

Farmacogenómica:

Involucrar y unir equipos es la clave para avanzar en la atención médica



El tratamiento con medicamentos no se puede manejar como un patrón único aplicable a todos

Más del 90% de las personas tienen al menos una variación farmacogenética potencialmente intervenible¹, dándole a la farmacogenómica (FGx) una importancia cada vez mayor para respaldar las decisiones clínicas. Además, las poblaciones no europeas tienen una mayor frecuencia de variantes, muchas de las cuales aún no han sido capturadas por las definiciones actuales de alelos FGx, que se prevé que sean dañinas.² Sin el conocimiento de los factores farmacogenéticos, la selección y administración inadecuadas de medicamentos puede generar una respuesta terapéutica reducida o reacciones adversas a medicamentos (RAM), la última de las cuales se estima que es la sexta causa principal de muerte en todo el mundo y la cuarta causa principal en los Estados Unidos y Canadá.³

Con la prevalencia generalizada de la divergencia FGx, no debería sorprender que la Administración de Medicamentos y Alimentos de los EE. UU. (FDA) haya identificado más de 450 medicamentos con consideraciones de FGx susceptibles de intervención.⁴ Esto incluye más de 100 medicamentos con directrices clínicas publicadas.⁵ Algunos ejemplos de las variaciones genómicas significativas que influyen en la terapia con medicamentos incluyen:

- Reducción del metabolismo de los opioides mediado por el citocromo P450, que podría provocar depresión respiratoria excesiva y muerte.
- Efectos de la disminución del metabolismo de TPMT en el tratamiento con tiopurina, que podría predisponer a toxicidades sanguíneas graves.
- Efectos de la absorción hepática reducida de simvastatina, que podría llevar a daño muscular significativo.

Sin embargo, las pruebas de farmacogenómica preventiva todavía están emergiendo como mejores prácticas, traduciendo genotipos en fenotipos susceptibles de intervención. Si bien la FGx es un tema que intriga a muchos médicos, su transición a un componente práctico en la rutina de diagnóstico y tratamiento requerirá acceso a datos de FGx consistentes y basados en evidencia, y un enfoque basado en equipos que involucre a profesionales de la salud, desde prescriptores, farmacéuticos y personal de enfermería hasta técnicos de laboratorio y encargados de la gestión de los beneficios.

3 Pasos para poner en práctica la FGx



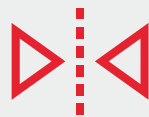
Conocimiento:

Involucrar a los médicos sobre cómo, cuándo y por qué usar FGx



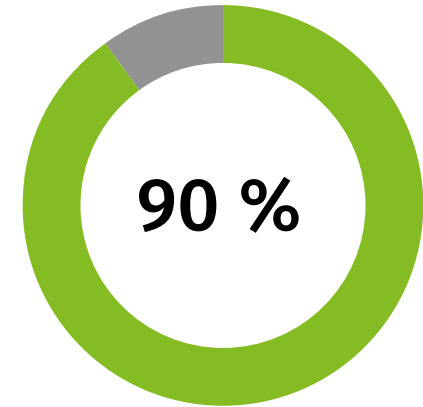
Alerta:

Poner los datos correctos en manos de los médicos



Alineación:

La FGx funciona mejor cuando los equipos de atención trabajan juntos



Más del 90 % de las personas tienen al menos una variación farmacogenética potencialmente susceptible de intervención.¹

Conocimiento: involucrar a los médicos sobre cómo, cuándo y por qué usar FGx

Los médicos son conscientes del impacto de los factores genéticos en la terapia con medicamentos, pero no siempre se sienten preparados para implementar esa información en su práctica diaria:

- Una encuesta nacional en EE. UU. de 10.303 médicos indicó que, aunque el 97,6 % de ellos estuvo de acuerdo en que la variación genética puede influir en la respuesta al fármaco, solo el 29 % de ellos había recibido educación en farmacogenómica y solo el 10,3 % se sintió adecuadamente informado sobre las pruebas de FGx. Menos del 40 % de ellos había pedido una prueba recientemente o había previsto solicitar una prueba en un futuro cercano.⁶
- De manera similar, un estudio japonés encontró que, si bien la mayoría de los farmacéuticos encuestados sentían que la FGx tenía potencial para mejorar la atención al paciente, solo el 26 % participaba en las pruebas de FGx y el 12,4 % había recibido educación específica relacionada con la FGx.⁷
- Una encuesta a 285 médicos de cinco de los centros de la red de ensayos clínicos Implementing GeNomics In PracTiCe (IGNITE) reveló que la mayoría de los médicos no se sentía preparado para usar la información genética en su consultorio y creía que era necesario tomar medidas para desarrollar herramientas y formación para médicos. Aquellos con cinco años o

menos en la práctica eran más propensos a informar que su formación los había preparado para atender a pacientes genéticamente de alto riesgo en comparación con aquellos con más de cinco años de experiencia (41 % en comparación con 25 %).⁸

- Otro estudio, que involucró a 597 médicos de atención primaria en los EE. UU., encontró que aunque la mayoría de los encuestados había oído hablar de las pruebas de farmacogenómica y anticipaba que sería útil para sus pacientes, solo el 13 % se sintió cómodo solicitando tales pruebas y el 22 % informó que no había recibido ninguna educación en farmacogenómica.⁹

Es posible que los médicos no siempre tengan claro cuándo puede ser beneficioso solicitar una prueba. Los laboratorios que realizan pruebas de FGx a menudo brindan preguntas frecuentes y otras guías para ayudar a los médicos a comprender mejor por qué querrían solicitar una prueba de FGx. Sin embargo, el marketing directo de los laboratorios comerciales no siempre incluye el contexto completo que necesita un médico, especialmente si no está lo suficientemente formado en las posibles interpretaciones de las pruebas farmacogenéticas. Simplemente ser persuadido para pedir pruebas sin saber cómo aplicar los resultados puede causar más confusión que beneficio.



Una encuesta nacional en EE. UU. de 10.303 médicos indicó que, aunque el 97,6 % de ellos estuvo de acuerdo en que la variación genética puede influir en la respuesta al fármaco, solo el 29 % de ellos había recibido educación en farmacogenómica.⁶



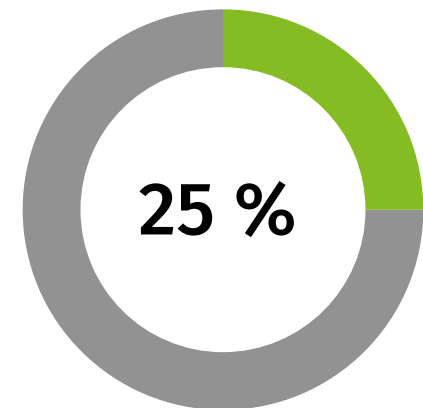
Al reconocer la necesidad de ayudar a los médicos a comprender la importancia de la farmacogenómica desde el principio, Wolters Kluwer ha seleccionado contenido de FGx clínicamente relevante desde 2003 y es ampliamente reconocido como líder en proporcionar directrices clínicas amplias y susceptibles de intervención sobre interacciones importantes de FGx. Este contenido cubre la prevalencia de variantes genómicas en poblaciones de pacientes, la utilidad e interpretación de las pruebas de laboratorio, y las recomendaciones clínicas posteriores.¹⁰

Para los médicos que trabajan en el punto de atención al paciente, las monografías de resumen de genes y fármacos brindan recomendaciones sobre pruebas y tratamientos de pacientes a partir de directrices acreditadas susceptibles de intervención a nivel clínico.¹¹ Estos resúmenes concisos también ofrecen una calificación probatoria patentada que brinda al médico una perspectiva más sólida sobre la verdadera importancia clínica general de las pruebas genéticas. Los resúmenes para intervención son vitales para los médicos de primera línea que necesitan directrices inmediatas sobre asuntos de genes y fármacos en

situaciones de atención directa sin tiempo para participar en una investigación exhaustiva de información sobre fármacos.

Cuando se necesitan datos de investigación más completos, los médicos necesitan acceso a contenido farmacogenómico en profundidad. Para satisfacer esta necesidad, las monografías de fármacos principales de UpToDate® Lexidrug™ contienen enlaces a monografías basadas en genes detalladas y con referencias extensas que brindan una descripción general de la incidencia poblacional de las variaciones genéticas más comunes o clínicamente importantes, y la relevancia para la respuesta a los fármacos.

Las referencias farmacogenómicas de medicamentos en línea y móviles también ofrecen beneficios fuera del ámbito de la atención directa, proporcionando valiosa información de investigación genética para los departamentos de asuntos médicos e I+D, y un contexto de seguridad importante para las empresas de beneficios de atención médica, que han ido ampliando lentamente la cobertura de las pruebas genéticas durante la última década.



Solo el 25 % de los médicos que ejercen más de 5 años dicen sentirse preparados para tratar a pacientes genéticamente de alto riesgo.⁸

Alerta: poner los datos correctos en manos de los médicos

Las entrevistas con médicos generales en el Reino Unido revelaron que la mayoría veía el valor de la FGx, pero sentían que había muchos obstáculos para que la atención primaria la adoptara en la práctica diaria, incluida la educación de los médicos, la rentabilidad y la incorporación de la información en las historias clínicas digitales.¹²

Actualmente, la integración de datos genómicos y las herramientas de apoyo a la toma de decisiones clínicas en las historias clínicas digitales es una de las mayores barreras para una adopción más generalizada de las pruebas farmacogenómicas preventivas.

La Red de las historias clínicas digitales (HCD) y Genómica (eMERGE) está liderando el camino en la prueba e implementación de la FGx, e integrando los resultados dentro de los sistemas de historias clínicas digitales y de apoyo a toma de decisiones clínicas en

los EE. UU. Una encuesta a 10 de los centros dentro de la red informó que las demoras en el proceso no fueron derivadas de las pruebas de farmacogenómica en sí, sino que es más probable que estén relacionadas con la tecnología de información en salud, entre otras cuestiones logísticas.¹³

Dado que más medicamentos de uso común en la atención primaria incluyen indicaciones etiquetadas para pruebas farmacogenómicas, se vuelve cada vez más importante incluir estas pautas y precauciones en las historias clínicas digitales y en otros cribados de apoyo a la decisión clínica. Además, las tecnologías de laboratorio para realizar el genotipado multiplexado se están volviendo rápidamente más asequibles y fiables, lo que fomenta la demanda de evaluaciones de seguridad dentro de los sistemas clínicos y farmacéuticos.

Dado que más medicamentos de uso común en la atención primaria incluyen indicaciones etiquetadas para pruebas farmacogenómicas, se vuelve cada vez más importante incluir estas pautas y precauciones en las historias clínicas digitales y en otros exámenes de detección que respaldan las decisiones clínicas.



Los datos farmacogenómicos integrados en un sistema de historias clínicas digitales, registros clínicos o de farmacia sirven como una potente herramienta para obtener datos vitales ante los ojos de los médicos en el momento adecuado del proceso de toma de decisiones. Un sistema diseñado inteligentemente con datos basados en evidencia puede ayudar a evitar que los pacientes de alto riesgo se expongan a medicamentos "peligrosos" debido a sus predisposiciones genéticas. Tal sistema proporcionaría recomendaciones de dosis apropiadas basadas en variación genética relevante y solo alertaría sobre combinaciones riesgosas conocidas, optimizando las alertas que se activan en el sistema.

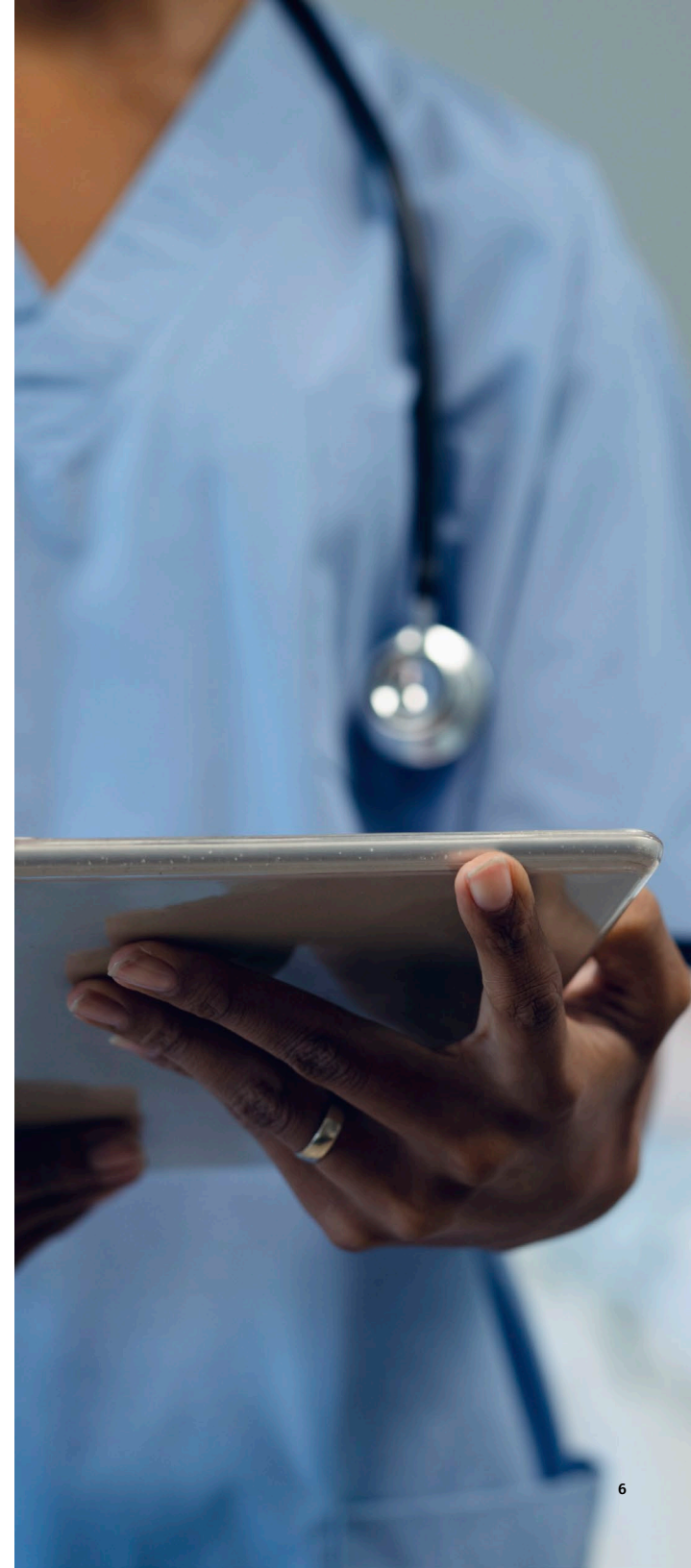
Wolters Kluwer busca ayudar a los médicos a superar algunas de esas barreras tecnológicas al incluir módulos de datos de medicamentos integrados de Medi-Span® con datos farmacogenómicos intervenibles y basados en la evidencia que se alinean con el contenido respetado de UpToDate Lexidrug, y proporcionar directrices claras y las mejores prácticas sobre cómo optimizar y aplicar datos farmacogenómicos relevantes.

Impulsado por una Lista de Selección de Afecciones Médicas dedicada de distintos fenotipos farmacogenómicos, dentro de la API "Drug Disease

Contraindications" de Medi-Span se reconocen más de 350 asociaciones de fenotipo y fármaco para alertar y asesorar a los médicos en el punto de atención sobre los riesgos de usar ciertos medicamentos en pacientes con condiciones genéticas específicas. Las afecciones genómicas pueden identificarse como una entrada para la detección basada en la lista de problemas médicos del paciente como un fenotipo seleccionado dentro del sistema de historias clínicas digitales o registros de farmacia, o mediante un código SNOMED CT® enviado al que se asigna ese concepto de fenotipo.

Además, estas afecciones fenotípicas también se integran dentro de la API "Dose Screening and Drug Orders" de Medi-Span como contexto específico del paciente para ajustar adecuadamente las alertas de rango de dosis en individuos sensibles. Esta es una funcionalidad primordial para evitar sobredosis de fármacos potencialmente dañinos en pacientes con capacidad metabólica disminuida.

Los datos farmacogenómicos integrados en un sistema de historias clínicas digitales, registros clínicos o de farmacia sirven como una potente herramienta para obtener datos vitales ante los ojos de los médicos en el momento adecuado del proceso de toma de decisiones.





Alineación: la FGx funciona mejor cuando los equipos de atención trabajan juntos

Con los recursos disponibles en el punto de atención y en la historia clínica digital, el elemento final para la adopción exitosa de la FGx es humano. Mucho personal clínico y no clínico necesita colaborar, comunicarse y alinear recursos para integrar completamente la FGx en la práctica habitual de una organización.

Algunos expertos recomiendan un equipo que incluya una selección de los siguientes:

- Prescriptores que entienden cuándo se necesitan pruebas y cómo se puede ver afectada la farmacoterapia
- Laboratorios/técnicos formados para administrar y asesorar sobre las pruebas adecuadas
- Farmacéuticos para aconsejar sobre la farmacocinética y la farmacodinámica, y recomendar la elección y la dosis adecuadas del fármaco
- Asesores genéticos u otras personas con la formación adecuada para asesorar sobre la aplicación/interpretación de los resultados de las pruebas. Personal para analizar los riesgos, beneficios y limitaciones de las pruebas

Además de los sistemas o la infraestructura para satisfacer estas necesidades:

- Configuración y mantenimiento de TI/historias clínicas digitales de detección y alertas de FGx adecuadas
- Proceso de documentación de los antecedentes familiares y medicamentos relevantes
- Proveedor de servicios facturables
- Mecanismo para informar resultados

La inversión de Wolters Kluwer en contenido de farmacogenómica busca beneficiar a todos los miembros de este equipo de atención multidisciplinario al brindar soluciones que centralizan y estandarizan la entrega de este contenido al proveedor adecuado, en el momento adecuado, brindando información y contexto relevantes para el paciente adecuado.

Conclusión:

Un estudio canadiense de 180 pacientes que usaban medicamentos antidepresivos/antipsicóticos que se sometieron a la prueba de FGx encontró que la genotipificación condujo a 81 cambios de medicación en 33 pacientes únicos (que representan el 22 % de los participantes del estudio). Los autores del estudio determinaron que el coste de realizar las pruebas y ajustar las terapias con medicamentos ascendió a menos de 25 dólares canadienses por paciente y, por lo tanto, el equipo de farmacia lo gestionó de manera eficiente y valió la pena el coste.¹⁴

A medida que más médicos adoptan, adaptan y aprenden sobre la medicina personalizada y la farmacogenómica, la seguridad de la medicación en el futuro solo aumentará. El Dr. Peter Bonis, Director Médico de Wolters Kluwer Clinical Effectiveness, señala que «los avances científicos continúan ofreciendo nuevas opciones de medicamentos que tienen el potencial de mejorar y salvar vidas. La asequibilidad de estos medicamentos ha generado un vigoroso debate público. Igualmente importantes, pero menos presentes en el diálogo público, son los esfuerzos para garantizar que los fármacos se utilicen de manera inteligente y segura. La farmacogenómica representa uno de esos enfoques hacia la prescripción de precisión».

¹ Van Driest et al, Clin Pharmacol Ther. Abril de 2014; 95(4): 423-431.

² <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33237584/>

³ <https://www.sciencedirect.com/topics/medicine-and-dentistry/adverse-drug-reaction>

⁴ <https://www.fda.gov/medical-devices/precision-medicine/table-pharmacogenetic-associations>

⁵ <https://www.pharmgkb.org/guidelineAnnotations>

⁶ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278335/>

⁷ Clin Pharm Ther. Junio de 2021; 46(3):649-657. doi: 10.1111/jcpt.13367. Epub 8 de febrero de 2021.

⁸ <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30042363/>

⁹ <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3440554/>

¹⁰ Chang et al, J Med Libr Assoc. Enero de 2016; 104(1):58-61; Vaughan et al, J Med Libr Assoc. Enero de 2014; 102(1):47-51

¹¹ Clinical Pharmacogenomics Implementation Consortium (CPIC): <https://cpicpgx.org/guidelines/>; Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG): <https://www.knmp.nl/patientenzorg/medicatiebewaking/farmacogenetica/pharmacogenetics-1/> pharmacogenetics; FDA Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>

¹² J Community Genet. Julio de 2020; 11(3):269-277. doi: 10.1007/s12687-020-00468-2. Epub 28 de mayo de 2020.

¹³ <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1098301516313079>

¹⁴ J Pers Med. 24 de diciembre de 2020; 11(1):11. doi: 10.3390/jpm11010011.

