

ORGANIZA



MESA 1: ¿Avanzando hacia una psiquiatría de precisión?

Farmacocinética y farmacogenética en psiquiatría: Evidencias y controversias

Narcís Cardoner, Psiquiatra.

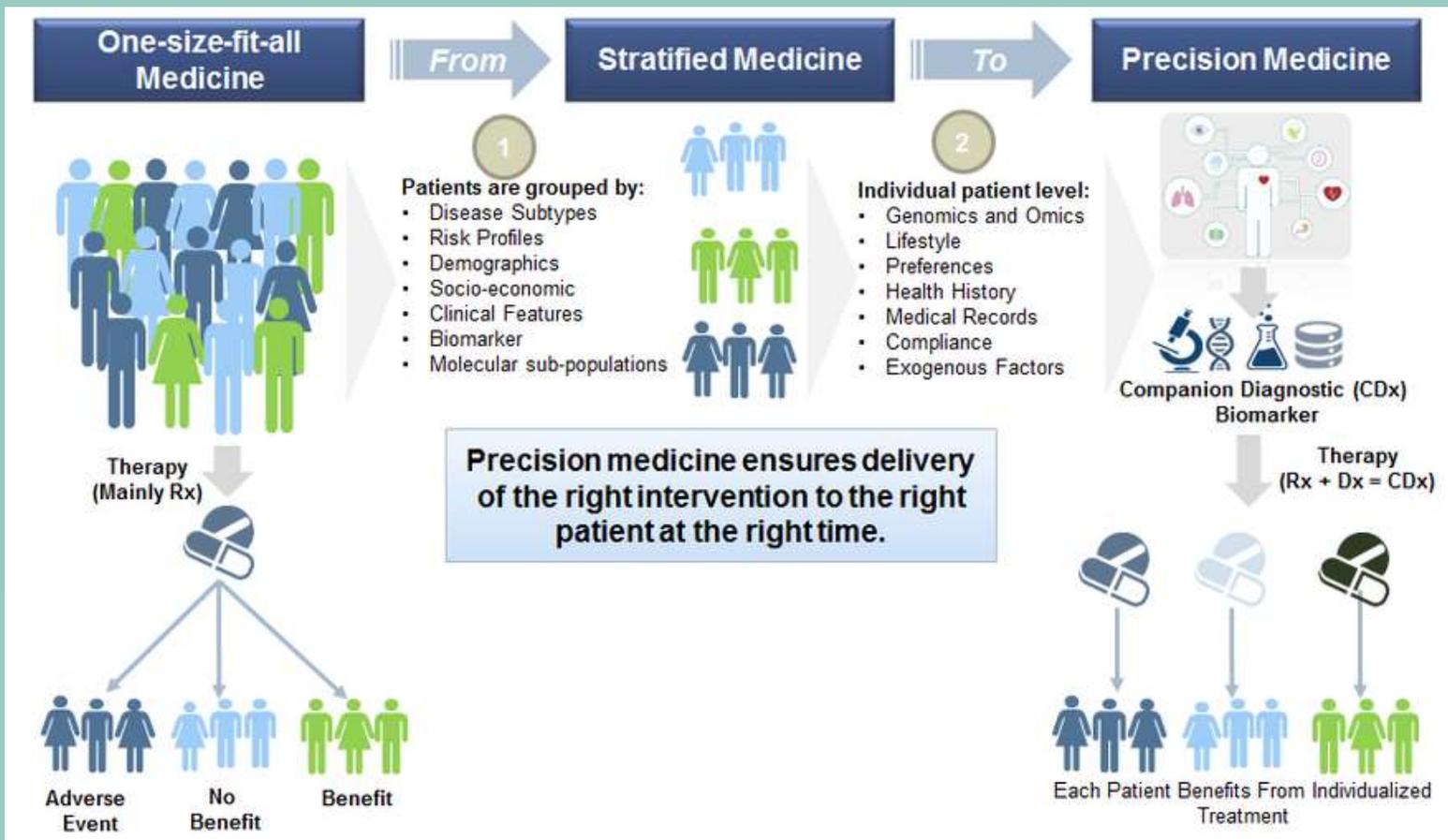
Director del Servicio de Psiquiatría. Hospital Santa Creu i Sant Pau. Barcelona

VI Jornada

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

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







VI
Jornada

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

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

ORGANIZA





VI
Jornada

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

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

ORGANIZA



Variabilidad interindividual a los psicofármacos

- Se estima que la variabilidad a la respuesta a los psicofármacos es alta.
- Puede manifestarse como diferencias en la eficacia, la tolerabilidad y la susceptibilidad a los efectos adversos.
- Los factores que pueden condicionar esta variabilidad son:
 - Diferencias genéticas.
 - Diferencias metabólicas
 - Influencias ambientales
 - Enfermedades comórbidas.

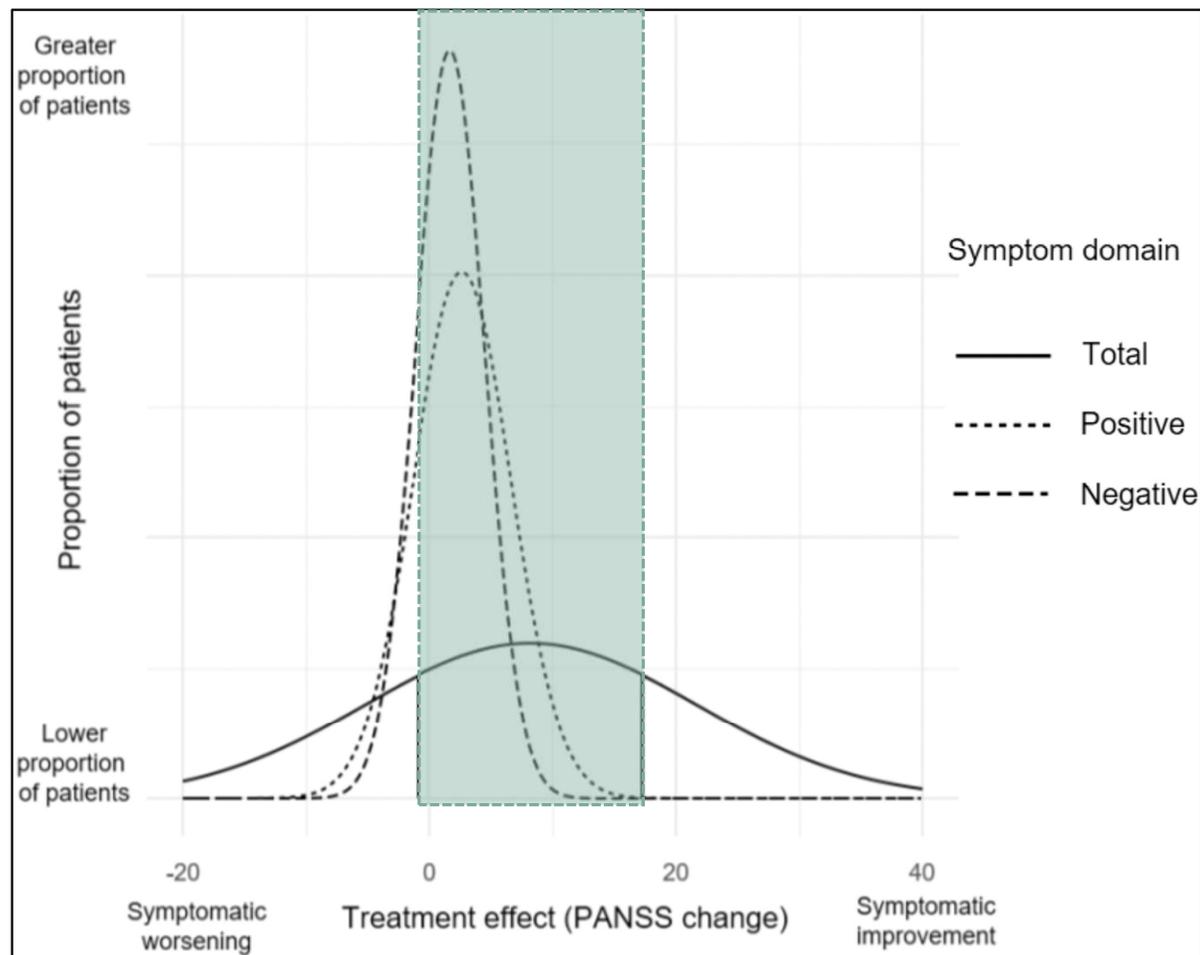


Reappraising the variability of effects of antipsychotic medication in schizophrenia: a meta-analysis.

McCutcheon et al. *World Psychiatry*. 2022

Un meta-análisis de 66 ensayos clínicos que incluían a 17.202 pacientes.

>**17,7** puntos en la puntuación total de la PANSS, mientras que el cuartil inferior presentó una reducción **<0,5** puntos del tratamiento en relación con el placebo.

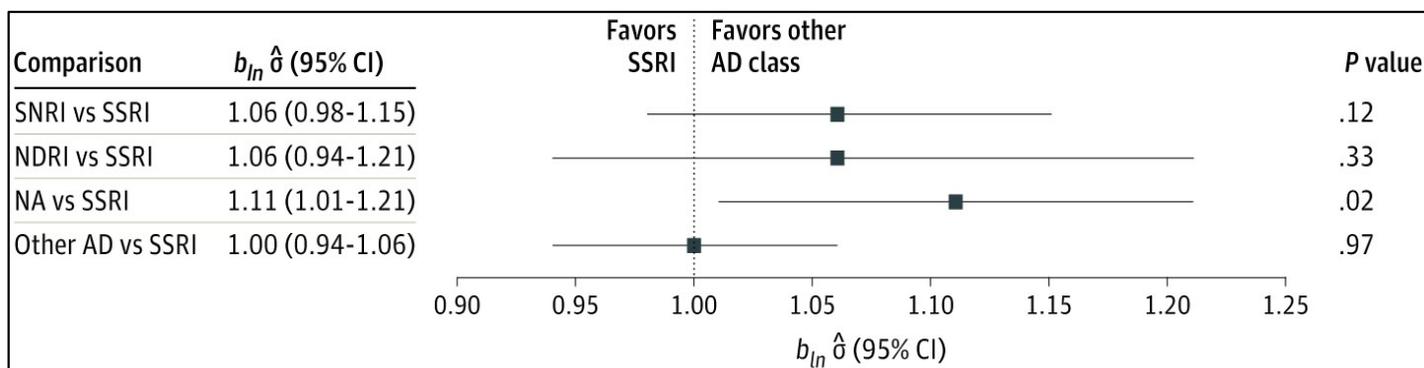
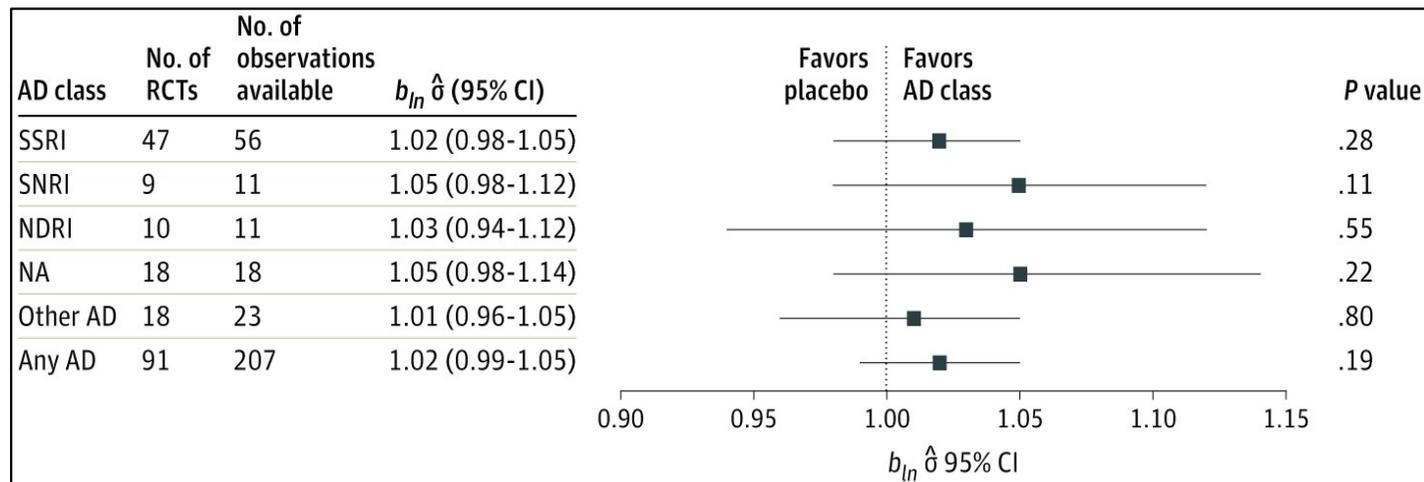


Individual Differences in Response to Antidepressants: A Meta-analysis of Placebo-Controlled Randomized Clinical Trials

Maslej et al. *JAMA Psychiatry*. 2021

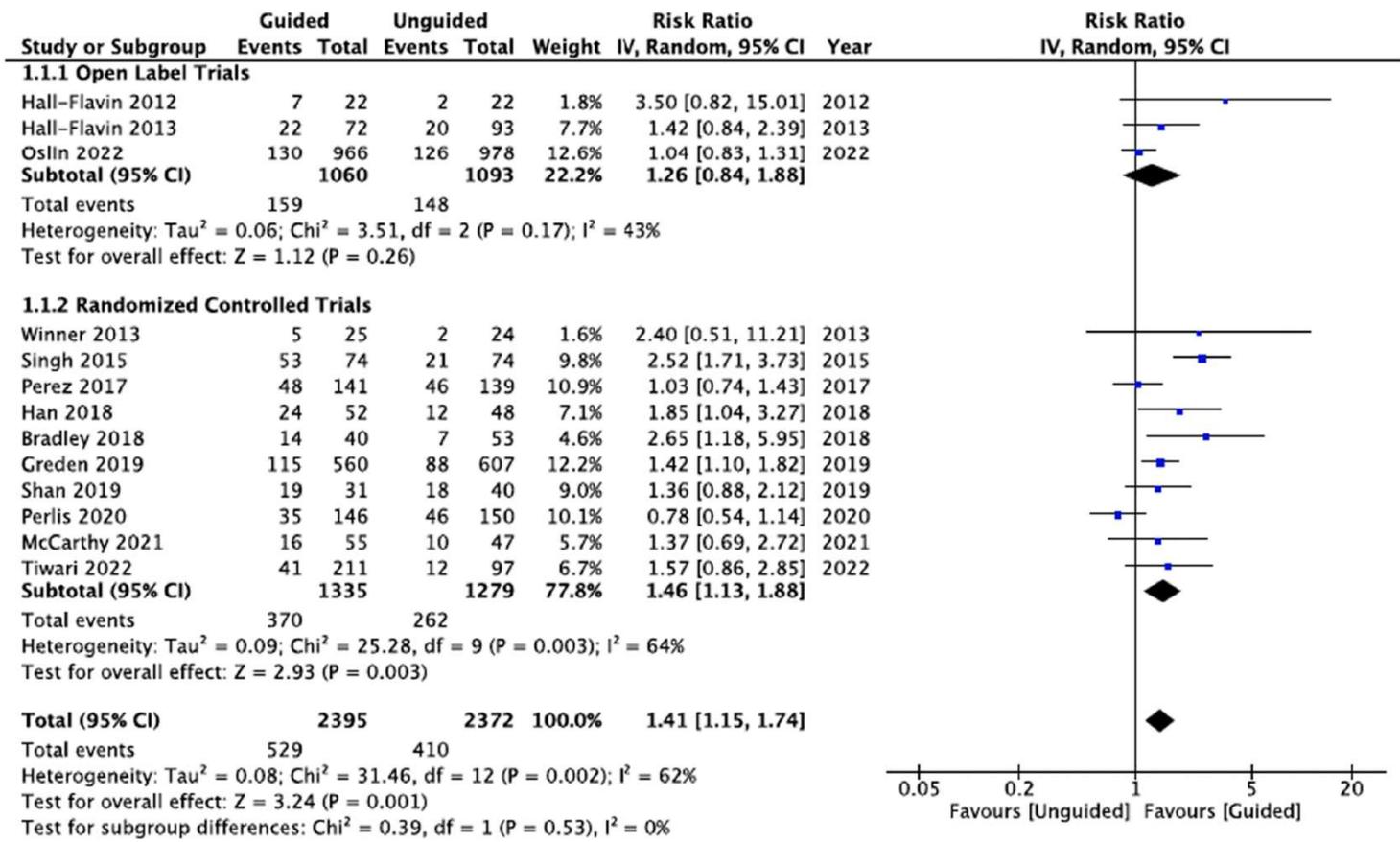
Metaanálisis de 91 ensayos clínicos aleatorizados (18 965 participantes).

No se encontraron pruebas de una mayor variabilidad en la respuesta a los antidepresivos respecto al placebo

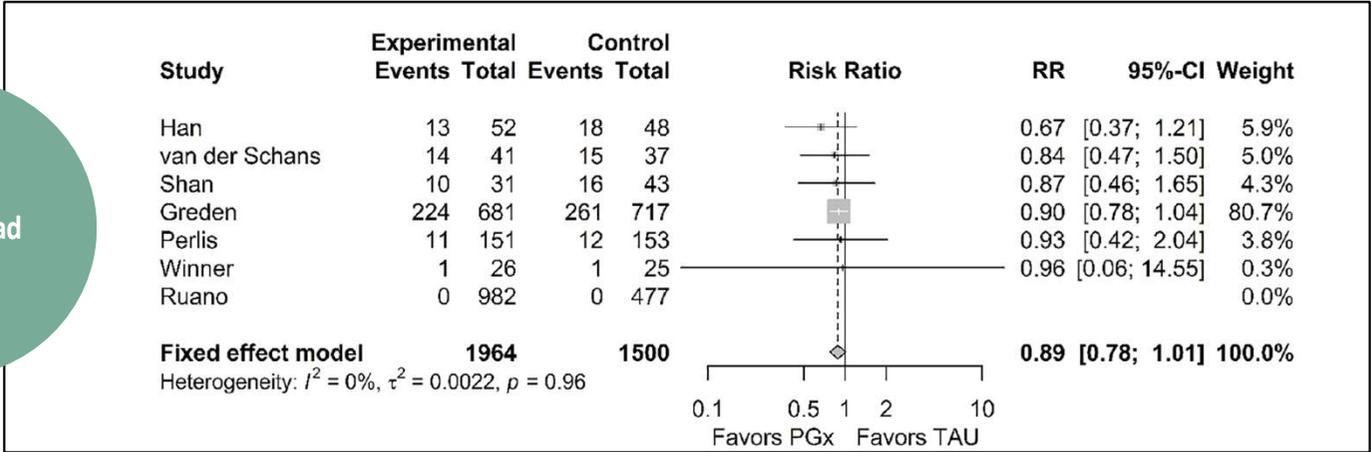
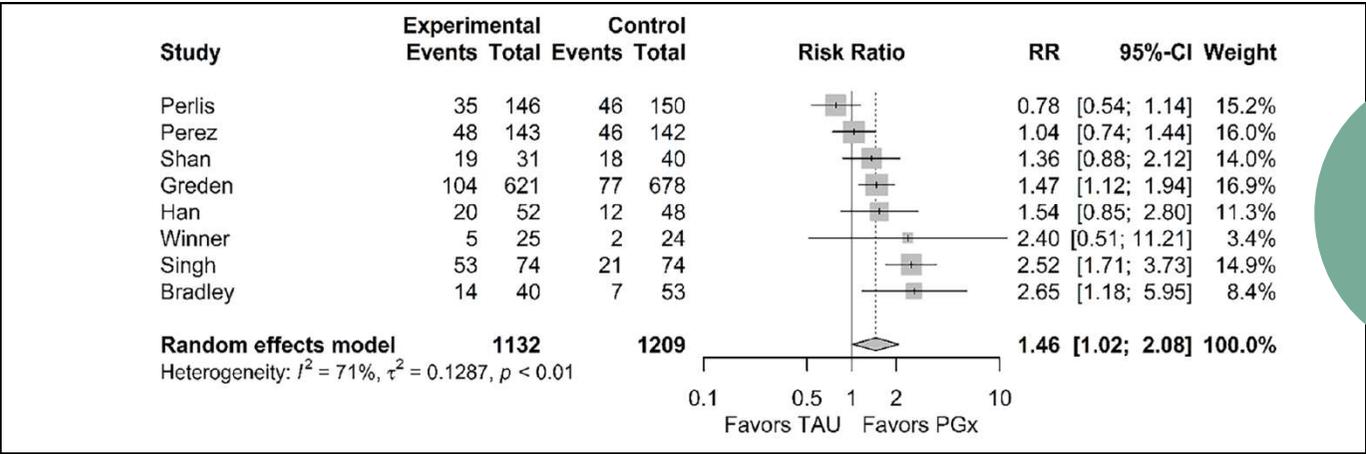
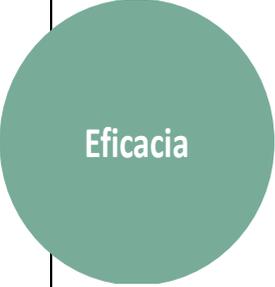


Farmacogenética en psiquiatría

- La variación genética afecta al metabolismo de los medicamentos, y hasta un 42% de la variación del efecto del tratamiento se atribuye a la genética
- La utilización de farmacogenética (en combinación con farmacocinética) puede mejorar los resultados:
 - Eficacia, tolerabilidad y susceptibilidad a efectos secundarios
- Los estudios apoyan la contribución de ciertos genes al metabolismo, la seguridad o la eficacia de los fármacos,
 - Genes del citocromo P450 (CYP2D6, CYP2C19....)
 - Genes de la serotonina (SLC6A4, HTR2C, HTR2A) o el gen transportador ABCB1.
- Las revisiones sistemáticas de ensayos indican pruebas **modestas** que apoyan la asociación del tratamiento guiado por la farmacogenómica con la respuesta a los síntomas y la remisión.

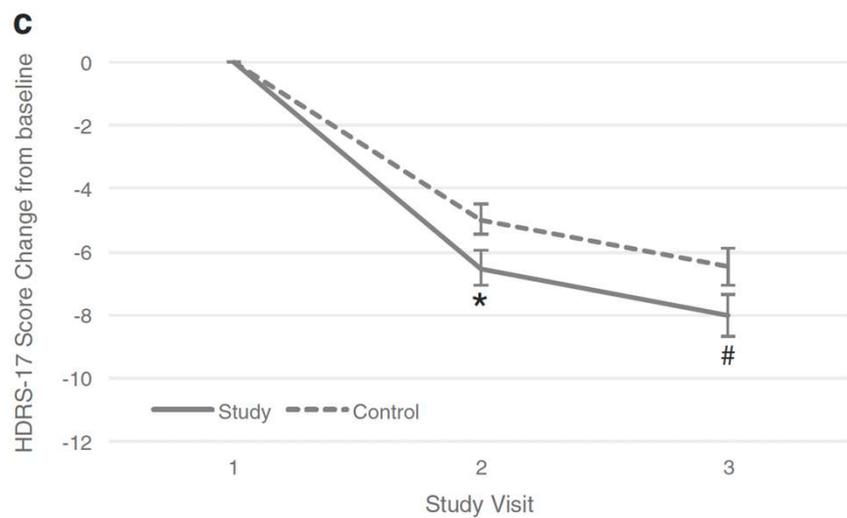


Brown et al. Pharmacogenomic Testing and Depressive Symptom Remission: A Systematic Review and Meta-Analysis of Prospective, Controlled Clinical Trials. Clin Pharmacol Ther. 2022.

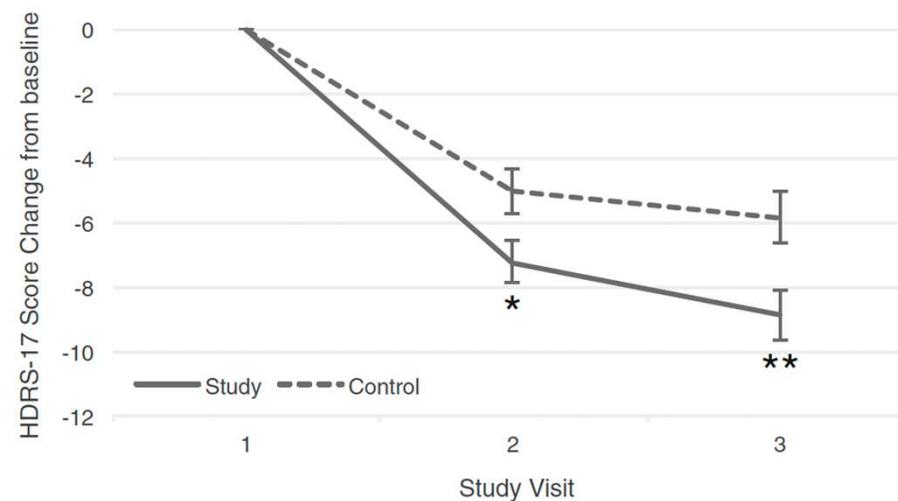


Bunka et al. Evaluating treatment outcomes in pharmacogenomic-guided care for major depression: A rapid review and meta-analysis. Psychiatry Res. 2023

Muestra Global

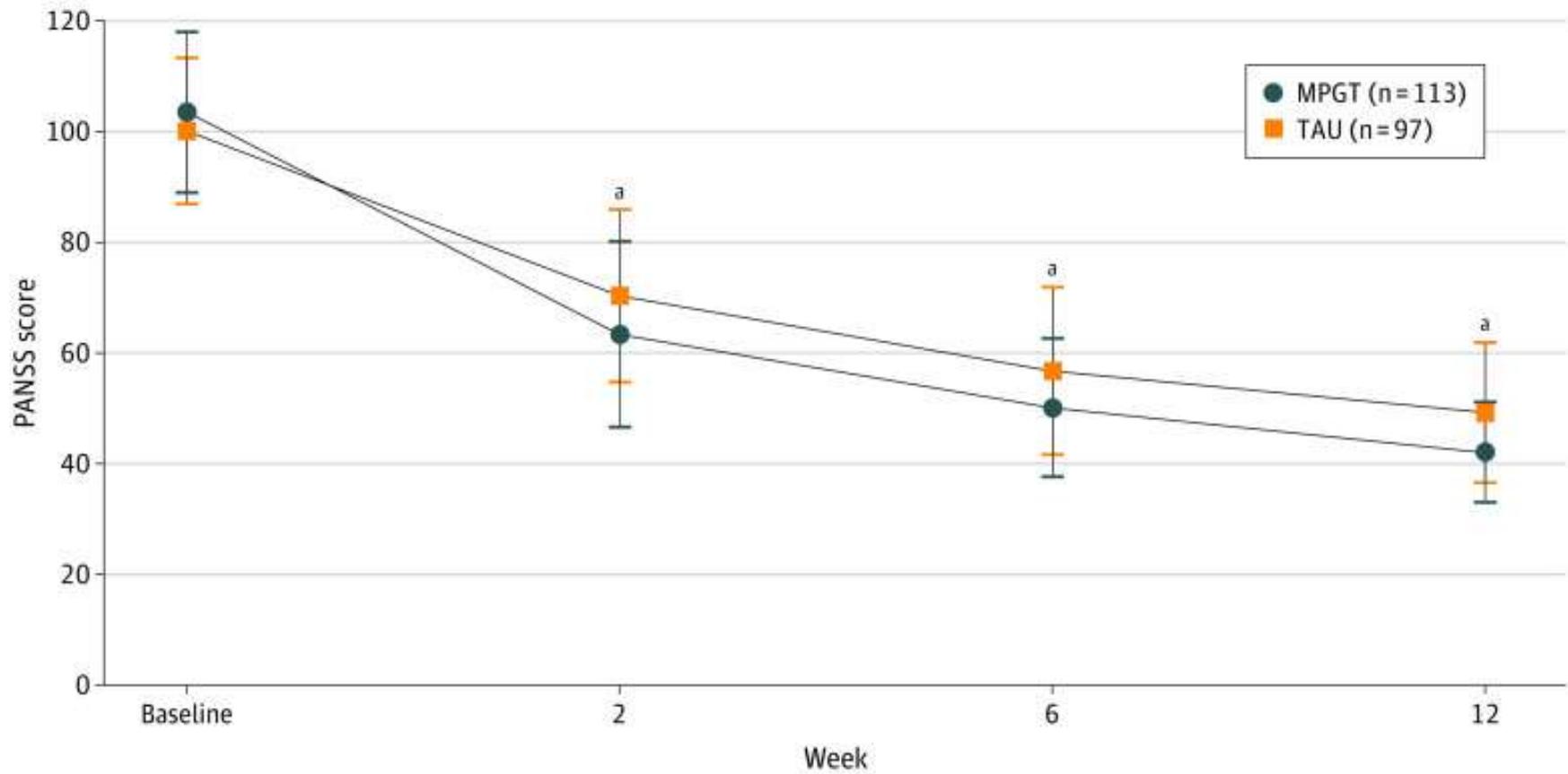


Pacientes con 1 a 3 fallos previos

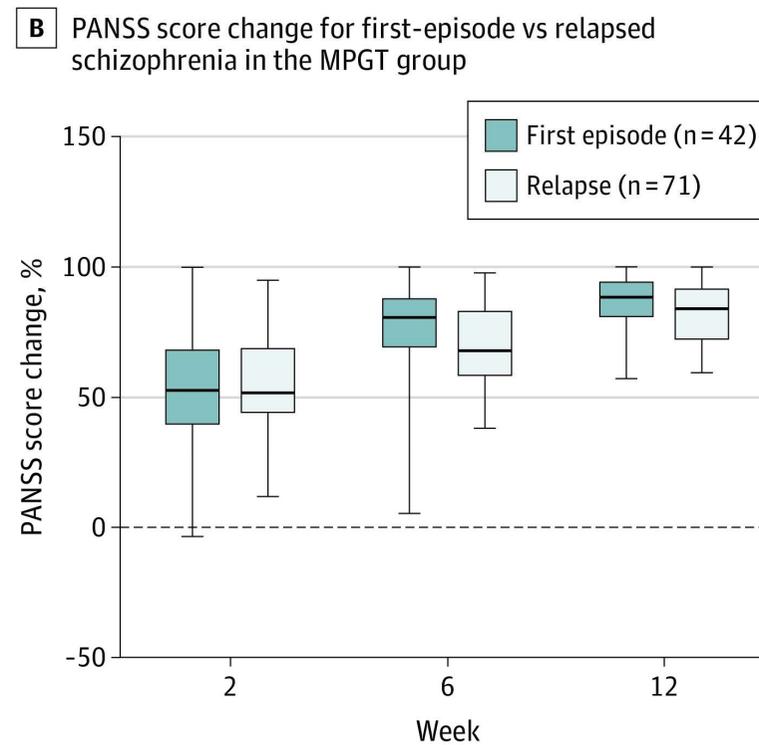
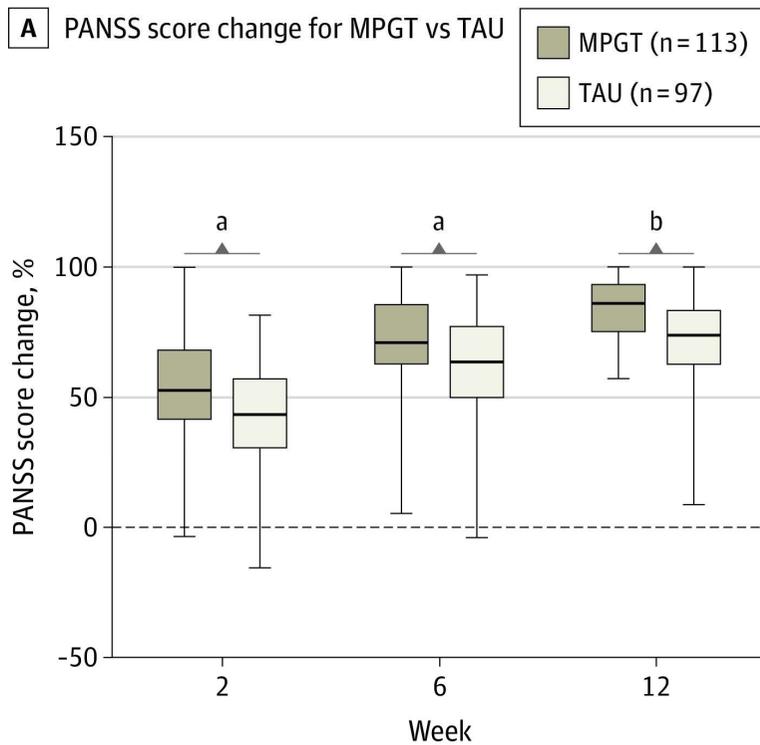


DM

Pérez et al. AB-GEN Collaborative Group; Menchón JM. Efficacy of prospective pharmacogenetic testing in the treatment of major depressive disorder: results of a randomized, double-blind clinical trial. BMC Psychiatry. 2017.



Kang et al. Multigenetic Pharmacogenomics-Guided Treatment vs Treatment As Usual Among Hospitalized Men With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023



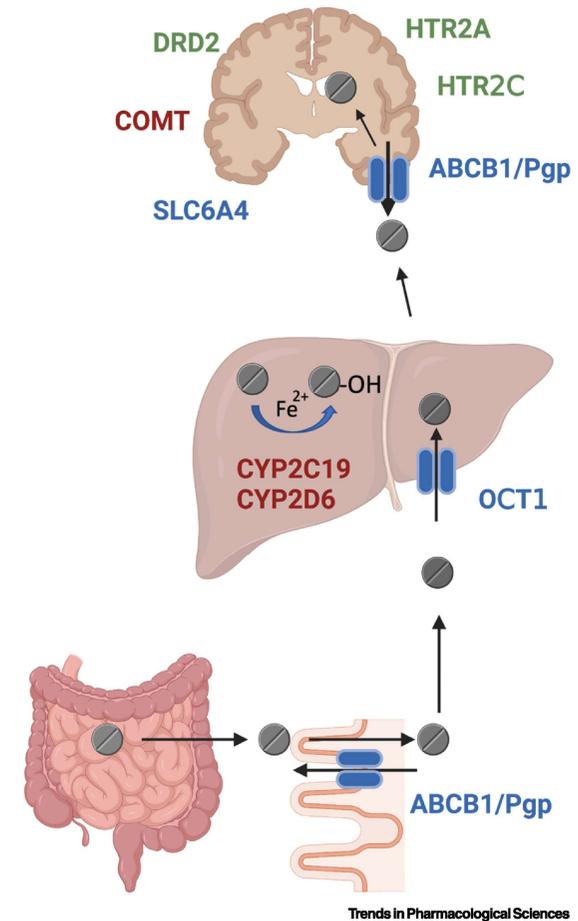
Kang et al. Multigenetic Pharmacogenomics-Guided Treatment vs Treatment As Usual Among Hospitalized Men With Schizophrenia: A Randomized Clinical Trial. JAMA Netw Open. 2023

Farmacogenética: Proyecto Sant Pau



SANT PAU
Campus Salut
Barcelona

- Estudio variaciones genéticas en la respuesta de un individuo a los fármacos.
- Centrado en Resistencia al tratamiento
- Objetivo optimizar el tratamiento
- Las variaciones genéticas pueden afectar al:
 - Metabolismo de los fármacos
 - Sensibilidad de los receptores
 - Mecanismos de transporte de fármacos.



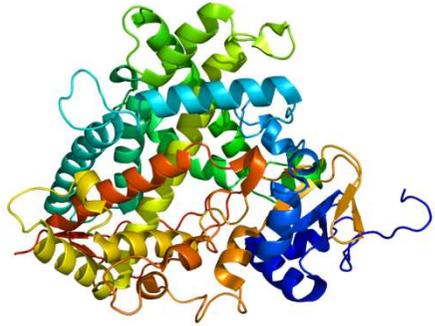
VI
Jornada

CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA

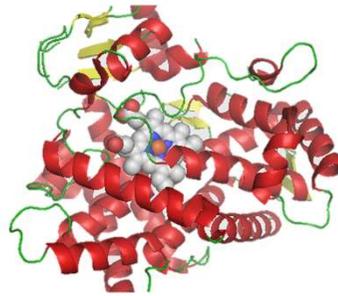
¿AVANZANDO HACIA UNA PSIQUIATRÍA DE PRECISIÓN?
FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA
EN PSIQUIATRÍA: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS

ORGANIZA
 sefh
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria
 fefh
Fundación Española
de Farmacia Hospitalaria

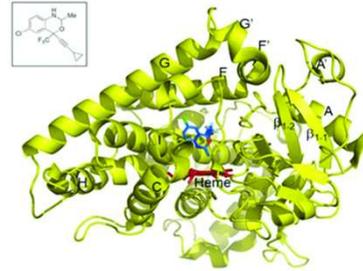
Genotipado



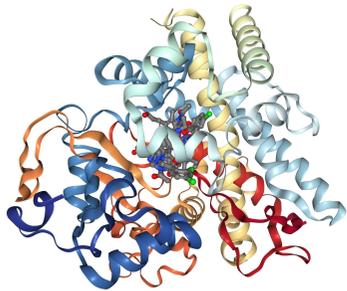
CYP1A2



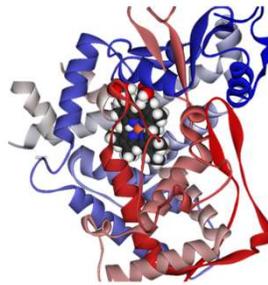
CYP2D6



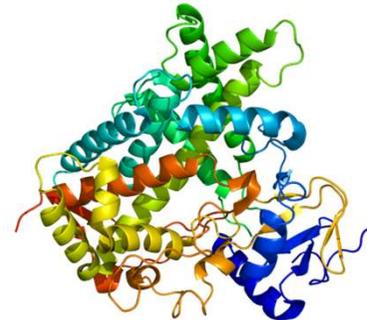
CYP2B6



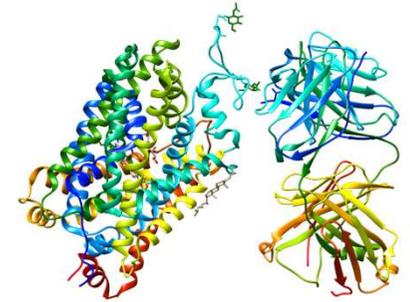
CYP3A4



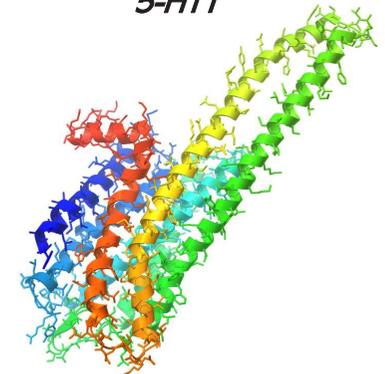
CYP2C9



CYP2C19

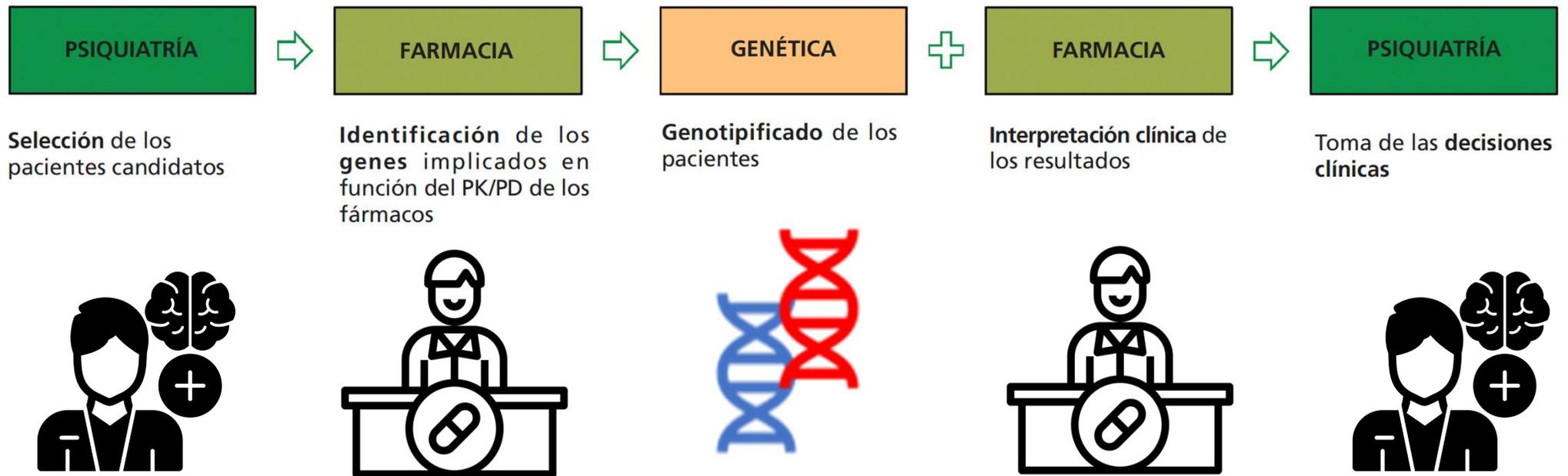


5-HTT

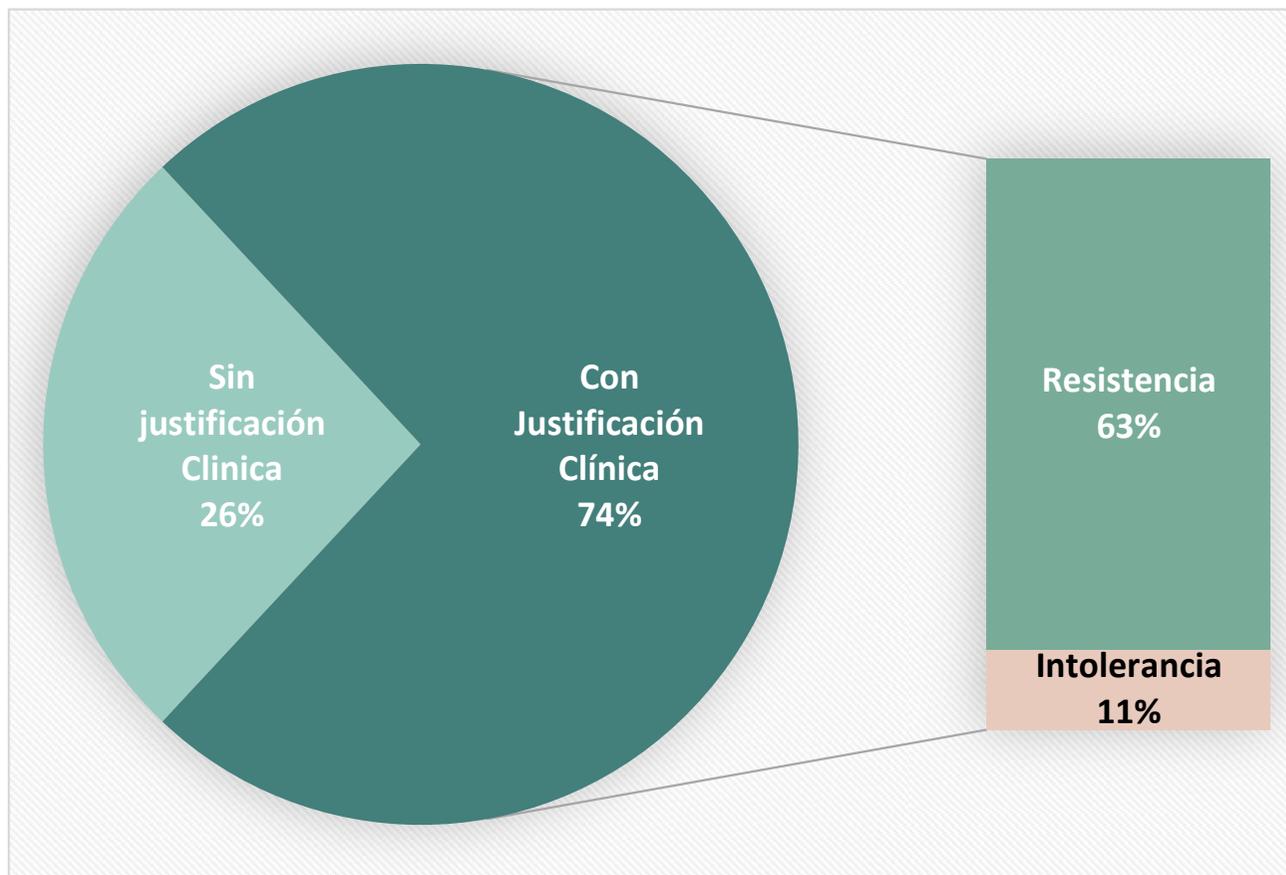


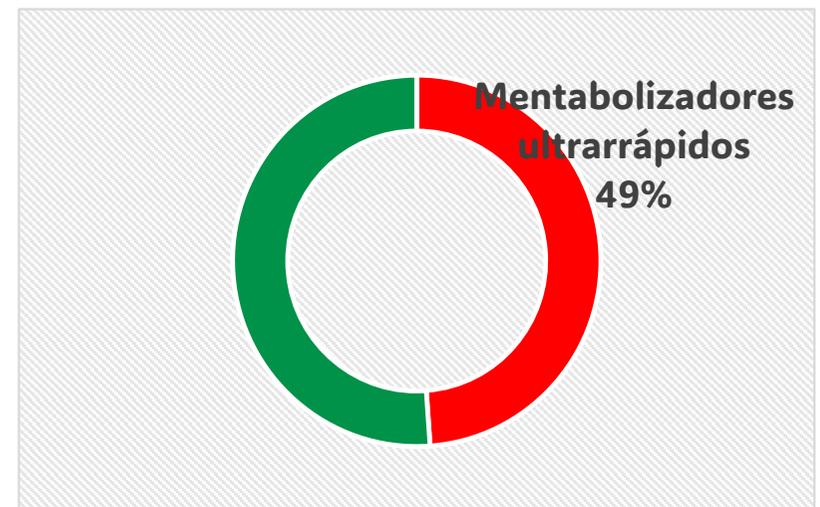
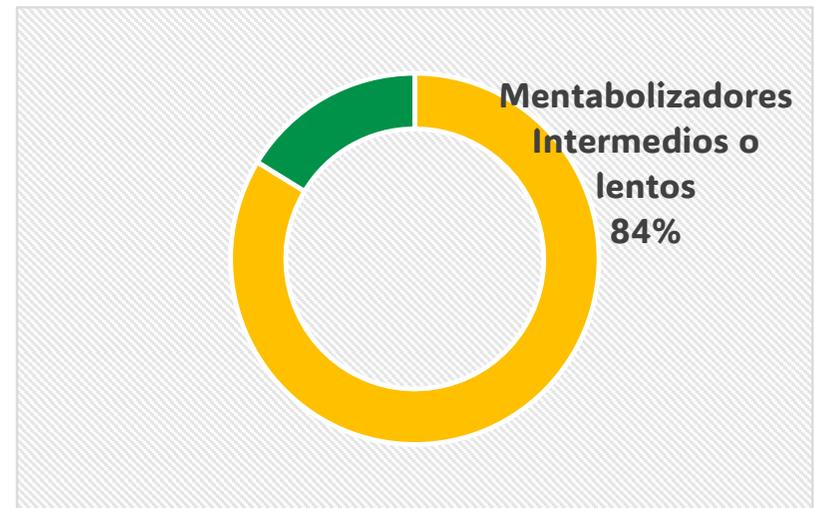
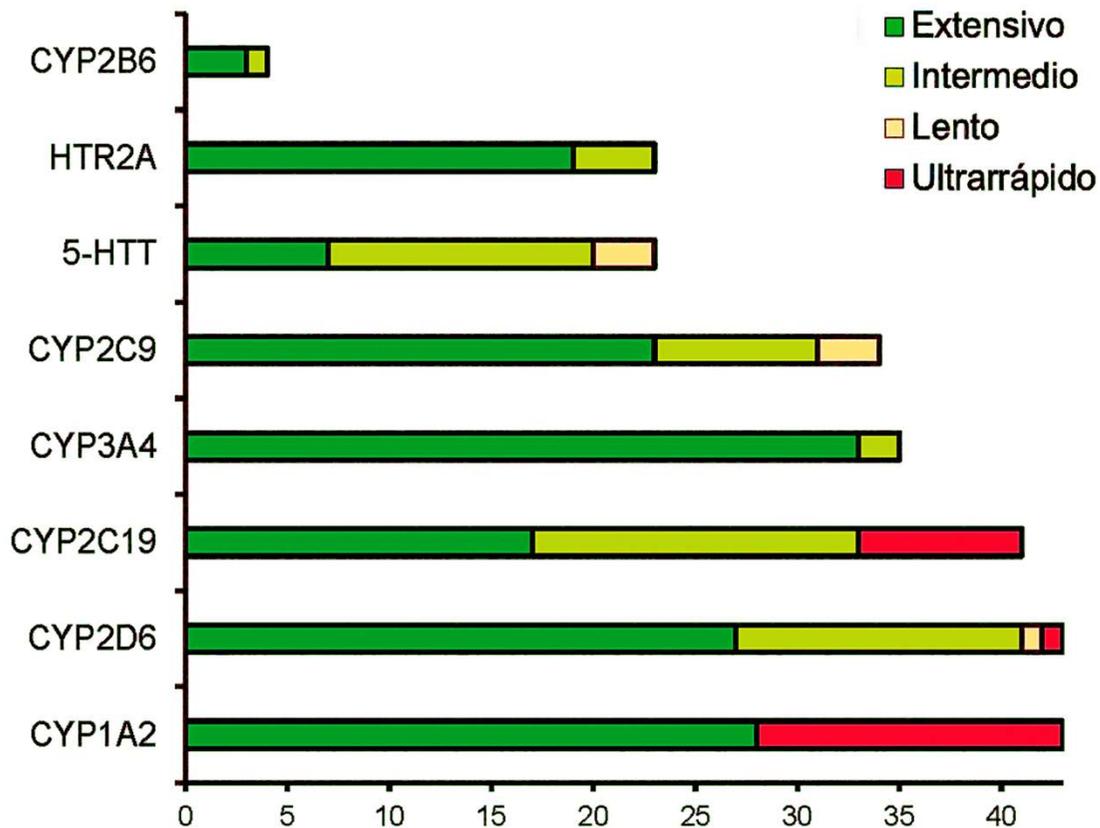
HTR2A

Flujo de trabajo implementado









Caso Clínico: Depresión Resistente

- Paciente mujer de 55 años con trastornos depresivo mayor recurrente de inicio hace tres años (2020).
- Respuesta subóptima a diferentes tratamientos antidepresivos que incluyen:
 - Escitalopram (20 mg/día)
 - Duloxetina (150 mg/día)
- Curso fluctuante con persistencia sintomática marcada y interferencia funcional.
- Apatía, anhedonia, quejas cognitivas.
- En el momento de la valoración en nuestra unidad de trastornos resistentes:
 - Venlafaxina 225 mg/día
 - Sertralina 100 mg/día
 - Trazodona 100 mg/día
 - Lamotrigina 200 mg/día
 - Metilfenidato retard 36 mg/día



Niveles plasmáticos

Venlafaxina + Desmetilvenlafaxina 355,19 ug/L (100,00 - 400,00)

- Venlafaxina 266,58 ug/L
- O-desmetilvenlafaxina 88,62 ↓↓ ug/L (100,00 - 400,00)

Sertralina 18,46 ug/L (10,00 - 150,00)

- O-desmetilsetralina 94,56 ug/L

Lamotrigina 14,36 umol/L (4,00 - 80,00)

Àcid rifalínic 103,97 ug/L (80,00 - 300,00)

Trazodona 616,49 ↓↓ ug/L (700,00 - 1.000,00)



Genotipado



CYP1A2 Genotipo:
*1F/*1F

•Ultrarrápido

CYP2C19 Genotipo:
*1/*1

•Normal

CYP2D6 Genotipo:
*4 (con presencia
del alelo *10) / *41

•Intermedio

CYP2C9 Genotipo:
*1/*1

•Normal

CYP3A4 Genotipo:
*1/*1

•Normal

5-HTT (SLC6A4)
Genotipo: La/La;
10/12

•Normal

HTR2A Genotipo:
*1/*1

•Normal

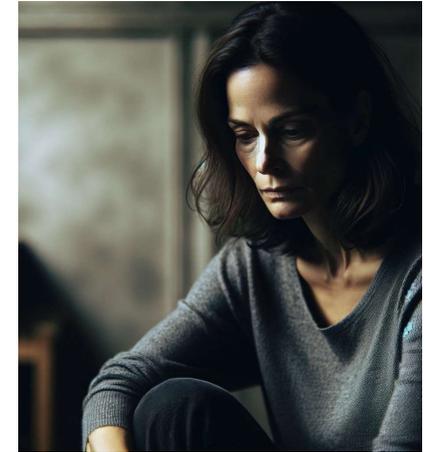
Caso Clínico: Depresión Resistente

- Paciente mujer de 35 años con trastornos depresivo mayor de inicio a los 27
- Curso recurrente con 1 a 2 episodios al año
- Respuesta subóptima a diferentes tratamientos antidepresivos que incluyen:
- Monoterapia
 - Escitalopram (20 mg/día)
 - Sertralina (200 mg/día)
 - Duloxetina (150 mg/día)
 - Desvenlafaxina (200 mg/día)
 - Clomipramina (225 mg/día)
 - Venlafaxina (375 mg/día)
- Combinación
 - Venlafaxina 375 mg/día + Mianserina 30 mg/día
 - Venlafaxina 375 mg/día + Mirtazapina 30 mg/día
 - Venlafaxina 375 mg/día + Venlafaxina 375 mg/día + Mirtazapina 30 mg/día + Carbonato de litio 400 mg/día
 - Venlafaxina 375 mg/día + Mirtazapina 30 mg/día + **Bupropión 150 mg/día**



- En el momento de la evaluación presentó un empeoramiento, con marcada anergia, apatía y dificultades cognitivas, seguía tratamiento con:

- Venlafaxina 375 mg/día
- Mirtazapina 45 mg/día
- Diazepam 10-15 mg/día
- Pregabalina 300 mg/día



Niveles plasmáticos

- Venlafaxina + Desmetilvenlafaxina 343,88 ug/L (100,00 - 400,00)
 - Venlafaxina 57,70 ug/L
 - O-desmetilvenlafaxina 286,18 ug/L (100,00 - 400,00)
- Mirtazapina 41,70 ug/L (30,00 - 80,00)
 - Desmetilmirtazapina 20,50 ug/L

Genotipado



CYP1A2 Genotipo:
*1/*1F

•Normal

CYP2C19 Genotipo:
*1/*1

•Normal

CYP2D6 Genotipo:
*1/*1x2

•Ultrarrápido

CYP2C9 Genotipo:
*1/*3

•Lento

CYP3A4 Genotipo:
*1/*1

•Normal

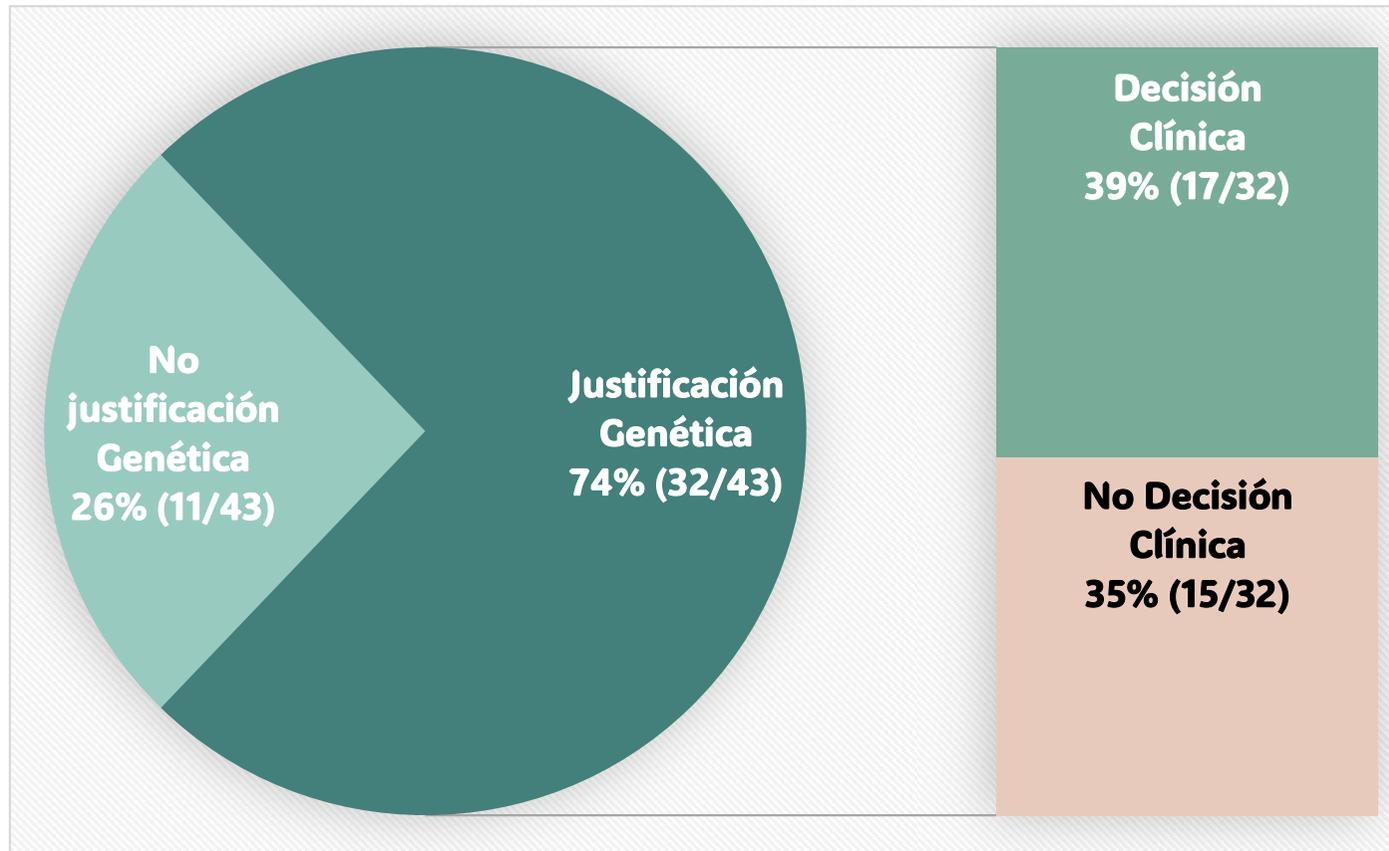
5-HTT (SLC6A4)
12/12 (STins2); S/S
(LPR+rs25331)

•Actividad reducida

HTR2A Genotipo:
C/T; rs6314: C/C

•Normal

El genotipado condujo a ...





Retos y consideraciones:

- Integración de las pruebas farmacogenéticas y farmacocinéticas en la práctica clínica habitual.
- Los clínicos necesitan formación para interpretar los datos genéticos y fármacocinéticos con precisión e integrarlos en la toma de decisiones clínicas.
- Investigación y desarrollo continuado en farmacogenética para identificar marcadores genéticos más predictivos.
 - Nuevos genotipos, más allá de las premisas clásicas (ejemplo carbonato de litio)
 - Polygenic Risk Score: Explorar la potencia de marcadores compuestos (ejemplo Clozapina)

GRACIAS
ARIGATO
SHUKURIA
JUSPAXAR
DANKSCHEEN
TASHAKKUR ATU
YAQHANYELAY
SUKSAMA
EKHMET
MEHRBANI
MAKKE
KONAN-SUNNIDA
GOZAIMASHITA
EFCHARISTO
PÄLDIES
TINGKI
BIYAN
SHUKRIA
THANK
YOU
BOLZIN
MERCİ

