

AMPLICHIP CYP450®
GENOTIPAJE DEL CYP450 EN PACIENTES
PSIQUÁTRICOS

MARTA CUADROS CELORRIO Y ROMÁN VILLEGAS
AGENCIA DE EVALUACIÓN DE TECNOLOGÍAS SANITARIAS DE ANDALUCÍA

Este trabajo se ha realizado bajo la dirección técnica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía

Introducción

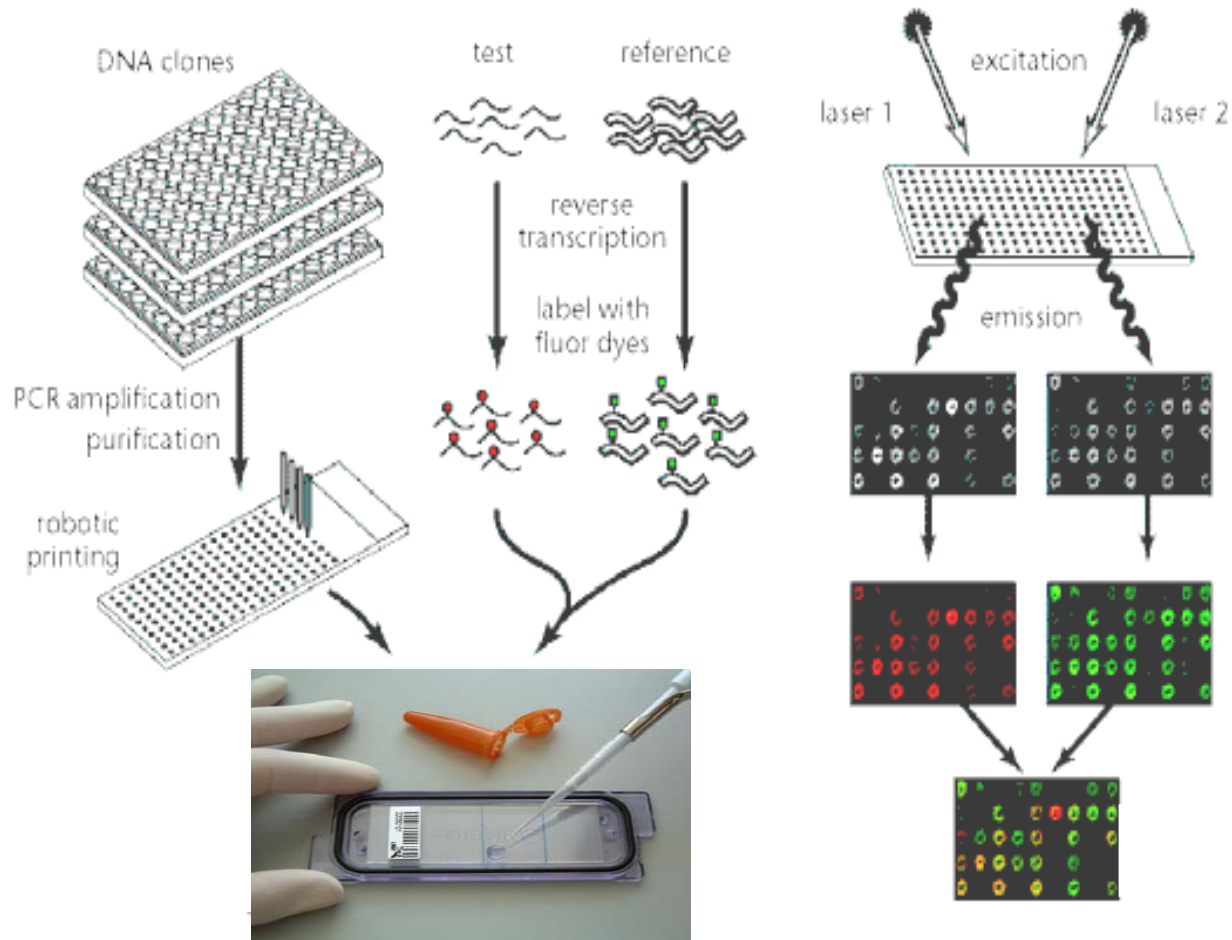
- Los Trastornos Mentales se encuentran entre las patologías más prevalentes.
- Tienen una importante repercusión sanitaria.
- La utilización de psicofármacos requiere un estricto control.
- Rango terapéutico, por lo general, muy estrecho.



Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de Andalucía
"Ayudando a la toma de decisiones en salud"

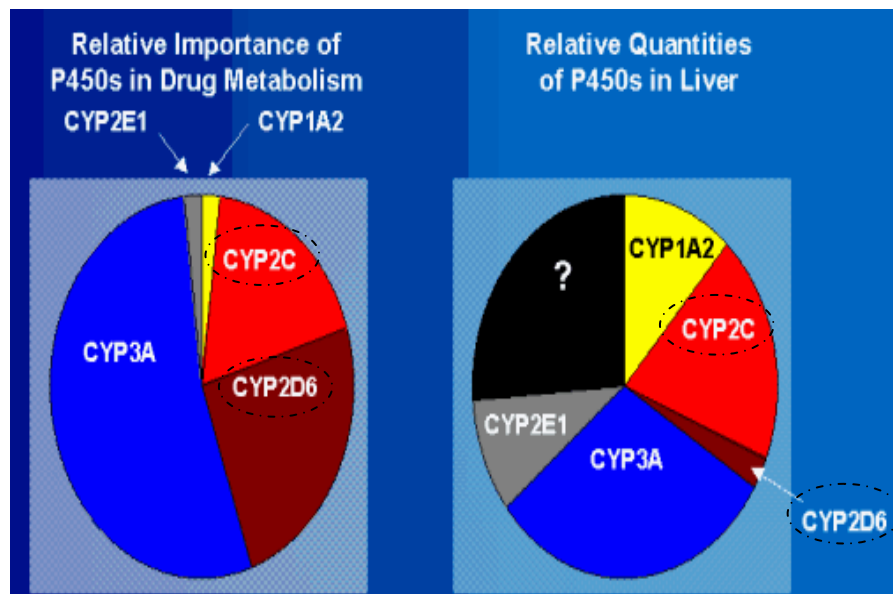
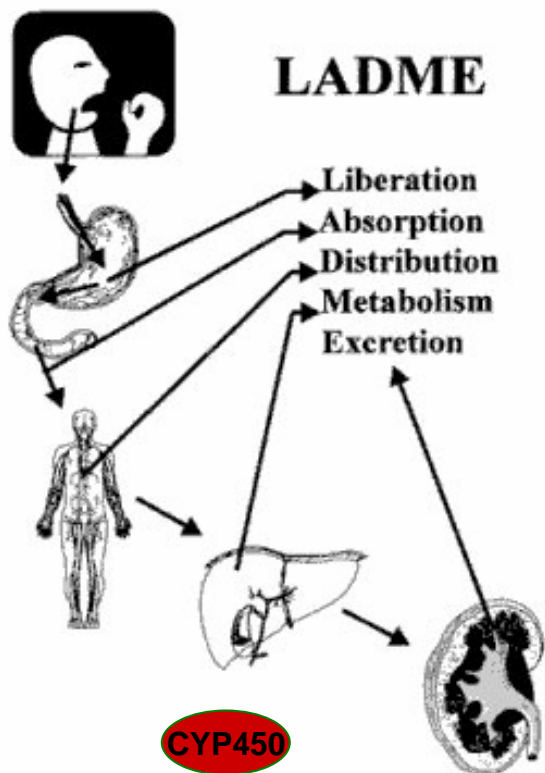
Introducción

- **Secuenciación del genoma humano** → era post-genómica
- **Microarrays**



Introducción

El test AmpliChip CYP450® es una prueba de genotipado de los genes **CYP2D6** y **CYP2C19** que permite la posterior predicción del fenotipo metabolizador.



Introducción

Está basado en cinco procesos fundamentalmente:

- Amplificación mediante PCR de un DNA purificado, obtenido de una muestra de sangre total.
- Fragmentación y marcaje del producto amplificado con una sustancia fluorescente.
- Hibridación del producto marcado en un **microarray** y posterior revelado.
- La fluorescencia resultante, que muestra dónde se hallan las áreas hibridadas, se visualiza mediante una técnica láser especial.
- Determinación del genotipo CYP450 y predicción del fenotipo.



Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de Andalucía
"Ayudando a la toma de decisiones"



Metodología. REVISIÓN SISTEMÁTICA

➤ **Población.** Pacientes psiquiátricos.

➤ **Intervención.** AmpliChip CYP450®.

➤ **Comparación.** Cualquier alternativa.

➤ **Resultados:**

Aparición de reacciones adversas.

Especificidad, sensibilidad, concordancia, límite de detección, validez, fiabilidad, reproducibilidad.

➤ **Criterios de exclusión**

Revisiones de tipo descriptivo narrativo.

Estudios en otras enfermedades.

Cartas al editor, editoriales, comunicaciones a congresos.

MedLine, Embase, Centre for Reviews and Dissemination (CRD HTA Database) y la Cochrane Library. También se busca en la Agencia Europea del Medicamento (EMA) y la Food and Drug Administration (FDA).

Resultados

- **No se encontraron** estudios sobre la sensibilidad y especificidad del AmpliChip CYP450®.
- No obstante, un estudio informó de la asociación existente entre el fenotipo metabolizador lento de CYP2D6 (determinado por el AmpliChip CYP450® y/o PCR alelo específica) y la aparición de reacciones adversas a la risperidona, e interrupciones del tratamiento debidas a las mismas.
- Previa a la comercialización del AmpliChip CYP450®, se compararon dos métodos de genotipaje para CYP2D6: Affymetrix GeneChip CYP450® versus PCR alelo específica, obteniendo una concordancia >99% para los cinco alelos testados.

Resultados

Revisiones sistemáticas

Se seleccionaron dos informes de buena calidad procedentes de las Agencias de Evaluación de Tecnologías Americana y Canadiense. Ambas revisiones concluyen que son necesarios más estudios para asegurar los beneficios y riesgos potenciales de esta tecnología aunque su empleo puede complementar a otras herramientas en la selección de fármacos y ajuste de dosis.

Guías de práctica clínica

Encontramos una guía de práctica clínica que hacía recomendaciones favorables en cuanto a la implantación de la farmacogenética en psiquiatría. Sin embargo la metodología de desarrollo no es muy explícita y no incluía evidencias sobre validez analítica del AmpliChip CYP450®.

Riesgos y seguridad

- El fenotipo de pacientes portadores de alelos poco frecuentes puede **no ser predicho** correctamente por el AmpliChip CYP450®.
- La información resultante del AmpliChip CYP450® debe ser **complementaria**.
- La respuesta terapéutica a los medicamentos es un **proceso multifactorial**.



Agencia de Evaluación de
Tecnologías Sanitarias de Andalucía
"Ayudando a la toma de decisiones en salud"

Conclusiones

- 1.- La evidencia existente sobre la sensibilidad/especificidad del AmpliChip CYP450® en la determinación de los genotipos para *CYP2D6* y *CYP2C19* es **débil**.
- 2.- Se deben resolver cuestiones importantes, tales como la **veracidad del genotipo**, la **correcta identificación de los pacientes**, el **beneficio** que supone los cambios en el tratamiento que los resultados sugieren, la presencia de **otros factores genéticos y ambientales** que influyen en el metabolismo, la utilidad de la intervención en pacientes tratados con fármacos metabolizados por el CYP450 y finalmente **cómo trasladar la información** obtenida a la prescripción terapéutica.
- 3.- Además, es necesaria la adaptación de estructuras, la formación y educación de profesionales, la toma de decisiones respecto a los fármacos candidatos a análisis farmacogenéticos, el desarrollo de estudios de coste/eficacia, la realización de controles de laboratorio por parte de laboratorios y especialistas, y la resolución de posibles problemas éticos y legales.

Existen indicios de que las matrices multigénicas son, en algunas ocasiones, una buena alternativa a la secuenciación aunque no es lo único que hay que hacer en el perfil farmacogenético de pacientes psiquiátricos.

Agradecimientos



Dr. D. Ángel Carracedo

Instituto de Medicina Legal de la Universidad de Santiago de Compostela

Este trabajo se ha realizado bajo la dirección técnica de la Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía en el marco de colaboración previsto en el Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud, al amparo del convenio de colaboración suscrito por el Instituto de Salud Carlos III, organismo autónomo del Ministerio de Sanidad y Consumo y la Fundación Progreso y Salud de Andalucía