



ICB digital

noviembre 2019

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

artículo breve

Resumen de las III Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Farmacología Clínica.

Alberto M. Borobia Pérez.

noticias

Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm).

Madrid, 25 de noviembre de 2019.

próximo número

nº 118- enero de 2020

© SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACOLOGÍA CLÍNICA

administracion@se-fc.org

www.se-fc.org/icbdigital

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

Resumen de las III Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Farmacología Clínica

Dr. Alberto M. Borobia Pérez

Servicio de Farmacología Clínica. Hospital Universitario La Paz. Facultad de Medicina. Universidad Autónoma de Madrid. IdiPAZ.

El pasado 2 de octubre se celebraron en Madrid las “**III Jornadas Científicas de la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC)**”, organizadas en colaboración con el Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz, y que llevaban por título “*Farmacogenética: Investigación traslacional e implementación en el SNS*”. El objetivo de estas jornadas era debatir sobre los retos actuales para la implementación de la farmacogenética en el Sistema Nacional de Salud (SNS) e intercambiar experiencias sobre iniciativas ya en marcha y las estrategias futuras de implementación en nuestro entorno, abordando los desafíos y oportunidades de la farmacogenética para los profesionales de la Farmacología Clínica. Las jornadas fueron inauguradas por el Director Médico del Hospital Universitario La Paz, el Dr. Juan José Ríos, la Presidenta de la SEFC, la Dra. Cristina Avendaño y el Presidente del Comité Científico de las Jornadas, el Dr. Antonio J. Carcas. El programa se estructuró en torno a tres mesas redondas.

La **primera Mesa Redonda** titulada “*Hacia una estrategia nacional para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica*”, fue moderada por el Dr. Francisco Abad, del Hospital de La Princesa de Madrid, y participaron el Dr. Angel Carracedo, de la Fundación Pública Gallega de Medicina Genómica (SERGAS), el Dr. Adrián Llerena, del Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura, y el Dr. Antonio J. Carcas, del Servicio de Farmacología Clínica del Hospital Universitario La Paz.

En primer lugar, el Dr. Angel Carracedo detalló la situación actual del Plan Nacional de Medicina Personalizada sustentado en tres puntos fundamentales:

- Poner al paciente como eje del sistema.
- Un abordaje integrador y colaborativo del SNS y el Sistema de I+D+i.
- Su desarrollo a partir de los recursos y capacidades ya existentes.

En el año 2018 el Ministerio de Sanidad presentó un borrador para su aprobación en el Consejo Interterritorial. Paralelamente se presentó una ponencia en el Senado impulsada por el senador José Martínez Olmos que emitió unas recomendaciones para su implantación. A continuación, el Dr. Carracedo presentó la acción más significativa a nivel nacional, que es la participación de España en la Acción europea de Un millón de Genomas impulsada por los Ministerios de Sanidad, Ciencia y Tecnología y coordinada desde el ISCIII. Finalmente presentó el primer Mapa Autonómico sobre Medicina de Precisión, donde se observa una gran heterogeneidad y desigualdad en la implementación de la farmacogenética entre Comunidades Autónomas.

En segundo lugar, el Dr. Adrián Llerena presentó el proyecto Implementación Clínica de la Medicina Personalizada en Servicios de Salud (Medicina Personalizada Aplicada-MedeA-), un programa de innovación, cuyo objetivo general es el desarrollo y evaluación en condiciones reales de uso de una herramienta de apoyo a la prescripción farmacológica personalizada (PPS). Se trata de un proyecto promovido por el Servicio Extremeño de Salud (SES) y el Ministerio de Economía, Industria y Competitividad (MINECO)

(CPI- 2017-09-SES-14) que se inició el 3 de marzo de 2013, con una dotación inicial de 5.465.74 €, enmarcado en el Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE) por el Grupo de Investigación Clínica y Farmacogenética. El Dr. Llerena concluyó que al final del proyecto se dispondrá de un sistema de prescripción personalizado validado en condiciones clínicas reales en el SES, con conexión al sistema de prescripción electrónica (el Jara en el SES).

En último lugar, el Dr. Antonio J. Carcas presentó desde el punto de vista del farmacólogo clínico, los pilares en los que debe basarse una estrategia de implementación de la farmacogenética en el SNS: (1) La aplicación clínica de datos poblacionales exige una interpretación cuidadosa de las evidencias científicas y experiencia clínica, (2) una evaluación clínica integral del paciente, por lo que la interpretación de la información genética debe estar siempre dirigida por la clínica. El Dr. Carcas concluyó que una estrategia de implementación de la farmacogenética clínica debería incluir:

- Colaboración transversal e integración de un laboratorio de farmacogenética que asegure la calidad de los resultados analíticos.
- Genotipado anticipado en pacientes de “riesgo” como etapa de transición a un genotipado anticipado universal.
- Una aproximación transversal a la implementación de la farmacogenética, desarrollando protocolos clínicos para su uso en estos pacientes “de riesgo”.
- Priorizar la consulta y los informes individualizados de Farmacogenética sobre la integración de información farmacogenética en los sistemas de prescripción, que deberían utilizarse solo en casos determinados: alto riesgo, actitud unívoca, etc.
- Nexo estrecho entre investigación (tradicional), docencia y asistencia clínica, que permita una rápida transición de las evidencias a la práctica clínica.

Las **principales conclusiones de esta mesa** fueron:

- La implantación de la farmacogenética en nuestro país está siendo desigual por falta de una estrategia nacional clara, a pesar de las distintas iniciativas que se están llevando a cabo.
- El proyecto MEDEA que se está desarrollando en Extremadura va a permitir evaluar en condiciones reales la viabilidad de un sistema de apoyo a la prescripción farmacológica personalizada.
- Una estrategia de implementación de la farmacogenética desde el punto de vista del farmacólogo clínico debe basarse en la evaluación integral del paciente y en la interpretación de la información genética guiada siempre por la clínica.

La **segunda Mesa Redonda**, titulada “*Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica*” fue moderada por el Dr. Antonio J. Carcas, del Hospital Universitario La Paz, y tenía como objetivo describir experiencias del uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica, resaltando las barreras y las oportunidades para la mejora del tratamiento de los pacientes.

En primer lugar, la Dra. Ana Peiró, del Hospital General de Alicante esbozó los biomarcadores farmacogenéticos utilizados en el área del dolor. Dos de ellos son los que codifican el receptor opioide mu (gen OPRM), y la catecol-O-metiltransferasa (gen COMT), cuyas variantes pueden disminuir su actividad enzimática de 3 a 4 veces. Por otro lado, la Dra. Peiró también destacó el CYP2D6, una de las proteínas que forman el complejo CYP450 y qué debido a sus variantes genéticas, presenta una alta variabilidad fenotípica. Por tanto, el tipo de metabolizador podría condicionar cambios en la dosis farmacológica.

Finalmente, la Dra. Peiró presentó su experiencia y los logros conseguidos integrándose como farmacólogo clínico en la Unidad del Dolor de su hospital.

En segundo lugar, el Dr. Francisco Abad, del Hospital Universitario de La Princesa de Madrid, repasó como ha ido evolucionando el uso de biomarcadores farmacogenéticos en su Hospital, siendo los hitos más importantes:

- Año 2000: análisis de la influencia de los polimorfismos en enzimas metabolizadoras en la farmacocinética de los principios activos estudiados en ensayos clínicos de bioequivalencia.
- Año 2006: determinación de los polimorfismos de la tiopurina metil transferasa (TPMT) en pacientes tratados con azatioprina y mercaptopurina. Han analizado hasta la fecha 652 pacientes.
- Año 2008: determinación del alelo HLA-B*5701 para evitar el riesgo de hipersensibilidad en pacientes tratados con abacavir. Desde ese año han analizado más de 1.200 pacientes.
- Año 2013: determinación de los polimorfismos de CYP2C19 en pacientes que reciben clopidogrel en pacientes sobre los que se realizaba intervencionismo carotídeo.

En tercer lugar, el Dr. Salvador Aliño, del Hospital La Fe de Valencia, presentó el proyecto iniciado en 2005 para la incorporación de la farmacogenética en su Hospital, y que se ha consolidado en la práctica clínica. Comenzaron inicialmente con la realización de estudios retrospectivos en el trasplante de órganos (corazón, hígado, pulmón y riñón) así como en cáncer de mama y leucemia mieloide aguda, lo que permitió desarrollar paneles de variantes genéticas de potencial interés clínico en el trasplante y sobre los que se inició un estudio de evaluación para su potencial implementación. En total se genotiparon 101 pacientes transplantados (55 hematológico, 32 hepático, 6 renal, 4 cardíaco, 4 pulmonar) utilizando el panel de diseño propio (VIP Basic) con 68 variantes genéticas con evidencias sólidas, y sobre los que se elaboró el informe clínico de resultados sobre las variantes de riesgo relacionadas con: azatioprina, mercaptopurina, tioguanina, busulfán, ciclofosfamida, metotrexato, corticoides, tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, ácido micofenólico, everolimus, omeprazol, voriconazol, celecoxib y diclofenaco. Como resultado de este proyecto, se estableció un protocolo de trabajo para peticiones, autorizaciones, recogida y procesados de muestras, que se utiliza en el momento actual.

Por último, el Dr. Alberto M. Borobia, del Hospital Universitario La Paz de Madrid, presentó el funcionamiento y resultados de actividad de la Unidad de Farmacogenética Clínica de su Hospital, inaugurada en el año 2013. Se trata de una unidad multidisciplinar en la que participan el Instituto de Genética Médica y Molecular (INGEMM) y el Servicio de Farmacología Clínica, integrada totalmente en el circuito asistencial del hospital. En la actualidad se basa en una estrategia de genotipado anticipado en poblaciones de riesgo tras el desarrollo de protocolos en colaboración con los servicios clínicos peticionarios que incluyen marcadores farmacogenéticos relevantes para medicamentos utilizados para enfermedades específicas (p.e. TPMT-Azatioprina-enfermedad inflamatoria; CYP2C19-Voriconazol-paciente inmunodeprimido, CYP3A5, CYP3A4, ABCB1, POR-ciclosporina-paciente transplantado,...). La técnica de genotipado utilizada es un microarray personalizado basado en la tecnología OpenArray (Thermo Fisher Scientific®) que se llama PharmArray®. En el periodo 2014-2018 la Unidad ha recibido más de 3.500 solicitudes; 973 fueron para pruebas incluidas en protocolos consensuados con los servicios clínicos, y aproximadamente 2.500 fueron marcadores genéticos indicados para la selección del tratamiento (p.e. HLA-B*57:01).

Las **principales conclusiones de esta mesa** fueron:

- La heterogeneidad de los distintos Servicios de Farmacología Clínica y de los hospitales de nuestro SNS hace que las estrategias de implementación del uso de biomarcadores farmacogenéticos en los hospitales deban individualizarse en función de la realidad de cada centro.
- La investigación translacional es de gran importancia para la implementación de la farmacogenética en la práctica clínica.
- La información clínica y la molecular deben integrarse individualmente para cada paciente para desarrollar “una verdadera recomendación clínica personalizada” basada en la información genética, teniendo en cuenta también el historial médico, otros factores clínicos, tratamientos concomitantes y las preferencias del paciente.

La **tercera Mesa Redonda**, titulada *“El futuro de la farmacogenética clínica”*, fue moderada por la Dra. Maribel Lucena, del Hospital Universitario Virgen de la Victoria, y por el Dr. Alberto M. Borobia, y participaron el Dr. José A. García Agúndez de la Universidad de Extremadura, la Dra. Elena Ramírez del Hospital Universitario La Paz y la Dra. Consuelo Rodríguez Jiménez, del Hospital Universitario de Canarias.

El Dr. García Agúndez presentó el consorcio PharmVar (Pharmacogene Variation), que constituye un repositorio central para variaciones en farmacogenes, incluyendo estructuras de los haplotipos y variaciones alélicas, con el objetivo de facilitar la interpretación de los resultados de los test farmacogenéticos, contribuyendo así a optimizar la medicina de precisión. Explicó que este consorcio está integrado por más de 100 expertos internacionales y aporta una base de datos abierta y actualizable para toda la comunidad, publicando periódicamente actualizaciones de las variaciones de los farmacogenes más importantes. Por último, el Dr. García Agúndez concluyó que los consorcios globales como PharmVar, CPIC o PharmGKB consiguen aunar esfuerzos, unificar criterios y centralizar ingentes cantidades de información farmacogenética procedente de todo el mundo, lo que aporta grandes ventajas frente a iniciativas nacionales o consorcios de unos pocos países.

La Dra. Ramírez hizo una revisión sobre la aplicación del uso de biomarcadores farmacogenéticos en la farmacovigilancia. Explicó que existen más de 400 genes con relevancia en la eficacia y seguridad del fármaco, y de ellos más de 240 farmacogenes están asociados a RAMs. Transmitió la necesidad de colaboración intercentros para la realización de estudios de caso-control de asociación, poniendo como ejemplo el consorcio PIElenRed, gracias al cual se han identificado asociaciones significativas entre Síndrome de Stevens Johnson (SSJ) / necrólisis epidérmica tóxica (NET) por antiepilepticos aromáticos (AEA) que son diferentes de los encontrados para el DRESS en población española caucásica.

Por último, la Dra. Rodríguez hizo un repaso a la evolución de la farmacogenética en la individualización terapéutica, desde sus orígenes en el año 1959 (momento en el que Frederich Vogel usa por primera vez el término farmacogenética) hasta el momento actual. Explicó los consorcios que actualmente se dedican a recopilar y categorizar todas las evidencias que se generan en el área de la farmacogenética, y a la elaboración de guías de práctica clínica. Finalmente profundizó en los distintos modelos de implementación de la farmacogenética en el SNS, como el modelo “caso a caso” o el modelo de “genotipado anticipado”.

Las **principales conclusiones de esta mesa** fueron:

- El continuo descubrimiento de variaciones de farmacogenes hace que sea necesario que esta información esté en permanente revisión y publicado en bases de datos abiertas y accesibles a toda la comunidad científica. Este es el objetivo del consorcio PharmVar.

- Es fundamental la creación de consorcios para el desarrollo de estudios de casos-controles de asociación en los que la información farmacogenética puede ser importante para la predicción de reacciones adversas graves y poco frecuentes. Uno de estos de consorcios es PIElenRed.

Las jornadas fueron clausuradas por la Dra. Cristina Avendaño, Presidenta de la SEFC, y el Dr. Alberto M. Borobia, Secretario del Comité Organizador de las Jornadas, concluyendo que a pesar de la heterogeneidad en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en las distintas comunidades autónomas, y la falta de un Plan Nacional de Medicina Personalizada aprobado, la Farmacología Clínica está teniendo un papel muy importante en su implementación, al utilizarla como herramienta para la individualización del tratamiento farmacológico, integrando la información clínica y molecular de cada paciente.

Los resúmenes de estas jornadas han sido publicados en un suplemento especial de la revista [IBJ Clinical Pharmacology](#)¹⁻¹⁰.

REFERENCIAS

1. Carracedo A., Plan Nacional de Medicina Personalizada. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0001 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00001.
2. Llerena Ruiz, A., INUBE Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura. Servicio Extremeño de Salud. Universidad de Extremadura. España. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0002 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00002.
3. Carcas Sansuán A.J., Estrategia de implementación de la farmacogenética desde el punto de vista del farmacólogo clínico. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0003 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00003.
4. Peiró A.M., Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0004 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00004.
5. Abad Santos F., Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica. Hospital Universitario de La Princesa (MADRID). *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0005 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00005.
6. Aliño Pellicer S.F., Estudio piloto para la evaluación de la implementación clínica de los análisis farmacogenéticos en el trasplante. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0006 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00006.
7. Borobia A.M., Experiencia en el uso de biomarcadores farmacogenéticos en la práctica clínica: Hospital Universitario La Paz (MADRID). *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0007 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00007.
8. García-Agúndez, J.A., El papel de los consorcios en el futuro de la farmacogenética: Proyecto Pharmvar. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0008 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00008.
9. Ramírez García, E., Biomarcadores farmacogenéticos aplicados a la farmacovigilancia: necesidad de colaboración intercentros. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0009 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00009.
10. Rodríguez Jiménez, C., Farmacogenética en la individualización terapéutica. *IBJ Clin Pharmacol* 2019 (S2):e0010 doi: 10.24217/2530-4984.19s2v1s1.00010.

Boletín para los Comités de Ética de Investigación

Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm)

El próximo 25 de noviembre se celebrará en Madrid la Jornada Nacional de Comités de Ética de la Investigación con medicamentos (CEIm): *“Retos de la investigación no comercial con medicamentos”*. La Jornada es organizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) y la Sociedad Española de Farmacología Clínica (SEFC), y tendrá lugar en la AEMPS.

En breve podrá consultarse el programa de la misma en <https://www.aemps.gob.es/> y en <http://www.se-fc.org/index.php>

Entidades patrocinadoras y colaboradoras de ICB digital

AstraZeneca, Chiesi España, S.A., Lilly, S.A., MSD y Sanofi