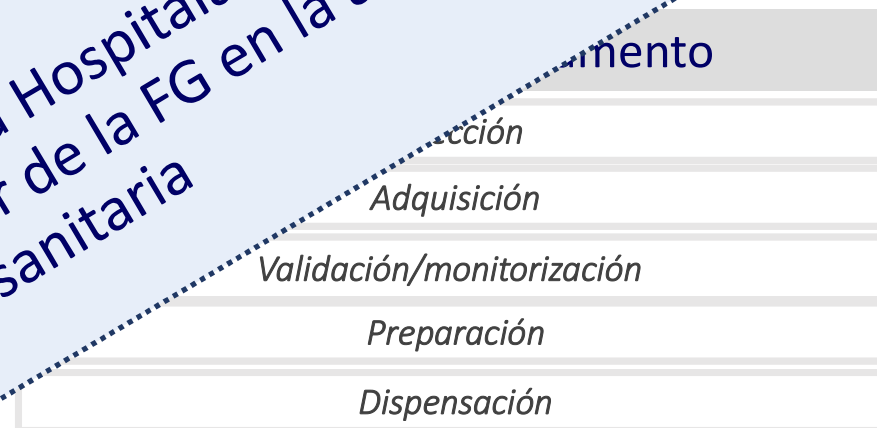


PEDIATRÍA

02 PAPEL DEL FARMACÉUTICO



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



DIFERENTES ROLES DEL FARMACÉUTICO

PLANIFICACIÓN/ LIDERAZGO

Recomendar **la implementación de tests PGx** en función de la utilidad clínica, relevancia en nuestra población **para facilitar la selección y dosificación** de los tratamientos

Identificar un **laboratorio de pruebas clínicas** o desarrollar pruebas PGx internas

Establecer **programas de capacitación** a otros profesionales sanitarios (por ejemplo, residencia, rotaciones)

FASE PREIMPLANTACIÓN

Identificar pacientes diana para la **prueba PGx**

Colaborar en la **adecuada indicación e interpretación** de resultado de los test FG

Definir del **flujo de trabajo** para la realización de pruebas PGx

Diseñar el **informe PGx estandarizado Gen-fármaco** y el consentimiento informado

IMPLANTACIÓN PRÁCTICA CLÍNICA

Incorporar los **resultados de las pruebas PGx** en el perfil del paciente

Comunicar las recomendaciones PGx específicas al clínico

Importante realizar una **valoración completa** del tratamiento

Participar en el diseño de alertas **CDS** para la incorporación PE

Realizar **asesoramiento al paciente/comunicación de resultados**

Desarrollo de una Unidad de Farmacogenética

¿Cómo lo hemos hecho?



PONEMOS EN MARCHA NUESTRA UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA!!



OBJETIVO:

Hacer investigación en Farmacogenética orientada a la clínica

Investigar variantes genéticas relacionadas con la respuesta a fármacos, tanto en términos de eficacia como de seguridad

ASPECTOS ESTRUCTURALES

RECURSOS HUMANOS

- Biólogo con experiencia en farmacogenética y manejo de técnicas analíticas
- Farmacéutico del SF

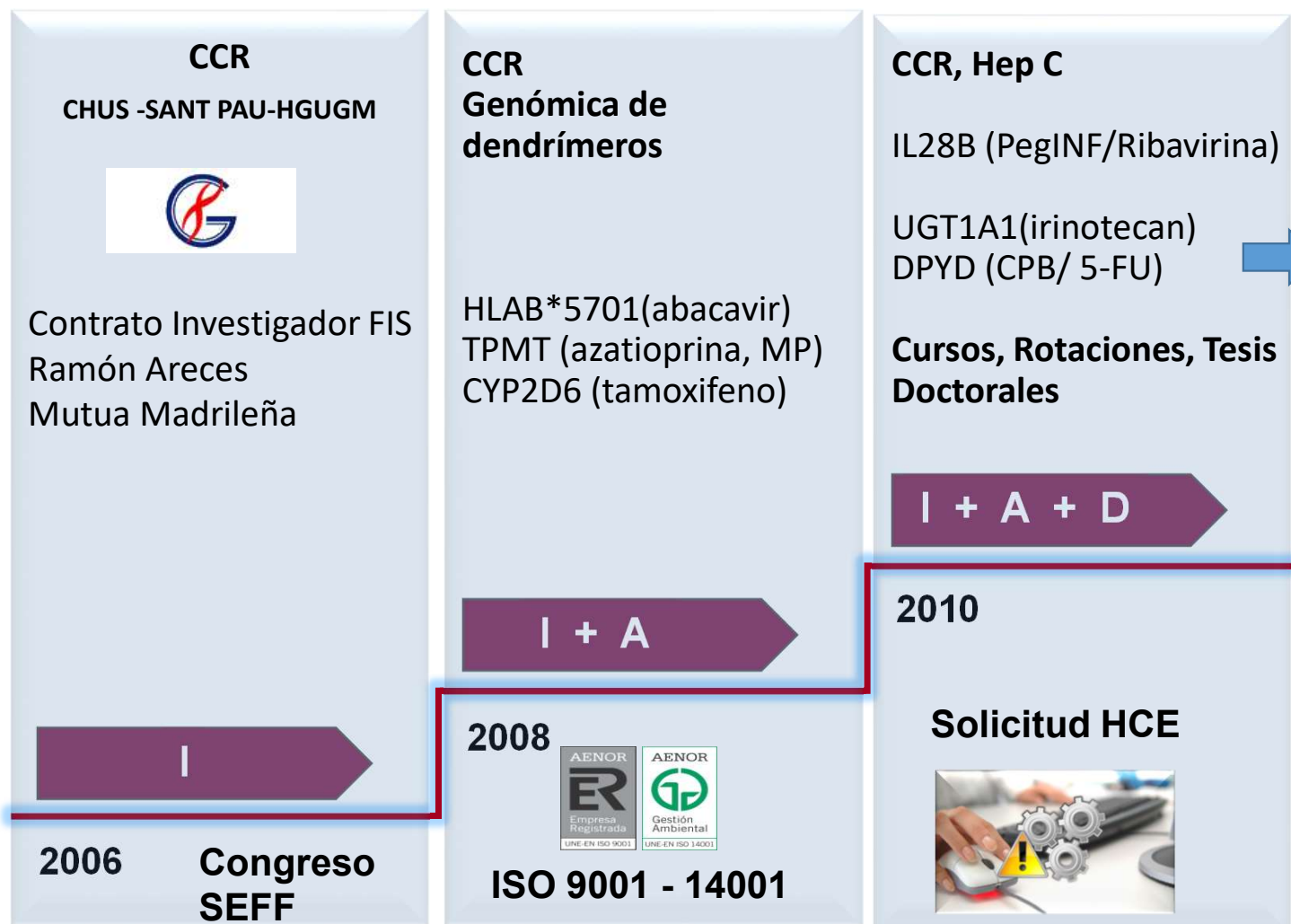
ESTRUCTURA FÍSICA

- Laboratorio 90 m2 ubicado en el Servicio de Farmacia

DOTACIÓN TECNOLÓGICA

- Congelador -80°C banco de muestras
- Bioanalizador 2100 Agilent: Medir calidad y cantidad RNA y DNA a partir de cantidades mínima
- Estación de diagnóstico DX3000 Affymetrix :Amplichip P450 Roche: CYP2D6 y CYP2C19
- Secuenciador ABI 3100 (Línea Instrumental Secuenciación)

LA EVOLUCIÓN DE LA UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA



*Grupo de trabajo de
Farmacogenética en
Oncohematología*

LA EVOLUCIÓN DE LA UNIDAD DE FARMACOGENÉTICA

Mutua Madrileña
Fundación 2000
FIS dendrímeros
FIS colon

2012

*Grupo de Farmacia Hospitalaria y
Farmacogenómica entra como Grupo Emergente en
el Instituto para la Investigación Sanitaria del
Hospital General Universitario Gregorio Marañón*

I + A + D

2012

CYP3A5 (tacrolimus)

CYP2C19 (psiquiatría
y clopidogrel)

Niveles adalimumab
e Infliximab (EII)

I + A + D

Plataforma FG



2015-2018

OPRM1 (opioides)

CYP2C9 (siponimod)

Niveles de
Ustekinumab y
Vedolizumab (EII)

I + A + D

2020-2021

Unidad de Farmacogenética (UFgen) actual

- Actualmente catálogo asistencial con **11 genes y 34 variantes** genéticas + **secuenciación exones**
- Plataforma farmacogenómica** Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM)

Cartera servicios de la unidad 2023

GEN	FÁRMACOS	VARIANTES DETERMINADAS	TÉCNICA EMPLEADA
DPYD	Fluoropirimidinas	rs3918290 (*2 A) rs67376798 rs55886062 (*13) rs75017182 (HapB3)	PCR tiempo real con sondas Taqman
DPYD	Fluoropirimidinas	Secuenciación 23 exones	PCR y secuenciación Sanger
UGT1A1	Irinotecán	rs3064744 (*28) rs887829 (*80)	PCR tiempo real con sondas Taqman
TPMT	Tiopurinas	rs1800462 (*2) rs1800460 rs1142345	PCR tiempo real con sondas Taqman
NUDT15	Tiopurinas	rs116855232 (*3)	PCR tiempo real con sondas Taqman
CYP2D6	Codeína, hidrocodona, tamoxifeno, antidepresivos tricíclicos, paroxetina, risperidona, aripiprazol, haloperidol, metoprolol, propafenona, flecainida	rs769258 (*35) rs1065852 (*4, *10) rs28371706 (*17) rs1058164 (*2, *4, *10, *17, *29, *35, *39, *41) rs5030655 (*6) rs3892097 (*4) rs35742686 (*3) rs5030656/ rs869035800 (*9) rs16947 (*2, *17, *29, *35, *41) rs5030867 (*7) rs28371725 (*41) rs59421388 (*29) rs1135840 (*2, *4, *10, *17, *29, *35, *39, *41) CNV E9	PCR y SNaPshot
CYP3A5	Tacrolimus	rs776746 (*3)	PCR tiempo real con sondas Taqman
CYP2C19	Clopidogrel, voriconazol, IBPs, antidepresivos tricíclicos (imipramina, clomipramina, nortriptilina), Citalopram/escitalopram, paroxetina, sertralina	rs4244285 (*2) rs4986893 (*3) rs12248560 (*17)	PCR tiempo real con sondas Taqman
OPRM1	Opioides	rs1799971	PCR tiempo real con sondas Taqman
HLA-B	Abacavir	*5701	PCR alelo específica y curva de desnaturalización
IL 28B	Peginterferon α -2a y α -2b, ribavirina	rs12979860	PCR tiempo real con sondas Taqman
CYP2C9	Siponimod, fenitoína, estatinas, piroxicam, warfarina, acenocumarol	rs1799853 (*2) rs1057910 (*3)	PCR tiempo real con sondas Taqman

Técnicas disponibles

- PCR en tiempo real con sondas Taqman
- SNaPshot
- PCR alelo específico
- Curva de desnaturalización
- Secuenciación de Sanger
- Plataforma Open Array



Docencia

- Rotación interna y externa de **residentes**
- Prácticas tuteladas **grado en Ciencias de la Salud y Técnicos de laboratorio**
- Tesis doctorales, trabajos de fin de master y trabajos de fin de grado**



Calidad

- Unidad acreditada por **ISO 9001**
- Proficiency testing** de la SEFF

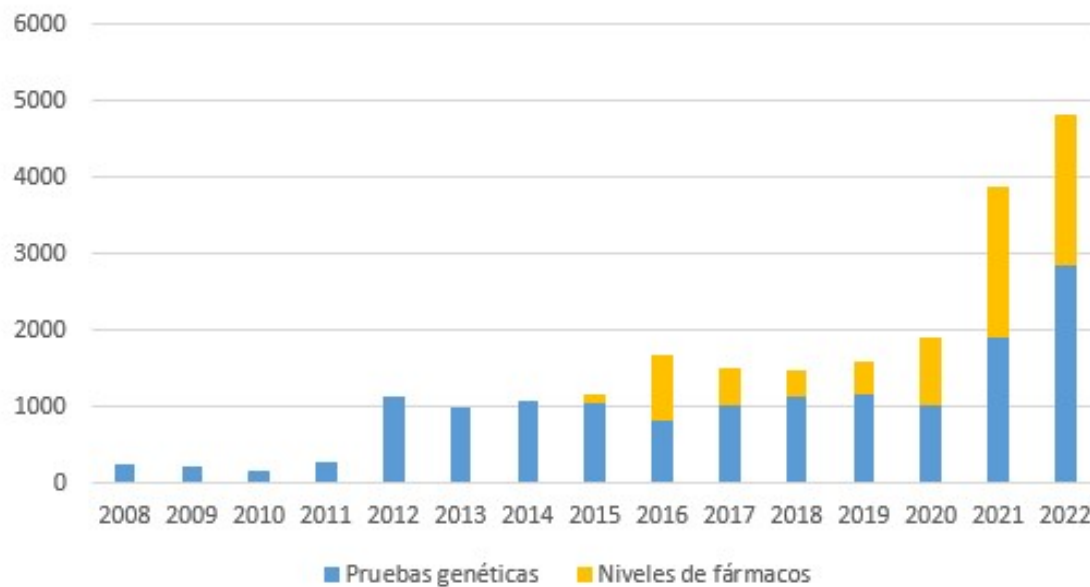
INDICADORES DE ACTIVIDAD



↑ actividad
3.000 informes/año

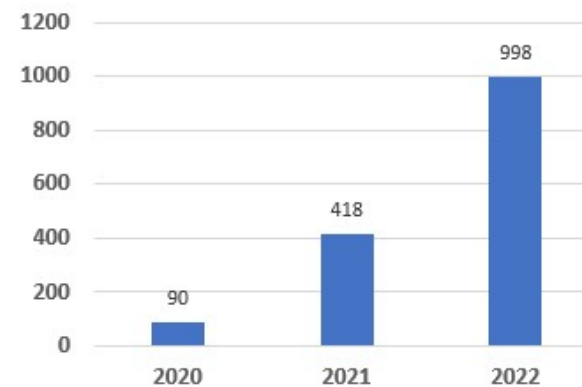
Elevada integración en la práctica clínica

Nº Determinaciones totales



Referencia en la Comunidad autónoma de Madrid

Nº Solicitudes de otros hospitales

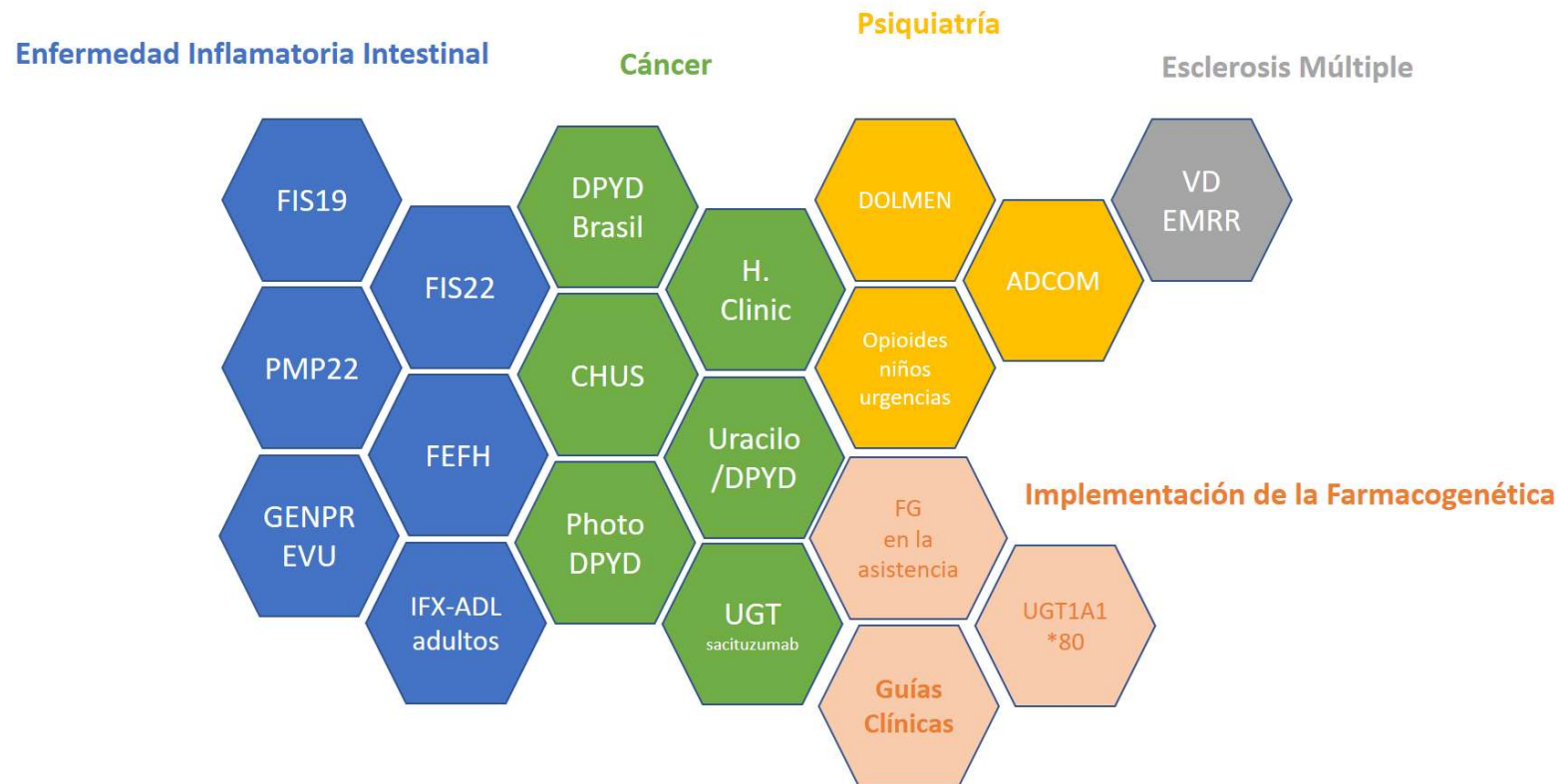


Hospitales solicitantes

H. Doce de Octubre
H. Cuenca
H. Fuenlabrada
H. Gómez Ulla
H. Móstoles
H. Infanta Sofía
H. Infanta Leonor

Investigación con enfoque clínico y traslacional

19 Proyectos de investigación activos en 5 líneas de investigación



PROGRAMA PILOTO ASISTENCIAL

PROGRAMA DOLMEN HGUGM

Multidisciplinar: atención integrada entre Unidad del Dolor, Psiquiatría, Psicología Clínica, Enfermería y Farmacia.

Población diana: Adultos (18-70 años) con dolor crónico en tratamiento con opioides y diagnóstico de algún trastorno mental, incluido trastorno por uso de opioides.



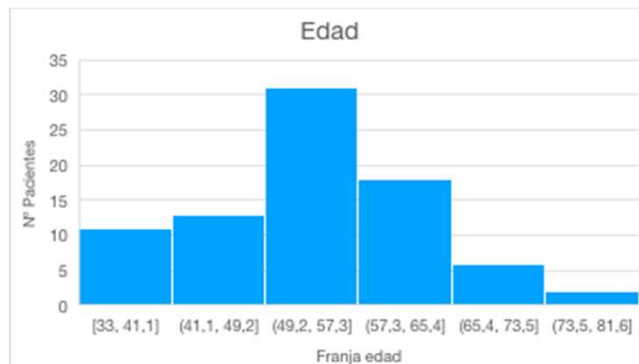
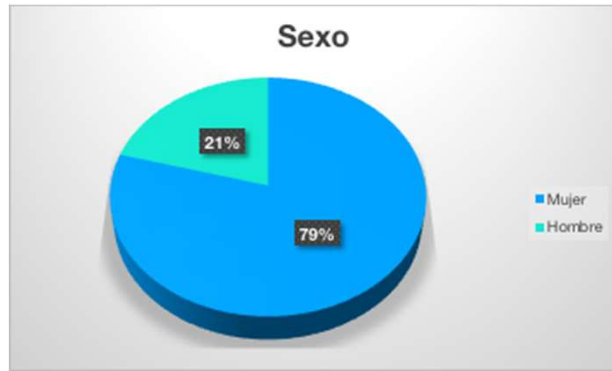
Objetivos

Incrementar eficacia de diagnóstico, tratamiento y asistencia proporcionada a pacientes con dolor crónico y trastorno mental con uso problemático de opioides:

- *Adaptación a un uso de opioides normalizado y controlado, o discontinuación si lo precisa*
- *Evaluación, diagnóstico y tratamiento del trastorno mental subyacente*
- *Educación psicoterapéutica*
- *Intervención de cuidados de enfermería integrada en el programa*
- *Intervención Psicoterapéutica Grupal Específica que aborda la experiencia dolorosa de manera integral*
- *Atención farmacéutica individualizada y estudio farmacogenético*

CARACTERÍSTICAS DE NUESTROS PACIENTES

76 pacientes



80% trastorno depresivo (MINI)

70% trastorno de ansiedad (MINI)

28% ideación suicida (MINI)

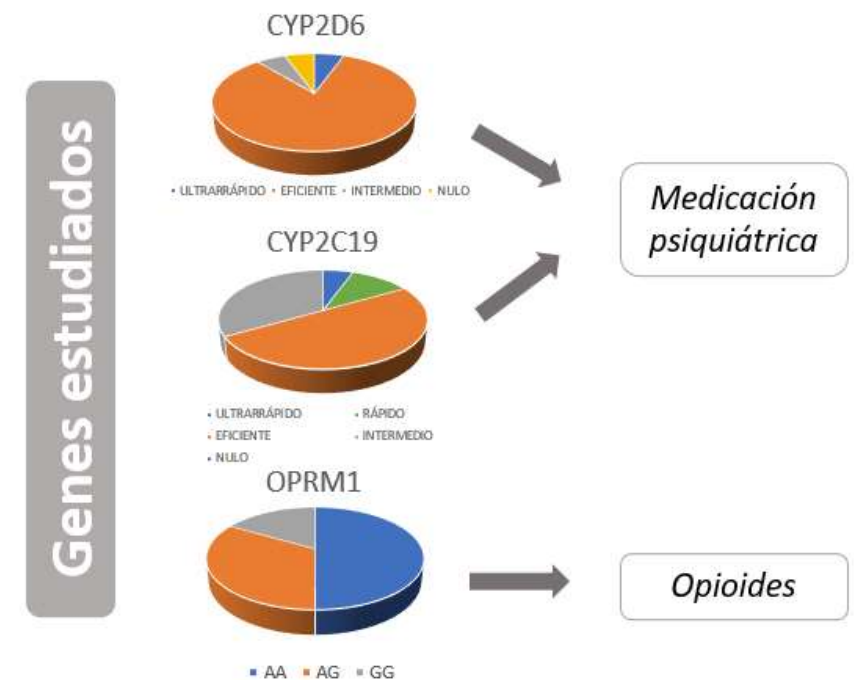
40% riesgo de abuso/dependencia opioides
(Checklist opioides DSM 5)

46% probable TDAH (ASRS V1.1)

INTERVENCIÓN SERVICIO DE FARMACIA

Atención Farmacéutica individualizada

Estudio farmacogenético



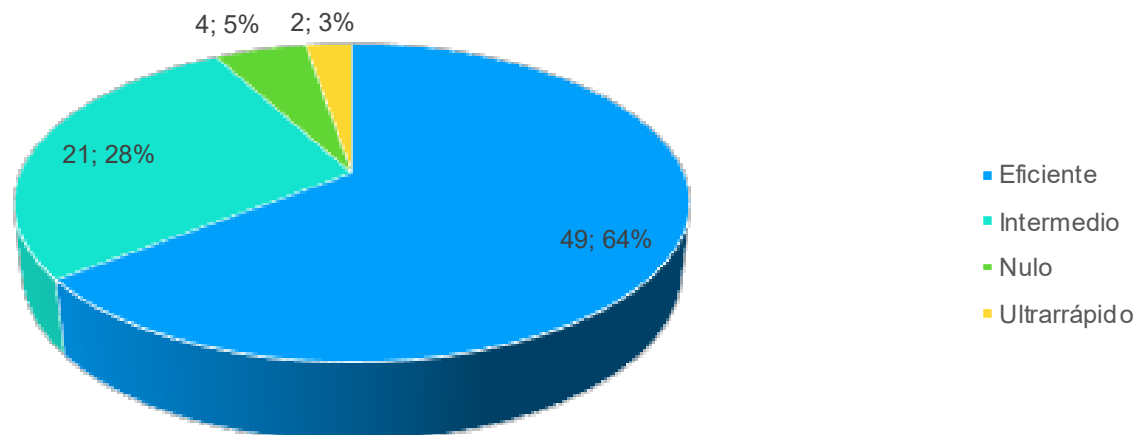
- ✓ Identificación y prevención de problemas relacionados con la medicación
- ✓ Información al paciente de los resultados del estudio farmacogenético

RESULTADOS FARMACOGENÉTICA

El 36% de los pacientes del programa DOLMEN tienen un metabolismo de CYP2D6 alterado

N=76

CYP2D6 genotipo



Antidepresivos tricíclicos
Aminas terciarias
Paroxetina
Fluvoxamina
Codeína
Tramadol

RESULTADOS FARMACOGENÉTICA

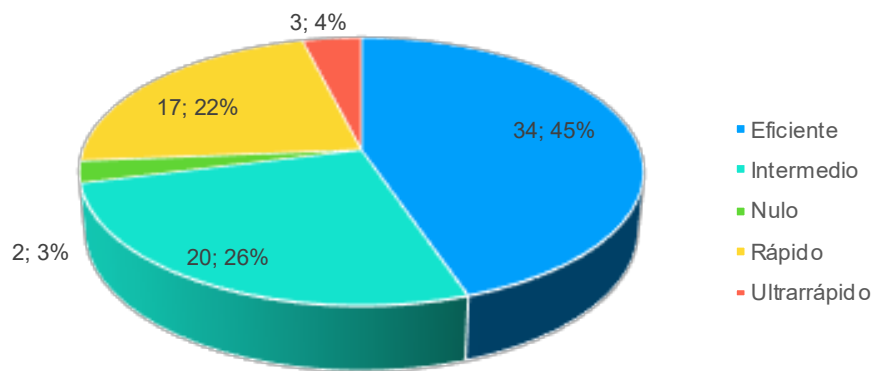
El 55% de los pacientes del programa DOLMEN tienen un metabolismo de CYP2C19 alterado



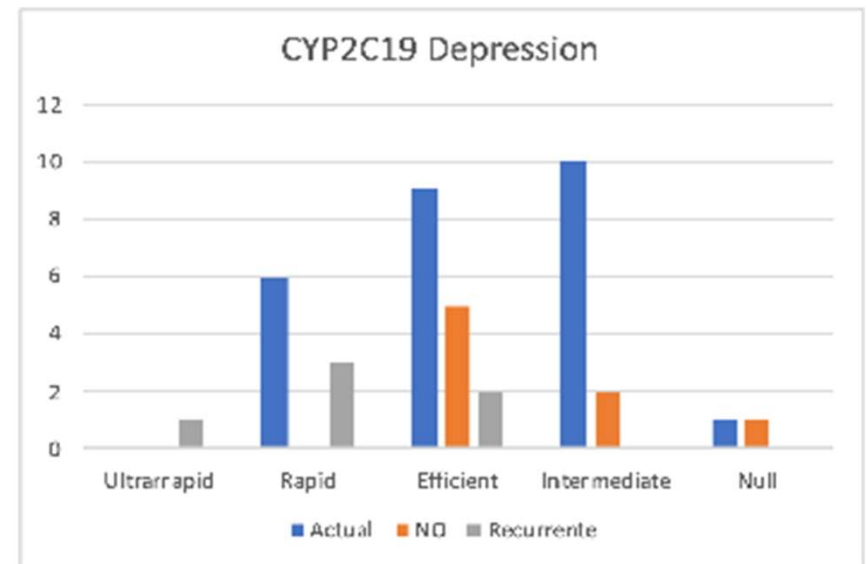
Asociación significativa entre metabolizadores rápidos y depresión recurrente

N=76

CYP2C19



Antidepresivos tricíclicos,
Citalopram, Escitalopram,
Sertralina



RESULTADOS FARMACOGENÉTICA

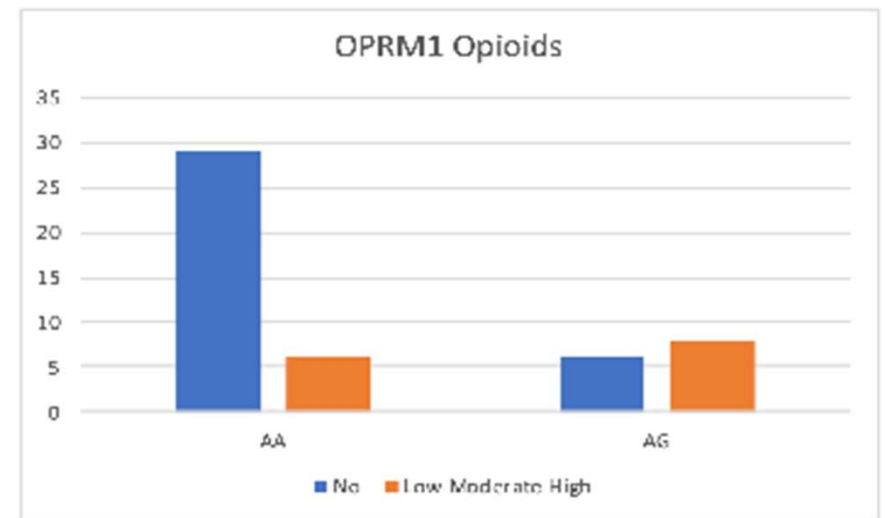
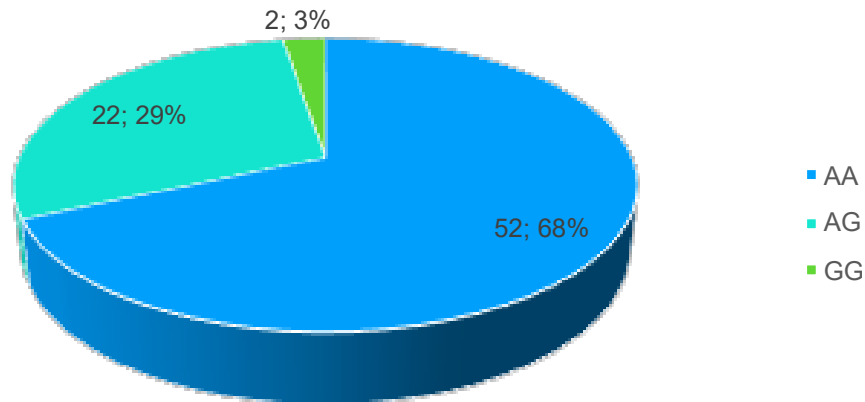
El 32% de los pacientes del programa DOLMEN tienen variantes en OPRM1 relacionadas con riesgo de abuso de opioides



El 57% de los pacientes genotipo AG presentaron mayor riesgo de abuso de opioides

N=76

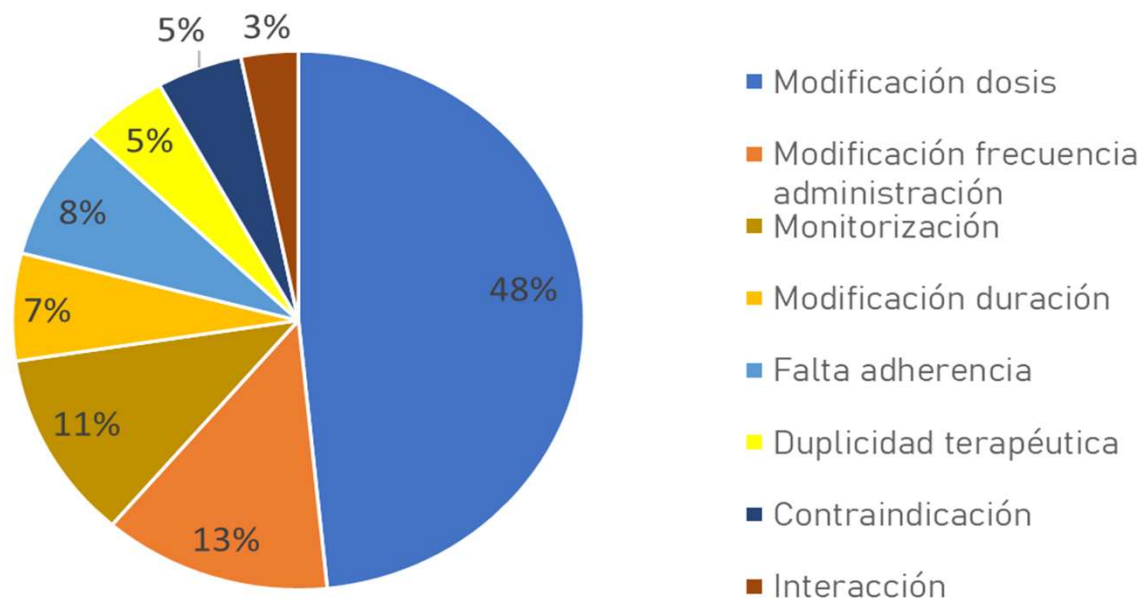
OPRM1



RESULTADOS FARMACOGENÉTICA

Hemos atendido a 36 pacientes (41,4%) del programa DOLMEN (desde enero 2019)
Realizadas 64 recomendaciones farmacológicas (1,8/paciente, rango 0-4)

Tipo de
recomendaciones
tratamiento
farmacológico





Hacia donde vamos

Avanzar en el desarrollo de la medicina personalizada:



Retos y proyectos en marcha

- Adaptar nuestra **cartera de farmacogenética** al nuevo **Catálogo de Pruebas Genéticas del SNS**
<https://cgen.sanidad.gob.es/#/busqueda-avanzada>
- Seguir siendo centro de referencia en la Comunidad de Madrid → afianzarnos como **nodo de derivación**
- Incorporación y evaluación de nuevas tecnologías más coste/efectivas → **Open Array**
- **Programas de genotipado anticipado**
- Incorporar los datos farmacogenéticos-farmacogenómicos en los **sistemas de soporte y ayuda a la prescripción** con el objetivo de tener una administración más efectiva y segura de los medicamentos

Conclusiones

- La FG ha demostrado **aumentar la seguridad y eficacia** y, por tanto, **la eficiencia**, de los tratamientos farmacológicos.
- Se ha de **mejorar la formación de los profesionales sanitarios**, y su capacidad para evaluar los resultados de la FG
- El **SFH tiene un papel fundamental en la integración** de la FG en la asistencia sanitaria
- Será necesaria la **colaboración entre los distintos profesionales** e incluso entre los **diferentes hospitales y niveles asistenciales para incorporar la FG** de manera sistemática en protocolos o guías clínicas



Muchas gracias