



Medicina Personalizada ¿Qué son los Medicamentos Personalizados?

Gilberto Castañeda-Hernández, Ph.D.

Departamento de Farmacología
Centro de Investigación y de Estudios Avanzados
del Instituto Politécnico Nacional
Ciudad de México



United Patients
Online academy



Declaración de posibles conflictos de intereses

- Investigador Titular en el Centro de Investigación y Estudios Avanzados del Instituto Politécnico Nacional de México.
- He participado en estudios, dado consultorías e impartido conferencias con patrocinio de:
Abbott, Abbvie, Alcon, Aspen, Astra-Zéneca, Bayer, Concordia, Eli Lilly, Galderma, Grünenthal, Liomont, Medix, MSD, Novartis, Pfizer, Roche, Sandoz, Sanofi-Aventis, Silanes, Sophía, Takeda, UCB.
- No estoy en la nómina de ninguna de estas compañías ni poseo acciones de ninguna de ellas.

¿Por qué medicina personalizada? Porque no todos reaccionamos de la misma manera



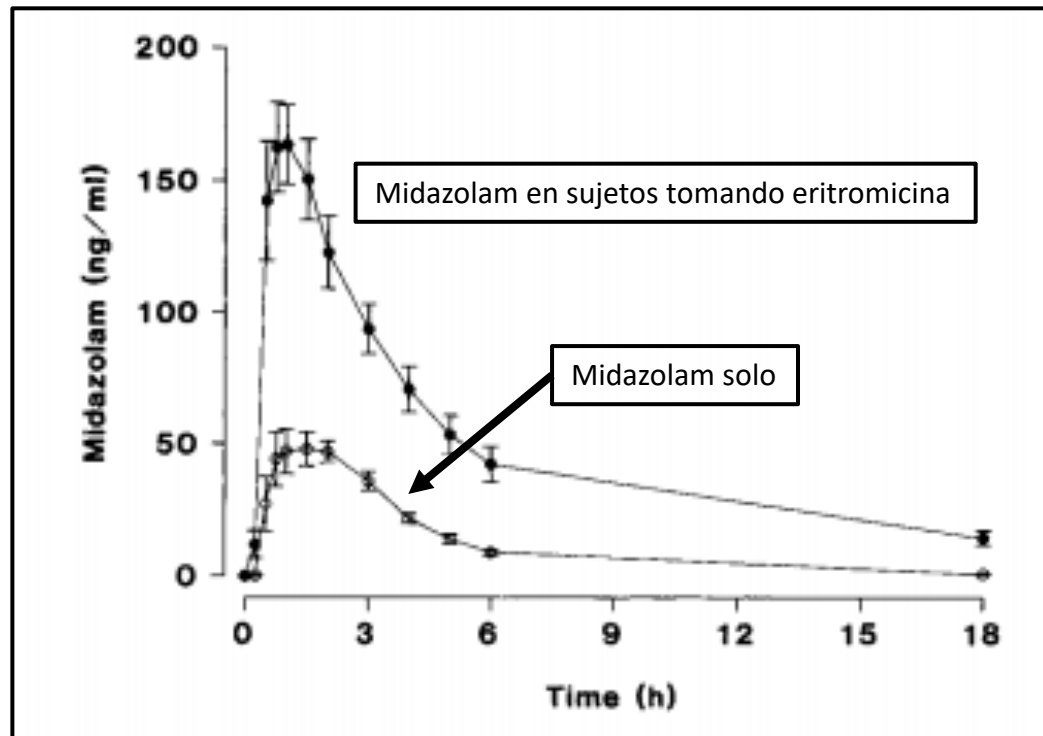
¿Y con los medicamentos?



Hay que entender como ejercen su efecto para usarlos de la mejor manera posible

Personalizar no siempre requiere de tecnología sofisticada: Evitar interacciones

Interacción midazolam-eritromicina Sedación excesiva



Olkkola et al. Clinical Pharmacology and Therapeutics 1993; 53: 298-305

Algunos medicamentos interactúan entre sí.

¡Cuidado con las interacciones medicamentosas!

Cada paciente toma medicamentos diferentes.

Personalizar.

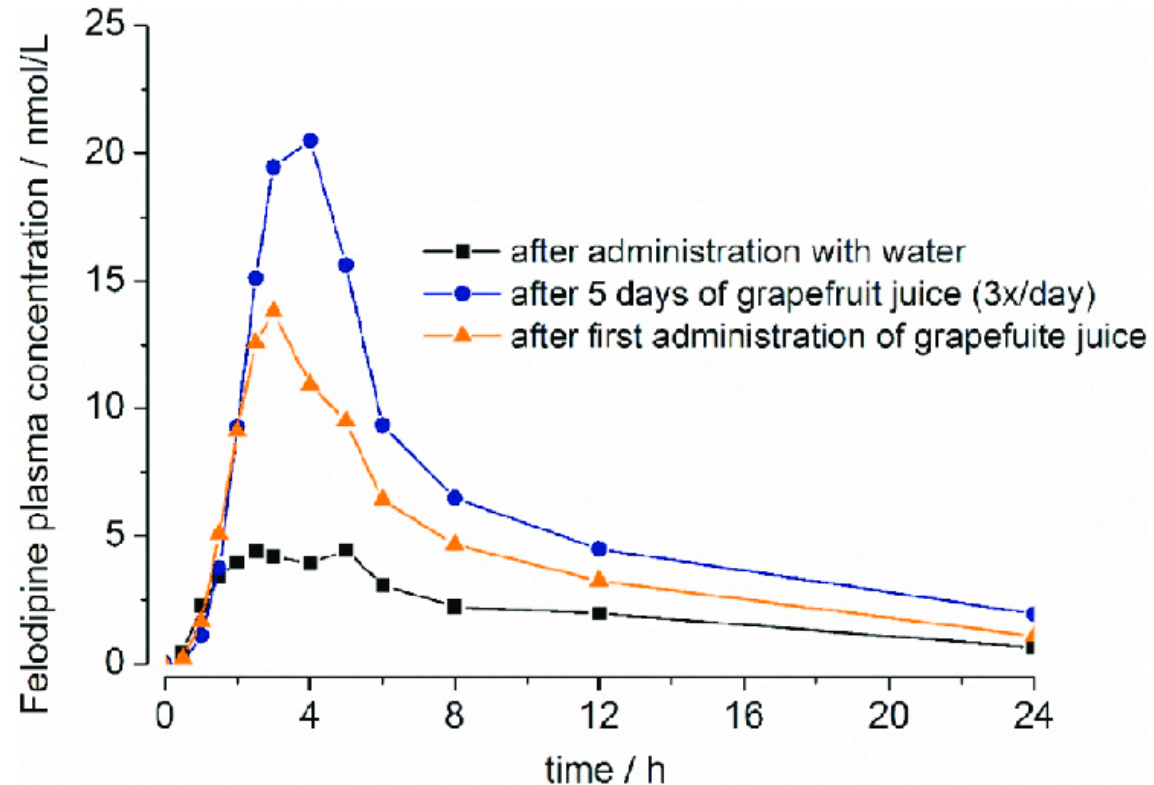
Preguntar que medicamentos toma.

En este caso, si el paciente toma eritromicina usar un sedativo diferente a midazolam o reducir la dosis de midazolam.

Si el paciente requiere midazolam, usar un antibiótico que no sea eritromicina.

Interacciones entre medicamentos y alimentos

Interacción felodipina-toronja Hipotensión



Koziolek et al. Eur J. Pharmaceutical Sciences 2019; 134: 31-59

Algunos medicamentos interactúan con algunos alimentos.

¡Cuidado con las interacciones!

Cada paciente toma alimentos diferentes.

Personalizar.

Preguntar si guarda una dieta especial.

En este caso, si el paciente toma felodipina, pedirle que evite la toronja durante el tratamiento.

¡Cuidado con medicación y dieta!

Drug	Grapefruit juice influence	Potential risk	Recommandation
<i>Calcium channel antagonists</i>			
Felodipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia	Avoid combination
Nisoldipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia	Avoid combination
Nicardipine	Increased bioavailability	Hypotension, tachicardia	Avoid combination
<i>CNS modulators</i>			
Diazepam	Increased bioavailability	Increased CNS depression	Avoid combination
Triazolam	Increased bioavailability	Increased CNS depression	Avoid combination
Midazolam	Increased bioavailability	Increased CNS depression	Avoid combination
<i>Immunosupressants</i>			
Cyclosporine	Increased bioavailability	Nephrotoxicity, hypertension, cerebral toxicity	Avoid combination
<i>HIV protease inhibitor</i>			
Saquinavir	Increased bioavailability	Increased adverse effects	Avoid combination
<i>Antiarhythmics</i>			
Amiodarone	Blockage of Metabolite formation	Arrhythmias	Avoid combination

Dahan & Altman. European Journal of Clinical Nutrition 2004; 58: 1-9

Uso de la Genética para Personalizar la Dosis

Archives of Medical Research 43 (2012) 283–287

CYP3A5 Polymorphism in Mexican Renal Transplant Recipients and its Association with Tacrolimus Dosing

Pilar García-Roca,^a Mara Medeiros,^a Herlinda Reyes,^a Benjamín Antonio Rodríguez-Espino,^a Josefina Alberú,^b Lourdes Ortiz,^a Mayela Vásquez-Perdomo,^a Guillermo Elizondo,^c Luis Eduardo Morales-Buenrostro,^b Eduardo Mancilla Urrea,^d and Gilberto Castañeda-Hernández^e

DOSIS PROMEDIO

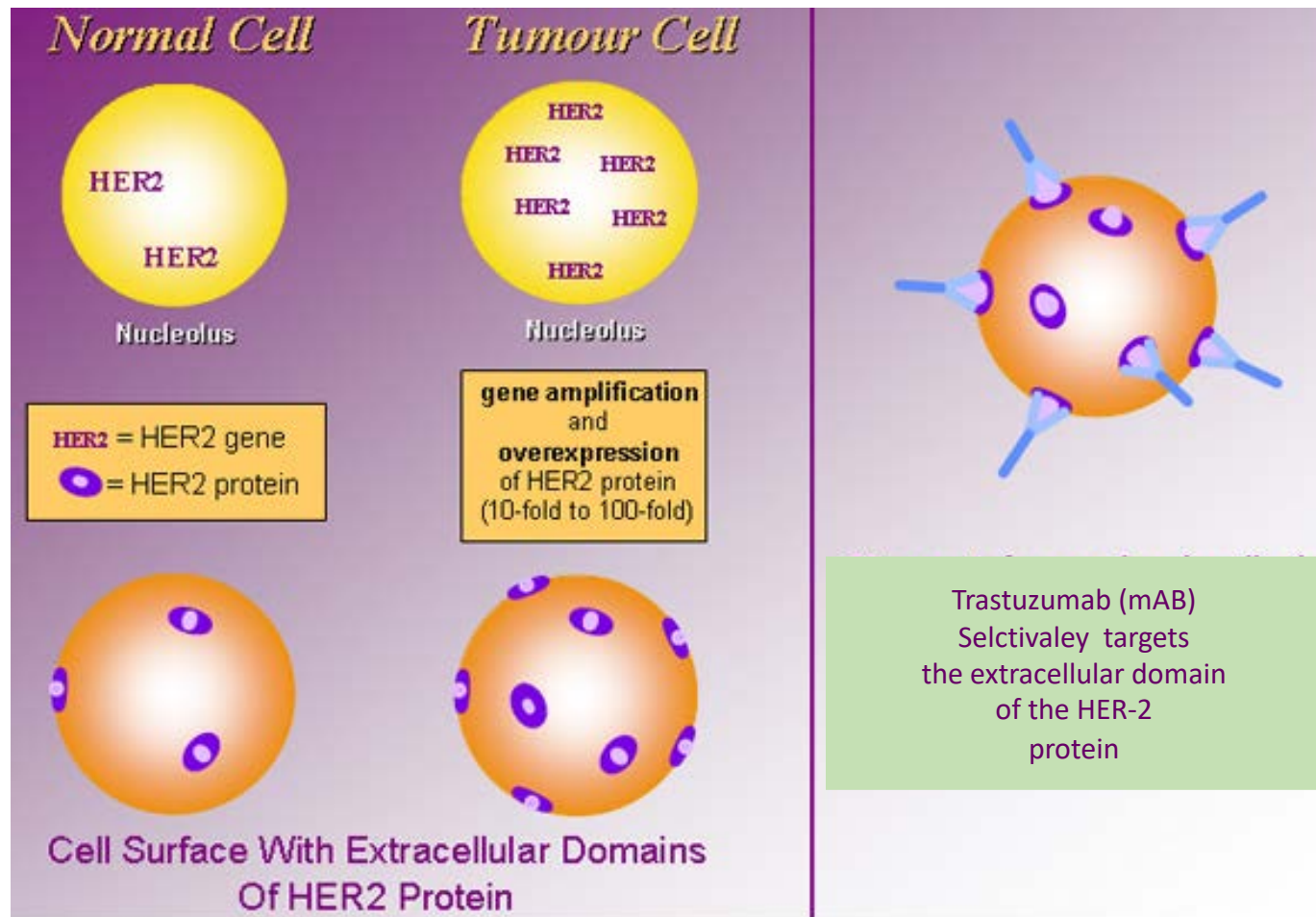
	<i>CYP3A5</i> *1/*1	<i>CYP3A5</i> *1/*3	<i>CYP3A5</i> *3/*3
Niños (menos de 18 años)	0.17 mg/kg/día	0.14 mg/kg/día	0.07 mg/kg/día
Adultos (18 años o más)	0.16 mg/kg/día	0.12 mg/kg/día	0.07 mg/kg/día

Los pacientes que presentan el genotipo *CYP3A5* *3/*3, quienes no extraen tacrolimus en el primer paso, requieren aproximadamente la mitad de la dosis en comparación con los genotipos *CYP3A5* *1/*1 y *CYP3A5* *1/*3, que sí extraen.

La dosificación por genotipo permite alcanzar las concentraciones objetivo desde una etapa temprana, logrando eficacia y disminuyendo las reacciones adversas.

Uso de la Genética para Seleccionar el Medicamento

Terapia dirigida hacia HER-2: Receptor al Factor de Crecimiento Epidermal 2



Hay varios tipos de cáncer de mama. Dependiendo del tipo, es el tratamiento.

Si se trata de un cáncer de mama HER-2 positivo, el trastuzumab es un tratamiento efectivo. El cáncer de mama HER-2 positivo representa entre 20% y 25% de las neoplasias mamarias.

Sin embargo, si no es un cáncer de mama HER-2 positivo, el tratamiento con trastuzumab no sirve de nada.

Pruebas genéticas de diagnóstico antes de establecer el tratamiento.

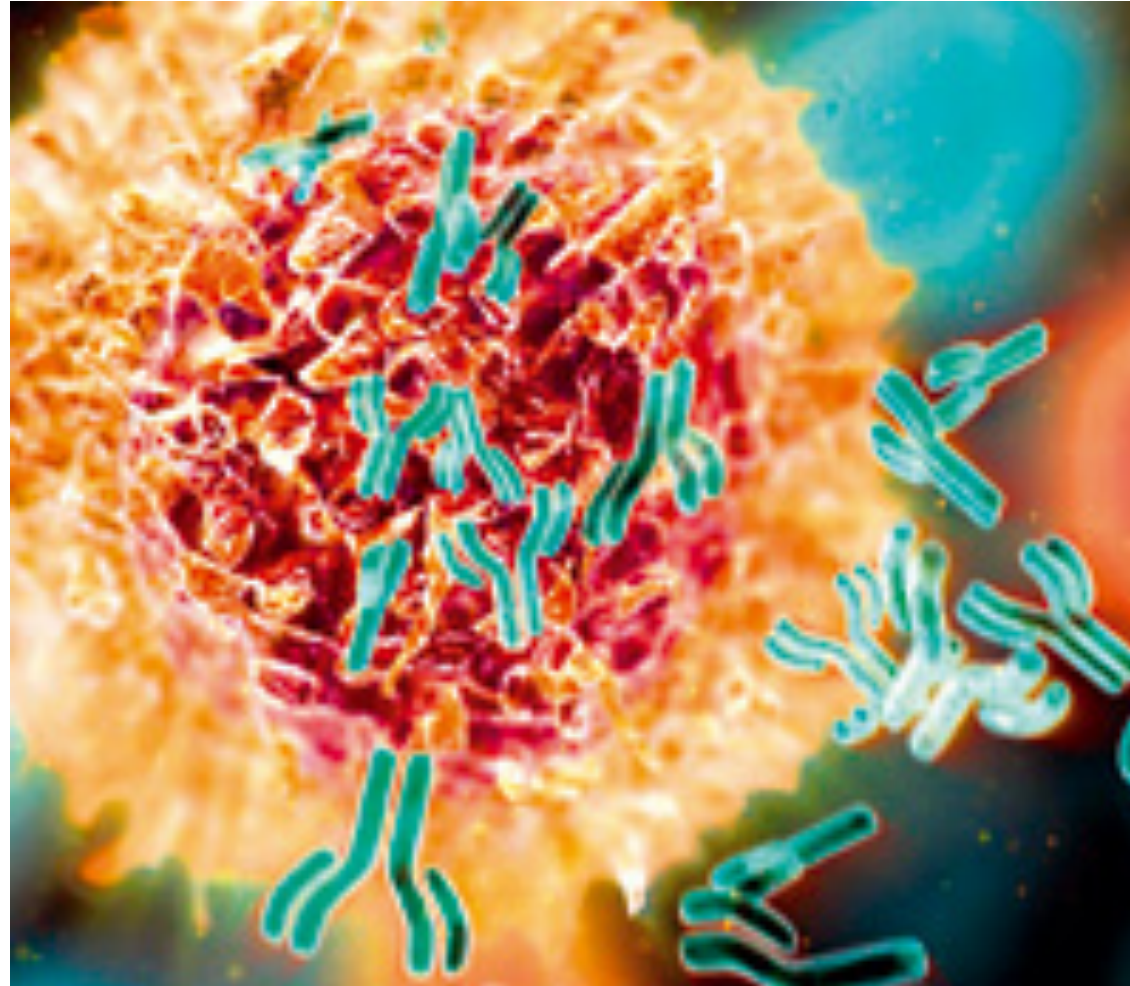
<http://www.bccancer.bc.ca/HPI/Nursing/Education/breastcancer/treatmentoptions/systemic.htm#herceptin>

Marcadores tumorales y personalización del tratamiento

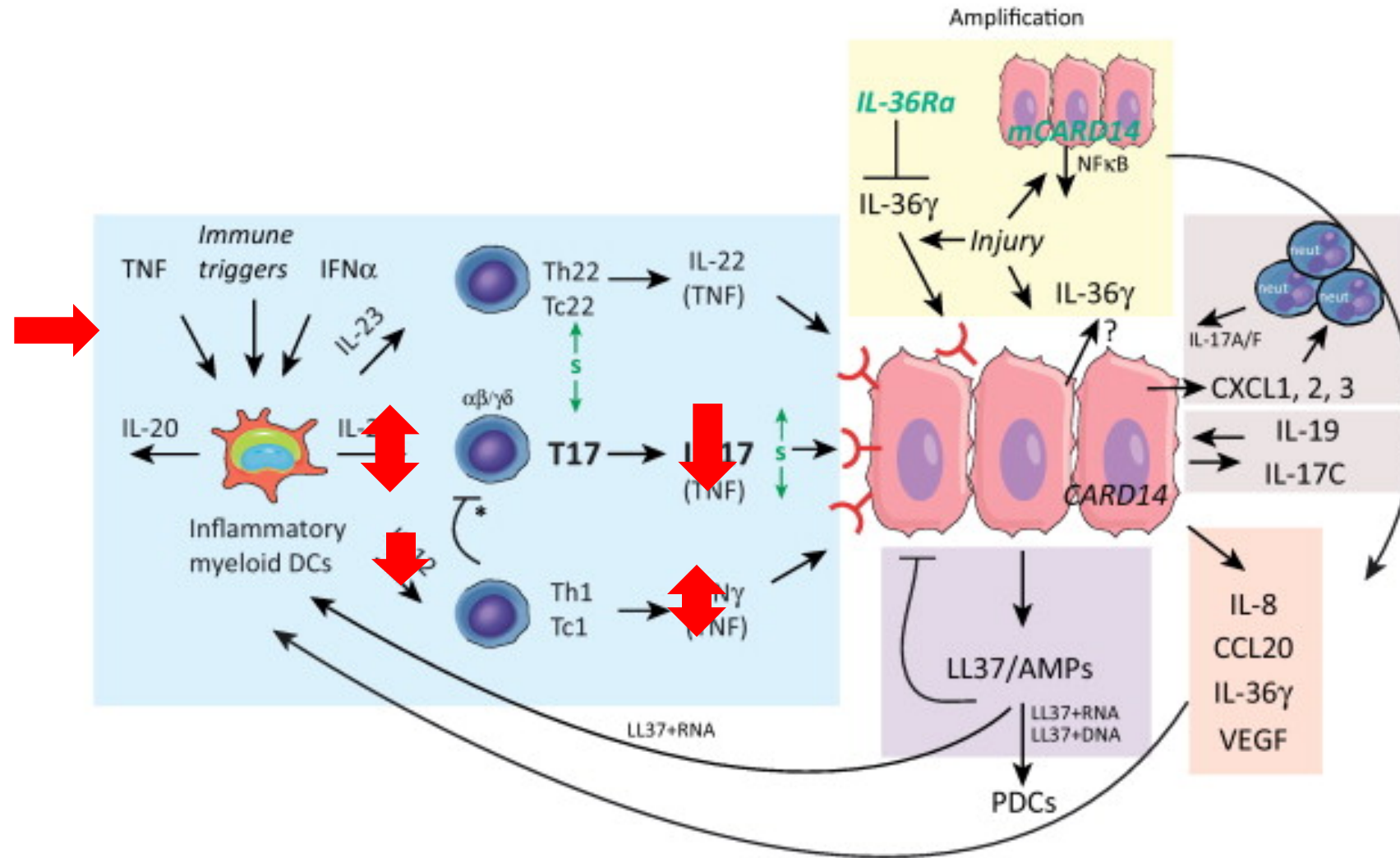
Diagnostic Name	PMA/ 510(k)/ HDE	Diagnostic Manufacturer	Indication(s) Trade Name (Generic) - NDA/BLA
BRACAnalysis CDx	P140020/S016 P140020/S019 P140020/S020	Myriad Genetic Laboratories, Inc.	<p>Breast Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza (olaparib) - NDA 208558 Talzenna (talazoparib) - NDA 211651 <p>Ovarian Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza (olaparib) - NDA 208558 Rubraca (rucaparib) - NDA 209115 <p>Pancreatic Cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza (olaparib) - NDA 208558 <p>Metastatic castrate resistant prostate cancer (mCRPC)</p> <ul style="list-style-type: none"> Lynparza (olaparib) - NDA 208558
therascreen EGFR RGQ PCR Kit	P120022/S018	Qiagen Manchester, Ltd.	<p>Non-small cell lung cancer</p> <ul style="list-style-type: none"> Iressa (gefitinib) - NDA 206995 Gilotrif (afatinib)- NDA 201292 Vizimpro (dacomitinib)- NDA 211288
cobas EGFR Mutation Test v2	P120019/S019 P120019/S031	Roche Molecular Systems, Inc.	<p>Non-small cell lung cancer (plasma)</p> <ul style="list-style-type: none"> Tarceva (erlotinib) - NDA 021743 Tagrisso (osimertinib) - NDA 208065 Iressa (gefitinib) - NDA 206995

<https://www.fda.gov/medical-devices/vitro-diagnostics/list-cleared-or-approved-companion-diagnostic-devices-vitro-and-imaging-tools>

Personalización del tratamiento con anticuerpos monoclonales: Las nuevas perspectivas



Comunicación intercelular en inflamación crónica: Psoriasis



Lowes et al. Trends in Immunology 2013; 34: 174-181

TRENDS in Immunology

Anticuerpos monoclonales para psoriasis

Table II: Breakdown of Monoclonal Antibody Nomenclature for Psoriatic Arthritis (PsA).

Name (approval year)	Prefix	Substem A	Substem B	Suffix	Trade Name	Drug Class
Infliximab (1998)	Inf	li	xi	mab	Remicade	TNF-i
Adalimumab (2002)	Ada	lim	u	mab	Humira	TNF-i
Certolizumab (2008)	Certo	li	zu	mab	Cimzia	TNF-i
Golimumab (2009)	Go	lim	u	mab	Simponi	TNF-i
Secukinumab (2015)	Secu	kin	u	mab	Cosentyx	IL-17i
Ixekizumab (2016)	Ixe	ki	zu	mab	Taltz	IL-17i
Brodalumab (2017)	Broda	l	u	mab	Siliq	IL-17i
Ustekinumab (2009)	Uste	kin	u	mab	Stelara	IL-12/23i
Risankizumab (2019)	Risan	ki	zu	mab	Skyrizi	IL-23i
Guselkumab (2017)	Gusel	k	u	mab	Tremfya	IL-23i
Tildrakizumab (2018)	Tildra	ki	zu	mab	Ilumya	IL-23i

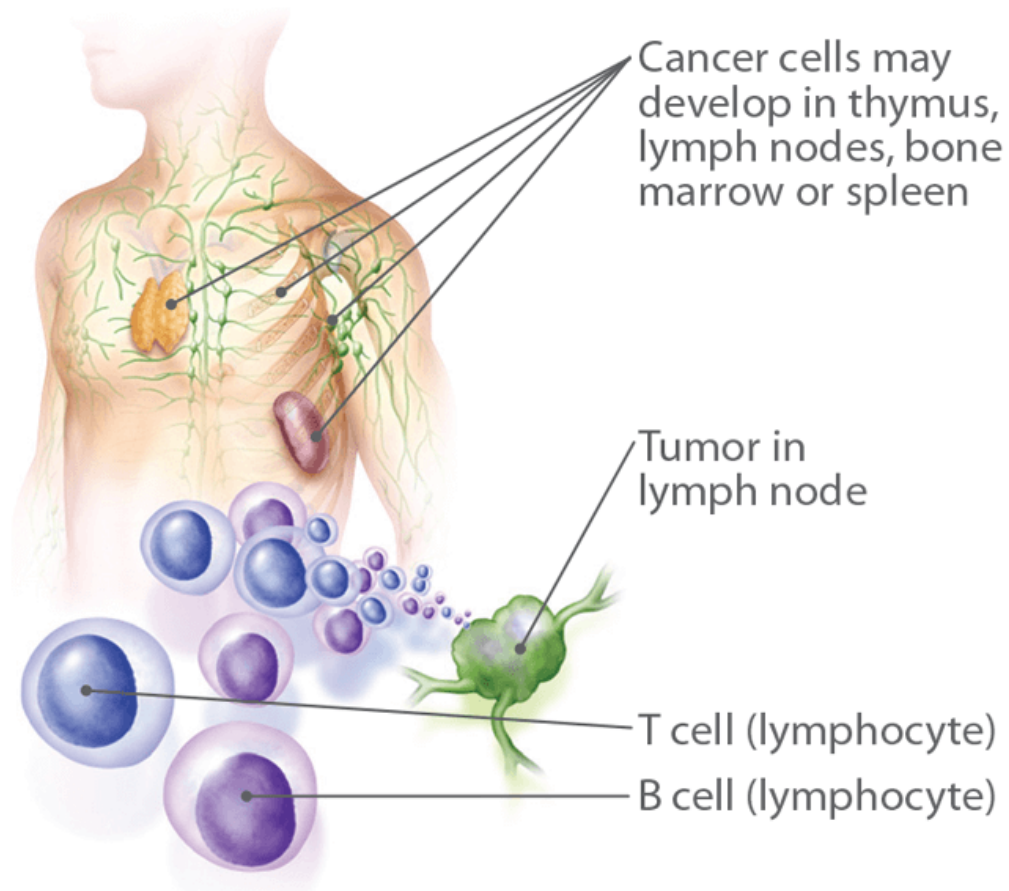
<https://www.practicalpainmanagement.com/treatments/pharmacological/new-biological-agents-psoriatic-arthritis-monoclonal-antibody-primer>

Personalización de la terapia en psoriasis

- Si bien las manifestaciones de la psoriasis son parecidas en todas las personas con la enfermedad, el mecanismo por el cual se da la inflamación crónica no es el mismo en todos los pacientes.
- Por lo tanto, no todos los pacientes se benefician con una misma terapia.
- El contar con una variedad de anticuerpos monoclonales con mecanismos de acción diferentes permite atacar blancos moleculares diferentes.
- Algunos pacientes se benefician más del bloqueo de del TNF, otros del bloqueo de las IL-12, IL-17 o IL-23.
- Actualmente estamos aprendiendo como personalizar estas terapias para el mayor beneficio de los pacientes.
- Búsqueda de marcadores que nos indiquen que tratamiento sería el que tendría una mejor relación beneficio/riesgo en un paciente determinado.

Nuevas perspectivas para la personalización del tratamiento en Linfoma

Lymphoma (Cancer of Lymphocytes)



Linfoma No Hodgkin

Tratamiento habitual R-CHOP.

Consiste en un anticuerpo monoclonal, el Rituximab, más quimioterapia.

Pero no todos los pacientes son iguales.

No todos los pacientes responden bien al tratamiento con R-CHOP.

Estos resultados muestran que un tratamiento estándar no es adecuado.

Se debe personalizar.

Linfoma No-Hodgkin: Nichos que aún no han sido cubiertos. Necesidad de nuevos tratamientos

Linfoma No-Hodgkin (Non-Hodgkin Lymphoma; NHL)

- Se estima que es el 7º cáncer más frecuente en EUA con aproximadamente 74,200 casos en 2019. A pesar de los avances en su tratamiento, se estima que en 2019 fallecieron 19,970 pacientes de esta enfermedad en EUA^{1,2}

Linfoma Difuso de Linfocitos B Grandes (Diffuse Large B-Cell Lymphoma; DLBCL)

- DLBCL, un subtipo de NHL, representa aproximadamente 40% de los casos de linfoma a nivel global.³⁻⁵
- DLBCL es una enfermedad agresiva con una esperanza de vida de semanas a meses si no se trata⁶
- La mayoría de los pacientes (aprox. 60%) se curan. Pero **~30–40% de los pacientes son refractarios o recaen. La mayoría de las recaídas ocurren durante los 2 primeros años tras el tratamiento**⁷

Linfoma Folicular (Follicular Lymphoma; FL)

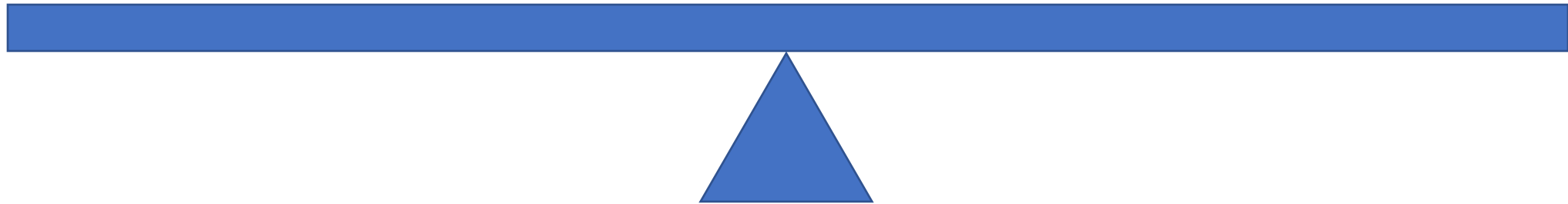
- FL es una forma indolente de NHL, representando aproximadamente 22% de los nuevos casos.⁵ FL se caracteriza por recaídas repetidas. Cada recaída incrementa la resistencia a la quimioterapia⁸

1. American Cancer Society; <https://cancerstatisticscenter.cancer.org/#/>; accessed June 12, 2019; 2. American Cancer Society; <http://www.cancer.org/cancer/non-hodgkinlymphoma/detailedguide/non-hodgkin-lymphoma-key-statistics>; accessed June 12, 2019; 3. Tilly H, et al. Ann Oncol. 2015;26(Suppl 5):v116-125; 4. Stewart BW, Wild CP. World Cancer Report 2014; <http://publications.iarc.fr/Non-Series-Publications/World-Cancer-Reports/World-Cancer-Report-2014>; accessed June 12, 2019; 5. The Non-Hodgkin's Lymphoma Classification Project. Blood. 1997;89:3909-3918; 6. Cultrera JL, et al. Cancer Control. 2012;9:204-213; 7. Sehn LH, Gascoyne RD. Blood. 2015;125:22-32; 8. Montoto S, et al. Ann Oncol. 2002;13:523-530

¡Necesidad de nuevos tratamientos en NHL!

Eficacia

Seguridad



El arte de prescribir consiste en establecer una correcta relación beneficio/riesgo

Organización Mundial de la Salud. Guía de la Buena Prescripción <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/Guia-de-la-buena-prescripcion-OMS.pdf>
Acceso 7 de noviembre de 2020

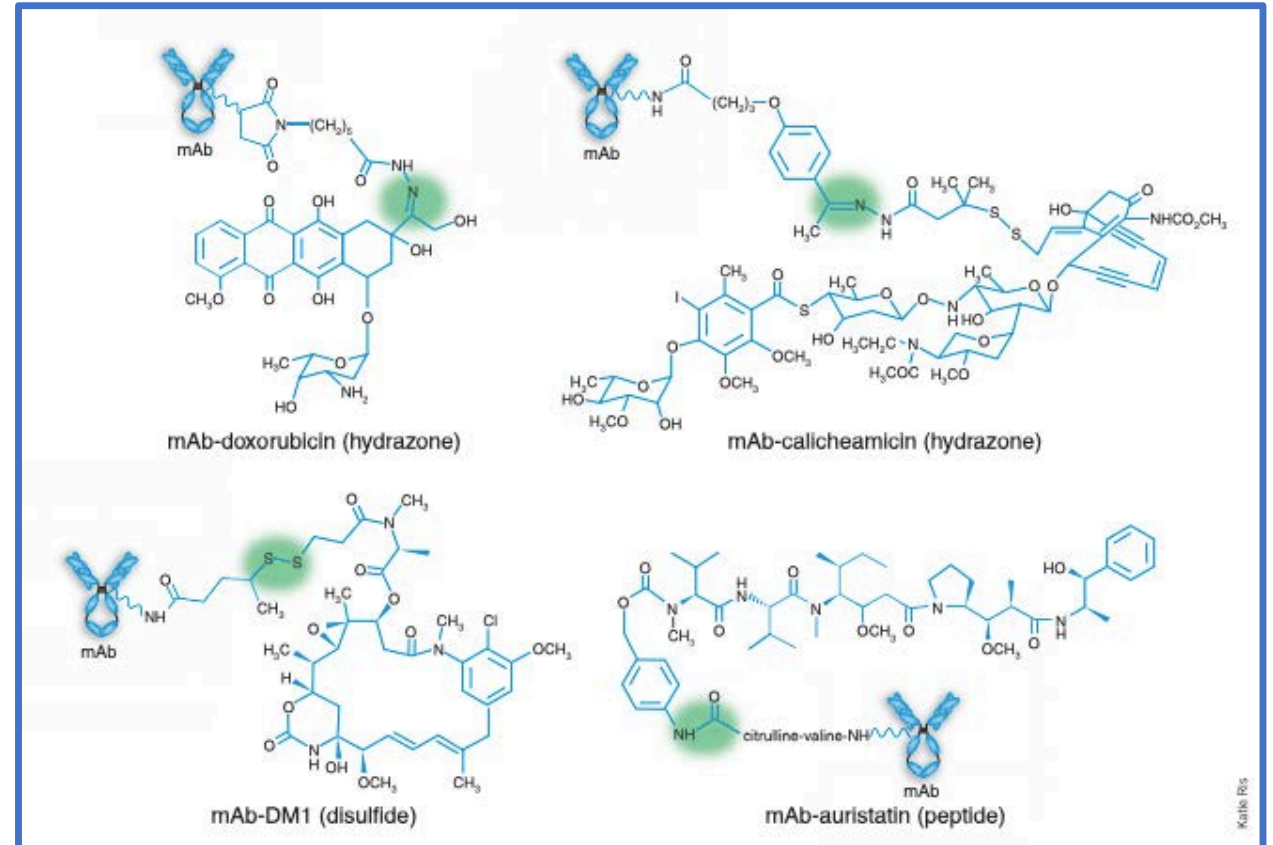
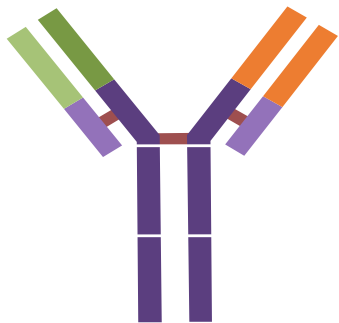
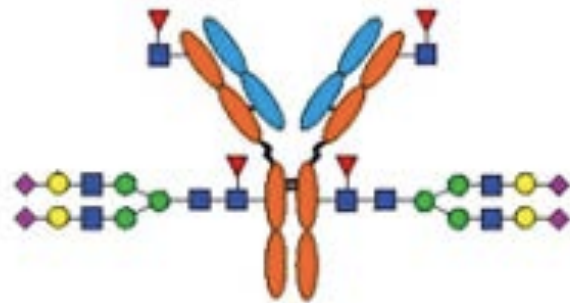
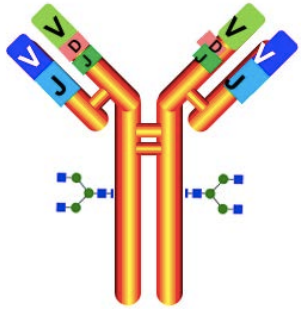
Anticuerpos monoclonales para linfoma no Hodgkin

- Rituximab: anticuerpo antiCD20
- Obinutuzumab: anticuerpo antiCD20 con glicoingeniería
- Glofitamab: anticuerpo biespecífico antiCD3xCD20 1:2
- Mosunetuzumab: anticuerpo biespecífico antiCD3xCD20 1:1
- Polatuzumab MMAE: bala mágica con agente citotóxico potente

Con esta variedad de anticuerpos con diferentes mecanismos de acción se puede personalizar la terapia del linfoma no Hodgkin.

El médico puede escoger cual agente usar dependiendo de las características del paciente, de la enfermedad y de la línea de tratamiento.

Ingeniería de MABs: Perspectivas favorables para nuevos tratamientos en oncología



Katki Bis

Linfoma no Hodgkin: Proliferación de linfocitos que expresan una proteína llamada CD20

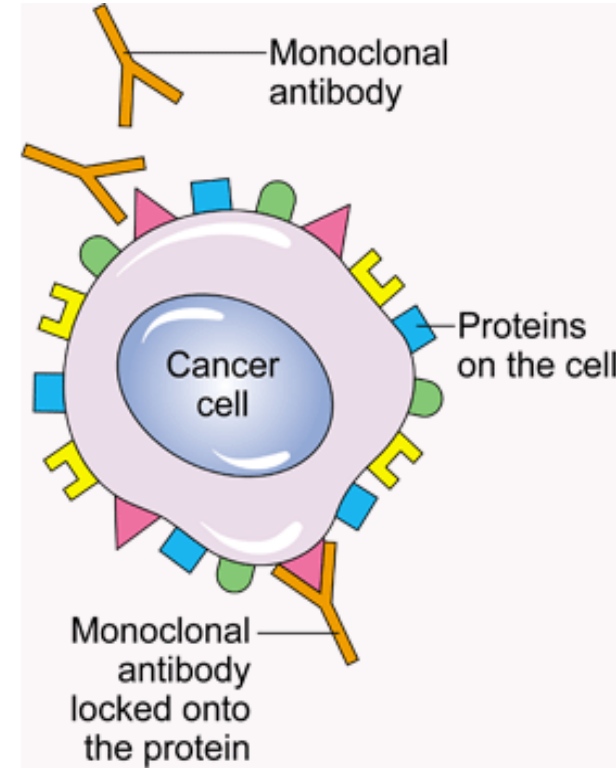
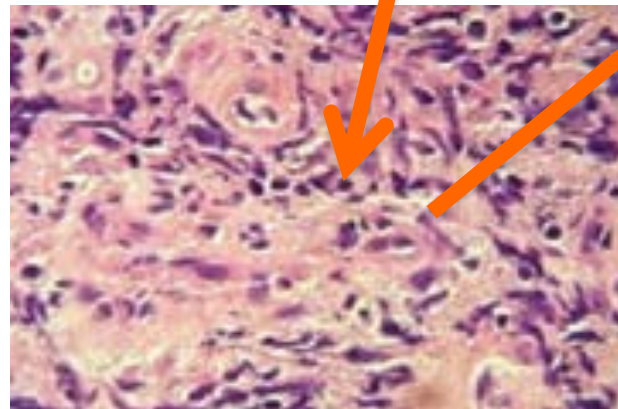
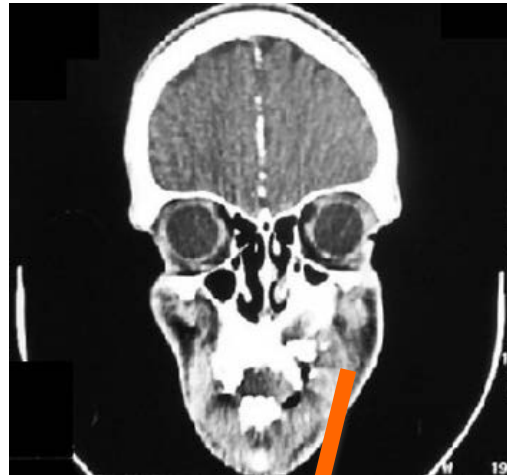


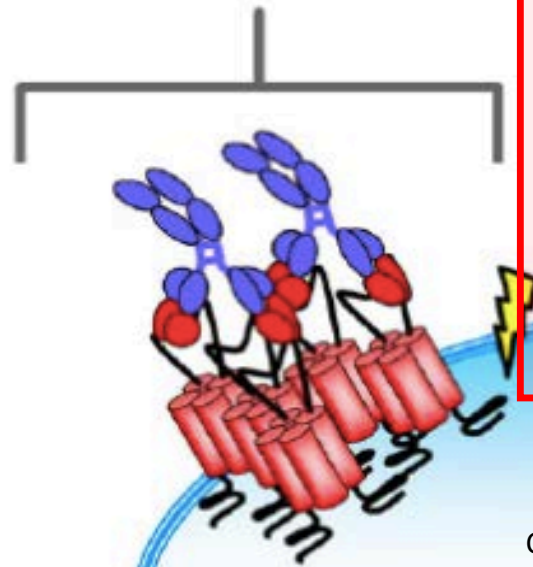
Diagram showing a monoclonal antibody attached to a cancer cell
© CancerHelp UK

CM Pereira et al. Indian J Pathol Microbiol 2011;54:388-390

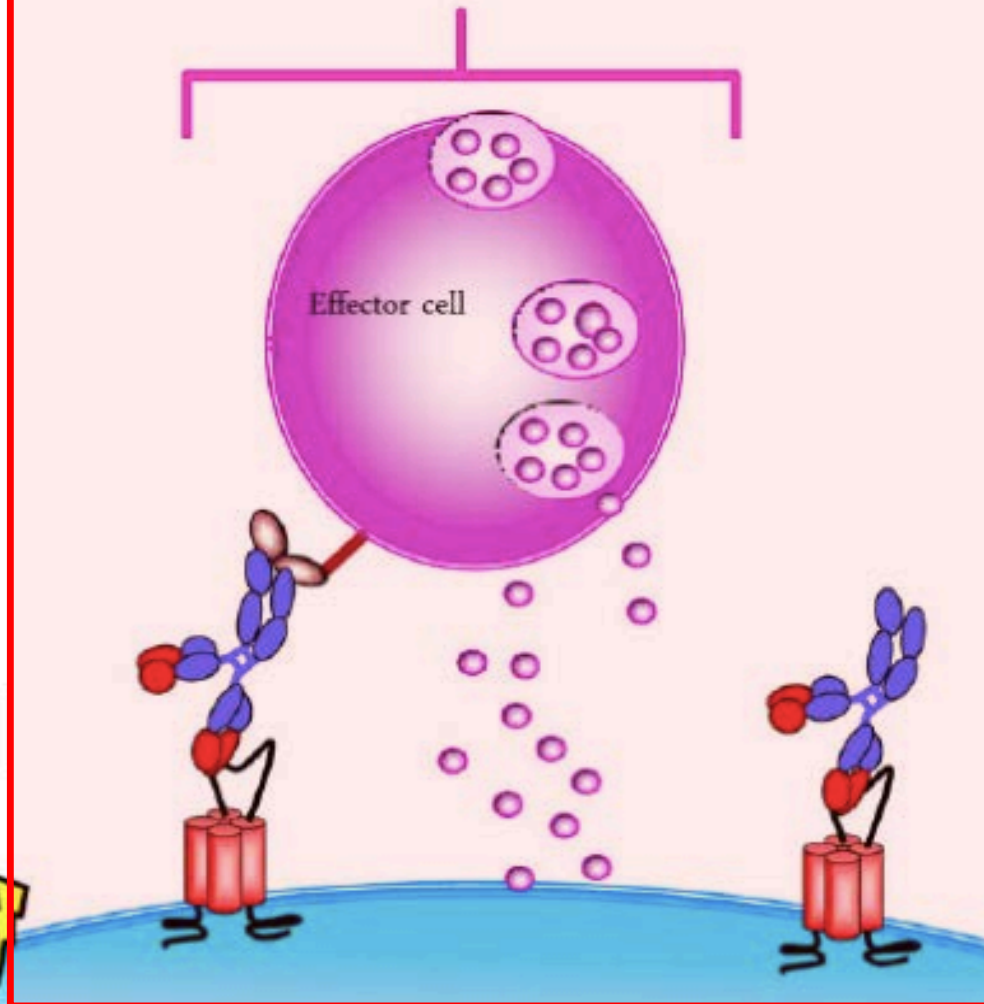
RITUXIMAB

Anticuerpo convencional

- Formation of lipid rafts
- Inter-tetrameric binding to CD20
- Maximal binding at saturating conditions
- Less DCD



ADCC. Less efficient at effecting responses in patients with the low affinity FCGR3A



- CD20 molecule
- Rituximab
- High affinity FCGR3A
- Low affinity FCGR3A
- Obinutuzumab
- MAC – membrane attack complex
- Direct cytotoxicity

Significant CDC



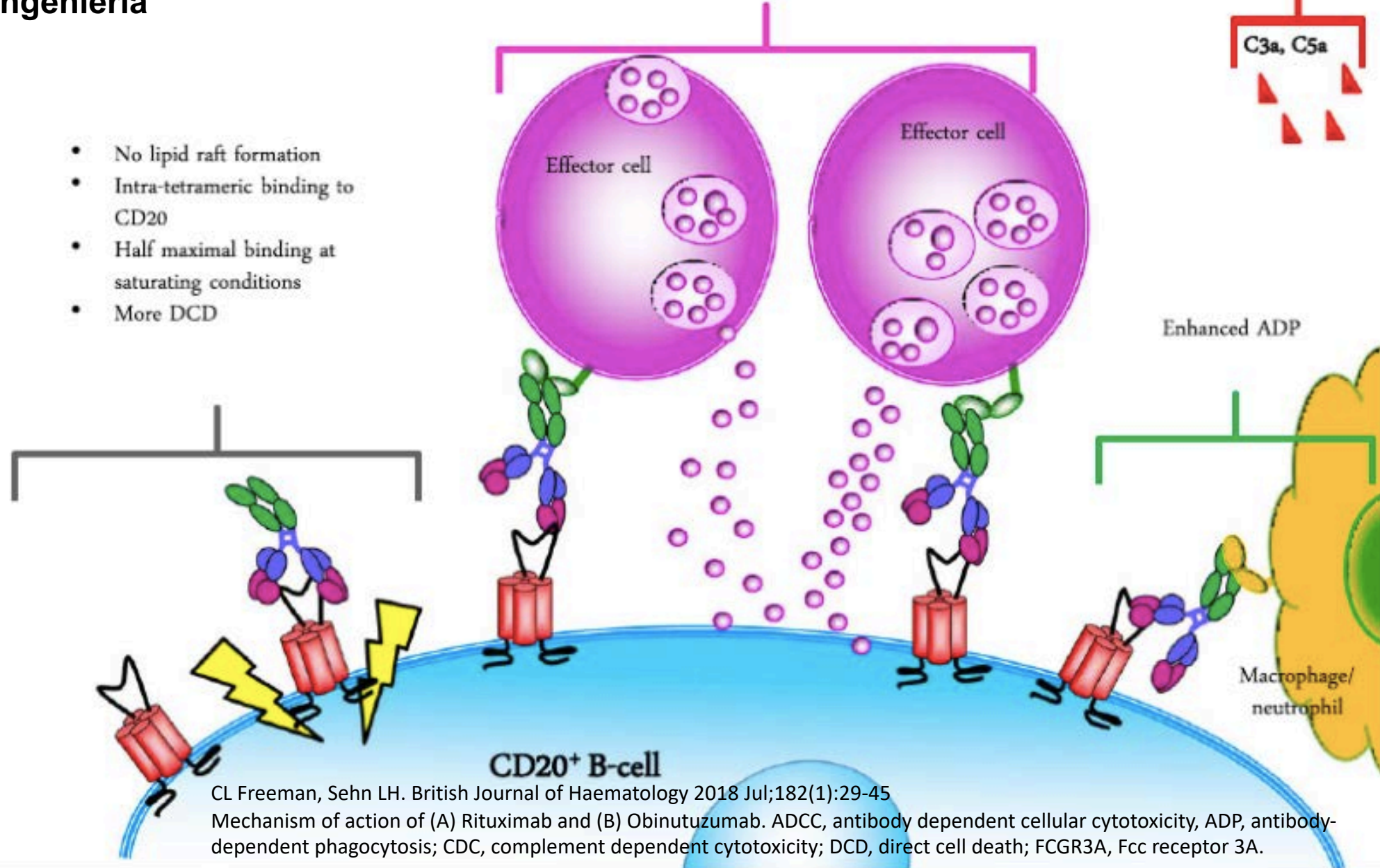
CL Freeman, Sehn LH. British Journal of Haematology 2018 Jul;182(1):29-45

Mechanism of action of (A) Rituximab and (B) Obinutuzumab. ADCC, antibody dependent cellular cytotoxicity; ADP, antibody-dependent phagocytosis; CDC, complement dependent cytotoxicity; DCD, direct cell death; FCGR3A, Fcc receptor 3A.

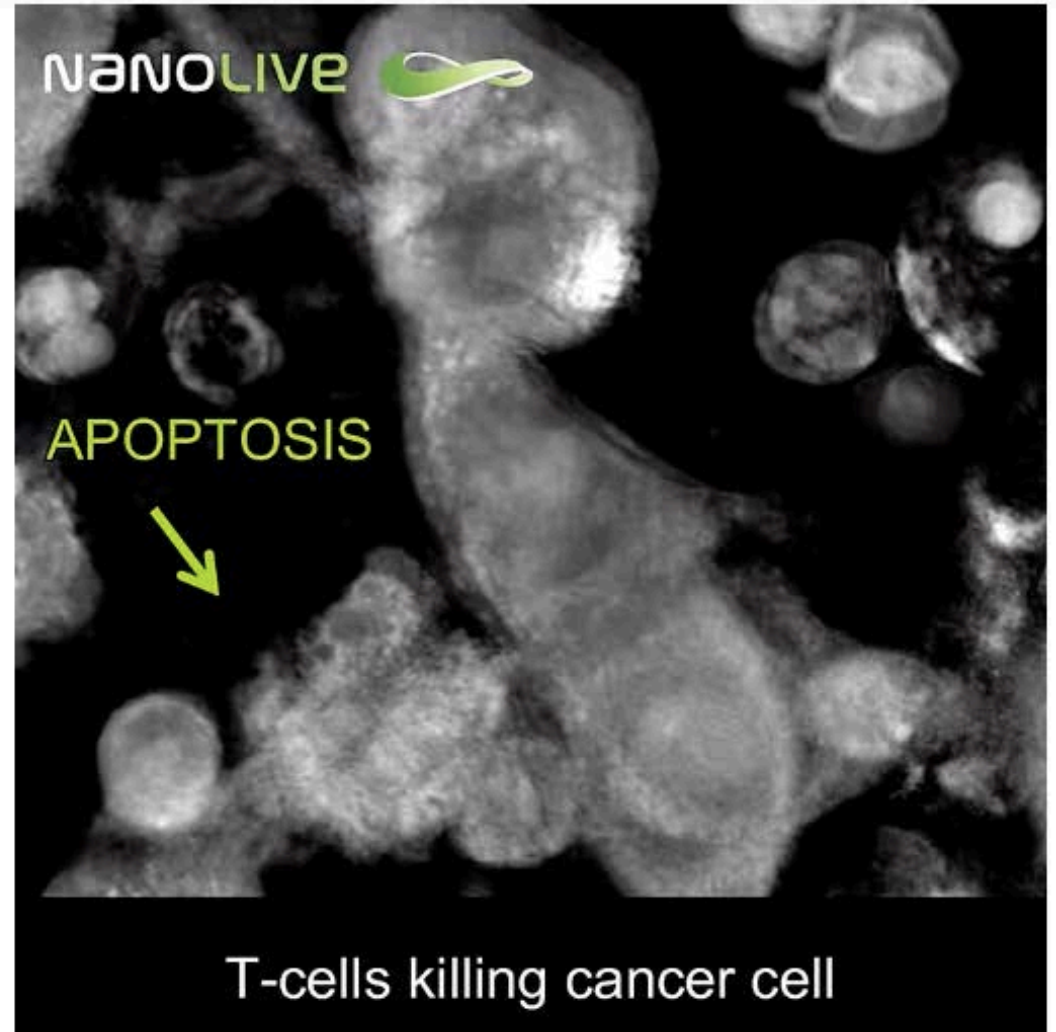
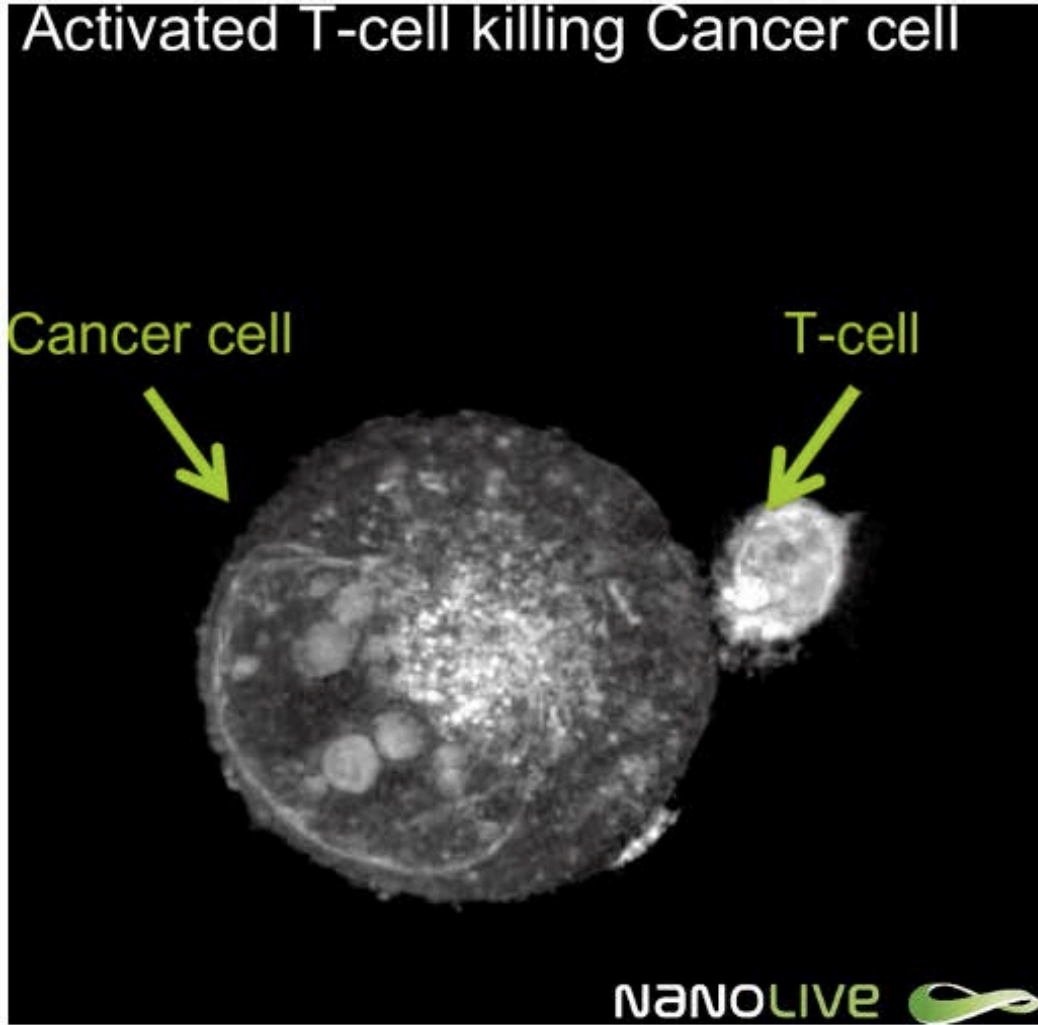
OBINUTUZUMAB

Anticuerpo modificado por Glicoingeniería

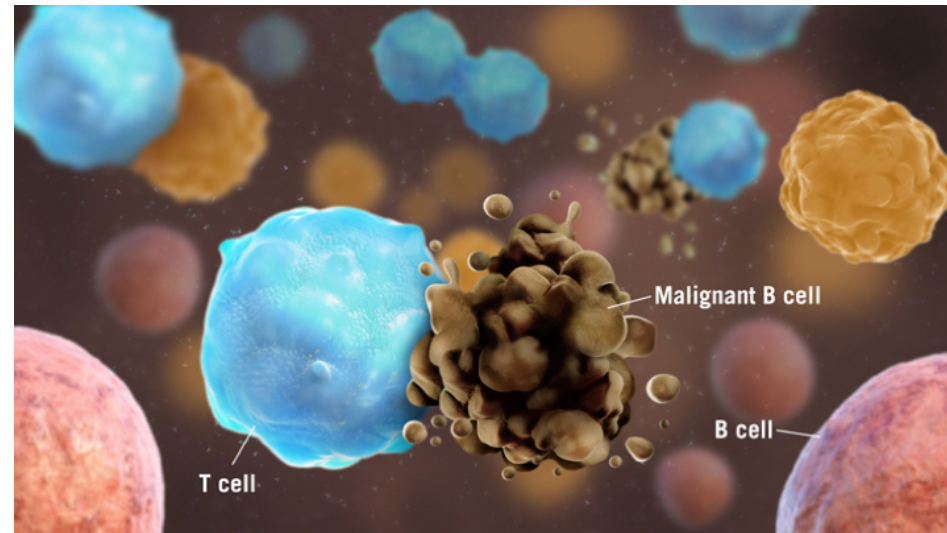
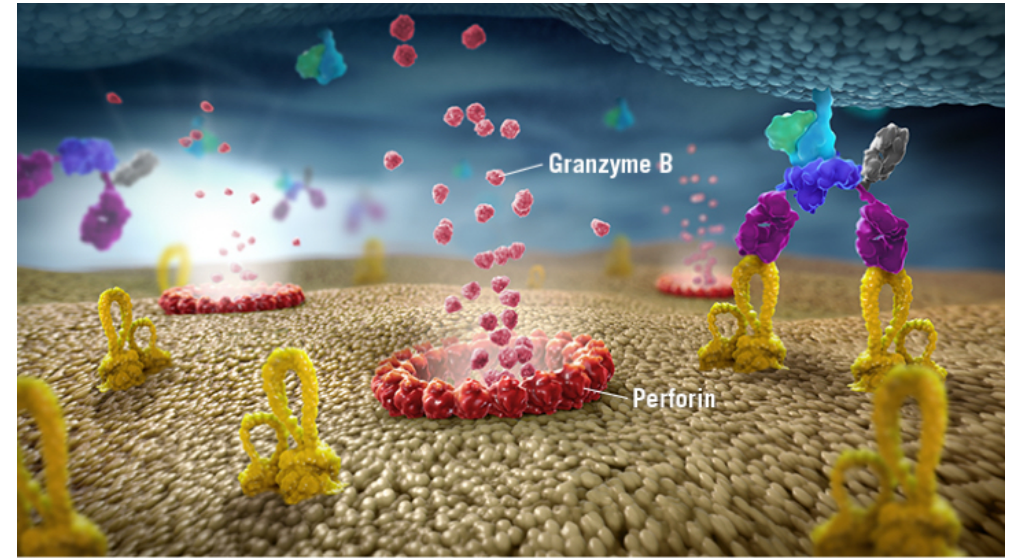
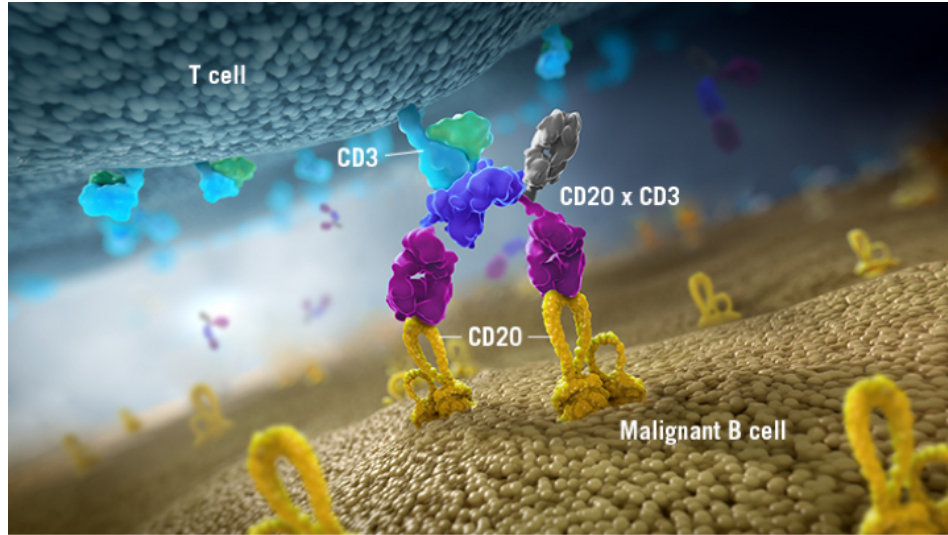
- No lipid raft formation
- Intra-tetrameric binding to CD20
- Half maximal binding at saturating conditions
- More DCD



Un mecanismo diferente: Destrucción de células cancerosas por linfocitos T



Anticuerpos biespecíficos: Atraer al linfocito T a la célula cancerosa



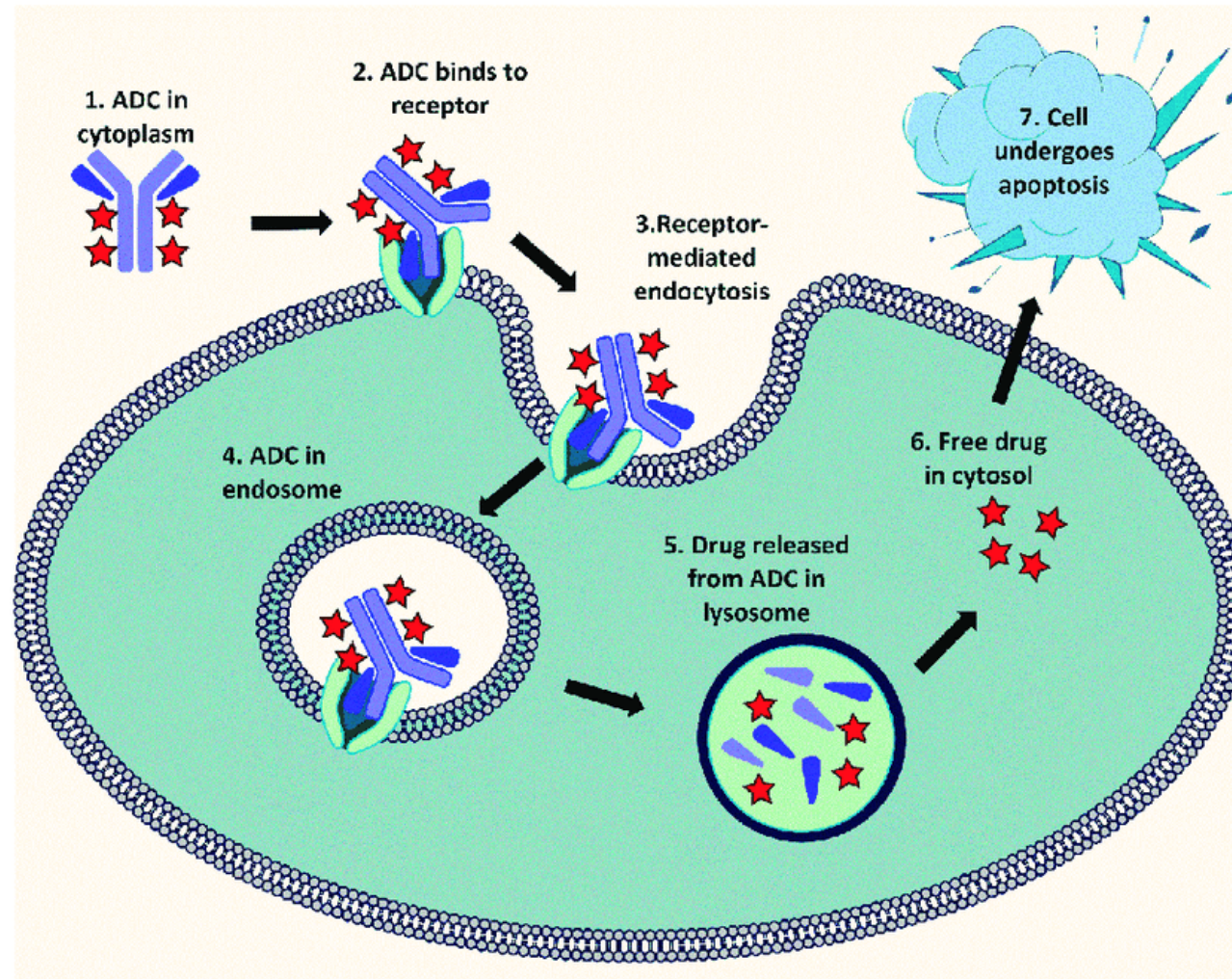


El Concepto de la Bala Mágica

Paul Erlich (1854-1915)

Premio Nobel en 1908

Polatuzumab-vedotina: Bala mágica Ataca específicamente a la célula tumoral



COVID Y MEDICAMENTOS

¿Seguir o discontinuar el tratamiento para mi enfermedad?

Postura de la Sociedad Española de Reumatología

La COVID-19 y los pacientes con enfermedades reumáticas

31 Mar 2020

La Sociedad Española de Reumatología formula las siguientes sugerencias a los reumatólogos con respecto al coronavirus COVID-19 y los pacientes con enfermedades reumáticas:

1. Actualmente, **no hay datos específicos sobre pacientes con enfermedades reumáticas o que reciben medicamentos inmuno-moduladores**. De momento, no existe ningún tratamiento farmacológico que se pueda administrar como medida de profilaxis, ni se conoce claramente cuándo podrá estar disponible una vacuna, aunque existen ensayos clínicos en desarrollo. Por lo tanto, y mientras no haya datos sobre la influencia de este tipo de medicación, **los pacientes que toman dichos tratamientos deberían seguir la norma habitual** e interrumpir la terapia solo si se producen episodios de infección.

<https://www.ser.es/el-coronavirus-covid-19-y-los-pacientes-con-enfermedades-reumaticas/>

Postura de la Academia Americana de Dermatología



Guidance on the use of medications during COVID-19 outbreak

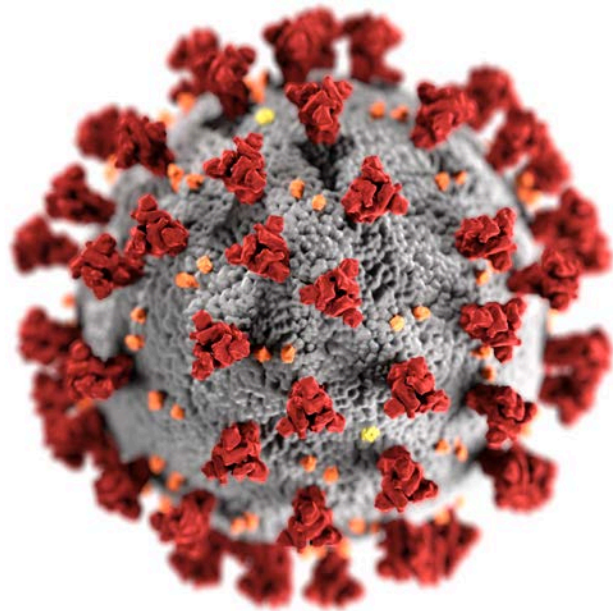
1) Pacientes en terapia biológica que no han dado positivo o han mostrado signos/síntomas de COVID-19: No hay pruebas suficientes para recomendar la suspensión de los productos biológicos en este momento. Los médicos deben continuar sopesando el riesgo vs. los beneficios del uso de medicamentos biológicos caso por caso.

La discusión, a nivel de cada paciente, debe incluir la indicación original del producto biológico, la gravedad de la indicación original, la edad del paciente (si tiene más de 60 años) y las comorbilidades. Las comorbilidades que pueden poner a los pacientes en mayor riesgo de padecer una enfermedad grave a causa de COVID-19 incluyen afecciones médicas crónicas graves como enfermedades cardiovasculares, diabetes, hipertensión

2) Pacientes en terapia biológica que han dado positivo en la prueba de COVID-19: Recomendamos Los médicos suspenden o posponen la terapia biológica hasta que el paciente se recupere del COVID-19, de acuerdo con las directrices sobre el manejo de pacientes con infecciones activas en la terapia biológica (AAD Biologic Guideline).

https://assets.ctfassets.net/1ny4yoiyrgia/PicgNuD0lpYd9MSOwab47/5e6d85324e7b5aafed45dde0ac4ea21e/Guidance_on_medications_AHTF_approved_April_15.pdf

¿COVID-19 y Medicamentos para el Cáncer?



¿Suspender tratamiento?
¿Reducir dosis?
¿Continuar tratamiento?

Sin contagio o asintomático
COVID-19 síntomas leves
COVID-19 grave (hospital)

<https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>

COVID-19 Patient Care Information

This page was last updated on 04/16/2020.
Please check back frequently for updates.

Cancer.Net--ASCO's patient information website has regularly updated information about COVID-19

IMMUNOSUPPRESSIVE THERAPY: Can/should potentially immunosuppressive therapy (except allogeneic stem cell transplantation) be stopped, delayed, or interrupted?

At this time, there is no direct evidence to support changing or withholding chemotherapy or immunotherapy in patients with cancer (see [Russell et al, Ecancermedicalscience](#), for a systematic review of the currently available limited and indirect evidence). Therefore, **routinely withholding critical anti-cancer or immunosuppressive therapy is not recommended**. The balance of potential harms that may result from delaying or interrupting treatment versus the potential benefits of possibly preventing or delaying COVID-19 infection is very uncertain. Clinical decisions should be individualized that consider factors such as the risk of cancer recurrence if therapy is delayed, modified or interrupted; the number of cycles of therapy already completed; and the patient's tolerance of treatment.

<https://www.asco.org/asco-coronavirus-information/care-individuals-cancer-during-covid-19>

COVID-19 Patient Care Information

This page was last updated on 04/16/2020.
Please check back frequently for updates.

Cancer.Net--ASCO's patient information website has regularly updated information about COVID-19

ANTI-CANCER THERAPY FOR PATIENTS WITH COVID-19 INFECTION: Should cancer therapy be delayed in patients who are infected with COVID-19?

Although these data are limited, **interrupting anti-cancer treatment in patients with active COVID-19 should be strongly considered as continuation of treatment may lead to further immunosuppression and risk for serious complications.**

It is unclear how long a delay after the infection has resolved may be necessary before initiating/restarting anti-cancer therapy, but treatment should not be resumed until symptoms of COVID-19 have resolved and there is some certainty the virus is no longer present (e.g., a negative SARS-Cov-2 test), unless the cancer is rapidly progressing and the risk: benefit assessment favors proceeding with.

No hay reglas generales: Se debe decidir caso por caso.

- ¿Qué pasa si detengo el tratamiento?
- ¿Riesgo de muerte por cáncer sin tratamiento?
- ¿Calidad de vida baja si se detiene el tratamiento (psoriasis, artritis, enfermedad inflamatoria intestinal)? Considerar exacerbaciones.
- En general, si el paciente no está infectado, es asintomático o presenta síntomas leves, no se debe de interrumpir el tratamiento.
- Extremar precauciones: salir solo lo necesario, mascarillas, lavado de manos.
- Si el paciente está infectado con síntomas de moderados a graves y recibe tratamiento inmunosupresor, éste se debe suspender.
- De preferencia usar terapias biológicas subcutáneas que se pueden aplicar en casa durante la época Covid.

Conclusiones

- Cada persona es diferente. Por eso los efectos de los medicamentos varían entre individuos. Por lo tanto, no todos los pacientes deben tener el mismo tratamiento para la misma enfermedad. En enfermedades graves, se debe personalizar (Medicina Personalizada).
- La genética es de gran utilidad para personalizar tratamientos, tanto para escoger el medicamento más adecuado como la dosis más adecuada.
- Sin embargo, hay otros elementos para personalizar: Cuidar las interacciones fármaco-alimento y fármaco-fármaco.
- El uso de marcadores, como el HER-2, permite personalizar el tratamiento antitumoral.
- Las innovaciones en anticuerpos monoclonales están abriendo perspectivas enormes en el tratamiento personalizado de diversas enfermedades, incluyendo las inflamatorias y las oncológicas.