



Línea estratégica 4: Optimización del tratamiento individualizado

B. Bernárdez

Servicio de Farmacia, Hospital Universitario de Santiago, Santiago de Compostela, A Coruña, España

Aplicaciones prácticas: show concurso de interacciones medicamentosas

A. "Aproximaciones basadas en la evidencia en la proposición de alternativas a interacciones de medicamentos"

John R. Horn, PharmD, FCCP, Professor, The University of Washington, Seattle; and Associate Director of Pharmacy, University of Washington Medical Center, Seattle.

B. "Show concurso interacciones: farmacodinamia e inducción-inhibición enzimática del CYP3A4"

Daniel C. Malone, RPh, PhD, Professor, University of Arizona College of Pharmacy, Tucson.

C. "Show concurso interacciones: CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 y glucoproteína P"

Lisa E. Hines, PharmD, Clinical Research Pharmacist, The University of Arizona Center for Health Outcomes and Pharmacoeconomic Research, Phoenix.

En primer lugar, se presenta una contextualización de las interacciones en el marco de la evidencia. La identificación de interacciones potenciales es el primer paso para prevenir el daño al paciente. Una interacción puede considerarse como un error de medicación prevenible.

Horn analiza el desarrollo de muchos sistemas de clasificación de interacciones en base a su severidad. Estos sistemas presentan limitaciones: son sistemas simplificadores, normalmente se basan en reglas de cuestionable relevancia clínica, frecuentemente asumen que los mismos miembros interaccionan de una manera similar y asumen que la ficha técnica es siempre extrapolable.

Seguir estrictamente estos sistemas de alerta de interacciones genera un exceso de señales de advertencia que puede llevar a una fatiga y a la falta de reacción ante tales notificaciones.

Sin embargo, el riesgo/beneficio de la coadministración de 2 fármacos nunca es constante, varía cada vez, y paciente y medicaciones son las variables que se deben considerar.

Las interacciones potenciales deben considerarse teniendo en cuenta el cociente riesgo/beneficio y el manejo de alternativas.

Para valorar el riesgo del paciente, es necesario realizar una historia farmacoterapéutica completa, en la que es importante recoger los productos de herboristería y otras especialidades publicitarias además de los fármacos. Es preciso prestar especial atención a los pacientes de alto riesgo: polimedicados, con insuficiencia renal o hepática, etc. También requieren especial atención los pacientes con tratamiento con medicamentos de alto riesgo, como medicamentos que son típicamente objeto de interacciones (warfarina, digoxina, etc.) y medicamentos precipitantes de reacciones, como azoles, macrólidos, amiodarona, etc.

Respecto al manejo de alternativas, es interesante llevar una pequeña lista de interacciones frecuentes e importantes recogidas en nuestro ámbito y conocer dentro de los diferentes grupos terapéuticos alternativas que permitan sustituir un miembro de la interacción por otro fármaco igualmente efectivo pero que la evite.

Elegir azitromicina frente a eritromicina para disminuir el riesgo de alargamiento QTc, o frente a claritromicina para evitar interacción a nivel CYP3A4, escoger bloqueadores beta cardioselctivos frente a los no selectivos, bloqueadores de calcio sin efecto dromotrópico negativo, estatinas que no generen interacciones a nivel del CYP3A4, como la fluvastatina, la pravastatina o la rosuvastatina, escoger paracetamol o codeína como analgésicos en pacientes anticoagulados para disminuir el riesgo de sangrado, no usar

fluconazol, voriconazol o miconazol en pacientes con anticoagulación oral para evitar interacción a nivel del CYP2C9, considerando alternativas como itraconazol, terbinafina, posaconazol o ketoconazol. Tener presente antidepresivos que no inhiban significativamente el CYP2D6, como el citalopram o la venlafaxina.

El conocimiento del mecanismo por el que se produce la interacción genera la base para un correcto manejo. Si realizas un cambio por una alternativa, asumes que conoces el mecanismo de acción de todos los fármacos: el objeto de la interacción, el precipitante y el fármaco alternativo.

Es interesante tener en cuenta los fármacos de las listas de inductores e inhibidores de los CYP y de los fármacos con potencial efecto sobre la onda QT, cuyas páginas de consulta son las siguientes: <http://medicine.iupui.edu/clinpharm/ddis/table.asp> y <http://www.azcert.org/medical-pros/drug-lists/drug-lists.cfm>

Se debe considerar la importancia del cambio de vía de administración en aquellos fármacos con importante efecto de primer paso. Valorar cómo el pH puede tener efecto sobre la interacción y cómo las interacciones pueden ser dependientes de la dosis.

Cuando no existen alternativas adecuadas, el manejo pasa por una monitorización exhaustiva del paciente: análisis farmacocinéticos, monitorización de subrogados, cociente internacional normalizado (INR) o glucemias, intervalo QT, etc. Valorar si la interacción es dependiente del tiempo o la dosis.

El objetivo principal es evitar el daño, por eso el plan de monitorización que se diseñe debe ser conocido por todos.

Es esencial que de esta interacción se obtenga un beneficio terapéutico porque su existencia no se justificaría en caso contrario.

Los Dres. Malone y Hines presentaron en un formato muy dinámico varios casos clínicos. Se presentaba el caso y sobre la explicación de éste se analizaban las alternativas. A continuación, se resumen 3 de los casos presentados.

Interacción farmacodinámica: alargamiento QT (fig. 1)

Caso reproducido con permiso de autores y editor CynthiaO@BaylorHealth.edu

Descripción del caso

Mujer de 67 años ingresa para reparación de la válvula mitral.

La medicación al ingreso es: ácido acetilsalicílico (AAS) 375 mg, ramiprilo 2,5 mg, warfarina 5 mg y levotiroxina 75 µg.

Tras la reparación de la válvula la medicación consiste en nesiritida 0,01 µg/kg/min durante 2 días, milrinona 0,5 µg/kg/min durante 4 días, vancomicina 1 g por vía intravenosa cada 12 h durante 4 días, epinefrina 0,07 µg/kg/min durante 1 día, famotidina 20 mg cada 12 h y AAS 325 mg/día.

Amiodarona 1 mg/min durante 6 h y después 0,5 mg/min para mantener ritmo sinusal.

El segundo día tras la operación la paciente se mantuvo conectada a ventilación por dificultades respiratorias.

El tercer día, por aumento de leucocitos y aparición de infiltrado, se comienza con levofloxacino 250 mg/día. Se

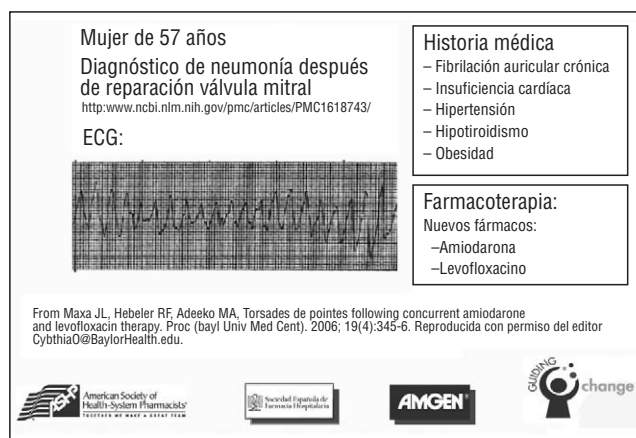


Figura 1

reinicia pauta domiciliar de warfarina, ramiprilo y levotiroxina. Se pasa amiodarona a administración por sonda 400 mg/8 h. Presentaba un intervalo QTc de 0,64 s.

El cuarto día se extuba a la paciente, el levofloxacino se aumenta a 500 por aumento continuo de leucocitos y posible neumonía. Se cambia la famotidina por pantoprazol.

La paciente progresa adecuadamente y el sexto día se pasa a una unidad de telemetría. Continúa con amiodarona por vía oral y levofloxacino por vía intravenosa.

El séptimo día presenta 2 episodios de taquicardia ventricular. Sus niveles de potasio se encuentran en rango normal 3,5 mEq/l. Se trata con amiodarona 150 mg por vía intravenosa.

Mantiene taquicardia ventricular, por lo que se deriva de nuevo a una unidad de intensivos, se intuba y requiere desfibrilación y reanimación cardiopulmonar.

Requiere bolo de amiodarona y se seda con propofol. Tras el segundo bolo de amiodarona se objetiva *torsade de pointes* en el electrocardiograma.

Tras suspender levofloxacino y amiodarona, comienza a acortarse el QTc, que pasa a 0,32 s.

No muestra signos de taquicardia ventricular.

Tras analizarse la causalidad a través del algoritmo de Naranjo, se obtiene un valor de 5, indicativo de probabilidad.

Análisis

Entre los factores de riesgo para el desarrollo de *torsade de pointes* se encuentran no sólo el uso concomitante de fármacos que alargan el QT, sino también: sexo femenino, edad avanzada, enfermedad cardiovascular, bradicardia, historia familiar de síndrome QT-congénito, alteraciones hidroelectrolíticas: bajo K⁺, Mg⁺⁺, Ca⁺⁺, etc.

Por tanto, en esta paciente se combina una serie de factores.

El papel del farmacéutico pasa por anticiparse y, en lo posible, disminuir los factores de riesgo, buscando alternativas.

Los antibióticos que mayor probabilidad tienen de generar alargamiento del QTc, y con ello *torsade de pointes*, son los macrólidos y las quinolonas.

Es interesante conocer que la azitromicina es el macrólido que genera menor riesgo y que el ciprofloxacino genera menor riesgo dentro de las quinolonas.

Varón de 68 años Náuseas y fatiga tras inicio ITRACONAZOL por osteoartritis del codo derecho x <i>Sporothrix schenckii</i> Síntomas cesan al parar ITRACONAZOL y reaparecen al reiniciarlo El ritmo cardíaco baja de 60 a 40 latidos/min después de 7 días de terapia combinada La concentración de digoxina aumenta de 1,6 a 3,2 ng/ml (rango normal de 0,5 a 2 ng/ml)	Historia médica: -Fibrilación auricular crónica Farmacoterapia: Medicación crónica: -Digoxina Nuevos fármacos: -Itraconazol
--	---






Figura 2

Varón de 75 años Comienza con fluconazol por candidiasis orofaríngea -El día 3 de tratamiento: INR 2,2 (objetivo 2-3) -El día 5 de tratamiento: INR 4,1 (objetivo 2-3) -5 semanas + tarde: dolor de espalda, irradiación pierna, debilidad. INR = 40 Realiza una laminectomía urgente por hematoma epidural Quedan secuelas neurológicas después de una prolongada estancia hospitalaria	Historia médica: -Fibrilación auricular crónica -AIT (accidente isquémico transitorio) Farmacoterapia: Medicación crónica: -Warfarina Nuevos fármacos: -Fluconazol
---	---






Figura 3

Inhibición de la eliminación por la glucoproteína P (fig. 2)

La glucoproteína P es una proteína transmembrana ATP dependiente, que se encuentra en numerosos tejidos, intestino, barrera hematoencefálica, renal, hepático y se encuentra sobreexpresada en células neoplásicas.

Hay numerosas posibilidades de que se produzcan interacciones medicamentosas causadas por la glucoproteína P: si un medicamento sirve de sustrato para la glicoproteína P en el tracto gastrointestinal, puede producir una disminución de la tasa de absorción; si, por otra parte, la sustancia es un sustrato de la glicoproteína P en los túbulos renales, puede ser causa de una secreción activa a la orina. Debido a que hay diferentes posibilidades, resulta difícil predecir las interacciones inducidas por la glucoproteína P, y existe con frecuencia un patrón complejo de interacciones.

En el artículo de Flórez se recoge una tabla con sustratos, inductores e inhibidores de este mecanismo de transporte activo.

Vale la pena tener presente algunas de las más significativas, que tienen que ver con la digoxina, la quinidina y los fármacos como la rifampicina y el itraconazol.

La interacción entre itraconazol y digoxina está ampliamente documentada. Uno de los mecanismos de interacción propuestos se genera a través de la inhibición de la P-glucoproteína renal por parte del itraconazol.

Inhibición del CYP2C9 (fig. 3)

Descripción del caso

Paciente de 75 años con anticoagulación por una fibrilación auricular que ingresa en el hospital para manejo de la anticoagulación previa y posterior a una endoscopia alta indicada tras encontrar una masa sospechosa en una colonoscopia. La endoscopia digestiva alta revela una úlcera cuyo examen y posterior cultivo muestra infección fúngica por *Candida*.

El paciente comienza tratamiento con fluconazol a dosis de 200 mg la primera semana, seguido de 100 mg al día durante 3 semanas adicionales.

El tratamiento con warfarina se reintroduce a una dosis de 22,5 mg por semana, con una pequeña reducción sobre la dosis basal de 25 mg/ semana. Presenta un INR = 2,2. Debido

al conocimiento de la potencial interacción se recomienda al paciente vigilancia frecuente de forma ambulatoria.

Pasadas 5 semanas, el paciente ingresa por urgencias con molestia en la espalda de 3 días de evolución, dolor que irradia a las piernas y debilidad en los miembros inferiores. Presenta un INR = 40. Comienza tratamiento con vitamina K. Se realiza un examen físico y el paciente niega la incontinencia urinaria y fecal. Se piden radiografías y tomografía computarizada para descartar sangrado peritoneal.

El paciente en 12 h comienza a sentirse con más debilidad y pierde el control de esfínteres. Se le realiza una resonancia magnética de urgencia, objetivándose un hematoma epidural desde T3 hasta T10. Se le realiza una laminectomía urgente. El paciente no se recupera completamente, precisa ayuda para la deambulación y presenta vejiga neurógena.

Análisis

Este caso se publica en 2002, año en el que ya se conocía que el fluconazol actúa como inhibidor potente del CYP2C9 y que, administrado junto con warfarina, produce un aumento del INR.

La particularidad de la publicación de este caso se basa en que es la primera vez que se publica en una revista de urgencias (*European Journal of Emergency Medicine*), involucrando y sensibilizando a más profesionales en la repercusión del inadecuado manejo de interacciones.

Es importante asegurarse de que todos los participantes en el cuidado del paciente conozcan los posibles efectos de una interacción no evitada, para que no se pierda el plan de monitorización.

Ketoconazol, posaconazol y terbinafina serían antifúngicos que no inhibirían el CYP2C9, por tanto, alternativas adecuadas a considerar según la especie a tratar.

Conclusión/aplicación

Dentro del 4.º objetivo del 2020 se encuentra la optimización de la terapia individualizada; la manera de presentar el manejo de interacciones, valorándolas de manera individualizada y teniendo en cuenta el riesgo particular de cada paciente es claramente coincidente con este objetivo. Para conseguirlo es importante trabajar con regularidad directamente en las unidades de hospitalización, participando en

Tabla 1 Polimorfismos relacionados con respuesta a fármacos oncológicos

Fármaco afectado	Polimorfismo en	Fenotipo	Observaciones
Azatioprina 6-mercaptopurina Tiopurina	TMPT (*2; *3A; *3B; *3C)	Toxicidad grave o letal	Homocigotos (0,1%) → 10%D Heterocigotos (10%) → 65%D
5-fluorouracilo Capecitabina	DPYD (2A; *7; *9B) TS (2R/ 2R)	Toxicidad	
Irinotecan	UGTA1 (*28)	Neutropenia, diarrea, daño hepático	Cambio en ficha técnica. La dosis importa
Tamoxifeno	CYP2D6 (*4)	Disminución de DFS	Según polimorfismo # fenotipo Papel de la farmacocinética: potentes inhibidores de CYP2D6
Bifosfonatos	CYP2C8 rs1934951 at chr10:96788538	Osteonecrosis	Homocigotos
Imatinib	Exón 11 mutación OCT-1	Aumento TTP Baja expresión	Papel del sunitinib Resistencia a imatinib
Anticuerpos monoclonales	FcGR3A (V158)	Mejor respuesta	Rituximab, trastuzumab, cetuximab
Panitumumab Cetuximab	K-ras mutado	Inactividad	Indicación de fármacos

los procesos de decisión de la prescripción de los pacientes hospitalizados y validar las prescripciones antes de que se administre la primera dosis y considerando los datos clínicos de los pacientes, tal y como recomienda la aplicación del 2020 en sus apartados 4.1 y 4.2.

Esta manera de presentar siempre una alternativa o un plan de monitorización es imprescindible para la implicación del farmacéutico en el equipo pluridisciplinar de una manera efectiva, ofreciendo respuestas y no sólo preguntas.

Farmacogenómica: aplicación en pacientes con cáncer

John Kuhn, PharmD, FCCP, BCOP, Professor, University of Texas College of Pharmacy, San Antonio.

La farmacogenómica se encarga de estudiar el comportamiento distinto de los fármacos en cada individuo a tenor de sus diferencias en ADN y ARN. En lo que se ha dado en llamar “medicina personalizada”, la farmacogenómica nos permitirá diseñar fármacos inteligentes contra dianas específicas del tumor y relevantes en su malignidad, y después seleccionar los tratamientos disponibles según las características del tumor y el paciente. De una forma más concreta, la farmacogenética se ocupa del estudio de la variabilidad en la respuesta a los fármacos debida a variaciones en el gen (ADN).

El Dr. Kuhn, profesor de la Universidad de San Antonio y director de Investigación Médica en Oncohematología del sur de Texas, detalla los polimorfismos asociados a respuesta y/o toxicidad con tratamientos oncológicos.

Las variaciones en la secuencia del ADN que se repiten en más del 1% de la población se llaman polimorfismos. Estos pueden ser de inserción (se añaden más bases), de delección (ausencia de una parte de la secuencia), de repetición o de

variación de un único nucleótido, conocidos como SNP (*single nucleotide polymorphism*). En estudios retrospectivos se ha tratado de identificar los polimorfismos de genes que codifican enzimas diana, o metabolizadoras, o transportadoras, y su correlación con el fenotipo de respuesta por niveles alterados de expresión y/o actividad.

La EMEA define el término biomarcador farmacogenómico como la característica cuantificable del ADN o del RNA, indicadora de un proceso biológico normal, un proceso patológico y/o de respuesta a un tratamiento o a una intervención; <http://www.ema.europa.eu/pdfs/human/pharmacogenetics/19039508en.pdf>

Los biomarcadores pueden ser exploratorios, probablemente válidos o válidos. Solamente los biomarcadores válidos se han utilizado en estudios prospectivos y son aceptados por la comunidad científica como predictores de resultados clínicos o preclínicos.

Biomarcadores válidos serían la presencia de BCR-ABL para el tratamiento con imatinib, la sobreexpresión de HER2 para el tratamiento con trastuzumab y la presencia de K-ras *wild-type* para el tratamiento con panitumumab.

De la tabla 1, a día de hoy, con los estudios disponibles y basándose en la recomendación de las agencias, sólo la determinación genética del k-ras *wild type* es preceptiva para el tratamiento con panitumumab y cetuximab.

Existe una página web muy recomendable que aglutina, ordena y disemina todo el conocimiento que se va aportando sobre el impacto de las variaciones genéticas en la respuesta a fármacos. Se recogen datos sobre el genotipo y el fenotipo, sobre variaciones genéticas y la relación con la respuesta a fármacos, reuniendo toda la literatura científica disponible y resumiendo las vías más importantes. La página es: <http://www.pharmgkb.org/>

La 6-mercaptopurina es un antimetabolito utilizado en leucemia linfoblástica aguda en niños. Uno de los pasos de metabolización es por la enzima TMPT, que lo transforma en

un metabolito inactivo. Se conocen hasta 10 polimorfismos asociados a baja actividad, y 3 de ellos son causantes del 95% de los fenotipos de baja actividad: TMPT*2, TMPT*3^a y TMPT*3C, con distinta frecuencia entre etnias. Los pacientes heterocigotos para estos alelos (aproximadamente un 10% de la población) tienen niveles intermedios de TMPT y toleran un 65% de la dosis estándar. Los homocigotos, que suponen un 0,3% sólo soportarían un 10% de la dosis. La toxicidad de dosis convencionales en estos casos es muy grave o letal, y la reducción de dosis no compromete la supervivencia.

La enzima DPYD transforma el 80% de la dosis administrada de 5fu en formas inactivas. Un 3-5% de la población es parcialmente deficitaria en la actividad de esta enzima, pero un 0,1% lo es absolutamente y en ellos la toxicidad será muy grave o incluso fatal. Se conocen más de 30 SNP y mutaciones por delección en el gen, pero la mayoría no son funcionales. El alelo DPYD*2A se ha encontrado en el 40-50% de las personas con déficit absoluto o parcial en la actividad de la enzima que codifica. También se ha pensado en la epigenética como causa, en concreto se ha visto que la hipermetilación de la región promotora podría causar una deficiente expresión del gen.

Los pacientes con polimorfismos 2R/ 2R en la enzima metabolizadora del fluorouracilo, TS (o TYMS: timidilato sintetasa), presentan un 43% de riesgo de toxicidad grado 3-4.

En 1997 se observó que 2 pacientes con síndrome de Gilbert, por tanto con déficit en la conjugación de la bilirrubina por UGT, presentaban una toxicidad hematológica grave. Esta fue la primera evidencia clínica de que una débil actividad de esta enzima estaba relacionada con mayor toxicidad. Se ha encontrado que un par de nucleótidos (TATA) se repiten de forma variable en la región promotora del gen UGT1A1: la mayoría de la población tiene 6 copias, pero hasta un 33% de la población tiene un alelo con 7 copias, que recibe la denominación de UGT1A1*28. Este alelo está asociado a menor expresión y actividad de la enzima, por tanto, a menor glucuronización y a mayor toxicidad por irinotecan. La relación con la probabilidad de toxicidad se hace más fuerte con una dosis mayor de irinotecan.

El CYP2D6 es la enzima encargada de metabolizar el tamoxifeno en su metabolito activo, el endoxifeno. Pacientes con carcinoma de mama con el polimorfismo CYP2D6*4/ 4 tratados con tamoxifeno, presentan un acortamiento en el tiempo libre de progresión. El efecto producido por este polimorfismo es equiparable al que provoca en pacientes sin este polimorfismo la utilización de inhibidores potentes del CYP2D6, como sertralina y paroxetina.

En un estudio GWAS (estudio que compara el ADN completo de personas, también llamado estudio de asociación a escala genómica, estudio de asociación de genoma completo y estudio WAG) en pacientes con osteonecrosis de mandíbula asociada a tratamiento con bifosfonatos se observó una variación rs1934951 en el cromosoma 10 del CYP2C8. Los individuos homocigotos para el alelo T tienen un riesgo aumentado para desarrollar esta toxicidad.

Pacientes con tumores del estroma gastrointestinal (GIST) tienen mutaciones activantes del KIT (CD117). Los pacientes que poseen mutaciones en el exón 11 responden mejor a imatinib que los que no poseen mutaciones o las tienen en el exón 9. Existen estudios que sugieren que el sunitinib es más activo en los pacientes que tienen mutaciones en el 9 o

que no tienen, y podría considerarse en el futuro como el tratamiento de primera línea (actualmente sólo en refractarios a imatinib) en este grupo de pacientes.

Por otra parte, OCT (transportador orgánico de cationes) es el transportador celular que introduce el imatinib en la célula. Niveles de bajos de OCT-1 se correlacionan con menor tasa de respuesta molecular al imatinib.

El alelo FCGR3A valina (V) está significativamente correlacionado con mayor tasa de respuesta completa con R-CHOP (rituximab ciclofosfamida doxorubicina vincristina prednisona) comparada con el alelo fenilalanina (F) en un estudio de 200 pacientes coreanos con linfoma difuso de células B. En un estudio japonés en pacientes con linfoma no Hodgkin, los pacientes homocigotos F/ F tienen niveles reducidos de inmunoglobulina G comparados con pacientes heterocigotos u homocigotos V/ V después de tratamiento con rituximab. Esta variante se asocia a la tasa de respuesta a rituximab y tiempo libre de progresión en pacientes con linfoma folicular.

Las mutaciones en el gen *KRAS* que se encuentran en el ~40% de los carcinoma colorrectal metastático, inducen la activación de forma constitutiva de la proteína *KRAS*, que provoca una señalización continua con independencia de si el propio EGFR se ha activado o inhibido terapéuticamente.

Es determinante para la actividad del cetuximab y panitumumab que el *KRAS* no esté mutado. Por eso, esta prueba genética es de obligada realización previamente al tratamiento con ambos fármacos, y este requerimiento está incluido en la indicación del fármaco según la EMEA: "Vectibix está indicado en monoterapia para el tratamiento de pacientes con carcinoma colorrectal metastático que exprese EGFR con *KRAS* no mutado (*wild-type*), tras el fracaso de regímenes de quimioterapia que contengan fluoropirimidina, oxaliplatino e irinotecan", e igualmente ocurre en el caso del cetuximab.

Conclusión/aplicación

Dentro de la optimización de la terapia individualizada, el farmacéutico tiene que estar capacitado para entender y valorar, una de las herramientas clave en la individualización terapéutica, la aplicación de la farmacogenética y la farmacogenómica.

Es importante distinguir la información validada de manera prospectiva de aquella información que todavía no es aceptada por la comunidad científica, haciendo especial hincapié en el conocimiento de los biomarcadores.

La farmacogenómica es una herramienta clave en la respuesta a fármacos y probablemente con una importancia creciente en los próximos años.

Coincide también el apartado 4.6 con el impulso para la realización de informes farmacogenéticos desde el servicio de farmacia.

Consideraciones clínicas y oportunidades en la terapia génica

A. "Resultados de la encuesta sobre terapia génica de la ASHP"

Susan Goodin, PharmD, BCOP, Associate Director, Clinical Trials and Therapeutics; and Professor of Medicine, Robert Wood Johnson Medical School, New Brunswick, NJ.

Tabla 2 Ensayos clínicos con terapia génica en cáncer de próstata

Combinación terapia génica	Fase	n	Respuesta
Enfermedad localizada			
Ad5-CD/ TKrep + 5FC/ GCV	I	16	PSA ↓ ≥ 25% en 7. PSA ↓ ≥ 50% en 3. A 5 años el PSADT ↑ de 17 a 31 meses (p = 0,014)
Ad5-CD/ TKrep + 5FC/ GCV + RT	I	10	PSA ≤ 0,5 ng/ ml en 5 pacientes. A 4 años (n = 9): riesgo intermedio: no enfermedad
Enfermedad avanzada			
Prostvac-VF + Tricom. ECOG 9802	II	29	PSADT pretratamiento = 4,4 m. PSADT 6 meses postratamiento = 7,7 m. A phase II study of PROSTVAC-V (vaccine)/ TRICOM and PROSTVAC-F (fowlpox)/ TRICOM with GM-CSF in patients with PSA progression after local therapy for prostate cancer: Results of ECOG 9802-ASCO 2009 Genitourinary abstract 108
GVAX + docetaxel frente a DP. VITAL-2	III	407	OS brazo experimental = 12,2 m. OS brazo control = 14,1 m. A phase III trial of GVAX immunotherapy for prostate cancer in combination with docetaxel versus docetaxel plus prednisone in symptomatic, castration-resistant prostate cancer (CRPC)-ASCO 2009 Genitourinary abstract 7
SIPULEUCEL-T. D9901 & D9902A	III	225	Brazo tratamiento 23,2 m/ brazo control 18,9 HR = 1.5 (1,1-2,05), p = 0,011. Integrated data from 2 randomized, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trials of active cellular immunotherapy with sipuleucel-T in advanced prostate cancer. Cancer. 115:3670-9
Oblimersen + DP frente a DP	II	?	R PSA brazo experimental = 37. R PSA brazo control = 46. Docetaxel plus oblimersen sodium (Bcl-2 antisense oligonucleotide): an EORTC multicenter, randomized phase II study in patients with castration-resistant prostate cancer Ann Onc. 2009;20:1264-9
OGX-011 + DP frente a DP	II	82	OS brazo experimental = 27,5 m. OS brazo control = 16,9 m. Mature results of a randomized phase II study of OGX-011 in combination with docetaxel/ prednisone versus docetaxel/ prednisone in patients with metastatic castration-resistant prostate cancer [abstract 5012]. J Clin Oncol. 2009;27 Suppl:15s

RR: riesgo relativo.

B. “Resultados recientes en cáncer de próstata”

Heidi D. Gunderson, PharmD, BCOP, Pharmacy Coordinator Hematology/ Oncology Disease Management, Mayo Clinic, Rochester, MN; and Instructor in Pharmacy, College of Medicine, Mayo School of Health Related Sciences, Rochester, MN.

Se conoce como terapia génica la técnica que sirve para reparar genes defectuosos envueltos en el desarrollo de enfermedades. Se utilizan distintas estrategias para lograr este objetivo.

Un gen normal es introducido en una localización no específica del genoma para reemplazar a un gen que no funciona (más frecuente). Un gen anormal es cambiado por un gen normal a través de recombinación homóloga. Un gen anormal puede ser reparado a través de revertir una mutación. Regulando el grado de actividad de un gen, éste puede ser

alterado. La inserción de genes se realiza a través de vectores que pueden ser virales o no. Virales: adenovirus, lentivirus, retrovirus, herpesvirus, alfavirus, etc., y no virales: oligonucleótidos, *naked* ADN.

La Dra. Godin presentó los resultados de una encuesta realizada entre los 3.543 miembros registrados en la ASHP como jefes de servicio de farmacia, vía correo electrónico en el período entre noviembre y diciembre de 2008.

La tasa de respuesta fue del 9%. Un total de 327 respuestas, correspondientes a servicios de farmacia de hospitales comunitarios un 58% y universitarios un 11%. Según número de camas (> 400 = 25% 300-399 = 10% 200-299 = 16% 100-199 = 16% NA 10%).

Los tipos de vectores que habían manejado son virales (58%), células pac (21%), plásmidos (19%), bacterias (10%), n/s (42%).

El ámbito de responsabilidad en el que el servicio de farmacia estaba implicado respecto a la terapia génica era:

almacenamiento (64%), preparación (65%), gestión de residuos (55%), educación al paciente (22%), desarrollo de protocolos (30%), nada (6%).

El personal que se destinó a la preparación era: personal con formación específica 48%, personal con formación en manejo de citostáticos 25%, personal de la unidad de investigación 5%. Sólo un 40% de los integrantes del *staff* tenía formación específica en esta materia.

El 33% de los hospitales que habían respondido a la encuesta disponía en esa fecha de protocolos normalizados de trabajo y el 63% planificaba tener estos protocolos en el plazo de 1 o 2 años. Las limitaciones más claras que se presentaban en relación con el manejo de la terapia génica son:

- Los procedimientos y el marco legal no están claramente definidos.
- Los ensayos clínicos en terapia génica están incrementándose.
- La educación al paciente no es un rol propio de los farmacéuticos.

En el debate de esta ponencia participaron representantes europeos de Alemania y Francia, que compartían estas preocupaciones.

Los resultados presentados por la Dra. Gunderson con terapia génica en cáncer de próstata están reunidos en la tabla 2.

Parecen más interesantes, a priori, las aplicaciones que la terapia génica puede tener en estadios precoces de cáncer de próstata.

Existe algún estudio negativo que se cerró, como es el VITAL 2. En enfermedad avanzada el cierre responde a un aumento de la supervivencia global en el brazo control aunque algún autor parece señalar que existen más muertes en el brazo de tratamiento.

Conclusión/aplicación

Los hospitales españoles representados en Las Vegas no tenían experiencia en el manejo o custodia de terapia génica, sólo uno de los hospitales había en una ocasión preparado un tratamiento para un ensayo clínico.

Además de la optimización de la terapia individualizada, otros objetivos del 2020 tales como “incrementar el grado en el que los farmacéuticos de hospital aplican los principios de la medicina basada en la evidencia a la mejora de la farmacoterapia individualizada” y el objetivo número 3, “liderar, desarrollar e implantar las actuaciones dirigidas a mejorar la seguridad del sistema de utilización de los medicamentos en el hospital”, se relacionan íntimamente con el desarrollo de procedimientos normalizados de trabajo basados en la evidencia científica (apartado 2.2) y para el manejo seguro de medicamentos de alto riesgo (apartado 3.4) con terapia génica. Es importante prepararse para lo que puede ser un campo emergente y posicionarse sin olvidar un rol tan propio como la información al paciente en este campo.

Conflicto de intereses

La autora declara no tener ningún conflicto de intereses.