

ORGANIZA



PSICOFARMACOTERAPIA DE PRECISIÓN: RETOS ÉTICO-LEGALES Y DESAFÍOS ORGANIZATIVOS Y RELACIONADOS CON EL CONOCIMIENTO

Manuel Martín Carrasco

VI Jornada

CONTROVERSIAS EN FARMACIA NEUROPSIQUIÁTRICA

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



Conflictos de Intereses

Modalidad	Institución
Becas/Apoyo a la investigación	Instituto Carlos III, Novartis, Pfizer, Janssen, Gobierno de Navarra
Honorarios o pago por acto o desempeño	Janssen, Angelini, Grifols, Casen Recordati, Rovi, Boehringer
Participación como orador en una actividad	Janssen, Angelini, Grifols, Casen Recordati, Lundbeck, Esteve
Accionista o relación laboral con la empresa patrocinadora, de forma personal o subrogada	Ninguna

La Medicina de Precisión

- La medicina de precisión es un enfoque novedoso para el tratamiento y prevención de las enfermedades que tiene en cuenta la variabilidad individual (por ejemplo, en los genes, el medio ambiente, el estilo de vida de cada persona, etc.).
- Tiene un potencial transformador de la investigación clínica y biomédica así como la asistencia sanitaria, tanto desde un punto de vista conceptual como metodológico:
 - Mejora de la salud pública, reducción de costes, eficiencia del sistema sanitario, etc.

Medicina de Precisión vs. Medicina Personalizada

“No hay enfermedades sino enfermos”.

“En medicina no hay milagros, y si los hay, se debe a la personalización”

- La personalización es un imperativo de la práctica médica, máxime de la atención psiquiátrica
 - *Atención centrada en la persona, etc*
- La medicina de precisión aborda el problema del tratamiento individualizado de una forma diferente al de la medicina personalizada.
- La medicina de precisión busca **biotipos y tratamientos adaptados a los mismos**, que posteriormente deben individualizarse.

Un cambio de paradigma

En la MdP, la aproximación a la enfermedad se fundamenta en las bases genéticas y moleculares de la salud y la enfermedad para estimar los riesgos y guiar las decisiones sobre prevención, diagnóstico y tratamiento.

Un cambio de paradigma

A los conocimientos adquiridos a partir de la secuenciación del genoma humano se suma la información genética, clínica y ambiental relativa al paciente, con el fin de proporcionar la terapia más adecuada o ajustar el tratamiento en caso de resistencia o intolerancia.

Commentary

Precision medicine in 2030— seven ways to transform healthcare

Joshua C. Denny^{1,3,*} and Francis S. Collins²

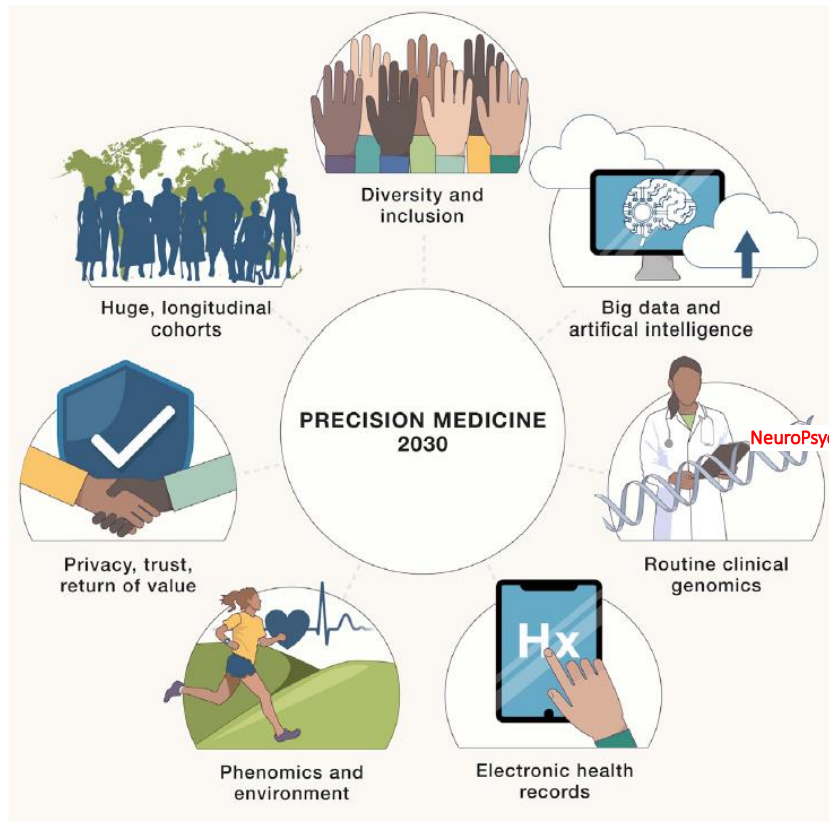
¹All of Us Research Program, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

²National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA

³Present address: Bldg. 1 Room 228, 1 Center Drive, Bethesda, MD 20814, USA

*Correspondence: joshua.denny@nih.gov

<https://doi.org/10.1016/j.cell.2021.01.015>





ELSEVIER

Revista de Psiquiatría y Salud Mental

www.elsevier.es/saludmental

EDITORIAL

La medicina personalizada aplicada a la salud mental: la psiquiatría de precisión

Eduard Vieta^a

“The brain is a complex biological organ of great computational capability that constructs our sensory experiences, regulates our thoughts and emotions, and control our actions.”

“Everything the brain produces, from the most secret thoughts to the most public actions, is a biological process.”

Eric Richard Kandel (Viena, 1929)
Premio Nobel 2000



Dificultades en la aplicación de la MdP a la Psiquiatría

- Complejidad de los trastornos mentales (multifactorialidad) y en general, de todos los que afectan al SNC.
- Diagnósticos basados en descripciones clínicas, de tipo sindrómico, muy subjetivos.
 - Heterogeneidad: dos sujetos con el mismo diagnóstico pueden ser muy diferentes entre sí.
 - Comorbilidad: alta frecuencia de presentación de dos trastornos simultáneamente.

Dificultades en la aplicación de la MdP a la Psiquiatría

- Déficit de biomarcadores.
 - No se dispone de una taxonomía de trastornos mentales basada en el funcionamiento de los circuitos cerebrales.
- Tratamientos descubiertos de manera fortuita – *serendipity* – sobre los que luego se basan las hipótesis etiológicas.
- Elección de tratamientos con una fuerte base empírica (“ensayo/error”) y basada en la experiencia personal del psiquiatra.

Dificultades en la aplicación de la MdP a la Psiquiatría

- *“En su inicio, hablaremos de «estratificación» de la psiquiatría , es decir, de una psiquiatría que, sin alcanzar la ultradefinición individual, sí permita, al menos, definir subgrupos o estadificaciones dentro de las categorías diagnósticas, y hablaremos de dimensiones sintomáticas subyacentes a los grandes síndromes.”*

Vieta, 2015

Advancing Precision Psychiatry Research

Biomarker Development Research

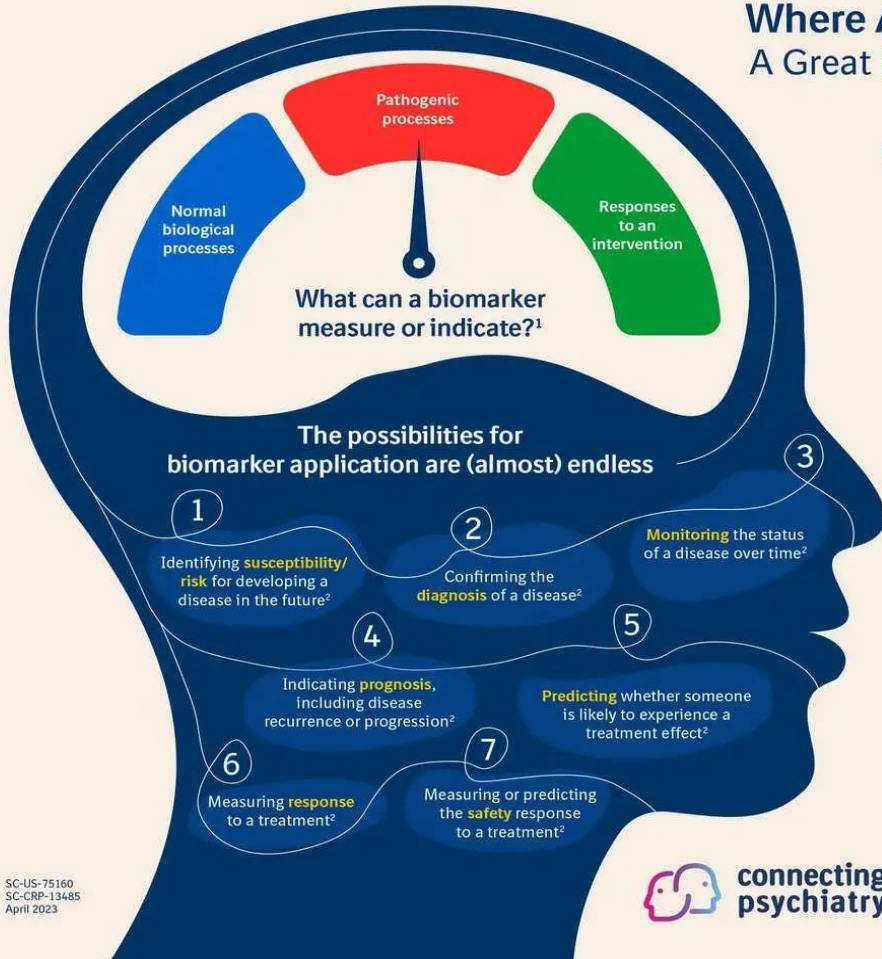
- Explore approaches to deliver highly sensitive and specific biomarkers to guide treatment decisions for major depression

Precision Diagnostics & Treatment Research

- Follow large, diverse cohorts over time using novel behavioral and physiological methods to better predict patient prognosis and optimize treatment

Where Are All the Biomarkers?

A Great Potential Ally in Psychiatry



What are the barriers to routine use of biomarkers in psychiatry?^{3,6}

Heterogeneity within disorders exists under current diagnostic frameworks such as the DSM-5³

Limited understanding of the underlying biology of major psychiatric disorders makes it difficult to identify targets for biomarker development⁶

Legal concerns about the commercialization and marketing of data regarding personality traits and emotional and cognitive capacities may have harmful consequences⁷

Ethical concerns about how the idea of a personalized "risk profile" may affect an individual's sense of identity⁷

There is a need for definitive validation of psychiatric diagnoses due to a lack of gold standard biological tests⁸

There are practical concerns regarding the availability of well-functioning imaging centers and the associate costs⁸

Biomarkers in other medical fields have had a large impact on management and treatment³

1 Blood biomarkers:
HbA1c to diagnose prediabetes and diabetes⁴

2 Molecular biomarkers:
Tumor genetic testing for targeted cancer therapies e.g., HER2 expression in breast cancer⁵

Progress in neuropsychiatry research and the advent of new technologies offers the opportunity for psychiatric biomarker development in the near future

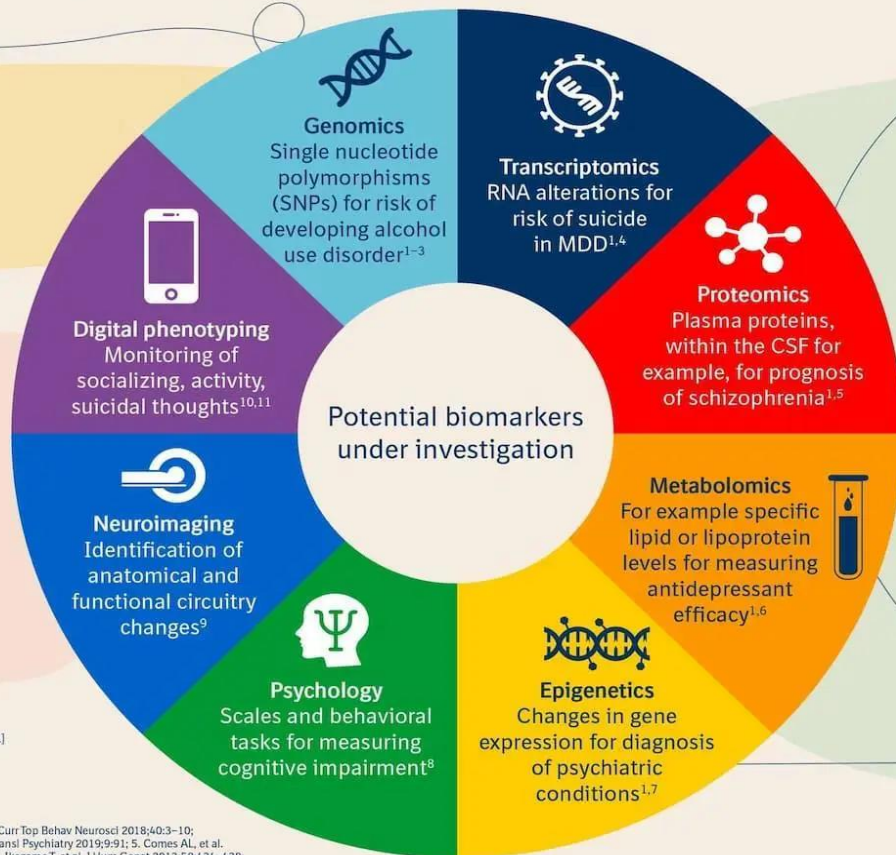
DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition; HbA1c, hemoglobin A1c; HER2, human epidermal receptor growth factor 2.

Cite this infographic article as Where Are All the Biomarkers? Connecting Psychiatry. Published May 2023. Accessed [month day, year]. [URL]

References:

1. U.S. Food & Drug Administration. About Biomarkers and Qualification. Available at: https://www.fda.gov/drugs/biomarker-qualification-program/about-biomarkers-and-qualification#BEST_Glossary. Last accessed: November 2022. 2. FDA-NIH Biomarker Working Group. *BEST (Biomarkers, Endpoints, and other Tools) Resource*, 2016. Food & Drug Administration, Silver Spring, MD; National Institutes of Health, Bethesda, MD, US; 3. Pratt J & Hall J. *Curr Top Behav Neurosci* 2018;40:3–10; 4. Dorcelay B, et al. *Diabetes Metab Syndr Obes* 2017;10:345–361; 5. Kallia M. *Metabolism* 2015;64(Suppl. 1):S16–S21; 6. Peedlicayil J. *Front Genet* 2019;10:595; 7. Singh I & Rose N. *Nature* 2009;460:202–207; 8. Abi-Dargham A & Horgo G. *Nat Med* 2016;22:1248–1255.

How Could Biomarkers Play a Role in Psychiatric Care?



Cite this infographic article as Where Are All the Biomarkers?
Connecting Psychiatry. Published May 2023. Accessed [month day, year]. [URL]

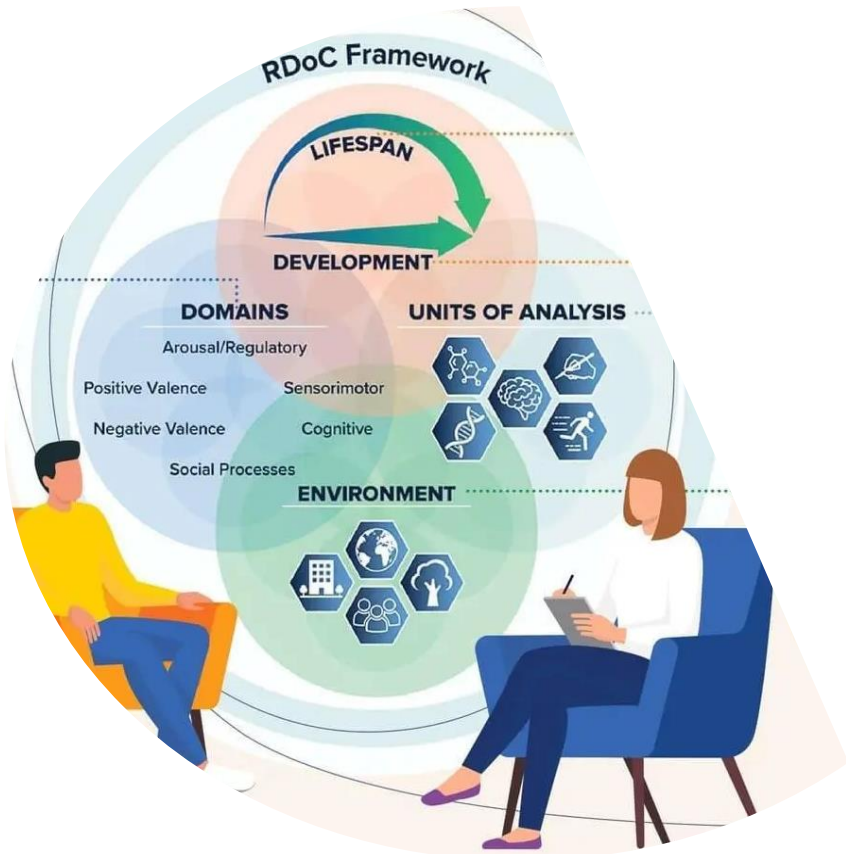
DSM-5, Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, 5th edition; MDD, major depressive disorder; SNP, single nucleotide polymorphisms.

References:

1. García-Gutiérrez MS, et al. Front Psychiatry 2020;11:432; 2. Pratt J & Hall J. Curr Top Behav Neurosci 2018;40:3-10;
3. Kinreich S, et al. Mol Psychiatry 2021;26:1133-1141; 4. Chimentelli F, et al. Transl Psychiatry 2019;9:91; 5. Comes AL, et al. Transl Psychiatry 2018;8:160; 6. Cyszk AH, et al. Transl Psychiatry 2019;9:111; 7. Ikegame T, et al. J Hum Genet 2013;58:434-438;
8. Sheehan B. Ther Adv Neurol Disord 2012;5:349-358; 9. Abl-Dargham A & Horga G. Nat Med 2016;22:1248-1255;
10. De Angel V, et al. NPJ Digit Med 2022;5:3; 11. Kleiman EM, et al. Depression and Anxiety 2018;35:601-8.

¿Biomarcadores para síntomas comunes en diversos diagnósticos?

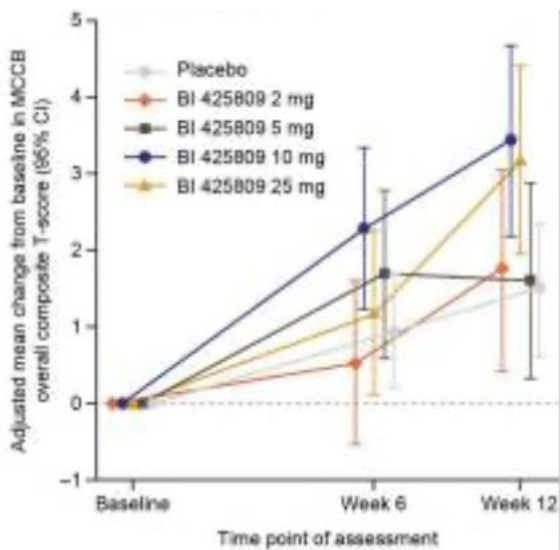
- La iniciativa *Research Domain Criteria* (RDoC) ha dado lugar a nuevas formas de conceptualizar los trastornos psiquiátricos, a través del mapeo de diferentes aspectos de los trastornos mentales, como los circuitos neuronales, la genética y los procesos cognitivos y conductuales. De esta manera, es posible identificar constructos cognitivos y conductuales transversales a las categorías diagnósticas tradicionales (por ejemplo, las deficiencias de la memoria de trabajo, los delirios) del DSM-5.
- La adopción del enfoque RDoC podría permitir descubrir paneles de biomarcadores para constructos específicos, lo que podría permitir el descubrimiento y desarrollo de nuevas intervenciones.



What are the current RDoC domains?

- **Negative valence systems** – responses to aversive situations, such as fear, anxiety, and loss¹
 - For example, constructs associated with this domain include:¹
 - Loss
 - Acute threat (fear)
 - Potential threat (anxiety)
 - Frustrative non-reward
 - Sustained threat
- **Positive valence systems** – responses to positive situations, such as reward seeking, consummatory behavior, and reward/habit learning¹
- **Cognitive systems** – attention, perception, declarative memory, language, cognitive control, and working memory¹
- **Systems for social processes** – responses to interpersonal settings, including perception and interpretation of others' actions¹
- **Arousal/regulatory systems** – responsible for generating activation of neural systems and providing homeostatic regulation, including energy, balance, and sleep¹
- **Sensorimotor systems** – control and execution of motor behaviors, and their refinement during learning and development¹

Development of the novel GlyT1 inhibitor, iclepertin (BI 425809), for the treatment of cognitive impairment associated with schizophrenia



La iclepertina es un inhibidor potente y selectivo del transportador de glicina 1 (GlyT1), en desarrollo por Boehringer Ingelheim para el tratamiento del CIAS. Los estudios de fase I han demostrado que es seguro y bien tolerado en voluntarios sanos. Un estudio de fase II ha demostrado que la iclepertina es segura y bien tolerada en pacientes con esquizofrenia y mejora la cognición en dosis de 10 mg y 25 mg. Se están llevando a cabo estudios de fase III para confirmar estos resultados positivos iniciales de seguridad y eficacia con la dosis de 10 mg.

Rosenbrock H et al. Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci. 2023 273(7):1557-1566.

Review

Machine Learning for Precision Psychiatry: Opportunities and Challenges

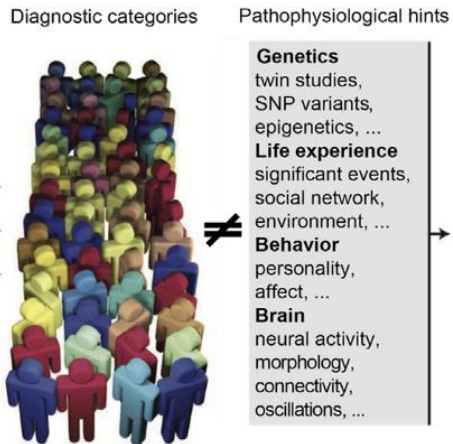
Danilo Bzdok and Andreas Meyer-Lindenberg

Biological Psychiatry, 2017

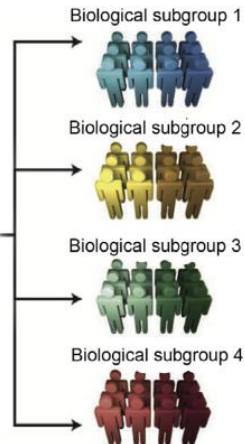
A Differential diagnosis



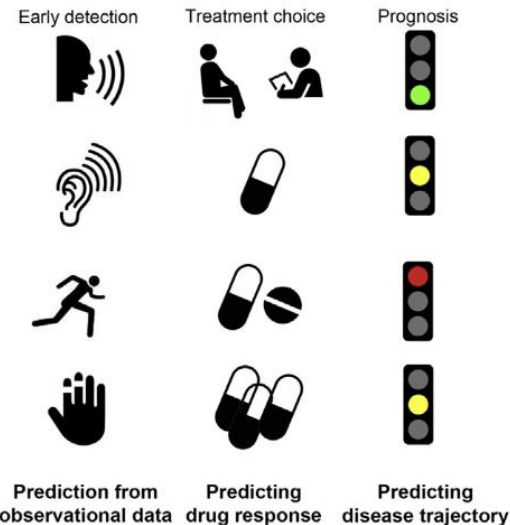
B Inter- and intra-disease variability



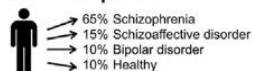
C Endophenotypes



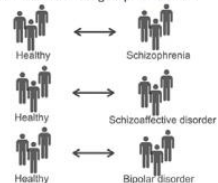
D Clinical prediction in single subjects



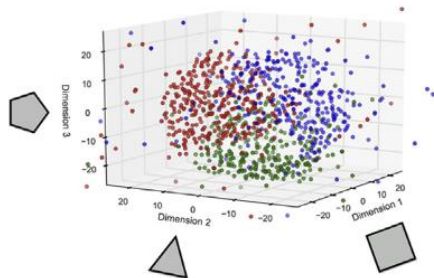
Multi-class prediction



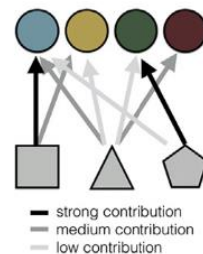
Statistical tests for group differences



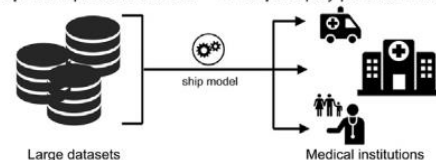
Extract manifolds from diverse data



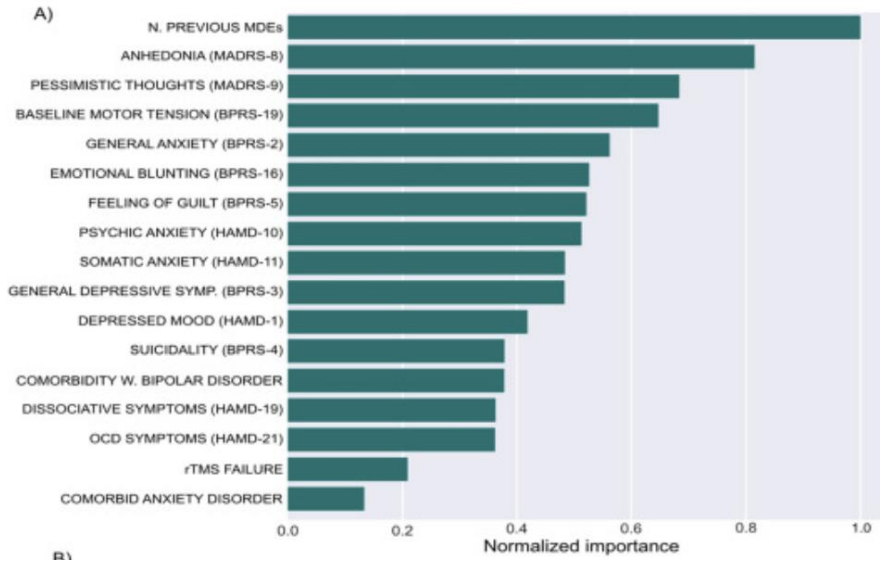
Latent disease factors



1. Step: Train predictive model 2. Step: Deploy predictive model



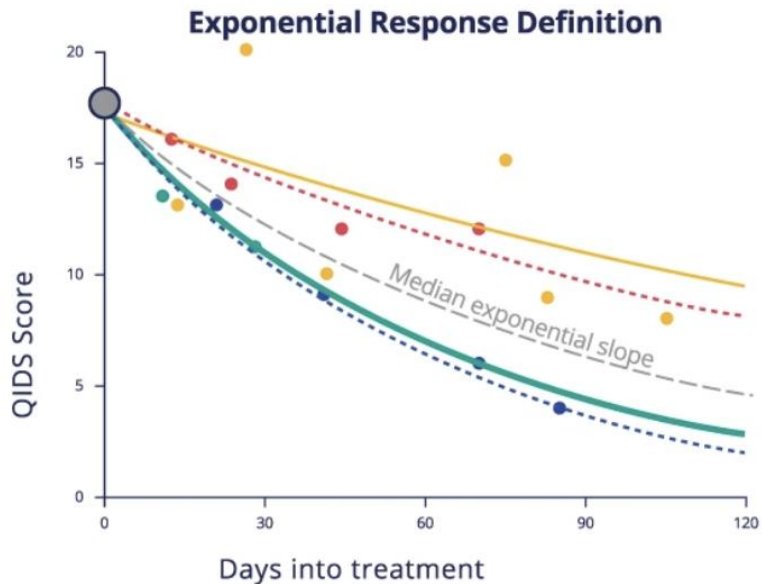
Predicting outcome with Intranasal Esketamine treatment: A machine-learning, three-month study in Treatment-Resistant Depression (ESK-LEARNING)



Pettorruso M, et al. *Psychiatry Res.* 2023;327:115378.

- Se entrenaron tres clasificadores capaces de predecir respuestas a ESK-NS con precisiones de 68,53% en T1 y 66,26% en T2, y remisión en T2 con 68,60% de precisión.
- Características como la anhedonia severa, la angustia, los síntomas mixtos y la bipolaridad predecían positivamente la respuesta y la remisión.
- Al mismo tiempo, el uso de benzodiazepinas y la gravedad de la depresión se relacionaron con respuestas tardías.
- A pesar de algunas limitaciones (i.e., estudio retrospectivo, falta de biomarcadores, falta de una correcta fiabilidad interevaluador en los diferentes centros), estos hallazgos sugieren el potencial del aprendizaje automático en la intervención personalizada para la TRD.

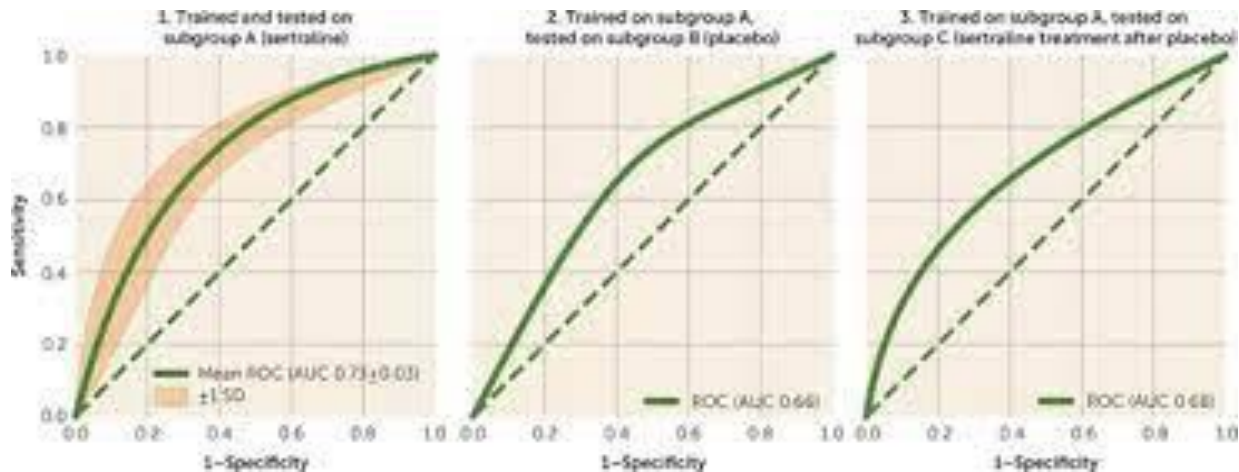
Optimizing prediction of response to antidepressant medications using machine learning and integrated genetic, clinical, and demographic data



Taliaz, D et al 2021 Transl Psychiatry 11, 381

- Presentamos el proceso de ensamblaje de un algoritmo que predice la respuesta individual a los antidepresivos y su rendimiento en conjuntos de datos de validación y prueba. El algoritmo demuestra sus capacidades para seleccionar un antidepresivo adecuado para un paciente individual con una precisión equilibrada promedio del 70,1 % en un conjunto de prueba final, en comparación con la tasa de respuesta inicial promedio del 46,8 % en el mismo conjunto de participantes de STAR*D.

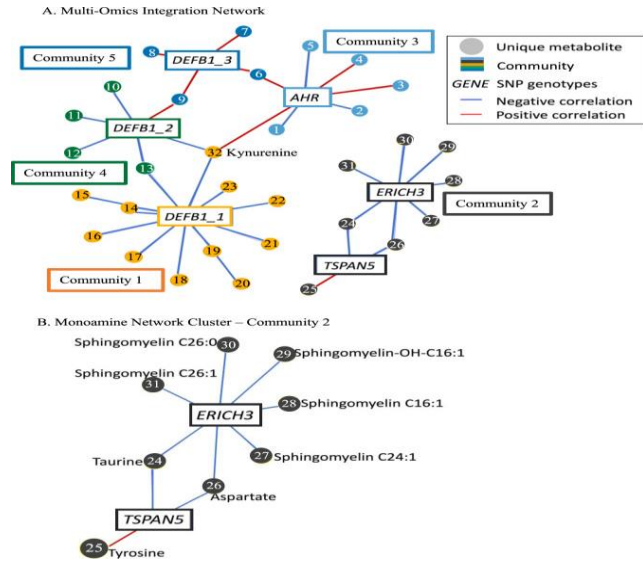
Treatment Response Prediction in Major Depressive Disorder Using Multimodal MRI and Clinical Data: Secondary Analysis of a Randomized Clinical Trial



- La combinación de la medición del flujo sanguíneo de la corteza cingulada anterior y la gravedad de los síntomas permiten predecir la respuesta antidepressiva - especialmente los casos que NO van a responder – empleando un algoritmo de IA.

Poirot MG et al, 2024 Am J Psychiatry

Machine learning, pharmacogenomics, and clinical psychiatry: predicting antidepressant response in patients with major depressive disorder



- Los métodos de ML que utilizan datos farmacogenómicos y clínicos demuestran resultados prometedores para predecir la respuesta antidepressiva a corto plazo.
- Sin embargo, las predicciones de los resultados del tratamiento con antidepressivos dependen de factores contextuales que los algoritmos de ML pueden no ser capaces de capturar. Como tal, la predicción basada en ML se ve mejor como un complemento del juicio clínico, no como su reemplazo.
- La implementación y adopción exitosas de métodos que predicen la respuesta a los antidepressivos justifica la educación de los proveedores sobre el aprendizaje automático y la estrecha colaboración entre científicos informáticos, expertos en farmacogenómica, ingenieros de sistemas de salud, expertos en medicina de laboratorio y médicos.

Bobo WV, et al. Expert Rev Clin Pharmacol. 2022;15(8):927-944.

Retos ético-legales

- Confidencialidad:
 - Son necesarias cantidades ingentes de datos (*big data*), algunos de ellos difíciles de anonimizar (i.e. genoma).
 - Los datos se emplean en estudios internacionales con marcos regulatorios diferentes.
 - Validez del consentimiento informado en estudios posteriores, o hallazgos secundarios.
- Riesgo de exclusión, inequidad o inclusión en grupos estigmatizados.
- Patentes, comercialización de resultados de investigación.

Retos ético-legales

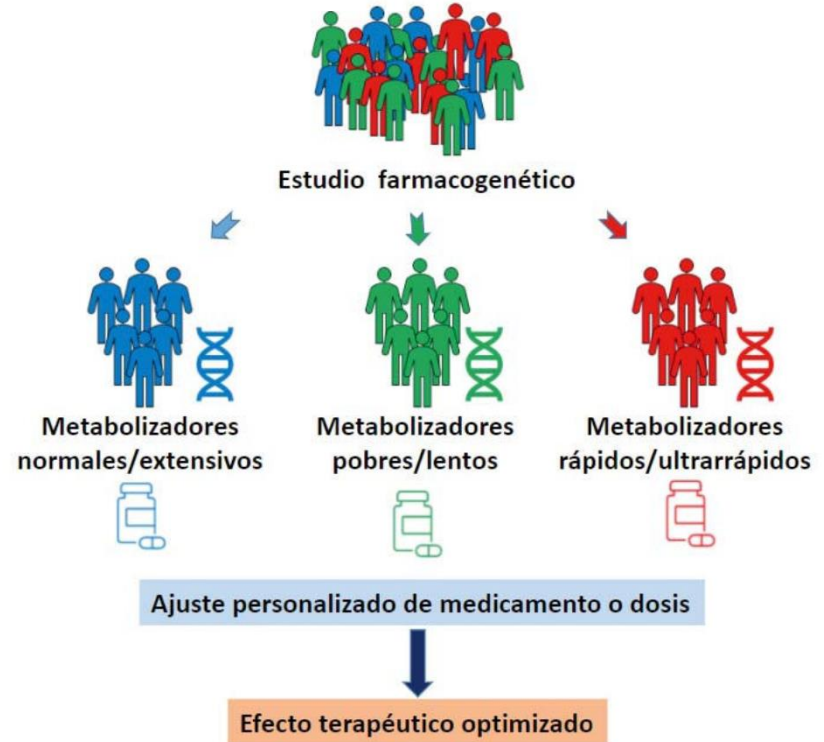
- Respuesta individual a la comunicación del perfil de riesgo.
- Coste-efectividad de los nuevos sistemas.
 - Efecto moda; fascinación por la tecnología
- Incorporación de nuevos profesionales, con marcos ético-legales diferenciados de los clínicos.
- Falta de información en la población general sobre el alcance y las limitaciones de estas nuevas tecnologías.

Fusar-Poli P, et al. Ethical considerations for precision psychiatry: A roadmap for research and clinical practice. Eur Neuropsychopharmacol. 2022;63:17-34.

Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática

Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review

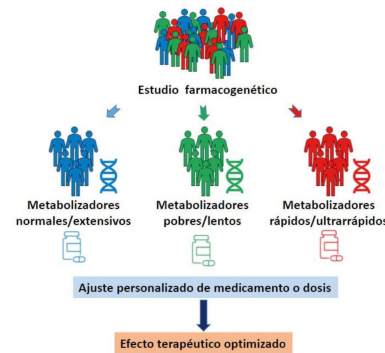
Azucena Aldaz^{1,5}, María Dolores Bellés^{2,5}, Raquel Del Río³, Javier Milara^{3,4}, Amaya Rojo^{4,6}



Farmacocinética y farmacogenética en la optimización de los tratamientos en psiquiatría: Revisión sistemática

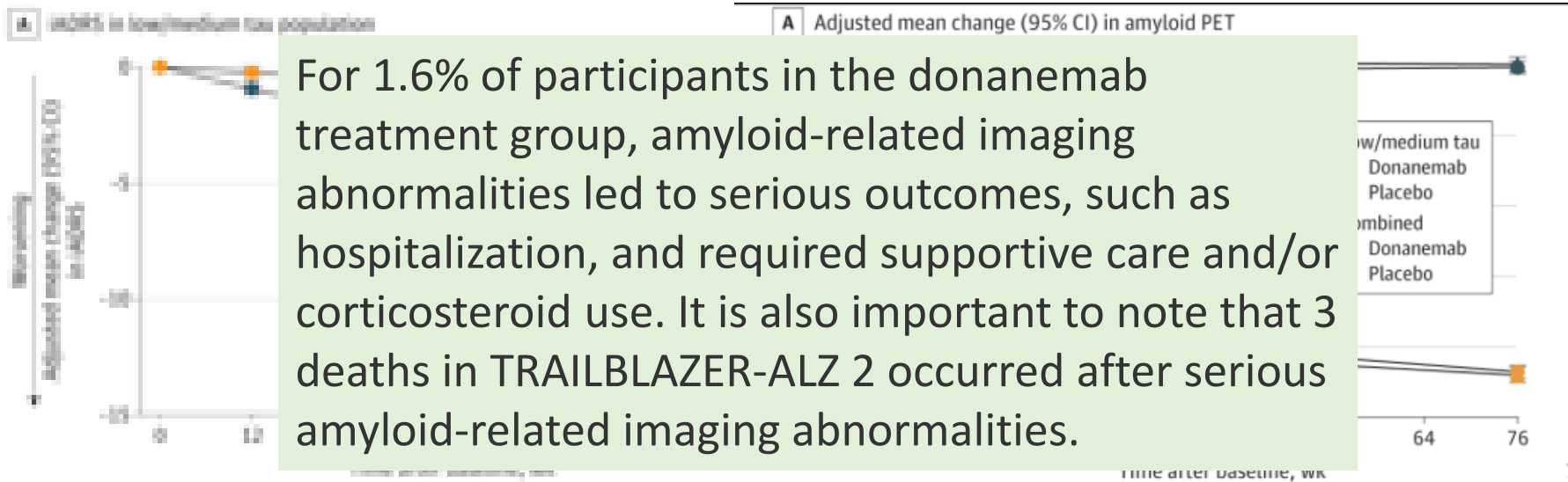
Using pharmacokinetics and pharmacogenetics to optimize psychiatric treatments: A systematic review

Azucena Aldaz^{1,5}, María Dolores Bellés^{2,5}, Raquel Del Río³, Javier Milara^{3,5}, Amaya Rojo^{4,6}



- La evidencia disponible sobre farmacocinética y farmacogenética en individualización del tratamiento con psicofármacos es escasa. Gran parte de los estudios analizan asociaciones entre genotipos y respuesta o toxicidad, proporcionando pocos datos sobre la eficacia en la individualización del tratamiento. Los resultados obtenidos apuntan a la existencia de diferencias significativas en parámetros farmacocinéticos entre pacientes respondedores y no respondedores, especialmente en el tratamiento de la depresión. Disponer de información farmacogenética puede ser de utilidad al inicio del tratamiento, por lo que combinar ambas técnicas podría ayudar a optimizar la farmacoterapia, pero hacen falta ensayos clínicos para establecer claramente su beneficio.

Donanemab in Early Symptomatic Alzheimer Disease: The TRAILBLAZER-ALZ 2 Randomized Clinical Trial



Sims JR et al. JAMA. 2023;330(6):512-527.

Conclusiones

- Aprender de la medicina somática
- Identificar los casos de utilización
- Mejora de la transparencia y la generalización
- Fomento de la aplicación clínica
- Promover el conocimiento
- Comunicar las estimaciones de riesgo
- Garantizar la protección de datos y privacidad
- Fomentar la distribución equitativa de las nuevas tecnologías