

ORGANIZA



**MEDICINA DE PRECISIÓN:
DEL MUNCHAUSEN POR PODERES
A LA FARMACOGENÉTICA**

Mar Panisello Cardona



SANT PAU
Campus Salut
Barcelona

VI Jornada

**CONTROVERSIAS EN FARMACIA
NEUROPSIQUIÁTRICA**

**¿AVANZANDO HACIA UNA PSIQUIATRÍA DE PRECISIÓN?
FARMACOCINÉTICA Y FARMACOGENÉTICA
EN PSIQUIATRÍA: EVIDENCIAS Y CONTROVERSIAS**



PRESENTACIÓN DEL CASO



Edad: 50 años

Sexo: Mujer

Antecedentes familiares → Trastorno bipolar tipo I y discapacidad intelectual

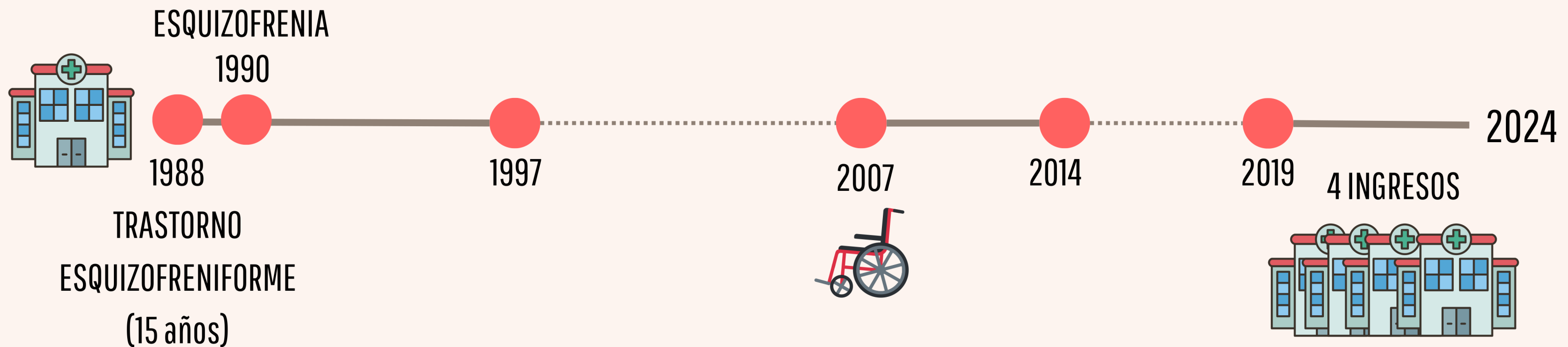
PRESENTACIÓN DEL CASO



Edad: 50 años

Sexo: Mujer

Antecedentes familiares → Trastorno bipolar tipo I y discapacidad intelectual



TRATAMIENTO

ANTIPSIKÓTICOS 1A GENERACIÓN

HALOPERIDOL

ANTIPSIKÓTICOS 2A GENERACIÓN

ARIPIPRAZOL (oral y depot)

OLANZAPINA (oral)

QUETIAPINA

RISPERIDONA

+

ESTABILIZADORES DEL ÁNIMO

LITIO

VALPROATO

BENZODIACEPINAS

CLONAZEPAM

LORAZEPAM

ANTICOLINÉRGICOS

TRIHEXIFENIDILO

BIPERIDENO

Desde 2010

- Aripiprazol (dosis máximas)
- Litio
- Valproato



UN RETO CLÍNICO

Trastorno de
curso continuo

Escasa
adherencia al
tratamiento

Factores PK/PD
que influyan
en la respuesta
antipsicótica



TRASTORNO DE CURSO CONTINUO

- Escasa conciencia del trastorno “insight”
- Dinámica familiar disfuncional →
- Sintomatología psicótica de curso continuo
- Desadaptación a todos los niveles

Sospecha de Sd de Munchausen por poderes por parte de la madre



ESCASA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

- ✓ Niveles infraterapéuticos de litio y valproato
- ✓ Confirmación de la familia

MOTIVOS FALTA DE ADHERENCIA

- Posible Munchausen por poderes por parte de la madre
- Falta de consciencia de la enfermedad
- Efectos secundarios a los medicamentos
 - Acatisia
 - Sedación
 - Enuresis nocturna

Inyecciones
de liberación
prolongada?

● 2022 2024

✗ Mejora en la adherencia

ESCASA ADHERENCIA AL TRATAMIENTO

Randomized Controlled Trial > Lancet Psychiatry. 2023 Mar;10(3):197-208.

doi: 10.1016/S2215-0366(23)00005-6. Epub 2023 Jan 27.

Efficacy of oral versus long-acting antipsychotic treatment in patients with early-phase schizophrenia in Europe and Israel: a large-scale, open-label, randomised trial (EULAST)

Inge Winter-van Rossum¹, Mark Weiser², Silvana Galderisi³, Stefan Leucht⁴, Istvan Bitter⁵, Birte Glenthøj⁶, Alkomiet Hasan⁷, Jurjen Luykx⁸, Marina Kupchik⁹, Georg Psota¹⁰, Paola Rocca¹¹, Nikos Stefanis¹², Alexander Teitelbaum¹³, Mor Bar Haim², Claudia Leucht⁴, Georg Kemmler¹⁴, Timo Schurr¹⁴; EULAST Study Group; Michael Davidson¹⁵, René S Kahn¹, W Wolfgang Fleischhacker¹⁶

Inyectables de liberación prolongada no ofrecen ventajas sobre las formulaciones orales en la prevención de la interrupción del tratamiento en pacientes en la fase inicial de la esquizofrenia

FARMACOCINÉTICA

FARMACODINAMIA

- Nivel alto de tolerancia a $D_{m\acute{a}x}$ aripiprazol
- Rápida descompensación
 - ↓ Dosis
 - ⊘ Adherencia
- ¿Niveles en sangre y respuesta a los fármacos influidos por el perfil farmacogenético?



- Eficacia i efectos secundarios
- Personalización del tratamiento

Esquizofrenia refractaria

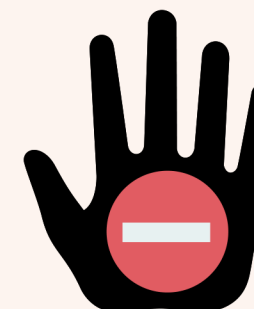


Clozapina

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO

- Dosis requeridas > Ficha técnica

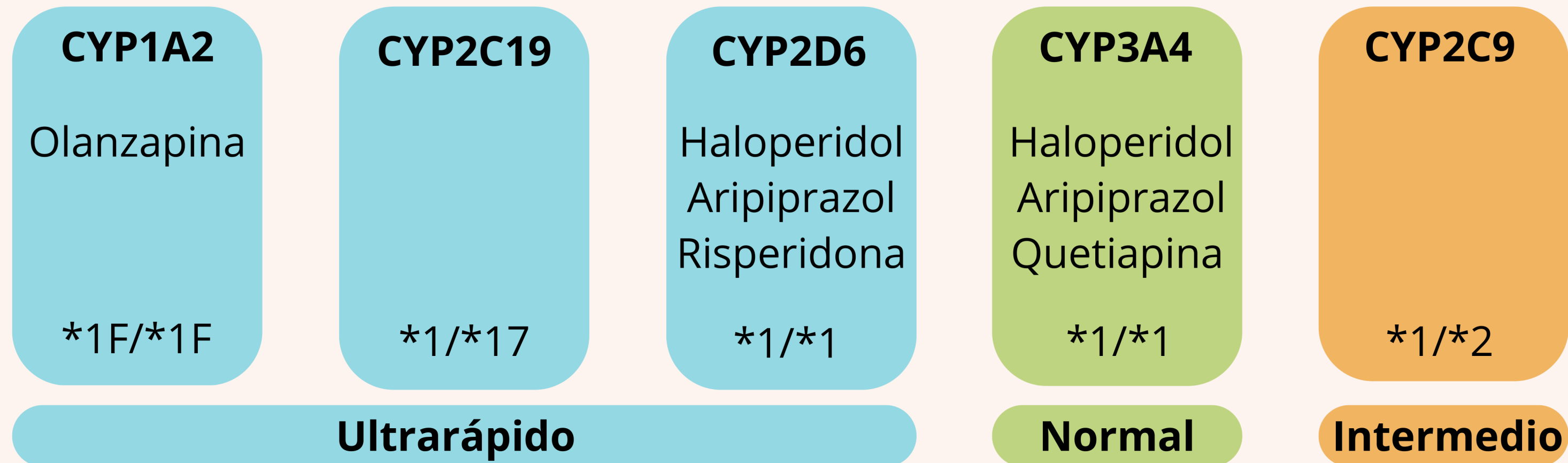
Aripiprazol ILP 800mg c/4 semanas
+ 40mg vo al día



- Objetivo: Considerar alternativas terapéuticas con el fin de estabilizar a la paciente

ESTUDIO FARMACOGENÉTICO

GENOTIPADO



IMPLICACIÓN CLÍNICA: ARIPIIPRAZOL

Metabolizadores lentos (PM)

Drug	Gene	Phenotype	Therapeutic recommendation ^a (if present) ^D
Aripiprazole	CYP2D6	PM	Administer no more than 10 mg/day or 300 mg/month (68-75% of the normal maximum dose of aripiprazole).

Metabolizadores ultrarápidos (UM)

CYP2D6—aripiprazole

Multiple studies found a correlation between *CYP2D6*-predicted phenotype and plasma concentration of the sum of aripiprazole and the active metabolite dehydroaripiprazole. This effect was most pronounced for *CYP2D6*-predicted PMs and there were indications for a higher risk of adverse effects. The AUC was changed to a limited degree for IMs and UMs; there is insufficient or no evidence that this resulted in a different risk of adverse effects or reduced clinical effect.

Ninguna medida específica (DPWG)



No se consigue mantener la estabilidad clínica con dosis menores

ALTERNATIVAS PLANTEADAS

FÁRMACO	CLOZAPINA	LURASIDONA
CLASIFICACIÓN	Antipsicótico 2a generación	Antipsicótico 2a generación
INDICACIÓN	Esquizofrenia resistente	Esquizofrenia
METABOLISMO	CYP1A2	CYP3A4
METAB. PACIENTE	UM ↑¿Dosis?	N

ALTERNATIVAS PLANTEADAS

FÁRMACO	CLOZAPINA	LURASIDONA
CLASIFICACIÓN	Antipsicótico 2a generación	Antipsicótico 2a generación
INDICACIÓN	Esquizofrenia resistente	Esquizofrenia
METABOLISMO	CYP1A2	CYP3A4
METAB. PACIENTE	UM ↑¿Dosis?	N

- ✓ Refractariedad del cuadro clínico
- ✓ Prevención del suicidio
- ✓ Síntomas negativos
- ✓ Bajo riesgo de efectos extrapiramidales

ALTERNATIVAS PLANTEADAS

CLOZAPINA

Antipsicótico 2a generación

Esquizofrenia resistente

CYP1A2

UM ↑ ¿Dosis?



A tener en cuenta:

- Riesgo de agranulocitosis
 - Ajuste individual, inicio a D bajas
 - Monitorización niveles plasmáticos
 - Control hematológico semanal (primeras 18 semanas) → Mensual



SITUACIÓN ACTUAL

- Tratamiento actual 

400mg clozapina

1900mg valproato

clonazepam si precisa

- Controles hematológicos  ✓
- Concentraciones plasmáticas de clozapina y valproato dentro del rango terapéutico
- Mejoría clínica y crítica de las ideas delirantes
- Compromiso toma de medicación 



CONCLUSIONES



El abordaje multidisciplinar permitió obtener una visión holística del paciente, facilitando así la individualización del tratamiento



Aportación farmacéutica

Niveles de psicofármacos en sangre
Estudio farmacogenético

BIBLIOGRAFÍA

1. Winter-van Rossum I, Weiser M, Galderisi S, et al. Efficacy of oral versus long-acting antipsychotic treatment in patients with early-phase schizophrenia in Europe and Israel: a large-scale, open-label, randomised trial (EULAST). *Lancet Psychiatry* 2023; 10(3):197-208.
2. Ciapparelli A, Dell'Osso L, Bandettini di Poggio A et al. Clozapine in treatment-resistant patients with schizophrenia, schizoaffective disorder, or psychotic bipolar disorder: A naturalistic 48-month follow-up study. *J Clin Psychiatry*. 2003;64(4):451-458.
3. Beunk L, Nijenhuis M, Soree B, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and antipsychotics. *Eur J Hum Genet*. 2023. Online ahead of print.
4. Masdrakis VG, Baldwin DS. Prevention of suicide by clozapine in mental disorders: systematic review. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2023;69:4-23.

GRACIAS

Mar Panisello Cardona
Residente de Farmacia Hospitalaria
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau

