



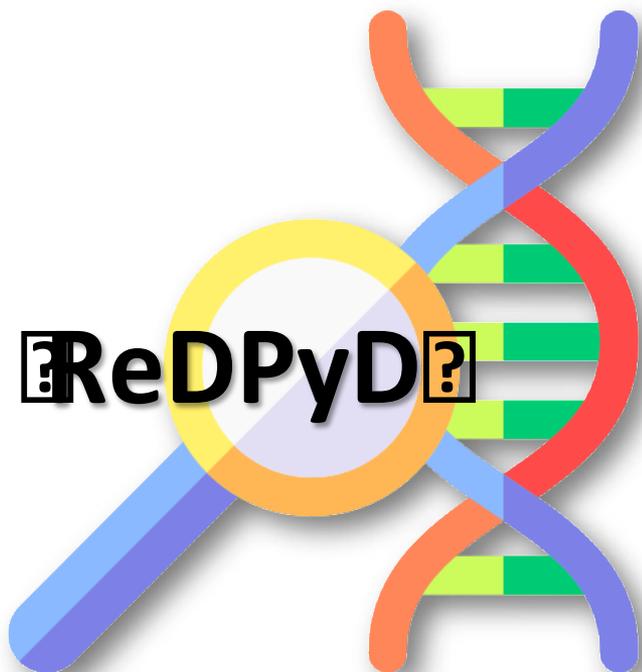
ReFORMÚLaTE

Mesa: Proyectos SEFH

“REDPyD”

Fernando Gutiérrez Nicolás

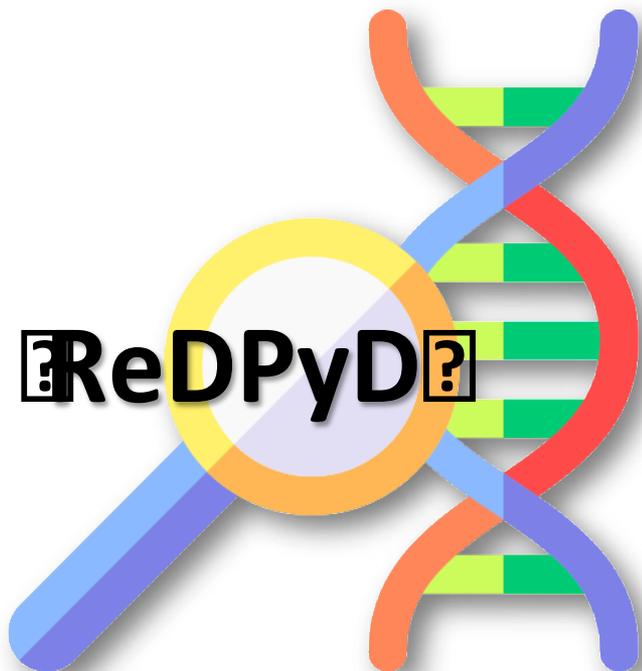
*Farmacéutico Hospitalario
Hospital Universitario de Canarias*



Multidisciplinar ≈ Interdisciplinar

Estar en una Red ≈ Ser de una red





Grupo interdisciplinar

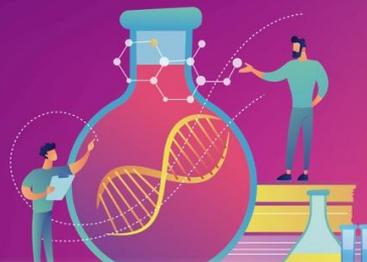


Fernando Do Pazos
Manzaneque Gordon, Alba
Lopez Broseta, Pilar Ana
Ana Hernandez Guio
Alberto Morales Barrios
Ruth Ramos Diaz
Dara González Rodriguez
Cristina
Marta Miarons Font
Begoña Porta Oltra
Juan Enrique Martínez de la Plata
Sara Garcia Gil
María Micaela Viña Romero
Ivette Mourani Padrón
Pablo Yanes
Silvia González Suárez
Fernando Gutiérrez Nicolás



Hay que actualizar 32 nuevos

Origen:



MEETING

SOBRE INVESTIGACIÓN APLICADA EN LA PERSONALIZACIÓN DE LOS TRATAMIENTOS

JUEVES, 25 DE JUNIO, 2020 17:00 - 18:30 h.

GENOTIPADO DEL GEN DPYD Y TRATAMIENTO CON FLUOROPIRIMIDINAS

HORARIO 17:00-18:00

JUSTIFICACIÓN DE LA JORNADA
Dr. Juan Enrique Martínez de la Plata

17:05-17:15 DISCUSIÓN CLÍNICA
Dr. Fernando Gutiérrez Nicolás

17:15-17:25 DISCUSIÓN TÉCNICA
Dra. Ruth Ramos Díaz, Bióloga Molecular FIISC

17:30-18:00 DEBATE
Todos los centros que están instaurando, en estos momentos, la caracterización genética del gen DPyD para los pacientes con cáncer colorectal. La jornada ha sido diseñada con una pequeña introducción seguida de una exposición con las dudas más frecuentes a la que se enfrentan los Servicios a la hora de instaurar esta determinación genética. La reunión será finalizada con un debate donde se pretende aclarar, en directo, las dudas técnicas y logísticas que surjan durante la misma.

ORGANIZA

 **sefh**
Sociedad Española
de Farmacia Hospitalaria

 **fefh**
Fundación Española
de Farmacia Hospitalaria

¡Regístrate a la sesión online!
<https://www.gotomeet.me/EventosSEFH1/reun%C3%B3n-dpyd>



Fernando Gutiérrez Nicolás

Junio 2020

Objetivo:

*Dar oportunidad a que **TODOs** puedan realizar una investigación aplicada*

Funcionamiento:



“De muestra un botón...”:



“De muestra un botón...”:

66 CONGRESO NACIONAL SEFH SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA 18-21 OCTUBRE

FARO

ESTUDIO DE POLIMORFISMOS DE TPMT Y NUDT15 EN PACIENTES PEDIÁTRICOS CON ENFERMEDAD INFLAMATORIA INTESTINAL CANDIDATOS A SER TRATADOS CON AZATIOPRINA

González Suárez S¹, Gutiérrez Nicolás F², Ramos Díaz R³, Mourán Padrón F⁴, Morales Barrios A⁵, Vila Romero MM⁶, Casariego Naezco G.J.
¹ Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, ² Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, ³ FISC, ⁴ Hospital Universitario Nuestra Señora de la Candelaria

OBJETIVOS

La azatioprina es un fármaco utilizado en el tratamiento de la enfermedad inflamatoria intestinal (EII). En 2018, la CPIC publicó una guía donde recomienda el ajuste de dosis de inicio de tiopurinas, de acuerdo con el fenotipo metabolizador combinado de las enzimas tiopurina metil transferasa (TPMT) y nudix hidrolasa 15 (NUDT15).

Los polimorfismos en el gen TPMT más relevantes:

- TPMT*2 (rs1800462)
- *3B (rs1800460)
- *3C (rs1142345)
- *4 (rs1800584).

Haplotype TPMT*3A incluye los alelos *3B y *3C.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio prospectivo, observacional, realizado entre febrero 2018 y marzo 2021, que incluye todos los pacientes menores de 18 años diagnosticados de EII en un hospital. Los datos se recogieron de las historias.

El ADN genómico se extrajo de una gota de sangre para realizar el genotipo por PCR empleando sondas fluorescentes HybProbe® en el equipo LightCycler®480.

media de edad de 11,6 años

Resultado genotipado	Fenotipo
4 heterocigotos del alelo TPMT*3A	Metabolizador intermedio
2 heterocigotos en TPMT*3C.	Metabolizador intermedio

No se encontró ningún paciente mutado en NUDT15.

6 pacientes mutados son tratados con azatioprina con reducción de dosis del 50%.

La media de dosis que esta recibiendo este grupo de pacientes es 1,5 mg/kg/día. Ningún paciente mutado ha presentado efectos adversos indeseables y todos mantienen enfermedad estable a pesar de estar tratados con dosis reducidas.

CONCLUSIONES

La incorporación del genotipo de TPMT y NUDT15 para el ajuste de la dosis de azatioprina en base al fenotipo metabolizador, en el tratamiento de EII, supone un avance en términos de seguridad. Además, los pacientes mutados están bien controlados y no han presentado mielosupresión. Esto permite tratar con azatioprina con más precisión, mejorando la tolerancia y manteniendo la eficacia.

silvia_53_7@hotmail.com
 @silvagonzalez

P-449

66 CONGRESO NACIONAL SEFH SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA 18-21 OCTUBRE

FARO

FRECUENCIA ALÉLICA DE MUTACIONES EN EL GEN DPYD EN PACIENTES CON CÁNCER COLORRECTAL, ESTUDIO PHOTODPYD

GONZÁLEZ SUÁREZ S¹, MORALES BARRIOS F², MARIONS FONT B³, MANCANEQUE GORDON A⁴, RIERA ARMENGO P⁵, CASTELLÓTE BELLS L⁶, BERNAL NUÑEZ S⁷, GUTIÉRREZ NICOLÁS F⁸
¹ Complejo Hospitalario Universitario de Toledo, ² Complejo Hospitalario Universitario de Canarias, ³ Hospital Universitario Val de Hebron, ⁴ Hospital Universitario Mútua Terrassa, ⁵ Hospital Santa Clara (San Polo), ⁶ HUGPV

INTRODUCCIÓN

Las fluoropirimidinas (FU) son fármacos antimetabolitos empleados en el tratamiento de diversas neoplasias. Hasta un 30% de los pacientes desarrollan toxicidades graves tras su administración (Henricks et al., 2018). Esta toxicidad se relaciona con una deficiencia en la actividad de la enzima responsable de su metabolismo, la dihidropirimidina deshidrogenasa (DPD), de la que han sido descritas 4 mutaciones en el gen DPYD con significancia clínica: DPYD*2A (c.1905+1G>A), DPYD*13 (c.1679T>G), DPYD D949V (c.2846A>T) y HapB3 (c.1263G>A).

La ESMO y AEMPS recomiendan el estudio de polimorfismos en el gen DPYD y el ajuste de dosis de FU en el tratamiento del cáncer colorrectal (CCR) en función de las mismas.

MATERIALES Y MÉTODOS

Estudio transversal multicéntrico para conocer la prevalencia de los polimorfismos en el gen DPYD en pacientes con CCR candidatos a tratamiento con FU.

El cálculo de las frecuencias alélicas se obtuvo dividiendo el nº de copias de cada alelo (*wild type* y *mutant*) entre el nº total de copias de todos los alelos en la población.

El estudio PhotoDPYD ha sido autorizado y clasificado como observacional por el CEIM de referencia.

Figura 1: estructura 3D de la DPD

RESULTADOS

Hasta la fecha se han incluido 1.347 pacientes correspondientes a 5 hospitales de 3 comunidades autónomas.

Las frecuencias alélicas observadas han sido:

Polimorfismos	Frecuencia alélica(%)
DPYD*2A (c.1905+1G>A, rs3918290)	0,37
DPYD*13 (c.1679T>G, rs56886062)	0,00
DPYD D949V (c.2846A>T, rs87376798)	1,04
HapB3 (c.1263G>A, rs56038477)	0,89

P-968

66 CONGRESO NACIONAL SEFH SOCIEDAD ESPAÑOLA DE FARMACIA HOSPITALARIA 18-21 OCTUBRE

FARO

GENOTIPOADO DEL GEN DPYD PARA EL TRATAMIENTO CON FLUOROPIMIDINAS

ANA HERNÁNDEZ GILDÍO¹, RUTH RAMOS DIAZ², DARA GONZÁLEZ RODRÍGUEZ³, CRISTINA PÉREZ RAMÍREZ⁴, IVETTE MOURÁN PADRÓN⁵, PABLO YANES SÁNCHEZ⁶, SILVIA GONZÁLEZ SUÁREZ⁷, MARTA MARIONS FONT⁸
¹ Hospital Universitario San Agustín, ² HUGPV, ³ Hospital Virgen de la Salud, ⁴ Hospital Virgen de la Salud, ⁵ Hospital Virgen de la Salud, ⁶ Hospital Universitario Val de Hebron, ⁷ HUGPV, ⁸ HUGPV

OBJETIVOS

La AEMPS ha emitido una serie de recomendaciones para el ajuste de dosis de fluoropirimidinas en función de determinados polimorfismos en el gen dihidropirimidina deshidrogenasa (DPYD)

DPYD*2A, DPYD*13, DPYD D949V, HapB3

Con el presente trabajo hemos querido exponer las diferentes técnicas habitualmente empleadas en dichas determinaciones.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una encuesta entre los asistentes a un Webinar-SEFH sobre el genotipo del DPYD, para identificar cuál era el método de cribado empleado en los distintos centros hospitalarios. También se ha comparado la versatilidad de los protocolos de extracción de ADN, así como la idoneidad de las técnicas de genotipo utilizadas.

RESULTADOS

Sobre 12 hospitales que respondieron a la encuesta se identificaron las siguientes metodologías:

Obtención de ADN genómico

Muestra	Conservación	Extracción del ADN	Ventaja
Sangre de venopunción	Frío	Precipitación, esferas magnéticas o columnas	Automatizable
Gota de sangre seca	Tº ambiente	Lisis alcalina	Manual, rápida y bajo coste
Frotis bucal	Frío	Precipitación, esferas magnéticas o columnas	Automatizable

Tabla 1: Tipos de muestra para la obtención de ADN genómico

Técnica de genotipado:

- **PCR a tiempo real** con sondas fluorescentes: Taqman® y SimpleProbe® de kits Comercializados. Las Hybprobe® requieren diseño personalizado, menor coste.
- **Secuenciación Sanger**: Recomendable cuando no se disponen de equipos y/o reactivos para PCR. Estrategia ideal para empezar.
- **LAMP**: amplificación isotérmica, no requiere termociclador ni purificación de ADN. Relativamente costosa.

CONCLUSIONES

➢ La solución de PEG-AsPasa permanece estable al menos durante 14 días tras la reconstrucción, no solo congelada, sino que también a 4°C.

➢ Siempre que se asegure la estabilidad microbiológica, la estabilidad indicada permitirá ahorros considerables, en nuestro caso hubiese permitido, en el último año, un ahorro próximo al 50%.

photodpyd@gmail.com

P-968

Objetivo:

TODOs

Funcionamiento:



“De muestra un botón...”:



“Hacer y no decir...”:



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO

Frecuencia alélica de mutaciones en el gen *DPyD* en pacientes con cáncer colorectal

CÓDIGO

PhotoDPYD

INVESTIGADORES COORDINADORES

Marta Miarons Font

REDPyD. Servicio Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Alberto Morales Barrios

REDPyD. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Cristina Pérez Ramírez

REDPyD. Servicio Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Alba Manzanque Gordon

REDPyD. Servicio de Farmacia. Fundació Assistencial Mútua Terrassa

VERSIÓN

2 marzo de 2021



INVESTIGADOR	HOSPITAL
Ana Isabel Cachafeiro Pin	Servicio de Farmacia Hospital da Mariña (Burela-Lugo)
Maria Jose Agustin	Hospital Universitario Miguel Servet (Zaragoza)
Pau Frias Ruiz	Hospital San Francisco de Asis (Madrid)
Abel Trujillano	Hospital de Manacor (Mallorca)
Maria Moreno Garcia	Hospital de Getafe (Madrid)
Antònia Planas Font	XARXA Assistencial Manresa (Barcelona)
Ana Sánchez Batanero	Hospital Universitario Virgen Macarena (Sevilla)
Maria Domínguez Guerra	Hospital Comarcal de Valdeorras (Ourense)
Maria Pérez Abanades	Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)
Lucía Jiménez Pichardo	Hospital de Jerez
Jorge Fernández Fradejas	Hospital Universitario Ramón y Cajal (Madrid)
Maria José Martínez Bautista	Hospital Universitario Puerta del Mar (Cádiz)
Rocio Moron	Hospital Universitario San Cecilio (Granada)
M Dolores Alonso Castañe	Complejo Asistencial de Zamora (Zamora)
Clara Herranz Muñoz	Hospital Universitario de La Paz (Madrid)
Cristina Ibáñez Collado	Instituto Catalán Oncológico (ICO) (Barcelona)
Alejandro Santiago Pérez	Hospital Universitario Infanta Leonor (Madrid)
Inés Monge Escartín / Esther Carcelero / Gisela Riu	Hospital Clinic (Barcelona)
Maria Elisa Fernández Garcia	Complejo Asistencial de Soria (Soria)
David Conde Estevez	Hospital del Mar (Barcelona)
Catalina Saez Bbertrand	Hospital de Torrejón (Madrid)
Álvaro Prieto Callejero	Hospital Universitario de Torrejón (Madrid)
Diana Heredia Ledesma	Hospital Quirón Salud (Zaragoza)
Amparo Burgos San José	Hospital General Universitario (Alicante)
Marta Miarons Font	Hospital Vall d'Hebron (Barcelona)
Pau Riera Armengol	Hospital de la Santa Creu i Sant Pau (Barcelona)
Fernando do Pazo Oubiña	Hospital Universitari Son Espases (Palma de Mallorca)
Begoña Porta Oltra	Hospital Universitario Doctor Peset (Valencia)
Pilar López y María Vuelta	Hospital Universitari Joan XXIII (Tarragona)
Silvia González Suárez	Complejo Hospitalario Universitario de Toledo (Toledo)
Ana Hernández Guilo	Hospital Universitario San Juan de Alicante
MARIA PILAR VICENTE SANCHEZ	Hospital General de Ciudad Real (Ciudad Real)
Laila Abdelkader Martín.	Hospital Universitario Virgen del Rocío (Sevilla)
Juan Campillo López	Hospital Universitario de Sant Joan (San Juan-Alicante)
Maria Pérez Abánades	Hospital Universitario de la Princesa (Madrid)
Irene Mangues	Hospital Universitario Arnau de Vilanova (Lleida)
Aranca Alcácer	Hospital Clinico Universitario Lozano Blesa (Zaragoza)
Xandra García González // Luis López Fernández	Hospital General Universitario Gregorio Marañón (Madrid)
Albert Planas Giner	Hospital General de Granollers (Barcelona)
Ceres Fernández Rozadilla	Grupo de Medicina Xenómica del Hospital de Santiago
Juan José Belouqui Lizaso	Hospital Universitario de Navarra (Pamplona)
Ana Riestra Ayora	Fundación Onkológikoa (Donostia/San Sebastián-Guipúzcoa)
Paula Granda Lobato	Hospital Central de la Defensa Gomez Ulla (Madrid)
Juan Eduardo Megias Vericat	Hospital Universitario y Politécnico de Fe (Valencia)
Elena López Aspiroz	Hospital Infanta Sofía (San Sebastián de los Reyes-Madrid)
Marta Munné Garcia	Institut Català d'Oncologia (Badalona-Barcelona)
Paula Castro Sánchez	Hospital General Universitario de Elche (Alicante)
Rocio Tamayo Bermejo	Hospital Regional Universitario (Málaga)
Rubén Pampin Sánchez	Hospital de Cabueñes (Gijón-Asturias)
Alejandra Melgarejo Ortuño	Hospital Universitario Infanta Cristina (Parla-Madrid)



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO

Frecuencia alélica de mutaciones en el gen *DPyD* en pacientes con cáncer colorectal

CÓDIGO

PhotoDPyD

INVESTIGADORES COORDINADORES

Marta Miarons Font

REDPyD. Servicio Farmacia. Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Alberto Morales Barrios

REDPyD. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario Universitario de Canarias

Cristina Pérez Ramírez

REDPyD. Servicio Farmacia. Hospital Virgen de las Nieves. Granada

Alba Manzanecque Gordon

REDPyD. Servicio de Farmacia. Fundació Assistencial Mútua Terrassa

VERSIÓN

2 marzo de 2021



Patients included in the study

Blood samples from 8.054 cancer patients from 40 different hospitals were used to determine the prevalence of the selected genetic variants.

Hospital characteristics of the included patients and the number of patients screened for *DPyD* mutations are detailed in Table 1.

	Percentage of hospitals (N of hospitals/total of hospitals)	Mean of patients screened for <i>DPyD</i> mutations (N of patients screened/N of hospitals)
Hospitals of less than 250 beds	22.5% (9/40)	35.0 (314/9)
Hospitals of more than 250 beds \leq less than 500 beds	27.5% (11/40)	90.2 (992/11)
Hospitals of more than 500 beds \leq less than 1000 beds	35.0% (14/40)	315.3 (3313/14)
Hospitals of more than 1000 beds	15.0% (6/40)	572.5 (3435/6)

Table 3. Compound heterozygous *DPyD* variant allele carriers

Patient	<i>DPyD</i> variants	Theoretical activity ¹	DPD	Frequency
1 and 2	c.1236G>A + c.2846A>T	1		0.025%
3, 4 and 5	<i>DPyD</i> *2A + c.2846A>T	0.5		0.012%
6	<i>DPyD</i> *2A + c.1236G>A	0.5		0.012%

DPD: dihydropyridine deshydrogenase



PROTOCOLO DE INVESTIGACIÓN

TÍTULO

**Registro de casos clínicos sobre pacientes en tratamiento con
dihidropirimidinas y mutaciones en el gen *DPyD***

CÓDIGO

PhotoDPYD 2

INVSTIGADORES COORDINADORES

Ana Hernández Guío

Hospital Universitario San Juan de Alicante

Marta Miarons Font

Hospital Vall d'Hebron. Barcelona

Rocío Morón Romero

Hospital Universitario Clínico San Cecilio Granada

Fernando Gutiérrez Nicolás

Hospital Universitario de Canarias

REVISIÓN

Artículo bilingüe inglés/español

Eficacia y seguridad de dosis altas de irinotecán en pacientes con cáncer colorrectal metastásico tratados con el esquema FOLFIRI en función del genotipo de *UGT1A1*: Revisión sistemática

Efficacy and safety of high doses of irinotecan in patients with metastatic colorectal cancer treated with the FOLFIRI regimen based on the *UGT1A1* genotype: A systematic review

Autor para correspondencia

Marta Miarons
Hospital Universitari Vall d'Hebron
Passeig Vall d'Hebron, 119-129
08035 Barcelona. España.

Correo electrónico:
mmiarons@vhebron.net.

Objetivo:
TODOS



Funcionamiento:

“De muestra un botón...”:



“Hacer y no decir...”:



Y... ¿a dónde vamos?



Red de apoyo y determinaciones



Objetivo: *TODOS*

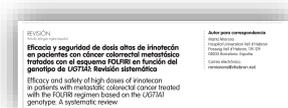
Funcionamiento:



“De muestra un botón...”:



“Hacer y no decir...”:



Y... ¿a dónde vamos?



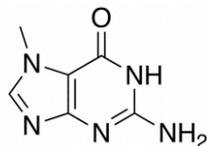


Y... ¿a dónde vamos?

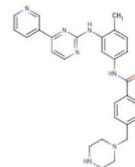
LeMiCrUG 1



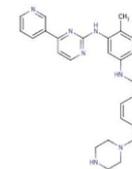
Photo6MP



PhotoIMA LMC



PhotoIMA GIST



PhotoDPYD 3



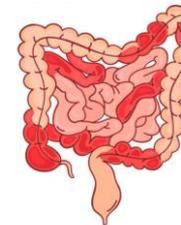
Marcadores CPHSm



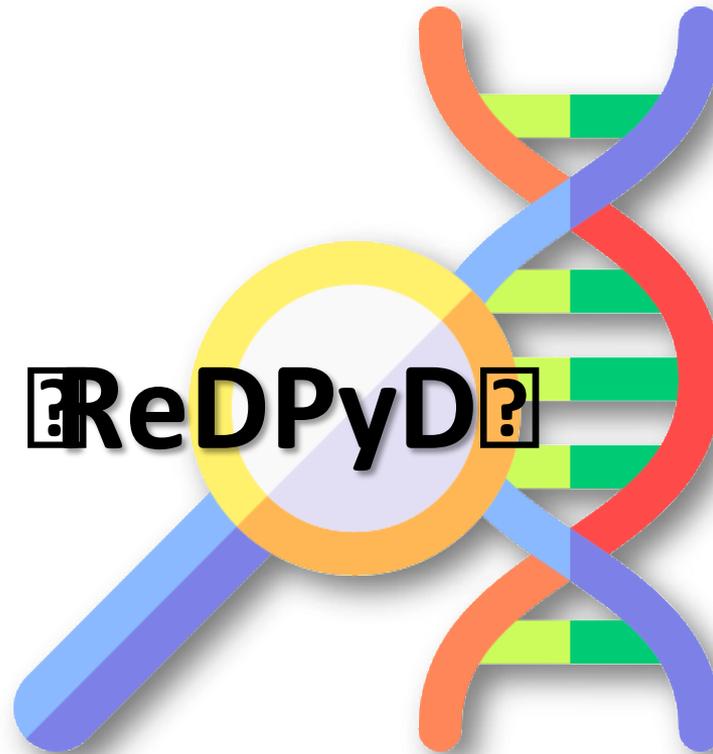
PANADA 10



TPMT/NUDT15 EII







¿Nos animamos?

Gracias por su atención

Gràcies per la seva atenció

Eskerrik asko zure arretagatik

Grazas pola súa atención



Gracias por su atención
Gràcies per la seva atenció
Eskerrik asko zure arretagatik
Grazas pola súa atención

