



CONGRESO
NACIONAL

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25

Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos

PERSONALIZACIÓN DE LA TERAPIA FARMACOLÓGICA: FACTORES PARA LA OPTIMIZACIÓN DE RESULTADOS

Medicina personalizada de precisión en Salud Mental

EVA LEGIDO PERDICES



*Unidad de Farmacocinética Clínica y Farmacogenética.
Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria (Valencia)*

Declaración de ausencia de conflictos de interés

“Medicina personalizada de precisión en Salud Mental”

EVA LEGIDO PERDICES

*Unidad de Farmacocinética Clínica y Farmacogenética.
Servicio de Farmacia. Hospital Arnau de Vilanova-Llíria (Valencia)*

F I GB USA MEX

**ONE SIZE
DOES NOT
FIT ALL**



Von links bügeln/ Iron inside out/
repasser sur l'envers /只熨燙反面

Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS

Las pruebas genéticas y genómicas constituyen un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto sanitario como son las enfermedades raras y oncológicas, y la selección y el seguimiento de tratamientos óptimos.

El acceso a este catálogo como parte de la cartera común de servicios debe garantizarse a todos los usuarios del SNS.



A: Sistema digestivo y metabólico
B: Sangre y órganos hematopoyéticos
C: Sistema cardiovascular

J: Antiinfecciosos para uso sistémico
L: Antineoplásicos e inmunomoduladores
M: Sistema musculoesquelético

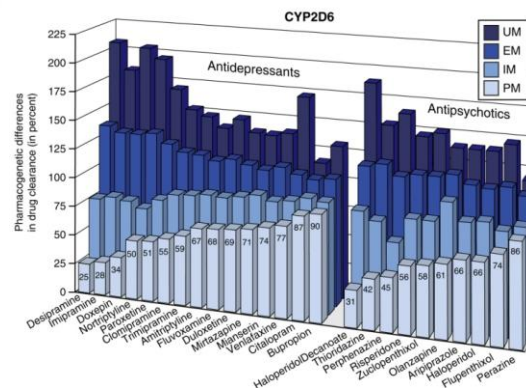
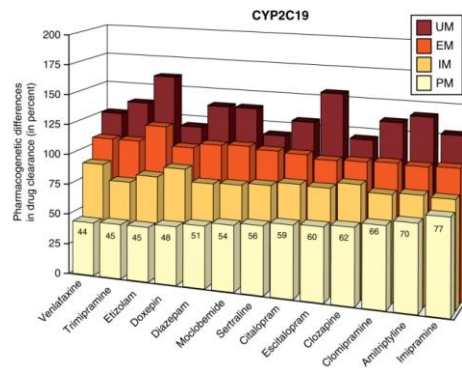
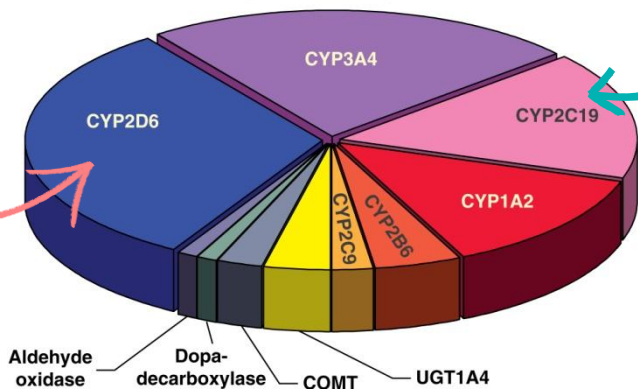
N: Sistema nervioso
R: Sistema respiratorio
V: Varios

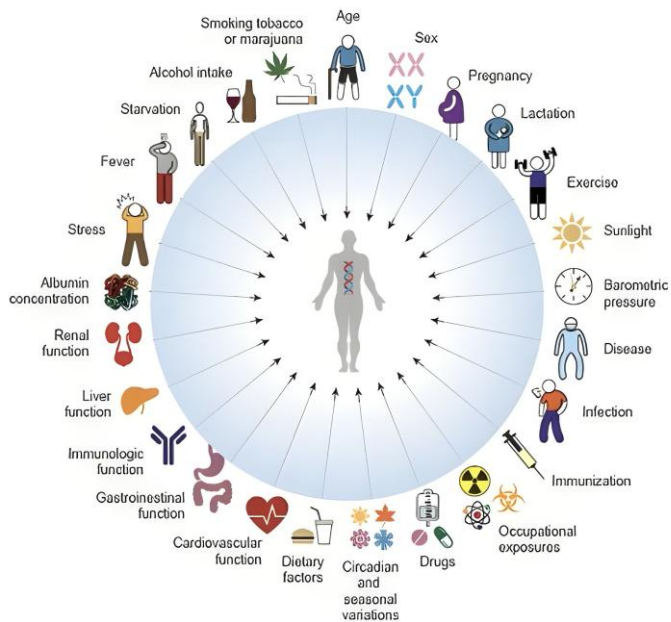


18 Genes
68 Principios activos

Estabilizadores del ánimo
Antipsicóticos
Antidepresivos

Proportion of psychotropic medications metabolized by individual enzymes





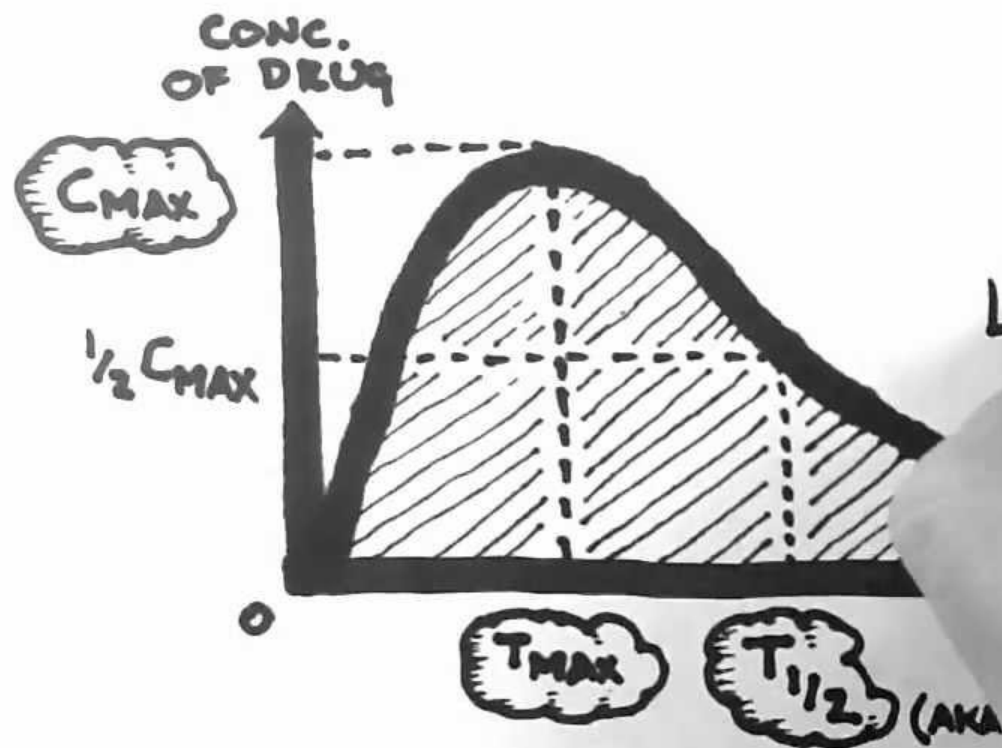
F I GB USA MEX

**ONE SIZE
DOES NOT
FIT ALL**



Von links bügeln/iron inside out/
repasser sur l'envers /只熨燙反面

DISTRIBUTION
METABOLISM
EXCRETION



← MORE DRUG IN THAN OUT →
← MORE DRUG OUT THAN IN →

FUNCIÓN!!!



FARMACOCINÉTICA

FARMACOGENÉTICA

Therapeutisches Drug-Monitoring

Suchtmedizin

Kinder- und jugendpsychiatrische
Psychopharmakologie

AGNP-AG Polypharmazie

Methodik klinisch-
psychopharmakologischer
Forschung

Elektrokonvulsionstherapie

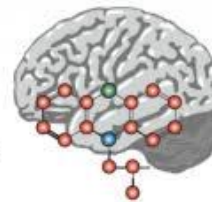
Die Arbeitsgruppe „Therapeutisches Drug Monitoring“ der AGNP beschäftigt sich mit der Weiterentwicklung von Labormethoden zur Bestimmung von Psychopharmaka bei Patienten und mit Studien zum Therapieerfolg. Sie hat die u genannten Mitglieder. Wir freuen uns über jeden Kontakt, der mit den angegebenen Telefon- und Faxnummern oder du Klicken auf die e-mail-Adresse hergestellt werden kann.

- 1 Editorial to Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology
- 2 Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017
- 3 A Critical Commentary on the 2017 AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology
- 4 The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines
- 5 AGNP Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry: Update 2011
- 6 AGNP-Konsensus Leitlinien für therapeutisches Drug-Monitoring in der Psychiatrie: Update 2011
- 7 Kurze Zusammenfassung des neuen Konsensuspapiers der Arbeitsgruppe TDM der AGNP
- 8 Recommendations pour le monitoring plasmatique des médicaments antidépresseurs
- 9 Dosage plasmatique des médicaments antidépresseurs
- 10 Linee guida della consensus conference dell'ANGP per il monitoraggio plasmatico dei farmaci (TDM) in psichiatria. Aggiornamento 2011
- 11 Az AGNP konsenzuson alapuló irányelvei a terápiás gyógyszer szint monitorozásához a pszichiátriában

Weitere Publikationen finden Sie unter tdm-kjp.de

AGNP

Arbeitsgemeinschaft für
Neuropsychopharmakologie
und Pharmakopsychiatrie



P. Baumann¹
C. Hiemke²
S. Ulrich³
C. Eckermann⁴
I. Gaertner⁵
M. Gerlach⁶
H.-J. Kins⁷
G. Lues⁸
B. Müller-Oerlinghausen⁹
M. L. Rao¹⁰
P. Riederer¹¹
G. Zernig¹²

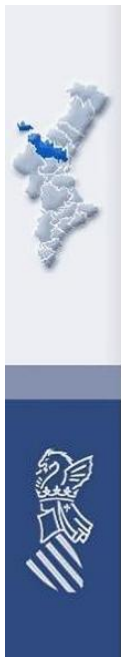
**The AGNP-TDM Expert Group Consensus Guidelines:
Therapeutic Drug Monitoring in Psychiatry**

Rev

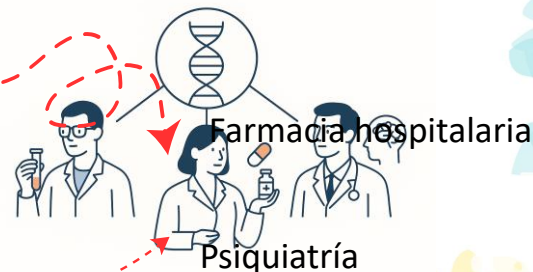
Drugs and active metabolites	Therapeutic reference range	t _{1/2}	Laboratory alert level	Level of recommendation to use TDM	Con-version factor, CF	Comments	References
Antipsychotic drugs							
Amisulpride	100–320 ng/mL	12–20 h	640 ng/mL	1	2.71	No metabolites, some patients may need concentrations above 320 ng/mL to attain sufficient improvement.	[102, 148, 739, 797, 829, 966, 1114, 1253]
Aripiprazole Aripiprazole plus dehydroaripiprazole	100–350 ng/mL 150–500 ng/mL	60–80 h	1,000 ng/mL	2	2.23	Dehydroaripiprazole concentrations amount to about 45 % of the parent drug. Apparent elimination half-life 30–47 days	[57, 455, 509, 625, 637, 711, 729, 815, 1115, 1157]
Asenapine	1–5 ng/mL	13–39 h	10 ng/mL	4	3.50		[917, 1285]
Benperidol	1–10 ng/mL	4–8 h	20 ng/mL	3	2.62	Higher levels may be tolerated in patients under long-term high-dose therapy due to adaptive changes.	[666, 853, 1068]
Brexpiprazole	40–140 ng/mL	91 h	280 ng/mL	3		Major metabolite amounts to 23–48 % of the parent drug, does not contribute to therapeutic effects.	[223]
Bromperidol	12–15 ng/mL	20–36 h	30 ng/mL	2	4.38		[1108, 1194, 1337]
Cariprazine	10–20 ng/mL	48–120 h	40 ng/mL	3	2.34	Active metabolites are N-desmethylcariprazine and N,N-didesmethylcariprazine.	[174, 840, 1257]
Chlorpromazine	30–300 ng/mL	15–30 h	600 ng/mL	2	3.14		[181, 210, 999]
Chlorprothixene	20–300 ng/mL	8–12 h	400 ng/mL	3	3.17		[650, 980]
Clozapine	350–600 ng/mL	12–16 h	1,000 ng/mL	1	3.06	Major metabolite N-desmethylclozapine with unclear antipsychotic activity, the therapeutic reference range seems likely to be lower in pediatric patients.	[241, 242, 290, 900, 930, 1241, 1314]
Flupentixol	0.5–5 ng/mL (cis-isomer)	20–40 h	15 ng/mL	2	2.30	Apparent t _{1/2} for flupentixol decanoate 17 days	[67, 83, 982, 1015]
Fluphenazine	1–10 ng/mL	16 h	15 ng/mL	1	2.29	Apparent half-life for fluphenazine decanoate 14 days	[1015, 1237]
Fluspirilene	0.1–2.2 ng/mL	7–14 days	4.4 ng/mL	3	2.10		[1111]
Haloperidol	1–10 ng/mL	12–36 h	15 ng/mL	1	2.66	Higher levels can be tolerated in patients under long-term high-dose therapy due to adaptive changes; apparent t _{1/2} for haloperidol decanoate 17 days.	[118, 363, 505, 868, 902, 931, 941, 1224, 1237]
Iloperidone	5–10 ng/mL	18–33 h	20 ng/mL	3	2.34		[225, 861, 917, 1031]
Levomepromazine	30–160 ng/mL	16–78 h	320 ng/mL	3	3.04		[255, 1194]
Loxapine	5–10 ng/mL	6–8 h	20 ng/mL	3	3.05	Delivered by means of a thermally generated aerosol	[1164]
Lurasidone	15–40 ng/mL	20–40 h	120 ng/mL	3	2.03		[213, 225, 917, 951]
Melperone	30–100 ng/mL	4–6 h	200 ng/mL	3	3.80	QTc prolongation is suggested to correlate with drug concentrations.	[135, 546, 1148]
Olanzapine	20–80 ng/mL	30–60 h	100 ng/mL	1	3.20	Under olanzapine pamoate, patients have a high risk for a post injection syndrome when drug concentrations exceed 100 ng/mL. Apparent half-life for olanzapine pamoate 30 days	[56, 91, 101, 114, 116, 226, 349, 404, 754, 778, 780, 866, 933, 1099, 1289]
Paliperidone (9-hydroxyrisperidone)	20–60 ng/mL	17–23 h	120 ng/mL	2	2.35	Apparent half-life for paliperidone palmitate 25–49 days	[40, 110, 224, 842]

To do list

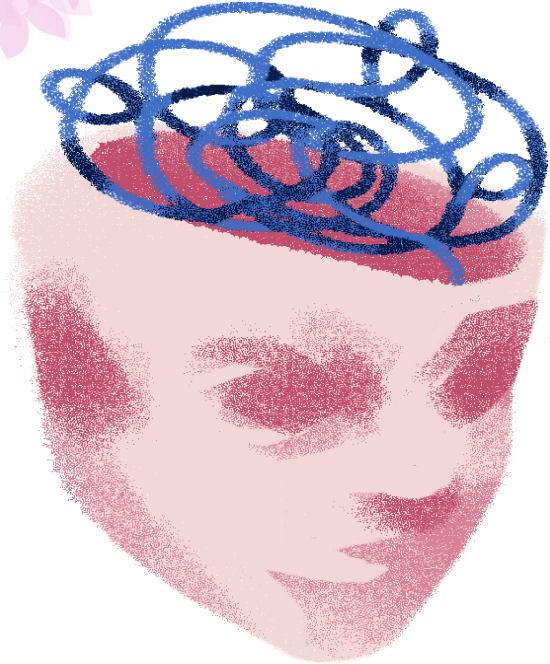




- 7 USM/USMI
- 8 CEEM
- Hospital provincial Salud Mental Bétera
- >2000 pacientes institucionalizados en RPMD



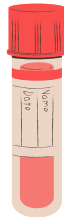
Farmacia sociosanitaria La Cañada



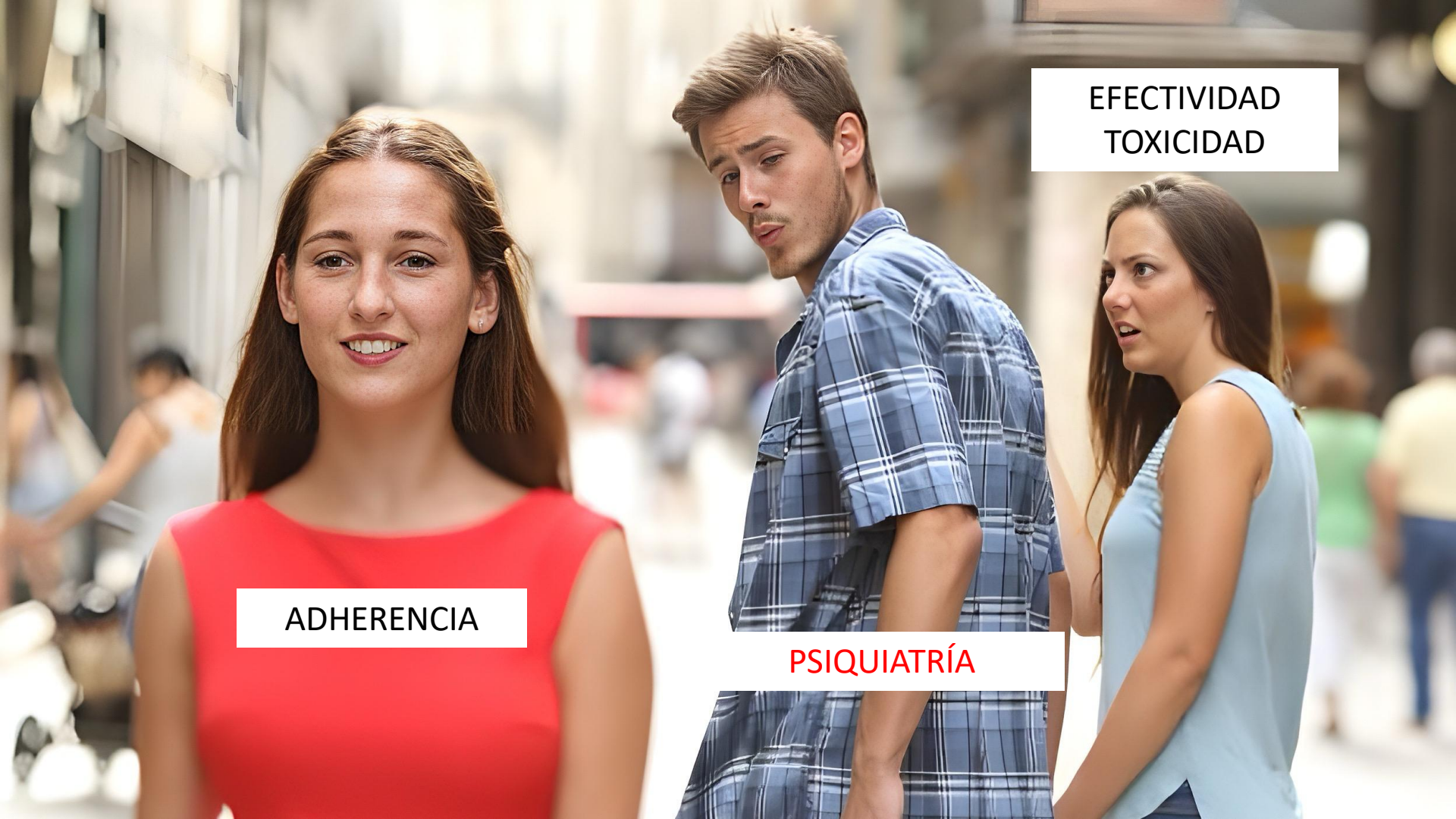
- Paciente 47 años acude por cuadro de agitación psicomotriz SUH
- A.P: HTA
- Antecedentes toxicológicos: fumador 1,5 paq/día
- Esquizofrenia paranoide en seguimiento errático por su USM
- Nula conciencia de enfermedad y situación de vulnerabilidad social
- Exacerbación de sintomatología psicótica.
- Ingreso voluntario para reintroducción de tratamiento y estabilización



- Paliperidona 9-0-0 mg
- Diazepam 5 mg 0-1-1 + 5mg sp
- Emconcor 2,5 mg -0-0
- Olanzapina 10-0-0 mg



Farmacocinética de [olanzapina](#) y [paliperidona](#)



ADHERENCIA

EFFECTIVIDAD
TOXICIDAD

PSIQUIATRÍA

CONCIENCIA
DE ENFERMEDAD

ESTIGMA SOCIAL



ABUSO DE SUSTANCIAS

MEDICACIÓN



- Paliperidona 9mg-0-0
- Valproico crono 0-0-500 mg
- Diazepam 5 mg 0-1-1 + 5mg sp
- Emconcor 2,5 mg-0-0



Farmacocinética de olanzapina y paliperidona

Concentraciones indetectables

Reintroducción progresiva del tratamiento hasta alcanzar valores terapéuticos (20 ng/ml).



Estabilizar e iniciar administración "Long-Acting"



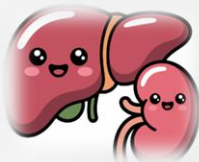
Adherencia



Efectividad



Efectos adversos



Insuficiencias orgánicas



Edad avanzada



Polimorfismos
genéticos



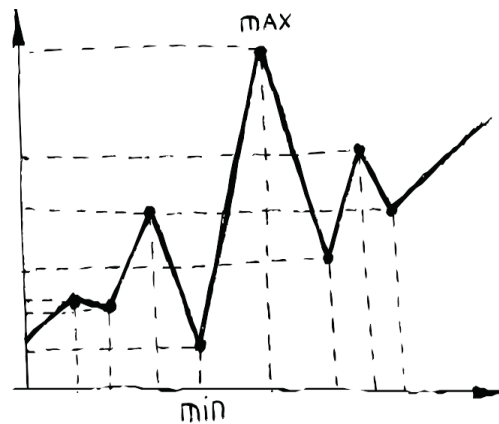
Interacciones



Sobrepeso



v.o. -> LAI



Antipsicóticos atípicos inyectables de acción prolongada (LAI)



Pacientes con esquizofrenia con buena respuesta a antipsicóticos orales, pero presentan recaídas por falta de adherencia



Más eficaces que los orales para prevenir hospitalización o recaídas



Larga vida media, si aparece un efecto adverso persistirá en el tiempo



Menos p.act disponibles. Elevado impacto económico.

PALIPERIDONA PALMITATO (PPM1, PPM3, PPM6)

L

Paliperidona palmitato en suspensión acuosa de nanocristales.

A

Liberación desde el inicio. 1ª admin 150mg → 100 mg sem → Dm a las 4 sem

D

Deltoides > glúteo.

M

UPP 74%

E

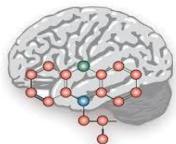
60% dosis eliminación renal. CYP2D no papel significativo

Semivida de eliminación: Efecto flip-flop ($K_a \ll K_{el}$)

Estado estacionario: 5ª administración

PPM1 Deltoide t1/2 25-49 días
PPM3 deltoide t1/2 84-95 días
PPM3 glúteo t1/2 118-139 días
PPM6 glúteo t1/2 148-159 días

PALIPERIDONA PALMITATO (PPM1, PPM3, PPM6)



AGNP Arbeitsgemeinschaft für Neuropharmakologie und Pharmopsychiatrie

	Intervalo terapéutico	Alerta laboratorio	Nivel recomendación
9-OH-Risperidona (Paliperidona)	20-60 ng/ml	> 120 ng/ml	2



FARMACOGENETICA CYP2D6



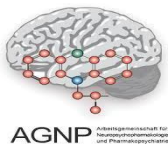
RISPERIDONA

Risperidona



9-OH-risperidona

Active moiety=
Risperidona + 9-OH-R



	Intervalo terapéutico	Alerta laboratorio	Nivel recomendación
Risperidona + 9-OH-Risperidona	20-60 ng/ml	> 120 ng/ml	2

FARMACOGENETICA CYP2D6



CYP2D6 UM

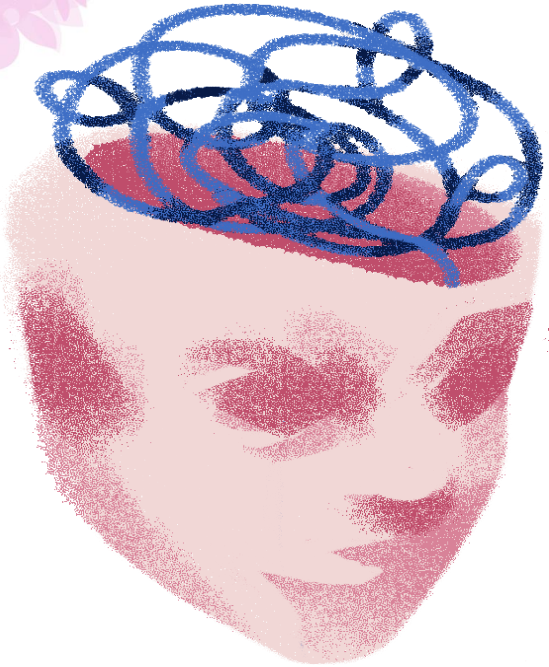
Fracaso terapéutico. Valorar alternativa terapéutica.

CYP2D6 IM

No requiere acciones concretas.

CYP2D6 PM

Reducir la dosis a un 67%, si aún así aparecen EAs reducir 50%.



- Escasa mejoría tras 25 días de ingreso.
- Discurso arborescente.
- Nula conciencia de enfermedad



- Valproico crono 500-0-1000 mg
- Diazepam 5 mg 0-1-1 + 5mg sp
- Emconcor 2,5 mg 1-0-0

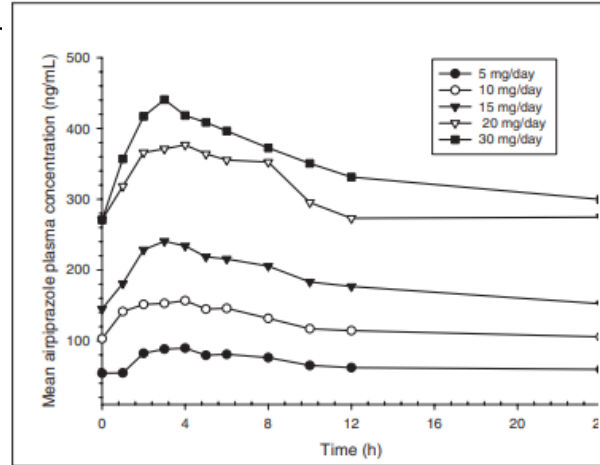
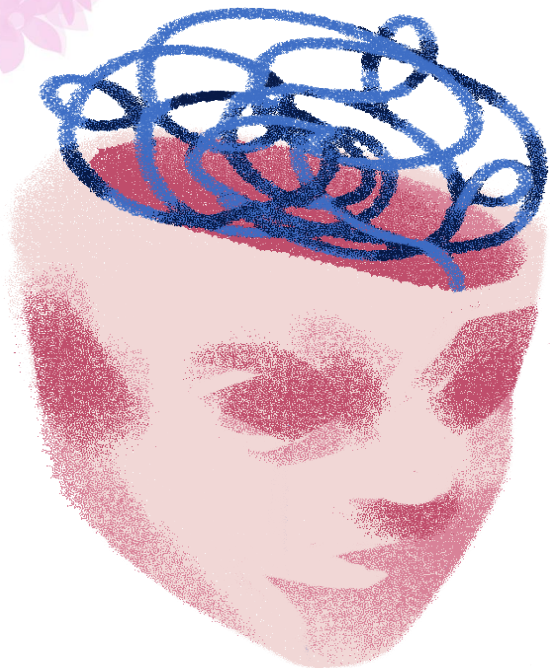


Figure 1. Mean aripiprazole 24-hour plasma concentration-time profiles for Day 14 for all classes.



ig -0-0

¿ del inicio



- Valproico crono 500-0-1000 mg
- Diazepam 5 mg 0-1-1 + 5mg sp
- Emconcor 2,5 mg 1-0-0
- Suspensión progresiva de Aripiprazol



FARMACOGENETICA CYP2D6

Aripiprazol

CYP2D6
CYP3A4

Deshidroaripiprazol

Active moiety=
Aripiprazol +
deshidroaripiprazol

	Intervalo terapéutico	Alerta laboratorio	Nivel recomendación
Aripirazol + Deshidroaripirazol	150-500 ng/ml (100-350)	1000 ng/ml	2

FARMACOGENETICA CYP2D6



CYP2D6 UM

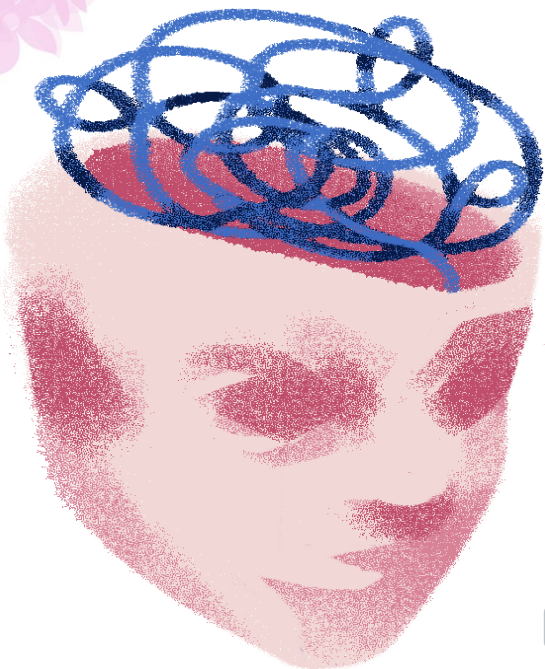
No existe evidencia de reducción de eficacia.

CYP2D6 IM

No requiere acciones concretas.

CYP2D6 PM

Reducir la dosis de inicio a 300 mg IM y máximo 10mg/día vo.
Si además tratado con inhibidor potente CYP3A4: dosis inicio 200 mg,
No recomendable la carga con dos inyecciones.



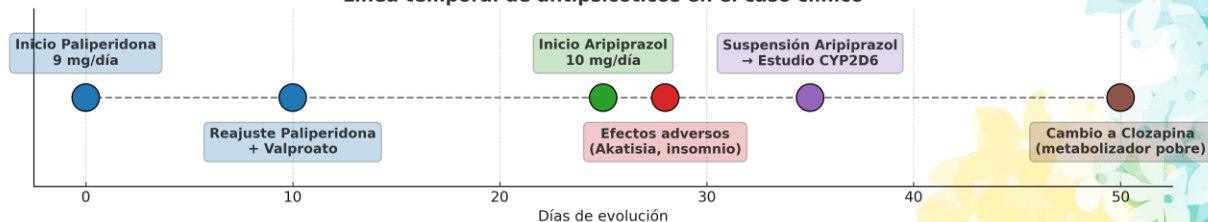
Alelo	Cambios en nucleótidos	Efecto	Actividad enzima
*1	Ninguno (<i>wild type</i>)	Ninguno	Normal
*3	2540delA	Cambio en el marco de lectura (aa 259)	Nula
*4	1846G>A	Defecto de splicing	Nula
*5	Delección completa gen	Delección completa gen	No hay enzima
*6	1707delT	Cambio en el marco de lectura (aa 118)	Nula
*7	2935A>C	Cambio de sentido	Nula
*9	2613_2615delAGA	Delección aa	Disminuida
	2615_2617delAAG	Delección aa	Disminuida
*1xN		Duplicación/multiplicación gen	Incrementada
*4xN		Duplicación/multiplicación gen mutado	Nula

Abreviaturas: N=número de copias; A=adenina; G=guanina; C=citosina; T=timina; del=delección; aa=aminoácido.



- Valproico crono 500-0-1000 mg
- Diazepam 5 mg 0-1-1 + 5mg sp
- Emconcor 2,5 mg 1-0-0
- Suspensión de tratamiento e inicio clozapina

Línea temporal de antipsicóticos en el caso clínico



Indicaciones FARMACOGENÓMICA



Pacientes con depresión mayor que han fracasado a ISRS o ISRN en titulaciones correctas (≥ 2 tratamientos)



Presencia de efectos adversos graves a dosis bajas



Fracaso a antipsicóticos a dosis máximas



Concentraciones anormalmente elevadas/bajas para la dosis prescrita

CONCLUSIONES

- Los psicofármacos presentan una **elevada variabilidad intra e interindividual** que puede comprometer la efectividad y seguridad del tratamiento.
- La medicina personalizada permite avanzar hacia una Psiquiatría **más precisa, segura y eficiente**
- Integración de herramientas: **Farmacocinética Clínica** y la **Farmacogenética**



Sapere Aude

Reflexión ante nuevos retos



**CONGRESO
NACIONAL**

SOCIEDAD ESPAÑOLA DE
FARMACIA HOSPITALARIA

MÁLAGA 15-17 OCT 25



“La Caleta” (Málaga), Joaquín Sorolla 1910

Gracias

legido_eva@gva.es