

FARMACOGENÉTICA: Tecnología y utilidades

Análisis clínicos

Diciembre 2023

Hospital Universitario de Badajoz

Elena Martín Gómez



ÍNDICE



Introducción: Farmacogenética



Citocromo P450



Actualidad de la FG en el Sistema Nacional de Salud



Análisis de FG en España



PCR a tiempo real



Espectrometría de masas



SuperCYP

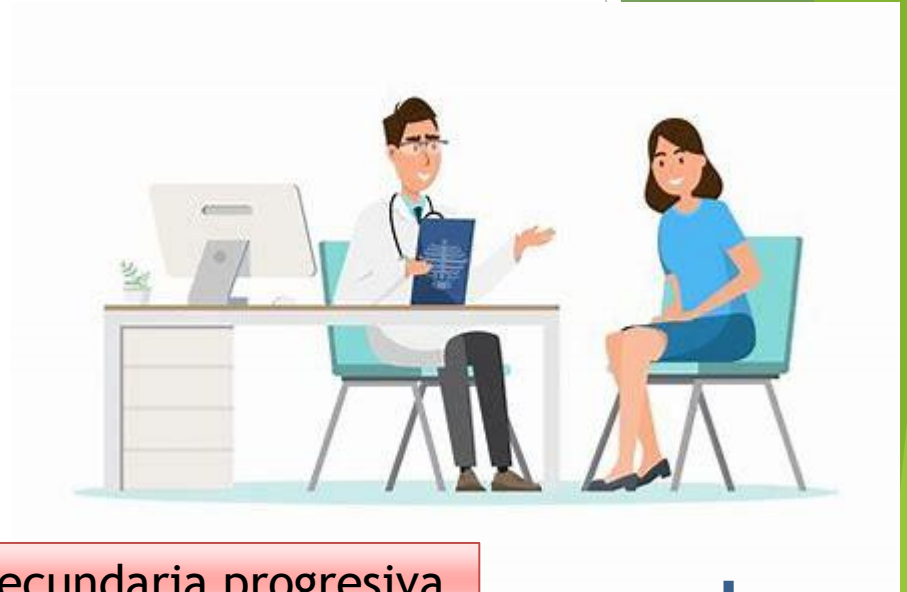


Casos clínicos



Conclusiones

INTRODUCCIÓN: FARMACOGENÉTICA



Esclerosis múltiple secundaria progresiva

SIPONIMOD

Dolor de cabeza y espalda

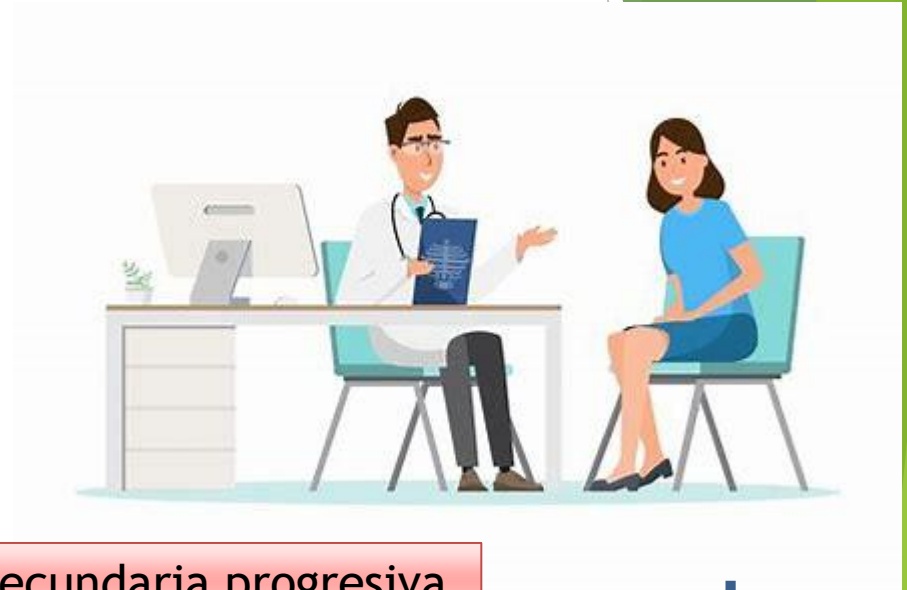
Bradicardia, mareo, fatiga

Linfopenia

Aumento AST



INTRODUCCIÓN: FARMACOGENÉTICA



Esclerosis múltiple secundaria progresiva

SIPONIMOD

Dolor de cabeza y espalda

Bradicardia, mareo, fatiga

Linfopenia

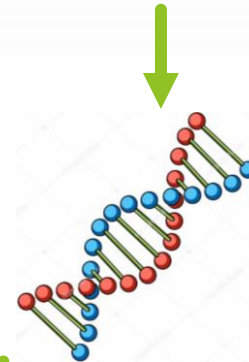
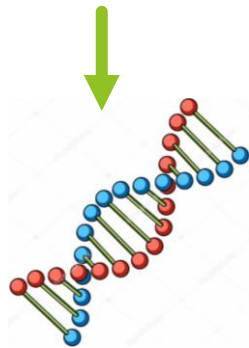
Aumento AST



Gripe, infección tracto urinario e inf. respiratorias



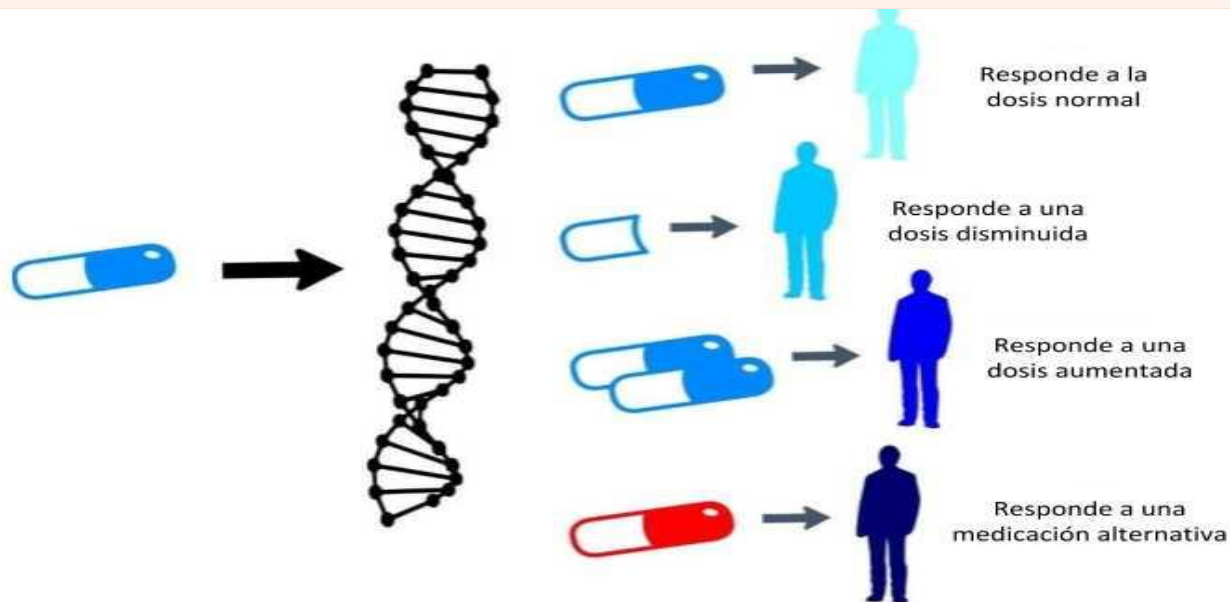
INTRODUCCIÓN: FARMACOGENÉTICA

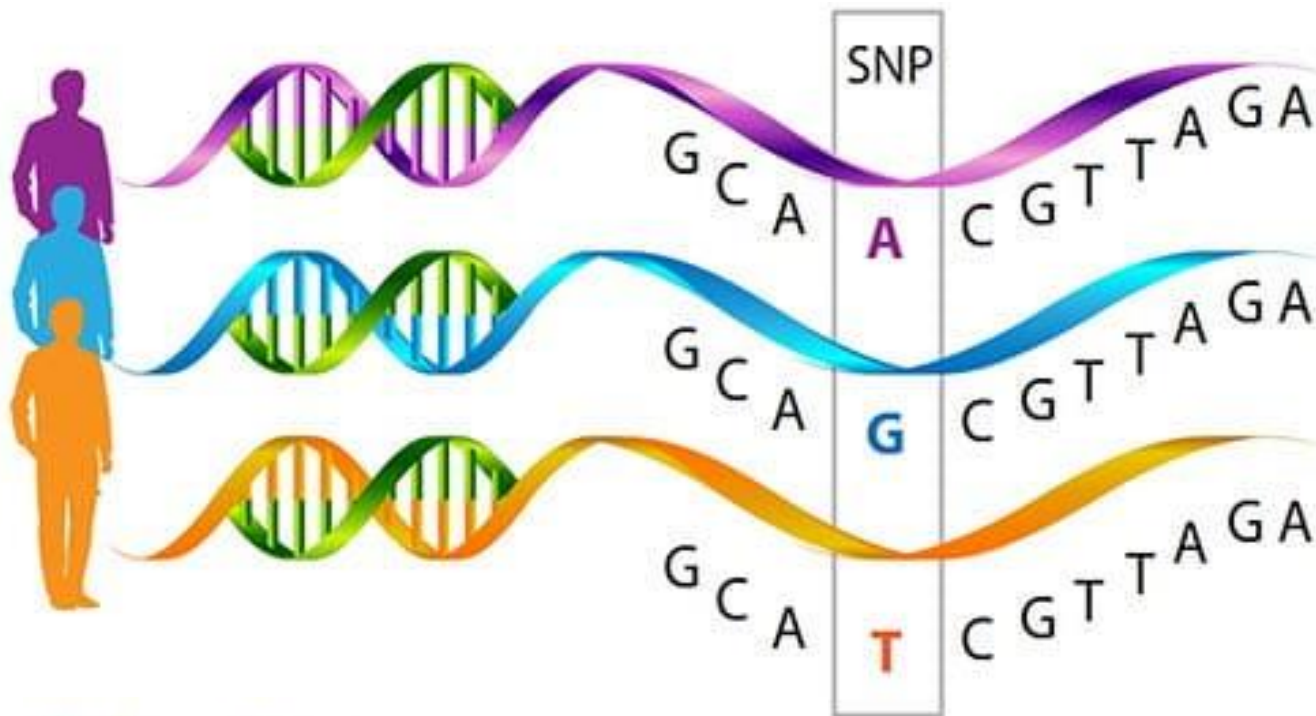


FARMACOGENÉTICA

La **Farmacogenética** es la rama de la genética que estudia la acción de los medicamentos sobre las personas, según sus genes.

La Farmacogenética **sirve para ayudar a prescribir la medicación más adecuada para cada paciente**, en función de sus variantes genéticas, y así minimizar los efectos adversos y la ineficacia de los medicamentos.





Polimorfismo



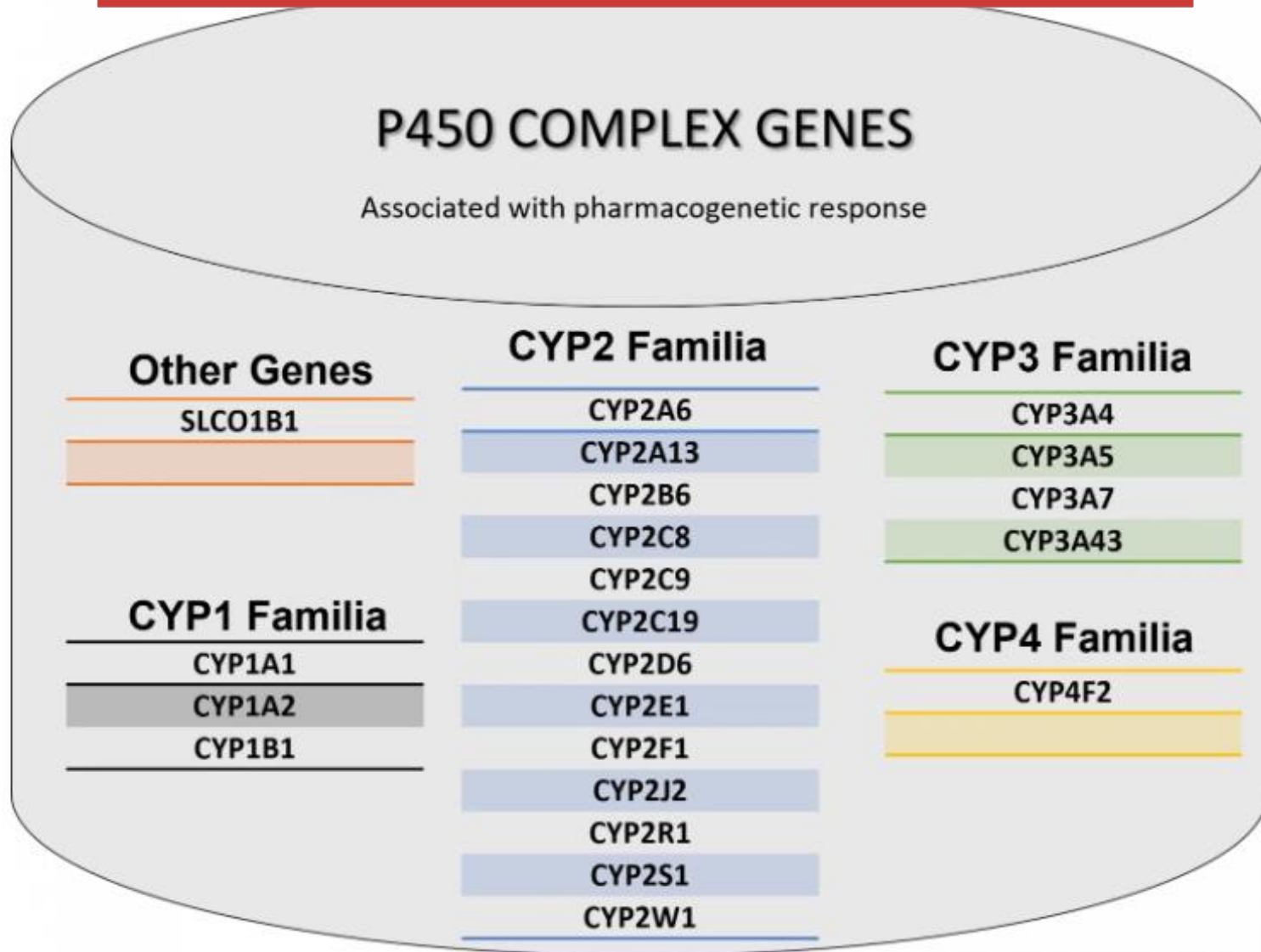
■ Susceptibilidad a enfermedad

● Resistencia a fármaco

▲ Protección a enferme

★ Metabolizador lento

Variantes no patogénicas
>1% de población



Genes del complejo P450 asociados a respuesta farmacogenética.

CYP1A2 ➡ Antipsicóticos, **cafeína**

CYP2C9 ➡ AINEs

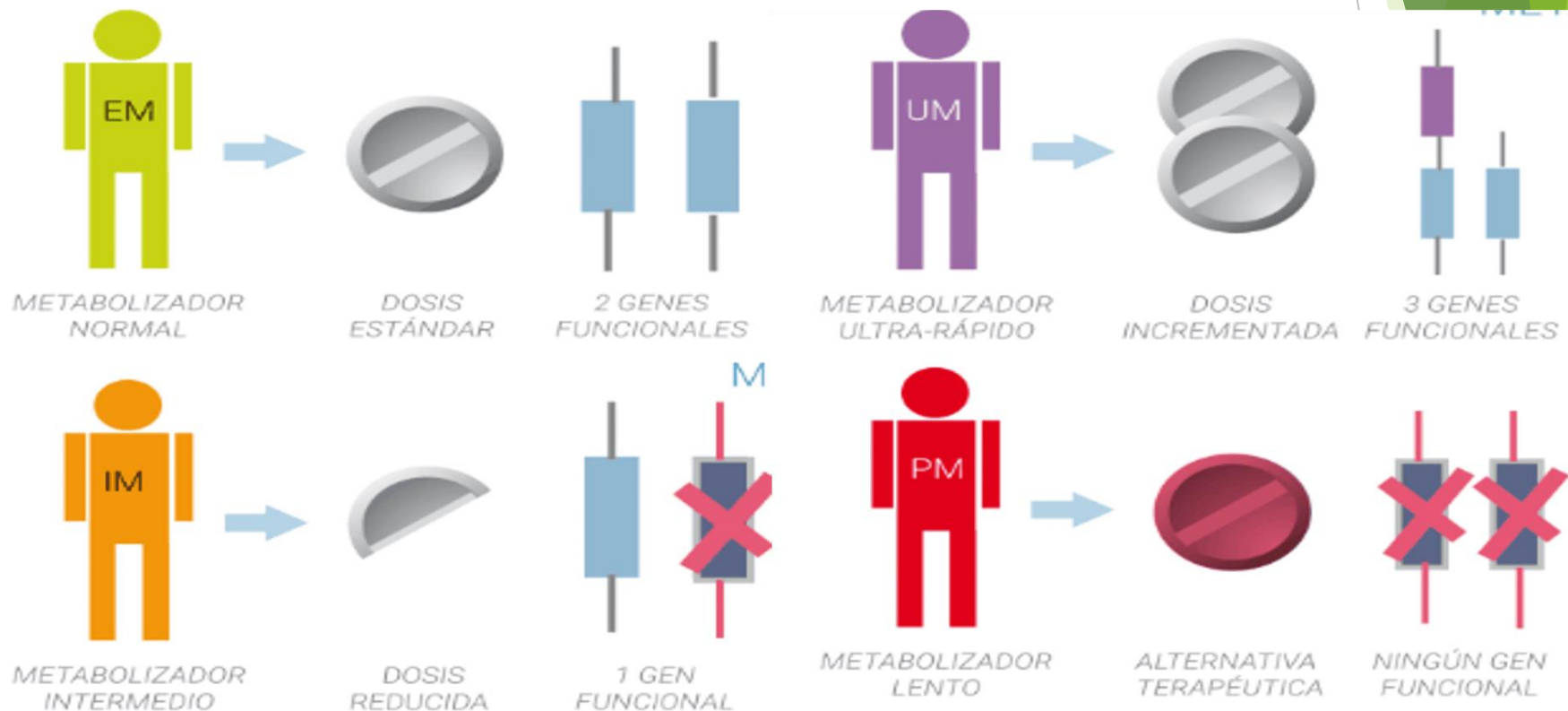
CYP2C19 ➡ Omeprazol, acenocumarol, fenitoína

CYP2B6 ➡ Retrovirales

CYP2D6 ➡ >20% FÁRMACOS

MDR1 ➡ Bomba intercambio de fluidos

CYP3A4
CYP3A5 ➡ Antirretrovirales



02 dic 2021. 12.10H

SE LEE EN 4 MINUTOS

POR IVÁN FERNÁNDEZ | JUANMA FERNÁNDEZ

TAGS >

SIST. NACIONAL DE SALUD (SNS)

GENÉTICA

El **Sistema Nacional de Salud (SNS)** contará con **análisis genéticos predictivos** con financiación pública tras la aprobación de la **actualización de la cartera de servicios comunes de atención especializada**. Según el documento al que ha tenido acceso *Redacción Médica*, se pone al día la atención a los pacientes y familiares en el área de las **enfermedades de base genética** que comprenden los análisis genéticos o genómicos y el asesoramiento genético.

Tras la aprobación de la **actualización de la cartera de servicios comunes de atención especializada**, el Sistema Nacional de Salud (SNS) contará con **análisis genéticos predictivos**. Estos análisis se realizan en personas que necesitan ser tratadas con determinados medicamentos incluidos en la prestación farmacéutica del SNS y sirven para determinar la estrategia terapéutica, **valorar la respuesta al tratamiento o evitar o minimizar los posibles efectos adversos en un individuo determinado**.



Santiago de Compostela 26 de junio de 2023.- El ministro de Sanidad, José Miñones ha defendido la necesidad de seguir impulsando los proyectos y programas en línea con la consolidación de la Medicina Personalizada de Precisión en todo el territorio “de manera equitativa”, lo que permitirá adaptar de una manera más individualizada el diagnóstico y las medidas terapéuticas o preventivas.

Así lo ha manifestado tras visitar, junto al conselleiro de Sanidade de la Xunta de Galicia, Julio García Comesaña, este lunes en Santiago de Compostela, las instalaciones de la Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica en el Hospital Clínico Universitario de la capital gallega.

El ministro de Sanidad ha remarcado la importancia que en este campo supone el PERTE para la Salud de Vanguardia, que incorpora 230 millones de euros más para el desarrollo del Plan de Atención Digital Personalizada, a implantación de la cartera de servicios de genómica y la mejora de la asistencia a los pacientes con enfermedades raras, trastornos neuromotores y ELA.



especialistas en el horizonte temporal de 2025.

Plan 5-P y actualización de la Cartera Común de Servicios

Por otro lado, el ministro de Sanidad ha reafirmado el compromiso en este sentido que también supone el Plan 5-P (Predictiva, Preventiva, Personalizada, Participativa y Poblacional), liderado por el Ministerio de Sanidad, junto a las comunidades y ciudades autónomas, el Instituto de Salud Carlos III (ISCIII), las sociedades científicas y la Red Española de Agencias de Evaluación de Tecnologías Sanitarias.

Un programa que incide en las pruebas genéticas como herramienta de gran importancia para el diagnóstico y pronóstico enfermedades de alto impacto sanitario y social como son las enfermedades raras, las oncológicas y las enfermedades sin diagnóstico, y que, además, son clave para la selección y el seguimiento de tratamientos farmacológicos óptimos, lo que redundará en una mayor seguridad y eficiencia al utilizar las terapias dirigidas.





Medicamentos prioritarios Prueba requerida/recomendada FDA, EMA, AEMPS

Abacavir

Siponimod

Fluoropirimidinas

Tiopurinas

Voriconazol

Clopidogrel

SIPONIMOD

2. Marco regulatorio

El Grupo de Trabajo de Regulación (GdT_R) de la SEFF tras evaluar la evidencia que relaciona genes y medicamentos, establece que el siponimod es un fármaco prioritario para realizar análisis farmacogenético. Las recomendaciones farmacogenéticas para el siponimod han sido recogidas por diversas agencias reguladoras de medicamentos, consorcios, etc. La agencia reguladora norteamericana *Food and Drug Administration* (FDA) establece la recomendación de 'prueba requerida'⁶, ya que contraindica la administración de siponimod en pacientes con genotipo CYP2C9*3/*3. Además, para pacientes con genotipos *1/*3 ó *2/*3, se recomienda una dosis de mantenimiento diaria reducida, de 1 mg, a partir del día 5 de tratamiento. Por otra parte, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) incluye en la ficha técnica la misma información farmacogenética, pudiendo considerarse equivalente a una "prueba requerida"¹. Estas mismas recomendaciones son propuestas por el grupo de trabajo neerlandés (en

**CYP2C9 GEN MUY POLIMÓRFICO
(>70 VARIANTES ALÉLICAS DESCRITAS)**

SIPONIMOD

CYP2C9 GEN MUY POLIMÓRFICO (>70 VARIANTES ALÉLICAS)

Utilidad

Tto Esclerosis Múltiple 2ª progresiva

Marco regulatorio

Fármaco prioritario, prueba REQUERIDA (FDA, EMA)

Importancia

Metabolizadores lentos toxicidad grave



SIPONIMOD

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador normal (MN)	*1/*1 (AG=2,0)	Actividad normal de CYP2C9.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 2 mg, que comienza a partir del día 6 de tratamiento.
Metabolizador intermedio (MI)	*1/*2, *1/*5 (AG=1,5)	Disminución de la actividad de CYP2C9 y posible aumento del riesgo de toxicidad grave a siponimod.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 2 mg, que comienza a partir del día 6 de tratamiento.
	*1/*3 (AG=1,0)	Disminución de la actividad de CYP2C9 y aumento del riesgo de toxicidad grave a siponimod.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 1 mg, que comienza a partir del día 5 de tratamiento para individuos con 1 alelo de función normal y 1 de pérdida completa de función.
	*2/*2 (AG=1,0)		Para los pacientes con 2 alelos de función reducida, por ejemplo *2/*2, no se ha validado el ajuste de dosis. Se recomienda extremar la vigilancia si se inicia el tratamiento con una dosis de 2 mg debido a un potencial mayor riesgo de toxicidad.
Metabolizador lento (ML)	*2/*3 (AG=0,5)	Disminución de la actividad de CYP2C9 y aumento importante del riesgo de toxicidad grave a siponimod.	Se recomienda dosis diaria de mantenimiento de 1 mg, que comienza a partir del día 5 de tratamiento y extremar la vigilancia debido a un potencial mayor riesgo de toxicidad.
	*3/*3, *3/*13 (AG=0,0)	Deficiencia completa de CYP2C9 y aumento del riesgo de toxicidad grave.	Está contraindicado el tratamiento con siponimod.

CLOPIDOGREL

CYP2C19 GEN MUY POLIMÓRFICO (>49 VARIANTES)

Acción farmacológica

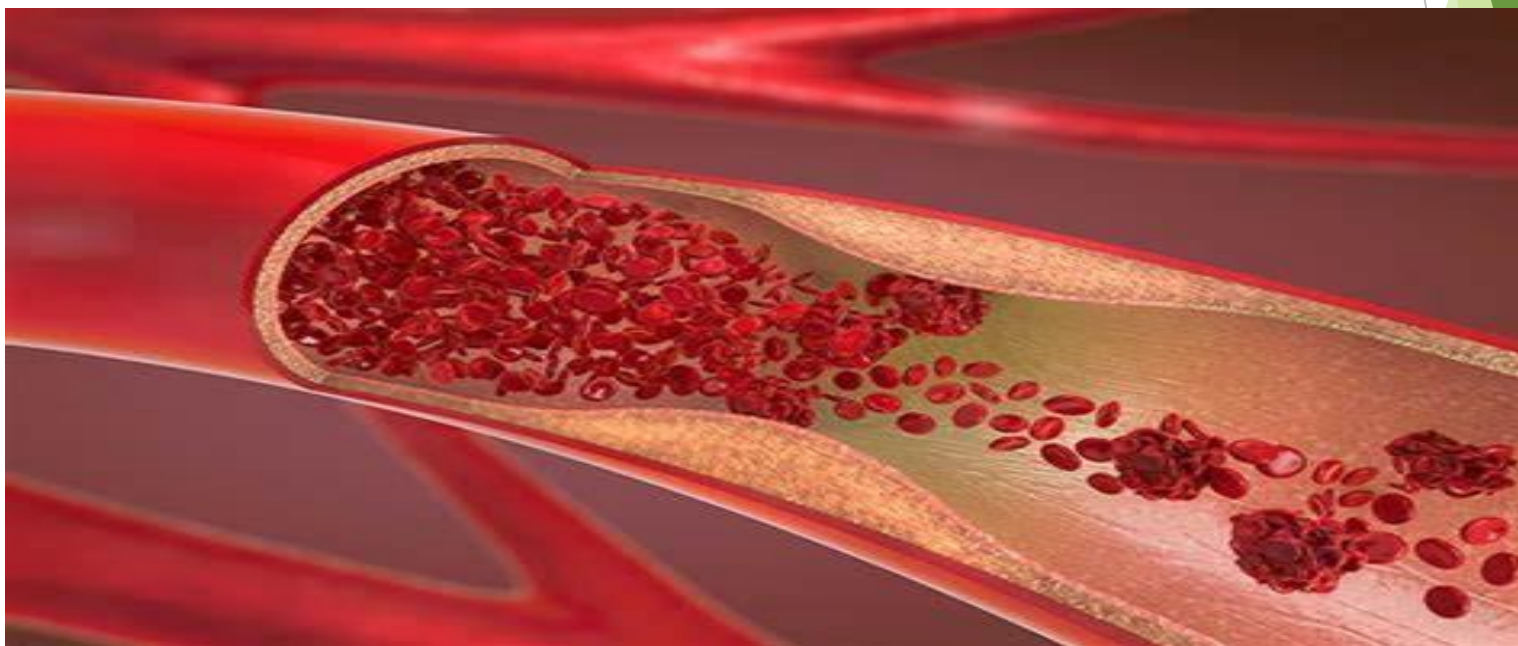
Antiagregante plaquetario

Marco regulatorio

Fármaco prioritario, nivel accionable (FDA, EMA)

Importancia

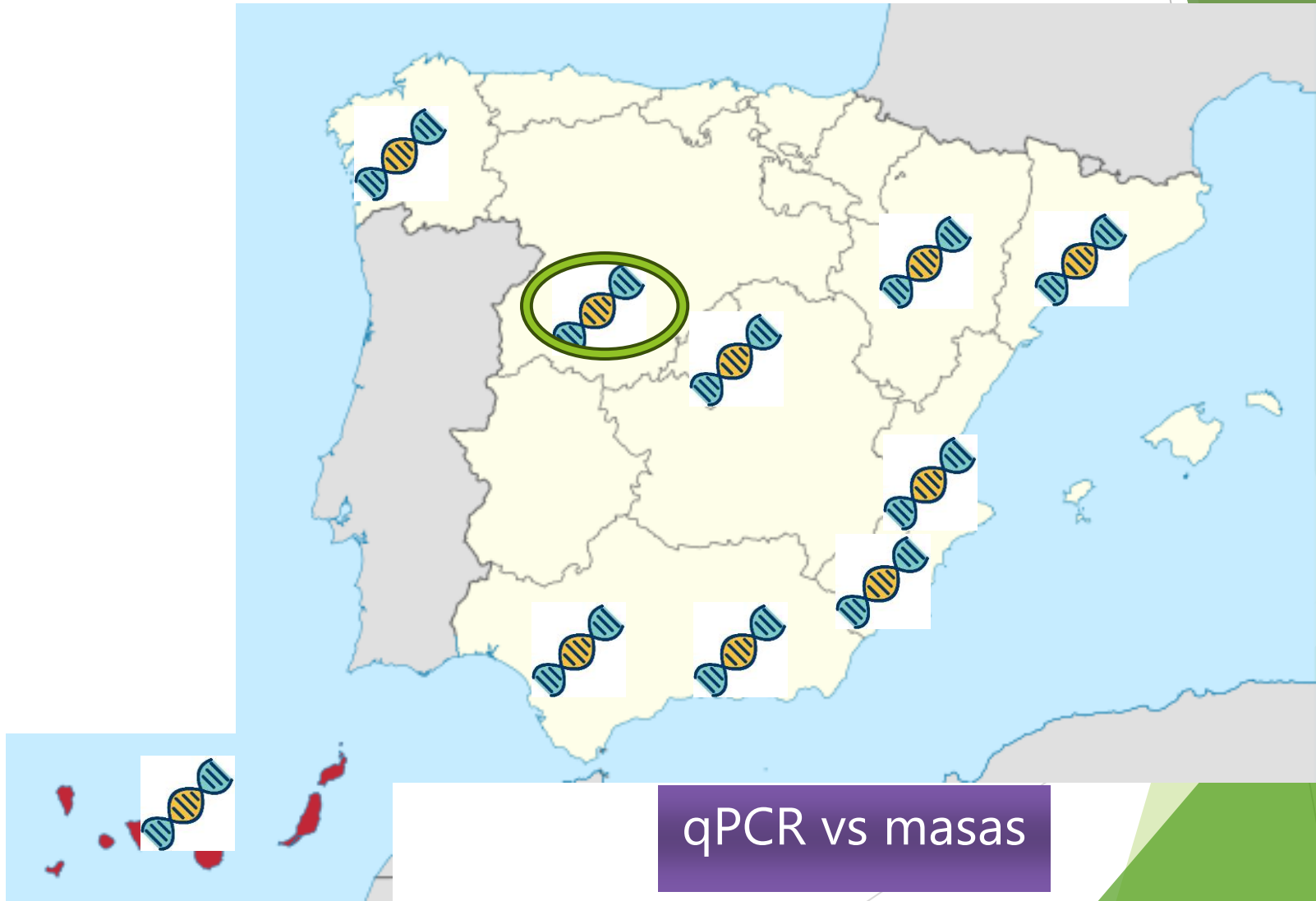
Ineficacia en metabolizadores lentos
(Tto alternativo)



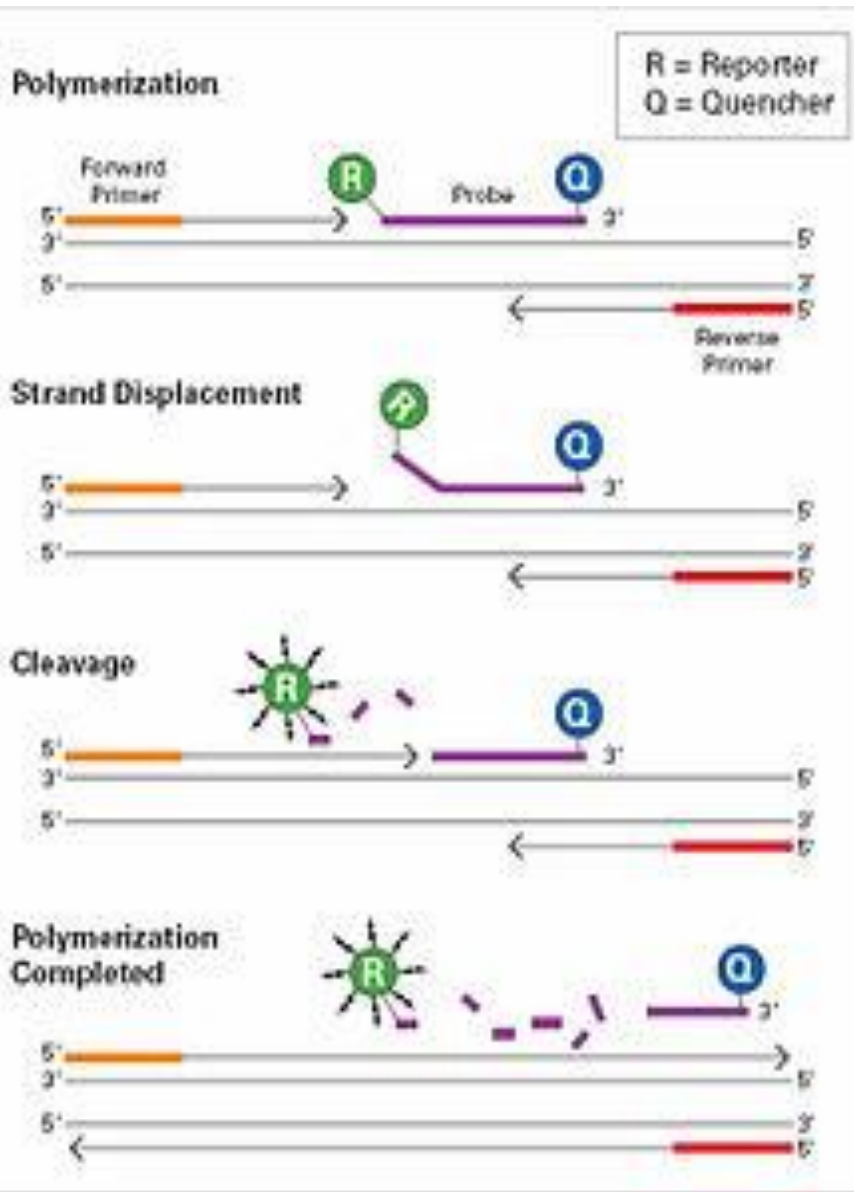
CLOPIDOGREL

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido (MUR)	*17/*17	Formación aumentada del metabolito activo de clopidogrel. Mayor inhibición de la agregación plaquetaria que, según la evidencia disponible actualmente, no se asocia a mayor riesgo de sangrado.	Usar clopidogrel a las dosis estándar recomendadas.
Metabolizador rápido (MR)	*1/*17	Formación aumentada del metabolito activo de clopidogrel. Mayor inhibición de la agregación plaquetaria que, según la evidencia disponible actualmente, no se asocia a mayor riesgo de sangrado.	Usar clopidogrel a las dosis estándar recomendadas.
Metabolizador normal (MN)	*1/*1	Formación normal del metabolito activo de clopidogrel. Inhibición normal de la agregación plaquetaria.	Usar clopidogrel a las dosis estándar recomendadas.
Metabolizador intermedio (MI)	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17,	Formación disminuida del metabolito activo de clopidogrel. Menor inhibición de la agregación plaquetaria y mayor riesgo de eventos cardiovasculares	Considerar tratamiento antiagregante alternativo según indicación (ej. ticagrelor, prasugrel, dipiridamol, AAS). En caso de contraindicación a uso de otros antiagregantes (ej. prasugrel en pacientes con antecedentes de ictus o AIT), puede plantearse tras un balance individualizado del
Metabolizador lento (ML)	*2/*2, *3/*3, *2/*3	Formación muy disminuida de metabolito activo de clopidogrel. Menor inhibición de la agregación plaquetaria y mayor riesgo de eventos cardiovasculares e isquémicos.	Considerar tratamiento antiagregante alternativo según indicación (ej. ticagrelor, prasugrel, dipiridamol, AAS). En caso de contraindicación a uso de otros antiagregantes (ej. prasugrel en pacientes con antecedentes de ictus o AIT), puede plantearse tras un balance individualizado de beneficio riesgo, el uso de dosis dobles de clopidogrel, a ser posible determinando el nivel de agregación plaquetaria obtenido con el tratamiento.

Lugares de España con análisis FG

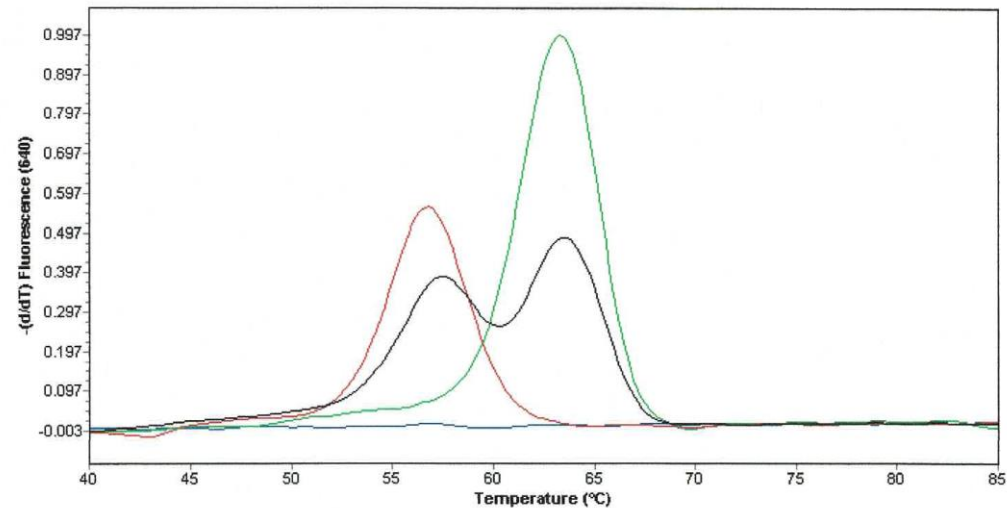


PCR a tiempo real

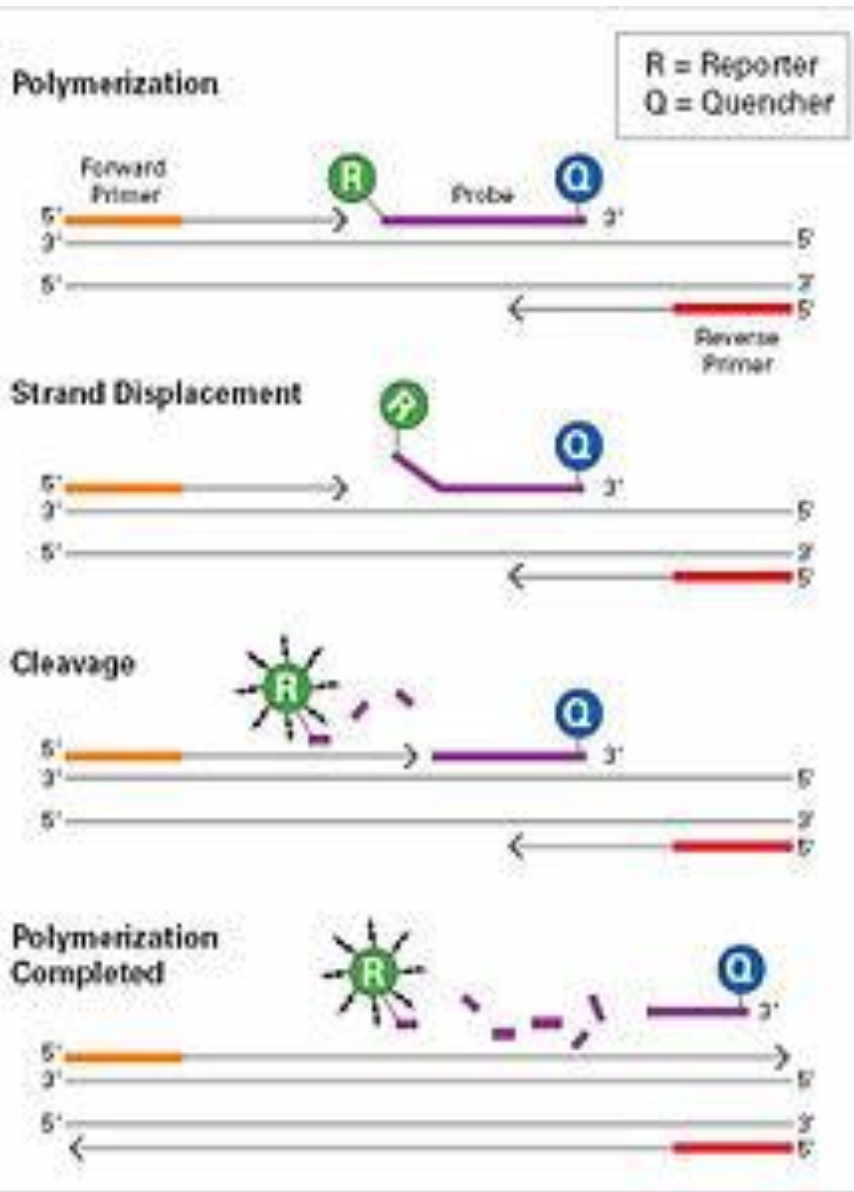


Resultados:

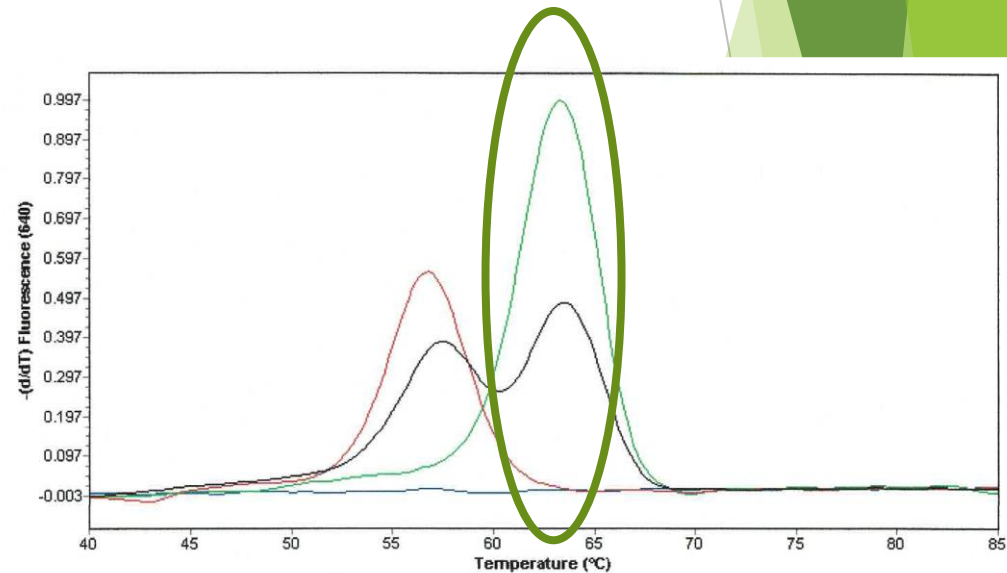
Homocigoto no mutado (Wild Type)
Heterocigoto
Homocigoto mutado



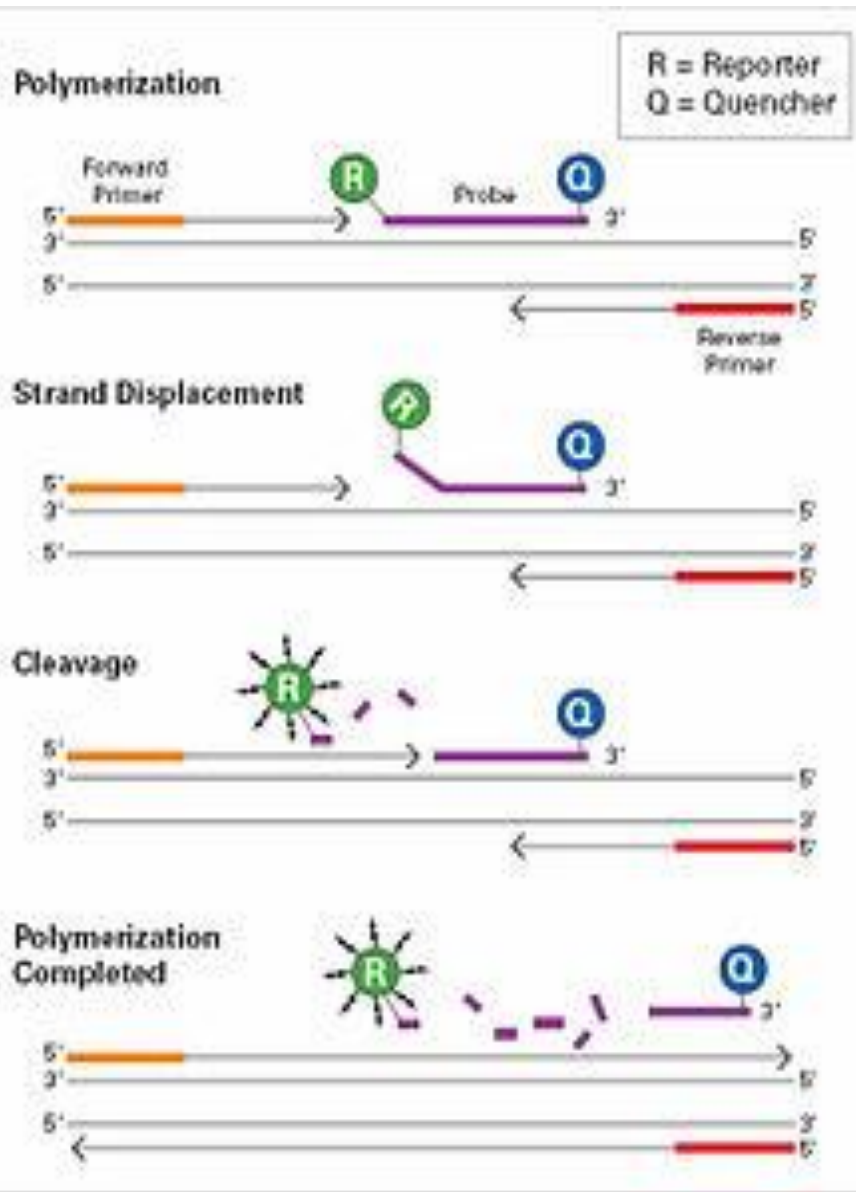
PCR a tiempo real



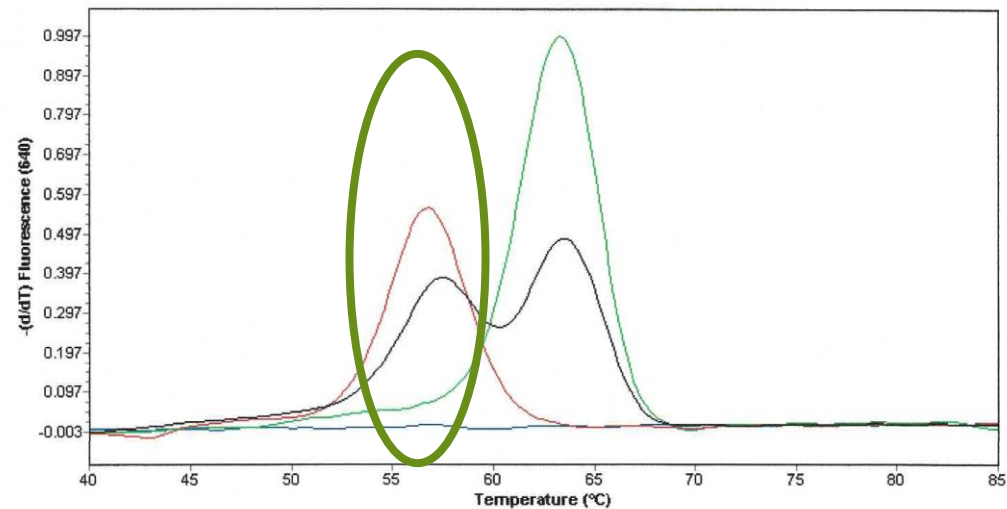
Homocigoto no mutado (Wild Type)



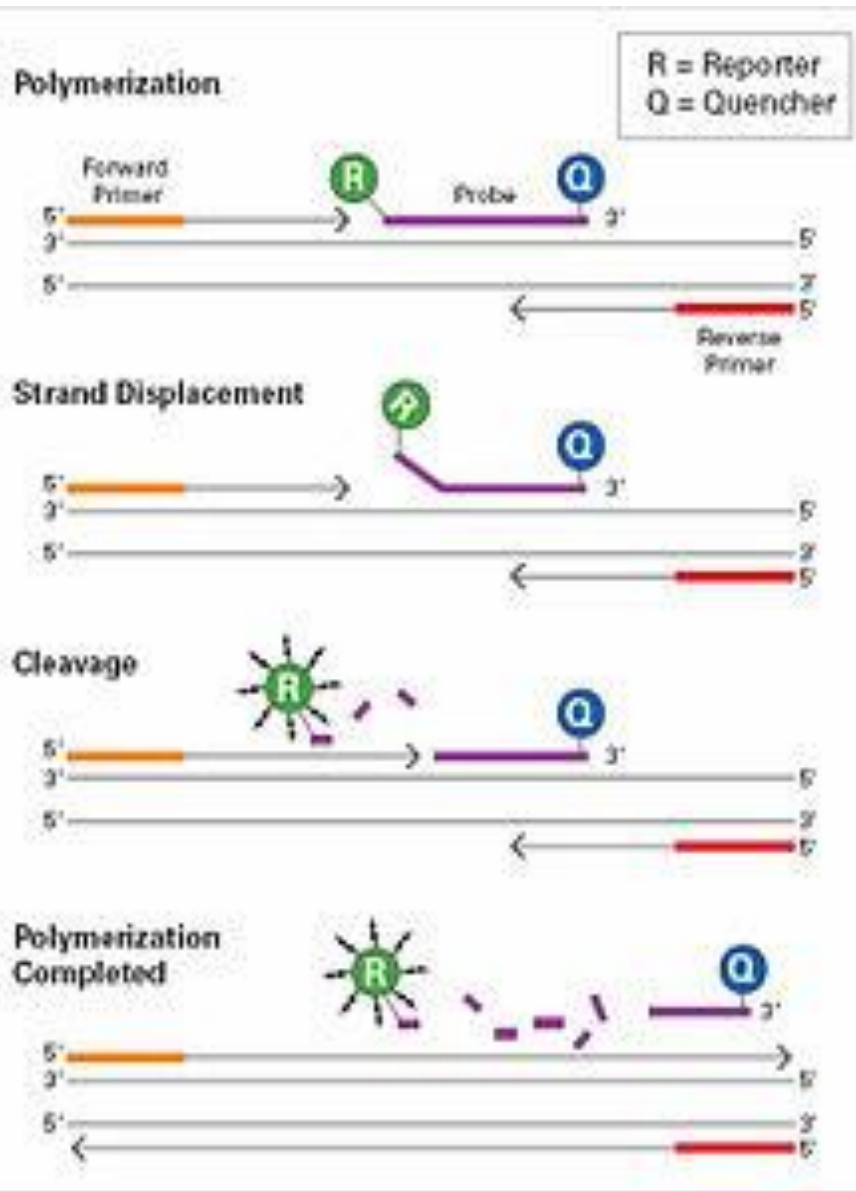
PCR a tiempo real



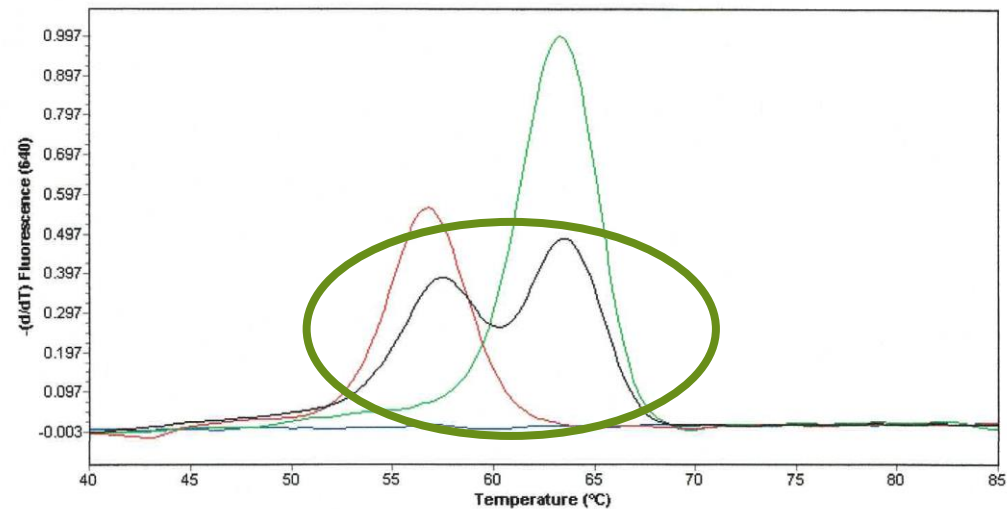
Homocigoto mutado



PCR a tiempo real



Heterocigoto



Espectrometría de masas

- ▶ Extraer ADN
- ▶ Preparar Array con hasta 94 polimorfismos por paciente
- ▶ PCR Amplificación
- ▶ PCR purificación
- ▶ PCR de adición del desoxinucleótido
- ▶ Espectrometría de masas
- ▶ Análisis de SNV (Single Nucleotide Variant) y CNVs (Copy Number Variation)
- ▶ SuperCYP

Espectrometría de masas

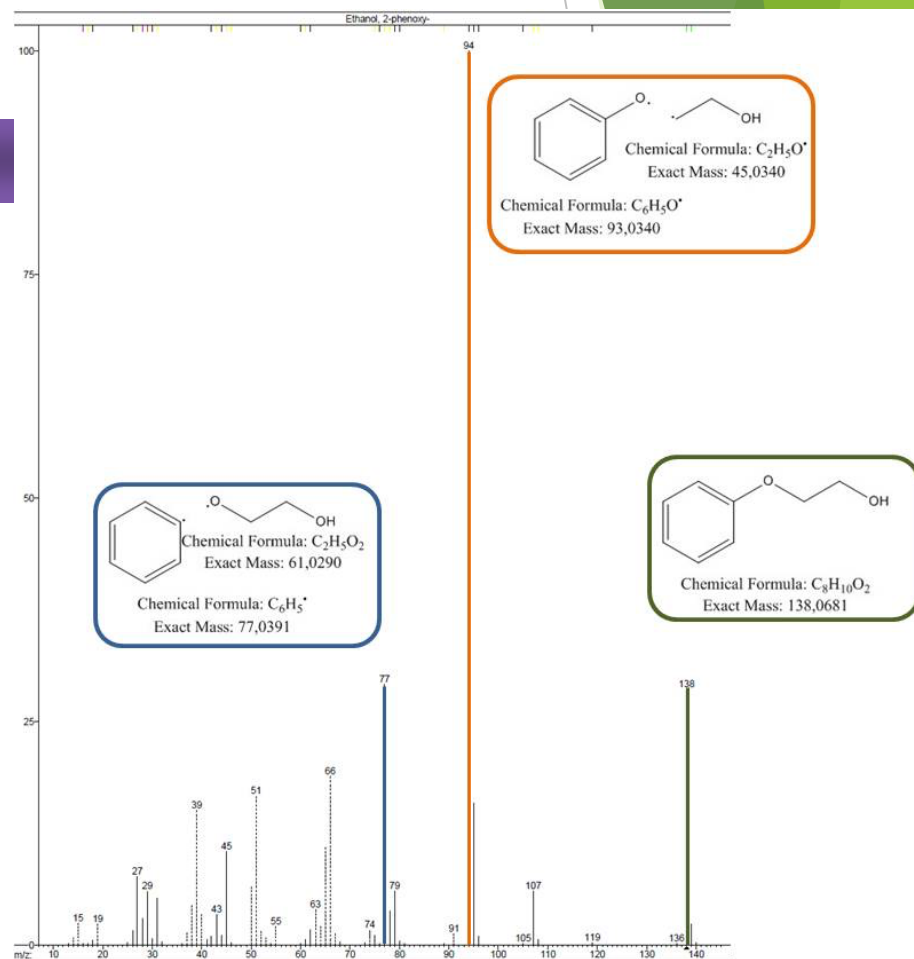
Obtención de iones a partir de moléculas orgánicas en fase gaseosa, los cuales se van a separar y clasificar de acuerdo a su masa/carga



IDENTIFICACIÓN DE MOLÉCULAS

Espectro de masas:

- Presencia
- Abundancia de determinados tipos de iones, en función de la estructura química de cada compuesto.

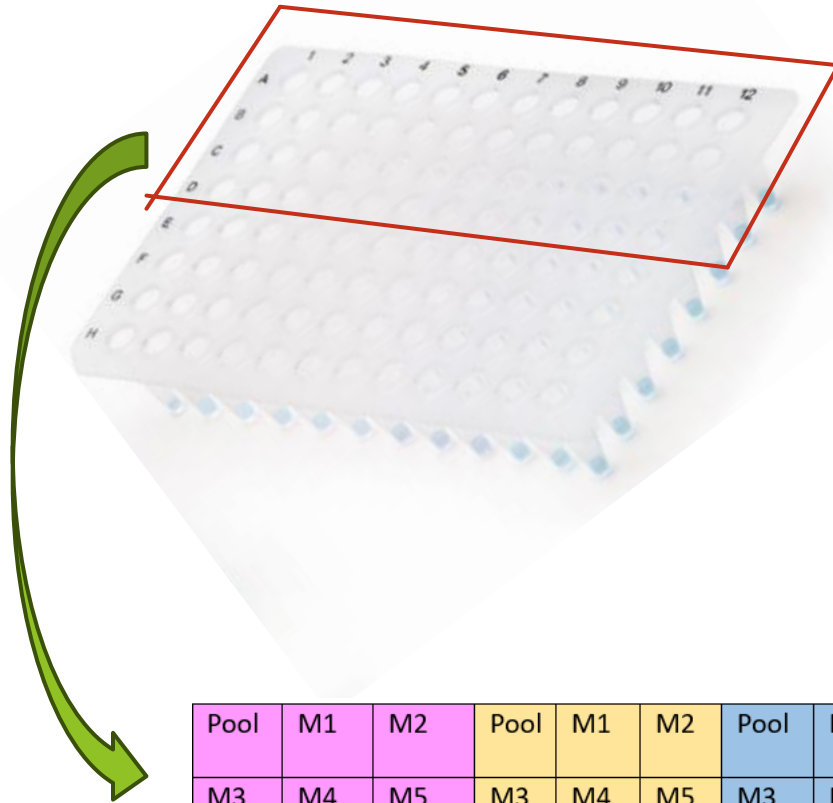


Extracción de ADN



QIASymphony: Separación por bolas magnéticas jugando con carga – de ADN

Preparación del Array



Pool	M1	M2	Pool	M1	M2	Pool	M1	M2	Pool	M1	M2
M3	M4	M5	M3	M4	M5	M3	M4	M5	M3	M4	M5
M6	M7	M8	M6	M7	M8	M6	M7	M8	M6	M7	M8
M9	M10	C -	M9	M10	C -	M9	M10	C -	M9	M10	C -

Genotipado

CNV en CYP2D6

GENES ANALYZED WITH THE iPLEX® PGx PRO PANEL

ABCB1

ABCC2

ABCG2

COMT

CYP1A1

CYP1A2

CYP2A6

CYP2B6

CYP2C19

CYP2C8

CYP2C9

CYP2D6

CYP2E1

CYP3A4

CYP3A5

DPYD

GSTM1

GSTP1

GSTT1

GSTT2b

NAT1

NAT2

SLC15A2

SLC22A1

SLC22A2

SLC22A6

SLCO1B1

SLCO1B3

SLCO2B1

SULT1A1

TPMT

UGT1A1

UGT2B15

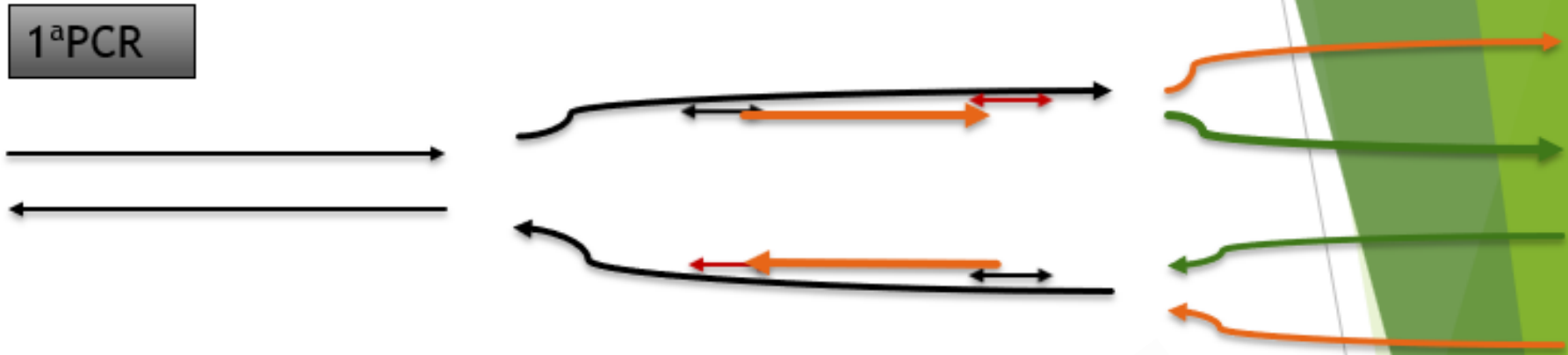
UGT2B17

UGT2B7

VKORC1



PCR AMPLIFICACIÓN, PURIFICACIÓN Y dNTP



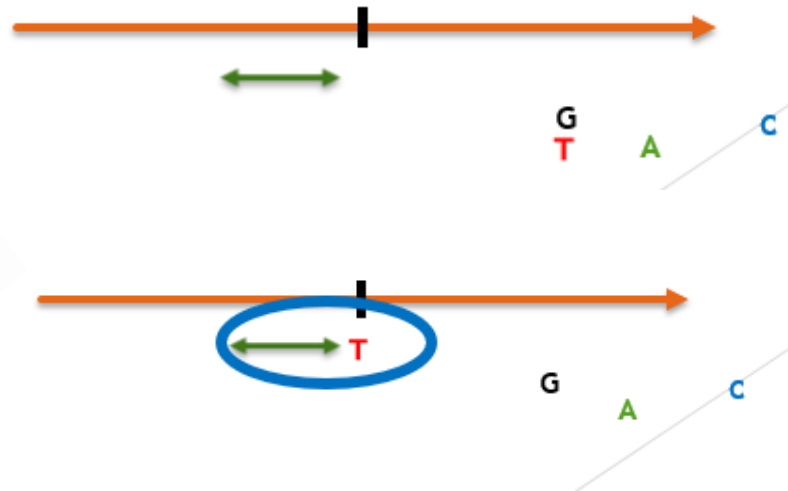
2ª PCR

Se realiza una PCR corta (45min.)

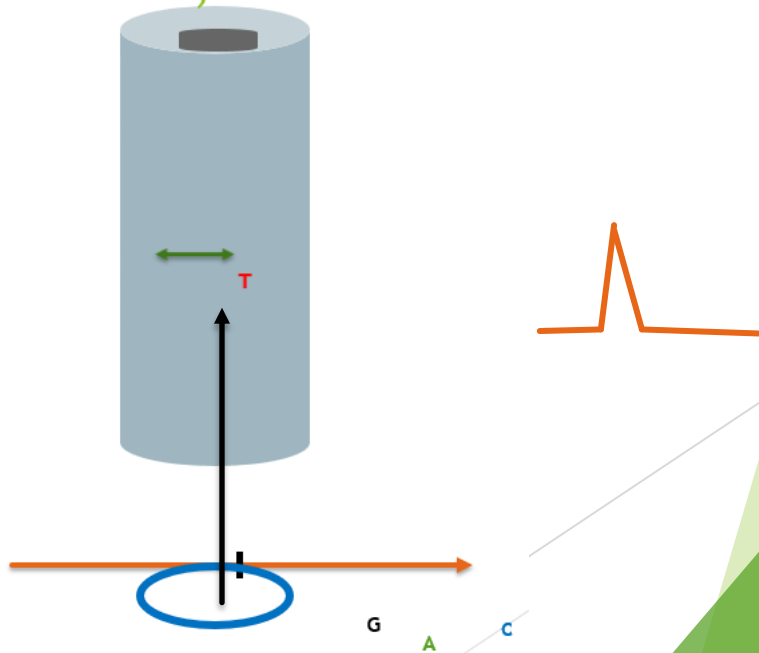


3ª PCR

PCR de Extensión



4º Vuelo hasta el detector

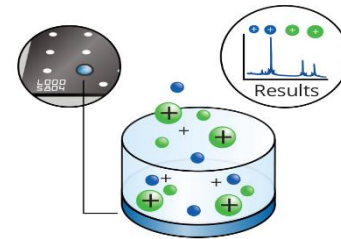


Procesado por espectrometría de masas

Sistema MassARRAY® de Agena Bioscience



Utiliza espectrometría de masas **MALDI-TOF** para medir con precisión los **amplicones** derivados de PCR.

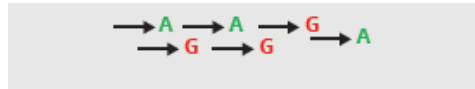


Pequeña cantidad de DNA, entre 5-10 ng/ml
Tiempo de respuesta: 2h

- Polimorfismos (SNPs)
- Inserciones y deleciones
- Variaciones en el número de copia (CNV)

Procesado por espectrometría de masas

1. SPECTROCHIP ARRAY



↓ Desalt, dispense onto SpectroCHIP® Array and analyze with MALDI-TOF MS

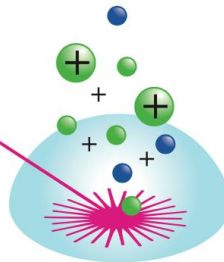


3. SEPARACIÓN DE ADN

Velocidad de las moléculas inversamente proporcional a la masa molecular

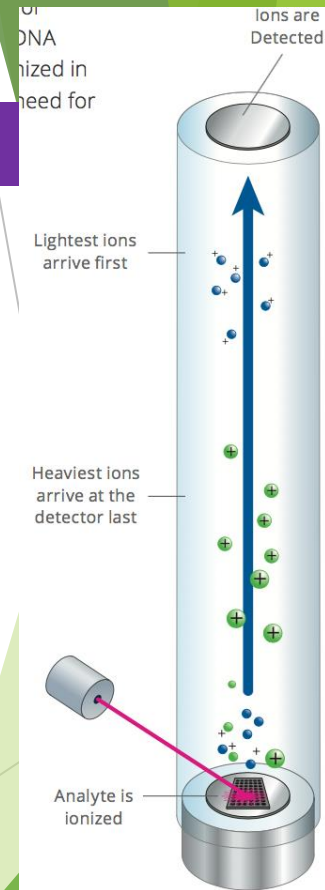
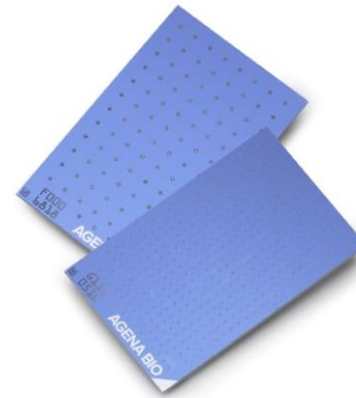
2. IONIZACIÓN DEL ADN

Irradiación por láser



4. ANÁLISIS

El software procesa el tiempo de vuelo y diferencia las variantes por su masa → espectro de masas



Traffic Light

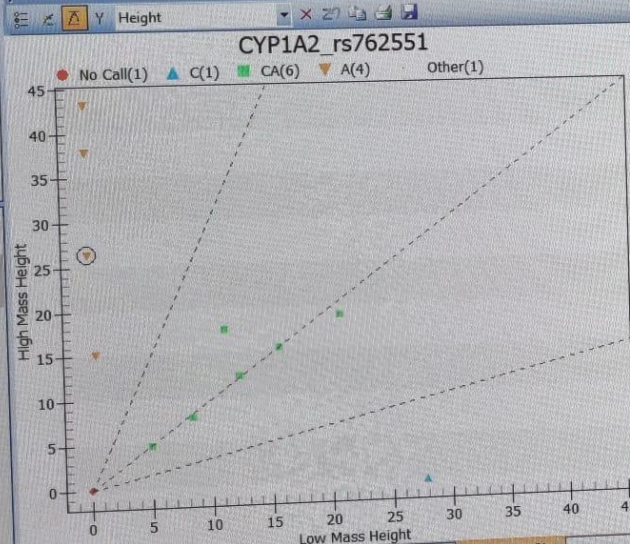
nt/Chip



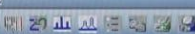
Pool	M1	M2	Pool	M1	M2	Pool	M1	M2	Pool	M1	M2
M3	M4	M5	M3	M4	M5	M3	M4	M5	M3	M4	M5
M6	M7	M8	M6	M7	M8	M6	M7	M8	M6	M7	M8
M9	M10	C-	M9	M10	C-	M9	M10	C-	M9	M10	C-

Experiment

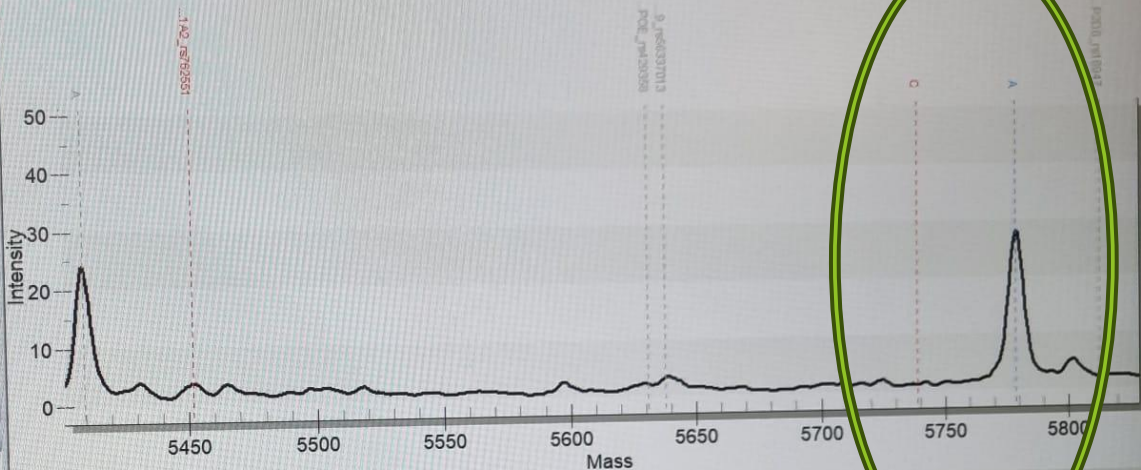
Call Cluster Plot



Details



CYP1A2_rs762551



Well: D02 Sample: LZ33

Assay	Call	Description
APOE_rs429358	T	A.Conservative
COMT_rs4680	GA	A.Conservative
CYP1A2_rs76...	A	A.Conservative
CYP2C19_rs2...	A	A.Conservative
CYP2C19_rs4...	AG	B.Moderate
CYP2C19_rs4...	G	A.Conservative
CYP2C19_rs5...	C	A.Conservative
CYP2C9_rs10...	A	A.Conservative
CYP2C9_rs72...	T	A.Conservative
CYP2C9_rs79...	G	A.Conservative
CYP2C9_rs93...	A	A.Conservative
CYP2C9_rs93...	C	A.Conservative
CYP2D6_rs11...		D.Low Probability
CYP2D6_rs16...		D.Low Probability
CYP2D6_rs28...	G	A.Conservative
CYP2D6_rs50...	A	A.Conservative
CYP2D6_rs50...	C	A.Conservative
CYP2D6_rs50...	C	B.Moderate
CYP2D6_rs50...	T	A.Conservative
CYP2D6_rs72...	A	B.Moderate

Assay Info	Call Info	Peak Info	Area Info
Expected Peaks	Name	Sequence	Mass
Probe	UEP.CYP1A2...	AAACCCCCGGGTTTTT	5451.60
Analyte	C	AAACCCCCGGGTTTTT	5738.80
Analyte	A	AAACCCCCGGGTTTTT	5778.60

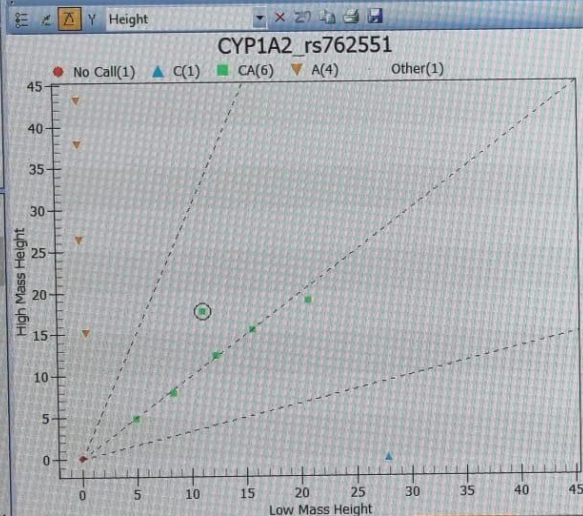
Homocigoto

Customer
Experiment/Chip25
0163145 (1)Experiment
1

Traffic Light



Call Cluster Plot

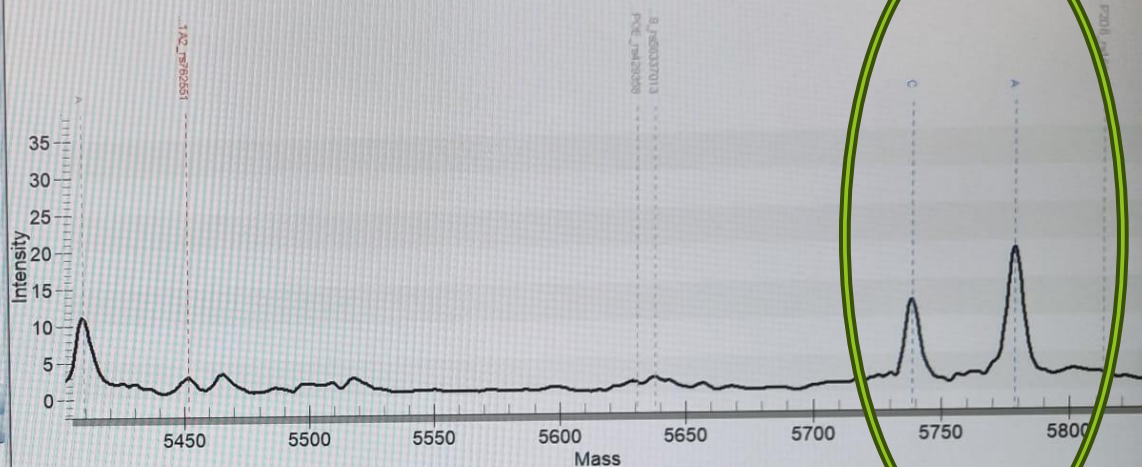


Automated Data Error Checking Assay Summary Chip Summary Call Cluster Plot

Details



CYP1A2_rs762551



Well: A01 Sample: POOL2N

Assay	Call	Description
APOE_rs429358	T	A.Conservative
COMT_rs4680		D.Low Probability
CYP1A2_rs76...	CA	B.Moderate
CYP2C19_rs2...	A	B.Moderate
CYP2C19_rs4...	AG	C.Aggressive
CYP2C19_rs4...	G	A.Conservative
CYP2C19_rs5...	C	A.Conservative
CYP2C9_rs10...		D.Low Probability
CYP2C9_rs72...	T	A.Conservative
CYP2C9_rs79...	G	B.Moderate
CYP2C9_rs93...	A	A.Conservative
CYP2C9_rs93...	C	A.Conservative
CYP2D6_rs11...	C	B.Moderate
CYP2D6_rs16...	G	A.Conservative
CYP2D6_rs28...	G	A.Conservative
CYP2D6_rs50...	A	A.Conservative
CYP2D6_rs50...	C	A.Conservative
CYP2D6_rs50...	C	B.Moderate
CYP2D6_rs50...	T	A.Conservative
CYP2D6_rs72...	A	B.Moderate

Assay Info Call Info Peak Info Area Info

Expected Peaks	Name	Sequence	Mass
Probe	UEP.CYP1A2...	AAACCCCGGGGTTTTT	5451.60
Analyte	C	AAACCCCGGGGTTTTT	5738.80
Analyte	A	AAACCCCGGGGTTTTT	5778.60

Heterocigoto

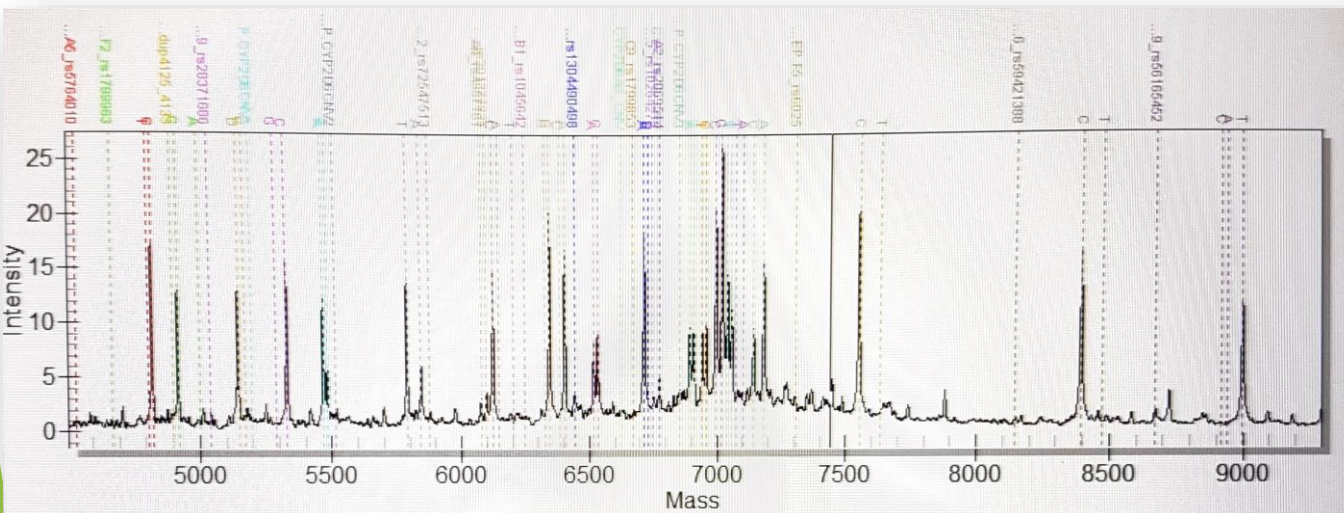
Ready

AC - 9.91E-07 Chip prep control SpectroACQUIRE - i... MassARRAY Typer - ... TyperAnalyzer@ag...

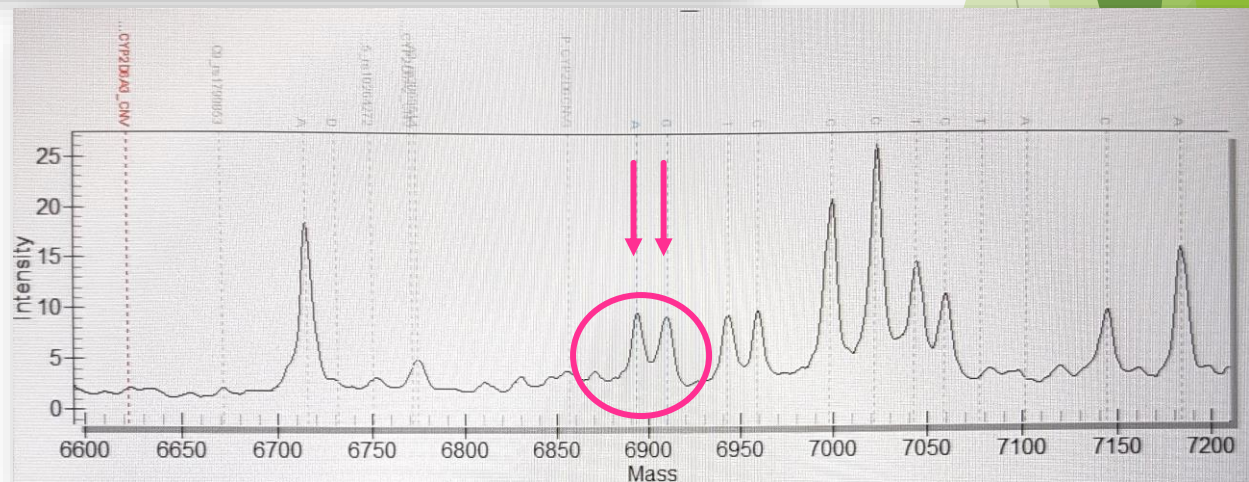
ve Ease

1:39 PM
10/19/2023

Análisis de picos



**Genera informes
que identifican los
objetivos y revisan
los espectros**



SuperCYP: Utilidad en pacientes polimedicados

GENÉTICA		
Metabolización Farmacológica		
Análisis Farmacogenético	 Finalizado	Este estudio farmacogenético predice una modificación de la actividad de CYP1A2 y CYP3A5.
Gen CYP1A2		Homocigoto mutado CYP1A2 *1F/*1F. La presencia del alelo *1F predice una metabolización Altamente Inducible
Gen CYP2B6		Homocigoto no mutado CYP2B6 *1/*1. Este genotipo predice una metabolización eficiente
Gen CYP2C19		Homocigoto no mutado CYP2C19 *1/*1. Este genotipo predice una metabolización eficiente
Gen CYP2C9		Homocigoto no mutado CYP2C9 *1/*1. Este genotipo predice una metabolización eficiente
Gen CYP2D6		Heterocigoto CYP2D6 *2/*41. Este genotipo predice una metabolización eficiente
Gen CYP3A4		Homocigoto no mutado CYP3A4 *1A/*1A. Este genotipo predice una metabolización eficiente
Gen CYP3A5		Homocigoto mutado CYP3A5 *3/*3. Predicción Fenotípica: Metabolizador Deficiente
Gen MDR1		Homocigoto NO mutado c.3435C>T. Predicción Fenotípica: Actividad eficiente de la proteína transportadora MDR1
Gen SLCO1B1		
Gen ABCG2		

Copy Variation Number(CNVs) en CYP2D6

Las variaciones del número de copias (CNV) en el gen **CYP2D6** afectan el metabolismo del fármaco

2n	3n	1n
Expresividad normal	Expresividad alta (met. ultrarrápido)	Expresividad baja (metabolizador lento)

No todos los alelos CYP2D6 son funcionalmente similares...

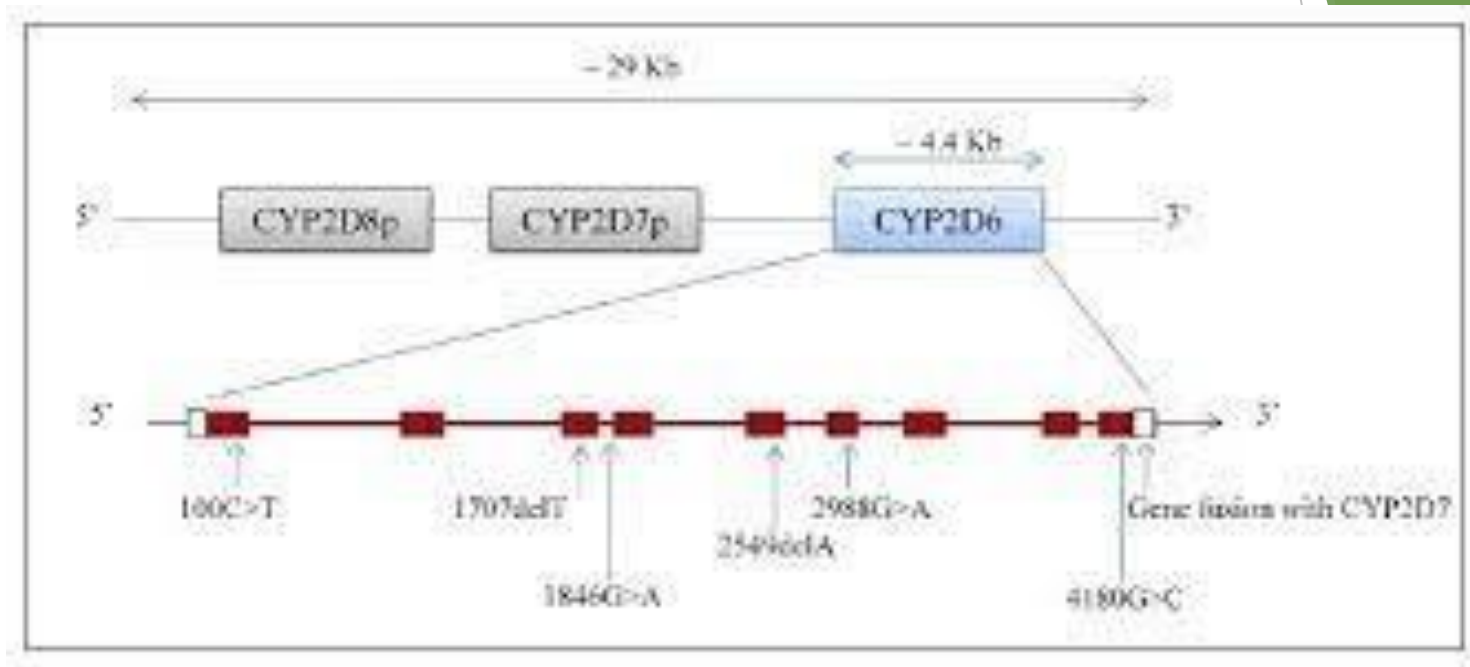
Hasta el 45% de la población posee "alelos híbridos" CYP2D6 no funcionales

* 36 * EXON 9
* 13 * 68

MassArray diferencia entre estos "alelos híbridos" no funcionales y otros alelos CYP2D6

**DETERMINACIÓN CORRECTA DE LA
TASA DE METABOLISMO
DEL MEDICAMENTO**

Copy Variation Number(CNVs)



Vamos a estudiar 22 puntos dentro del gen, con su expresividad frente al patrón podremos deducir las CNV's de este gen

Gen CYP2D6

Multirregión

CHR22:42,522,501-42,526,812

4.312 pb

gene, chromosome range, search terms, help pages, see exan

ir

[ejemplos](#)

chr22 (q13.2) 22p13 22p12 22p11.2 22q11.21 22q12.1 q12.2 22q12.3 q13.1 q13.2 22q13.31

Scale
chr22:

42,523,000| 42,523,500| 42,524,000| 42,524,500| 42,525,000| 42,525,500| 42,526,000| 42,526,500|

1 kb| hg19

Reference Assembly Fix Patch Sequence Alignments

Reference Assembly Alternate Haplotype Sequence Alignments

chr22_g1383582_alt
chr22_kb663609_alt

UCSC Genes (RefSeq, GenBank, CCDS, Rfam, tRNAs & Comparative Genomics)

NDUFA6-DT

CYP2D6

CYP2D6

CYP2D6

NCBI RefSeq genes, curated subset (NM_*, NR_*, NP_* or YP_*) - Annotation Release NCBI Homo sapiens 105.20220307 (2022-03-12)

CYP2D6/NM_000106.6

CYP2D6/NM_001025161.3

Publications: Sequences in Scientific Articles

Sequences

SNPs

OMIM Genes

OMIM Gene Phenotypes - Dark Green Can Be Disease-causing

Gene Expression in 54 tissues from GTEx RNA-seq of 17382 samples, 948 donors (V8 - Apr 2018)

PCR vs Espectrometría de masas

MassArray más información que PCR
(más polimorfismos)

Ejemplo 1

CYP3A4

PCR: 1/1

MassArray: 1/22

Alelo 22:

actividad de la enzima **DISMINUÍDA**

Ejemplo 2

CYP3A5

PCR: 1/3

MassArray: 3/6

Alelo 6:

actividad de la enzima **FUERTEMENTE DISMINUÍDA**

PCR vs Espectrometría de masas

gen CYP2C9, ALELO 17 (rs12248560)

Tm Calling for CYP2C9*17 17.06.19 (Tm Calling)

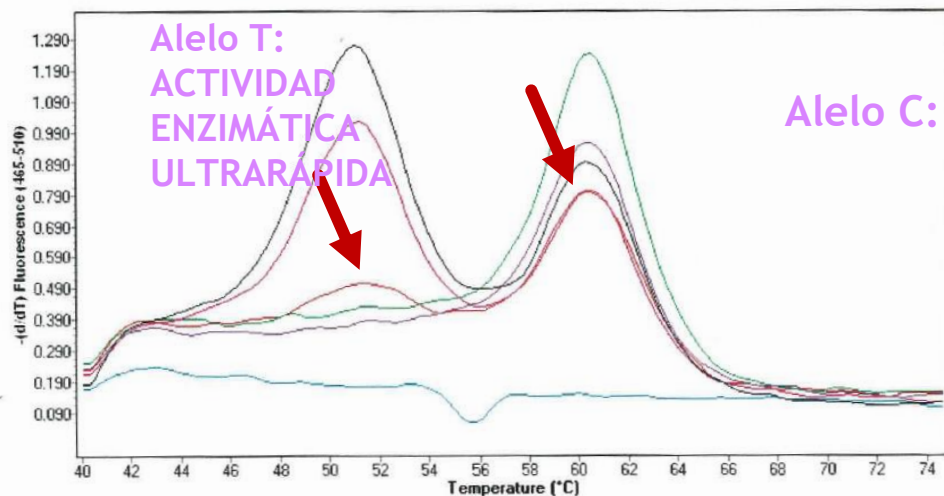
Results

Inc	Pos	Sample Name	Peak 1				Peak 2				Status
			Tm	Area	Width	Height	Tm	Area	Width	Height	
☒	C1	C-									
☒	FF81		51.44	2.27	10.50	0.22	60.29	3.22	5.14	0.63	*
☒	C3	FG11	60.79	5.41	5.17	1.05					
☒	C4	FG37	51.23	4.56	5.37	0.85	60.58	4.26	5.91	0.72	
☒	C5	FG50	60.35	4.04	5.24	0.77					*
☒	C6	C+ TC	51.17	6.14	5.54	1.11	60.59	4.97	6.04	0.82	

* - Manually edited

Melting Peaks

— C1: C- — C2: FF81 — C3: FG11 — C4: FG37 — C5: FG50 — C6: C+ TC



Análisis por MassArray:

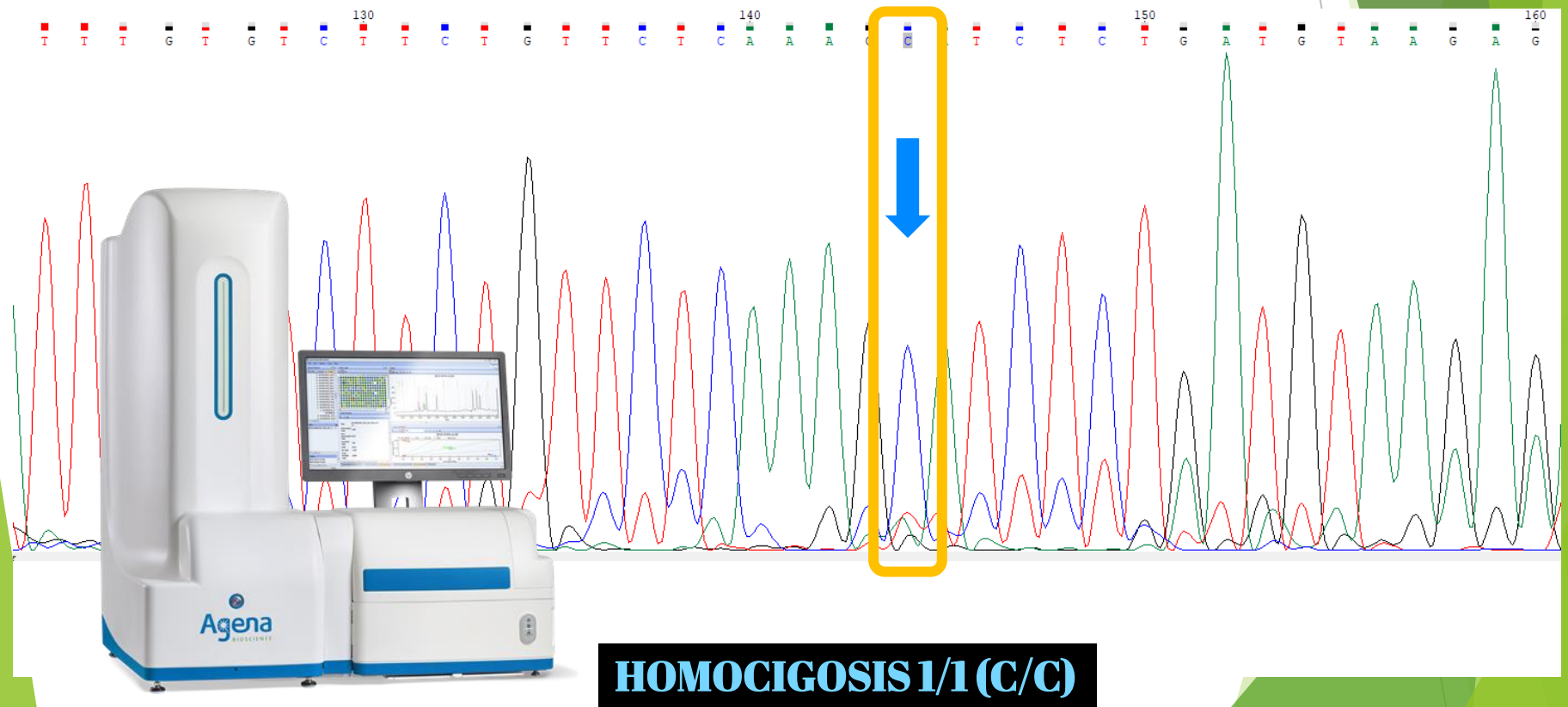
1/1

Análisis por PCR:

1/17*

PCR vs Espectrometría de masas

SECUENCIAMOS EL GEN CYP2C19, ALELO 17



SuperCYP: Utilidad en pacientes polimedicados

DRUG	DOSE	1A1	1A2	1B1	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7
ACENOCOUMAROL	1 mg pd					IH/S						
BISOPROLOL	5 mg pd							S		S		
CLOBETASOL	Topic	IH	IH									
CLORAZEPATE	5 mg pd											
DIGOXIN	0.125 mg pd									S		
DILTIAZEM	120 mg pd				S/IH	IH/S		IH/S		IH/S	IH/S	S
ENOXAPARIN	40 mg pd											
FUROSEMIDE	60 mg pd								S			
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 mg pd											
OMEPRAZOLE	20 mg pd	ID/S /IH	IH/ ID/S	ID	S	IH/S	S/ID /IH	IH		IH/S /ID	IH/ D/S	
RAMIPRIL	5 mg pd											
PREDNISONE	0.5 mg/kg pd	ID	ID				ID			S/ID /IH		
HYDROCORTISONE	Topic			IH	ID					IH/S /ID	S	S
ALPRAZOLAM										S	S	S
INSULIN	100 UI pd		ID						IH			
METHYLPREDNISOLONE ACEPONATE	Topic									ID		
METHOTREXATE	2.5 mg pw											
FOLIC ACID	5 mg pw								S			

CASO CLÍNICO

Datos clínicos



- Mujer de 74 años con psoriasis, ingresada en cardiología por fallo cardiaco congestivo, fibrilación auricular y fallo renal crónico.



- Antecedentes personales: efectos adversos (desde hace 8 años) a acitretina y ciclosporina.

→ Tto: psoriasis → Tto: inmunosupresor



CASO CLÍNICO

► Historia actual:

► Tratamiento:

- acenocumarol, bisoprolol, clobetasol tópico, clorazepato, digoxina, diltiazem, enoxaparina, furosemida, hidroclorotiazida, omeprazol y ramipril.

► Desarrolla: Psoriasis eritrodérmica

 Prednisona oral e
hidrocortisona tópica



Euforia incontrolable y desorientación

 Alprazolam



Severa somnolencia y empeoramiento del eritema

Metotrexate y ácido fólico



Elevación transaminasas y toxicidad
digitálica.



CASO CLÍNICO

- Paso 2: Interacciones teóricas
 - SuperCyp



DRUG	DOSE	1A1	1A2	1B1	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7
ACENOCOUMAROL	1 mg pd					IH/S						
BISOPROLOL	5 mg pd							S		S		
CLOBETASOL	Topic	IH	IH									
CLORAZEPATE	5 mg pd											
DIGOXIN	0.125 mg pd									S		
DILTIAZEM	120 mg pd				S/IH	IH/S		IH/S		IH/S	IH/S	S
ENOXAPARIN	40 mg pd											
FUROSEMIDE	60 mg pd								S			
HYDROCHLOROTHIAZIDE	25 mg pd											
OMEPRazole	20 mg pd	ID/S /IH	IH/ ID/S	ID	S	IH/S	S/ID /IH	IH		IH/S /ID	IH/I D/S	
RAMIPRIL	5 mg pd											
PREDNISONE	0.5 mg/kg pd	ID	ID				ID			S/ID /IH		
HYDROCORTISONE	Topic			IH	ID					IH/S /ID	S	S
ALPRAZOLAM										S	S	S
INSULIN	100 UI pd		ID						IH			
METHYLPREDNISOLONE	Topic									ID		
ACEPONATE												
METHOTREXATE	2.5 mg pw											
FOLIC ACID	5 mg pw								S			

CASO CLÍNICO

► Paso 4: Estudio farmacogenético

► La paciente es:

- Homocigoto mutado para *CYP3A5**3
- Heretocigoto para *MDR1* 3435C>T.



MDR1: Bomba de introducción de fármacos.

1A1	1A2	1B1	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7
				IH/S		S		S		
IH	IH							S		
			S/IH	IH/S		IH/S		S	IH/S	S
							S			
ID/S /IH	IH/ ID/S	ID	S	IH/S	S/ID /IH	IH		IH/S /ID	IH/I D/S	
ID	ID				ID			S/ID /IH		
		IH	ID					IH/S /ID	S	S
	ID						IH	S	S	S
								ID		
							S			

CASO CLÍNICO

- ▶ Paso 5: Informe
 - ▶ El tratamiento fue reajustado:
 - ▶ Reemplazado: omeprazol por sucralfato
 - ▶ Suspendidos: hidroclorotiacida, enoxaparina, prednisona y metilprednisolona aceponato
 - ▶ Introducido: fluocinolona acetonida tópica (derivado esteroideo no metabolizado por P450).
 - ▶ Dosis reajustadas: bisoprolol, digoxina y metotrexato.



CASO CLÍNICO

- Paso 5: Informe
 - El tratamiento fue reajustado:

DRUG	DOSE	1A1	1A2	1B1	2C8	2C9	2C19	2D6	2E1	3A4	3A5	3A7
ACENOCOUMAROL	1 mg pd					IH/S						
BISOPROLOL	2.5 mg pd											
DIGOXIN	0.125 mg pd (5d pw)							S		S		
FUROSEMIDE	60 mg pd									S		
RAMIPRIL	5 mg pd											
FLUOCINOLONE ACETONIDE	Topic											
METHOTREXATE	5 mg pw											
FOLIC ACID	5 mg pw								S			
SUCRALFATE	1g pd											

- Remisión completa de los síntomas cutáneos



- Control de los problemas cardíacos, renales y hepáticos.

CONCLUSIONES

- ✓ *La Farmacogenética trata el estudio interindividual de genes implicados en enzimas metabolizadoras de fármacos para proporcionar **terapias** farmacológicas **individualizadas***
- ✓ *La Espectrometría de Masas permite analizar simultáneamente varios polimorfismos en el genoma, así como SNPs, delecciones, inserciones, CNV´s...*
- ✓ *Demuestra ser una técnica más sensible y rápida que aporta más información que las utilizadas hasta la fecha.*

FIN

LA CARA QUE SE TE QUEDA



**CUANDO EL MÉDICO DICE "VAMOS A
PROBAR ESTA NUEVA MEDICINA"**

memegenerator.net