XV Encuentro de la Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica



PROGRAMA

DÍA 4 - GOBERNANZA, DIÁLOGO ESTRATÉGICO Y FUTURO DE LA RED EAMI

Jueves, 24 de septiembre

10h30 - 11h00

Herramientas para la toma de decisiones clínicas y regulatorias

Moderador: María Lamas | AEMPS, España

Adrián Llerena | Extremadura Biosanitary Research Institute INUBE, España

Herramientas para la toma de decisiones clínicas y regulatorias

Adrián LLerena MD PhD.

Professor Clinical Pharmacology

Director Extremadura Bio Sanitary Research Institute

Catedrático de Farmacología. Facultad de Medicina y Ciencias de la Salud. Universidad de Extremadura.
Director del INUBE Instituto Universitario de Investigación Bio Sanitaria de Extremadura.
Jefe de Servicio Farmacología Clínica del Hospital Universitario de Badajoz. Servicio Extremeño de Salud SES
Director Unidad de Farmacogenética y Medicina Personalizada. Hospital Universitario de Badajoz.
EMA ESEC MWP Experto de la Agencia Europea de Medicamentos.
Experto AEMPS - Base de Datos de Biomarcadores Farmacogenómicos
Vocal de la Comisión Cartera de Servicios de Genética (Farmacogenética) Ministerio de Sanidad

1. Conceptualización: variabilidad en la respuesta a los fármacos

2. Situación actual Implementación: Cartera Común de Servicios del SNS

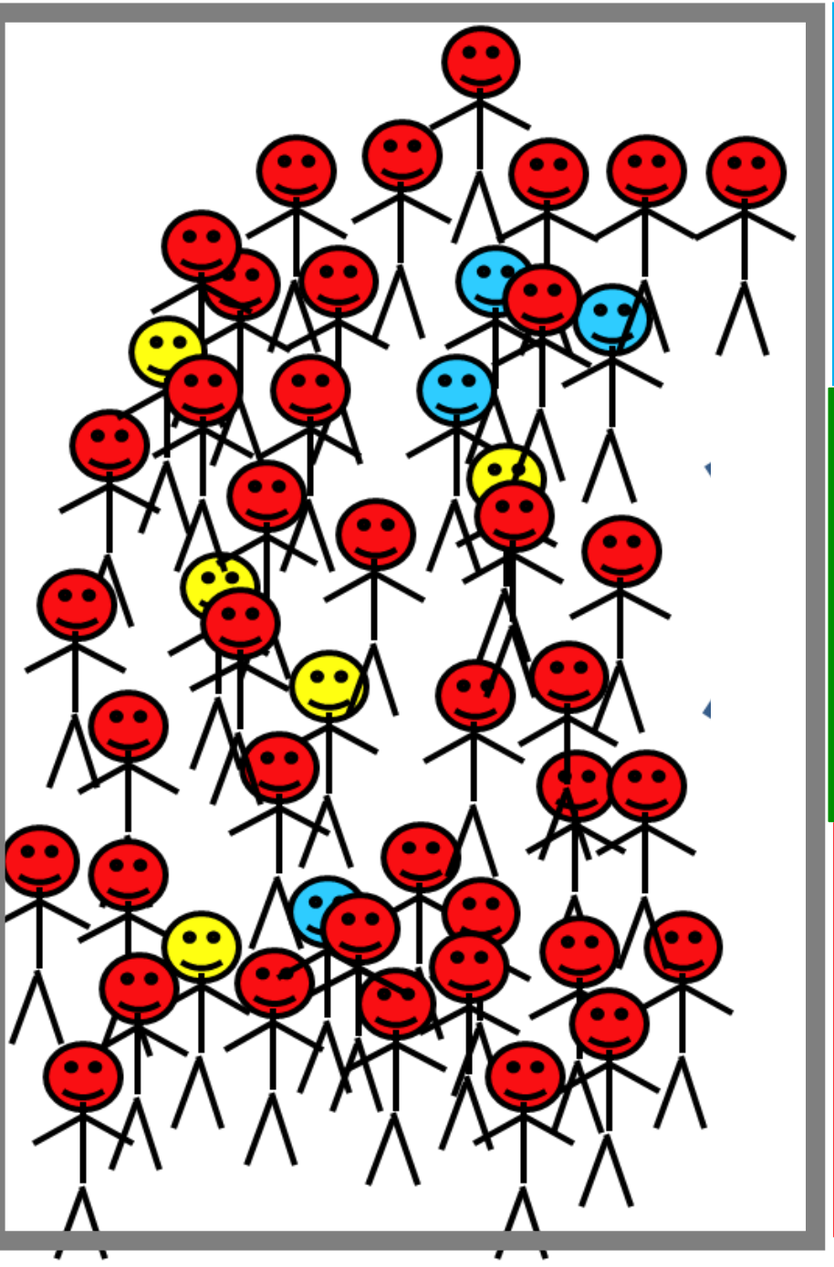
Aspectos regulatorios: AEMPS

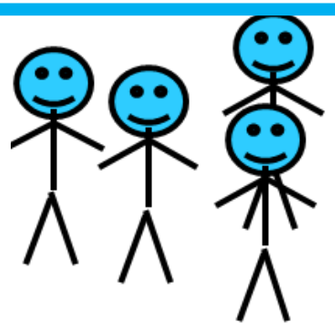
3. Experiencia de implementación clínica: [MedeA] Servicio Extremeño de Salud

4. Experiencias en investigación: Iberoamérica [RIBEF]

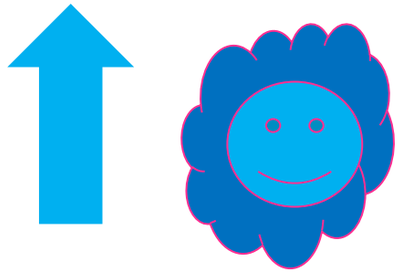


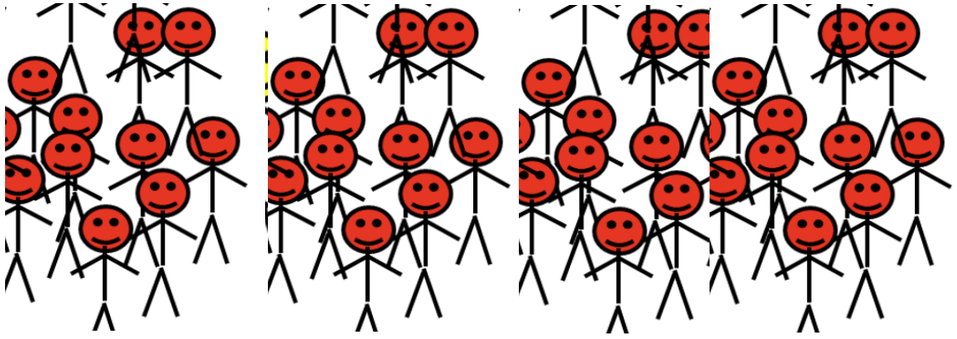
1. Conceptualización: variabilidad en la respuesta a los fármacos (individualización de la pauta de tratamiento)

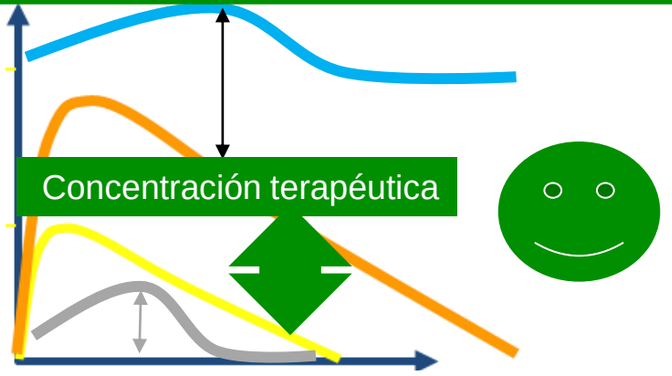


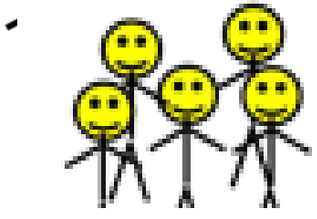


Concentración elevada: tóxicidad (RAM)









Concentración insuficiente: falta de eficacia



Población general (misma pauta)

Estratificación del tratamiento

a) Seguridad

La mortalidad global relacionada con las Reacciones Adversas a Medicamentos incrementó aproximadamente **3.3 veces de 2001 a 2019 (54 paises)**

Key Points

The adverse drug event-related mortality rate increased approximately 3.3-fold.

The adverse drug event-related mortality rates of men and the older population were higher.

Adverse drug event-related death is an international healthcare crisis.

Drug Safety
https://doi.org/10.1007/s40264-023-01387-0

ORIGINAL RESEARCH ARTICLE

Check for updates

International Trends in Adverse Drug Event-Related Mortality from 2001 to 2019: An Analysis of the World Health Organization Mortality Database from 54 Countries

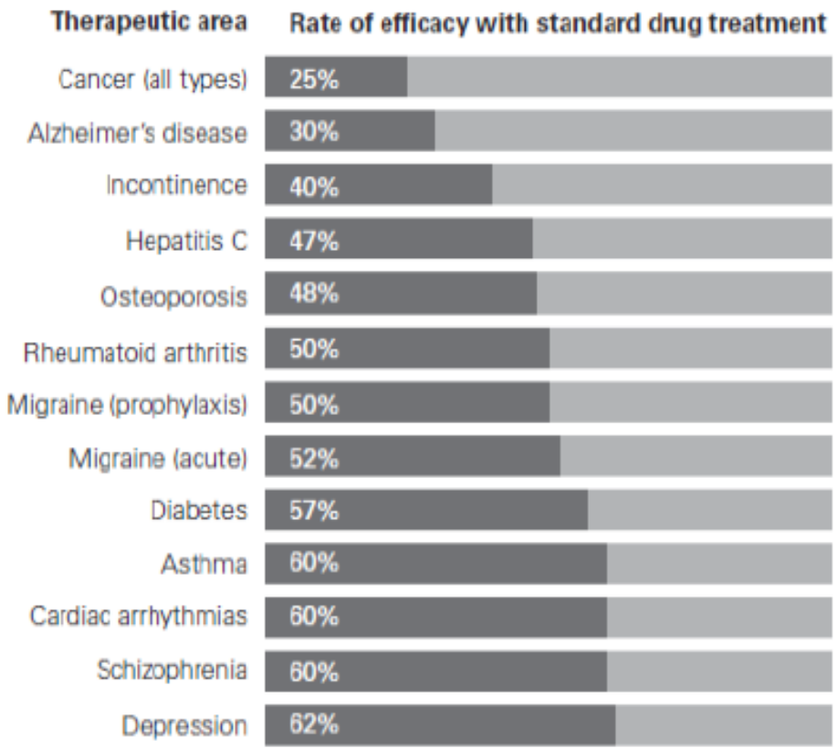
Toshihiro Koyama[1] · Shunya Iinuma[1] · Michio Yamamoto[2,3] · Takahiro Niimura[4] · Yuka Osaki[1] · Sayoko Nishimura[1] · Ko Harada[5] · Yoshito Zamami[6] · Hideharu Hagiya[7]

Accepted: 26 November 2023
© The Author(s), under exclusive licence to Springer Nature Switzerland AG 2023

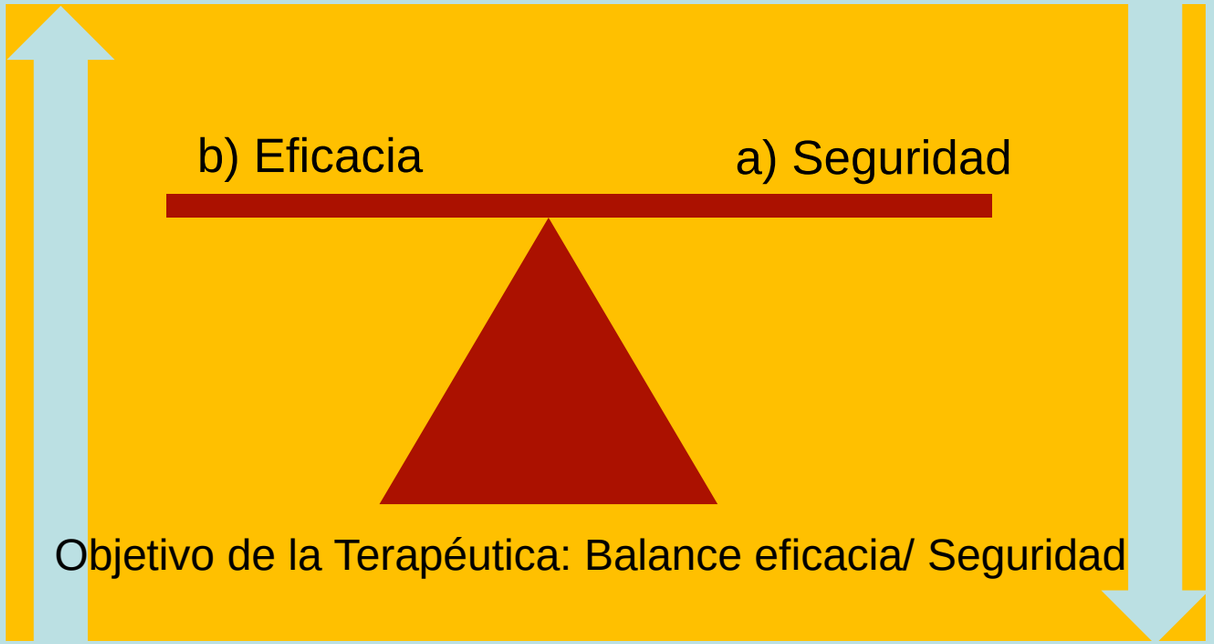
Sexta causa de muerte
10-20% de pacientes hospitalizados

1. Conceptualización: variabilidad en la respuesta a los fármacos

b) Eficacia



Aspinall and Hamermesh, 2007



Optimización de la Terapéutica: Prevención de RAMs y/o fallos terapéuticos
Farmacogenética: Prevención de RAMs / fallos terapéuticos de causa genética

ián LLerena 2025
lerena@unex.es

Objetivos de la Medicina Personalizada de Precisión [FARMACOGENÉTICA]

"España será el primer país europeo que normalice en el sistema público la utilización de la farmogenética"

Adrián Llerena, presidente de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica. (SEFF)

Optimización del Tratamiento:

Seguridad (RAMs)

Eficacia

Farmacovigilancia Activa:
Prevención cuaternaria

Adrián LLerena 2026
allerena@unex.es

INUBE
Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

Acuerdo del Ministerio y las autonomías

Sanidad incorpora nuevas pruebas genéticas: un test servirá para elegir el fármaco y la dosis en algunos pacientes

- La secuenciación masiva de ADN abre un nuevo horizonte en la lucha contra el cáncer
- Los test de ADN toman impulso para afinar el diagnóstico y tratamiento del tumor de próstata



El catálogo

El acuerdo político es el primer paso para su implantación, pero un grupo de trabajo en el Ministerio de Sanidad está estudiando cómo llevarlo a cabo, a través de la aprobación de los protocolos necesarios. Al mismo tiempo, el Consejo Interterritorial ha acordado la aprobación de un **catálogo de pruebas genéticas** destinado a otras áreas terapéuticas: oncohematología, cardiopatías y trastornos del sistema circulatorio, enfermedades oftalmológicas, metabólicas hereditarias, neurológicas y trastornos del neuro-desarrollo. Catálogo que se completará en el futuro con las enfermedades restantes.

Hasta ahora, en España se habían puesto en marcha iniciativas individuales para conocer los biomarcadores aplicados a los fármacos, pero a partir del acuerdo del Consejo Interterritorial se van a establecer un **mínimo de genes y de fármacos a analizar**, así como los requisitos que debe cumplir el paciente para que le hagan la prueba genética.

> ***"Con 12 genes podemos analizar 65 fármacos y como el test genético se realiza con un simple análisis de sangre o saliva, hay un gran nivel de costo eficacia",***
>
> **Adrián Llerena, presidente de la SEFF**

Por el momento, se ha acordado que antes de la prescripción de **23 fármacos** concretos o ante la aparición de una reacción adversa grave en el paciente que ya los tome, se haga un test genético que buscará la presencia de un **paquete de 12 genes** y, en función de su aparición o no, el médico tomará la decisión de prescribirlo y en qué dosis. Se trata de medicamentos para el **cáncer**, **enfermedades raras**, **depresión**, epilepsia, dolor... un listado heterogéneo. Además, a través de esos 12 genes se podrá saber también la prescripción óptima de otros 42 medicamentos.

1. Conceptualización: variabilidad en la respuesta a los fármacos

2. Situación actual Implementación: Cartera Común de Servicios del SNS

Aspectos regulatorios: AEMPS

3. Experiencia de implementación clínica: [MedeA] Servicio Extremeño de Salud

4. Experiencia en investigación: Iberoamérica [RIBEF]



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

PGWP
EMA

1

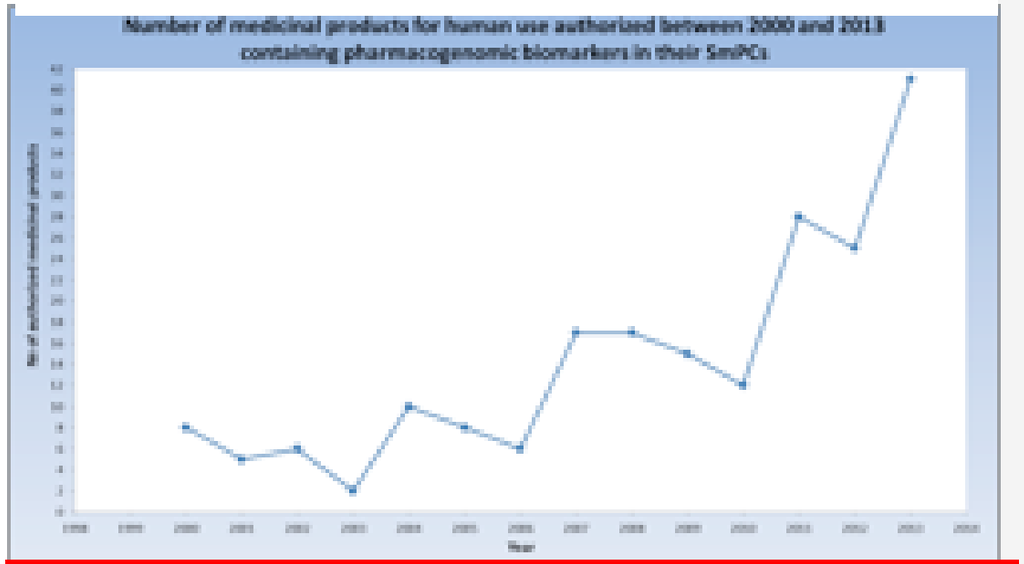
Review > Pharmacogenomics J. 2015 Jun;15(3):201-10. doi: 10.1038/tpj.2014.86.
Epub 2015 Feb 24.

Pharmacogenomic information in drug labels: European Medicines Agency perspective

F Ehmann [1], L Caneva [1], K Prasad [2], M Paulmichl [3], M Maliepaard [4], A Llerena [5], M Ingelman-Sundberg [6], M Papaluca-Amati [1]

Affiliations + expand

PMID: 25707393 DOI: 10.1038/tpj.2014.86



34%

fármacos con biomarcador genético

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Search

Medicines | Human regulatory | Veterinary regulatory | Committees | News & events | Partners & networks | About us

Home > Human regulatory: overview > Research and development > Scientific guidelines > Multidisciplinary guidelines > Multidisciplinary: pharmacogenomics

Multidisciplinary: pharmacogenomics

Share

The European Medicines Agency's scientific guidelines on pharmacogenomics (PG) help medicine developers prepare marketing authorisation applications for human medicines.

Human | Regulatory and procedural guidance | Research and development | Scientific guidelines

Page contents

- PG considerations during drug life cycle
- Guidance on technical PG aspects
- Therapeutic-specific PG guidance
- Procedural guidance
- Topics

For a complete list of scientific guidelines currently open for consultation, see Public consultations.

PG considerations during drug life cycle

Use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products

Addendum on terms and concepts of pharmacogenomic features related to metabolism to the Guideline on the use of pharmacogenetic methodologies in the pharmacokinetic evaluation of medicinal products - Scientific guideline

Key aspects for the use of pharmacogenomic methodologies in the pharmacovigilance evaluation of medicinal products - Scientific guideline

Methodological issues with pharmacogenomic biomarkers in relation to clinical development and patient selection - Scientific guideline

Guidance on technical PG aspects

ICH E15 Definitions for genomic biomarkers, pharmacogenomics, pharmacogenetics, genomic data and sample coding categories - Scientific guideline

ICH E16 Genomic biomarkers related to drug response: context, structure and format of qualification submissions - Scientific guideline

Pharmacogenomic samples, testing and data handling

Terminology in pharmacogenetics

Good pharmacogenomic practice

Therapeutic-specific PG guidance

Pharmacogenomics in oncology

Procedural guidance

Co-development of pharmacogenomic biomarkers and assays in the context of drug development

Pharmacogenetics briefing meeting

Processing joint FDA and EMA voluntary genomic data submissions within the framework of the confidentiality arrangement - Scientific guideline

Topics

Regulatory and procedural guidance

Research and development

Scientific guidelines

Share this page

E-mail | LinkedIn | BlueSky | Facebook | More share options

Adrián LLerena 2026
allerena@unex.es

INUBE
Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura


BOLETÍN OFICIAL DE LAS CORTES GENERALES
SENADO
XII LEGISLATURA

IV. OTRAS ACTIVIDADES PARLAMENTARIAS

PONENCIAS DE ESTUDIO CONSTITUIDAS EN EL SENO DE LAS COMISIONES

Informe Senado

2


SENADO DE ESPAÑA

constitución

Español | English | Català | Euskara | Galego | Valencià

Preguntas frecuentes | Diccionario parlamentario | Mapa Web | Contactar | Enlaces

XII LEGISLATURA 1 MARZO 2018

Inicio | Actividad parlamentaria | Composición y organización | Conocer el Senado | Relaciones con los ciudadanos | Buscar

Actualidad | Pleno y Diputación Permanente | Comisiones y Ponencias | Iniciativas parlamentarias | Publicaciones oficiales | Relaciones internacionales

Buscador de iniciativas y expedientes

Ayuda

Inicio > Actividad parlamentaria > Iniciativas parlamentarias

Comparecencia del Catedrático de Farmacología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Extremadura y Delegate PGWP-EMA Pharmacogenomics Working Parthy European Medicines Agency, London, D. Adrián Llerena Ruiz, ante la Ponencia de estudio sobre genómica, constituida en el seno de la Comisión de Sanidad y Servicios Sociales, para informar en relación con la materia objeto de estudio de la Ponencia. XII Legislatura

Autor: COMISIÓN DE SANIDAD Y SERVICIOS SOCIALES

Situación: Comparecencia

Tipo de iniciativa: Comparecencia de autoridades y funcionarios en alguna Comisión.

Fecha de presentación: 11/12/17 N.º de expediente: 713/000550

Acceso a documentos Expedientes relacionados Procedimiento: Ordinario

Órgano competente: Ponencia de estudio sobre genómica

Áreas temáticas: Ciencia
Sanidad.

Otro aspecto a abordar será:

- "la variabilidad en la respuesta a fármacos en una situación habitual de politerapia y pluropatología"

- implementando "los análisis genómicos recomendados por la AEMPS y la EMA,

- previo consenso sobre evaluación analítica en relación a los polimorfismos genéticos a analizar

Pharmacogenomics J. 2024 Jan 17;24(1):2. doi: 10.1038/s41397-023-00321-y.

Pharmacogenomic biomarker information on drug labels of the Spanish Agency of Medicines and Sanitary products: evaluation and comparison with other regulatory agencies

María Estévez-Paredes [1 2], M Carmen Mata-Martín [1 2], Fernando de Andrés [1 2 3], Adrián LLerena [4 5 6]

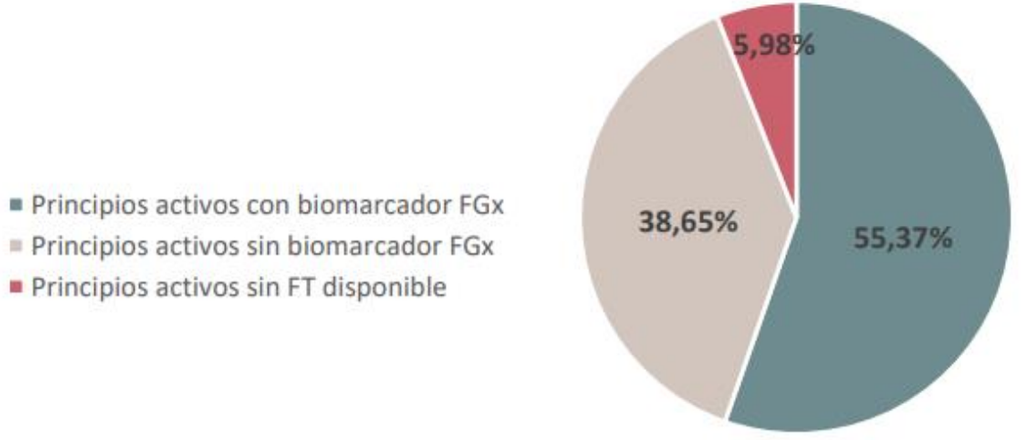


Figura 1. Porcentaje de fármacos con información farmacogenética en su ficha técnica española.

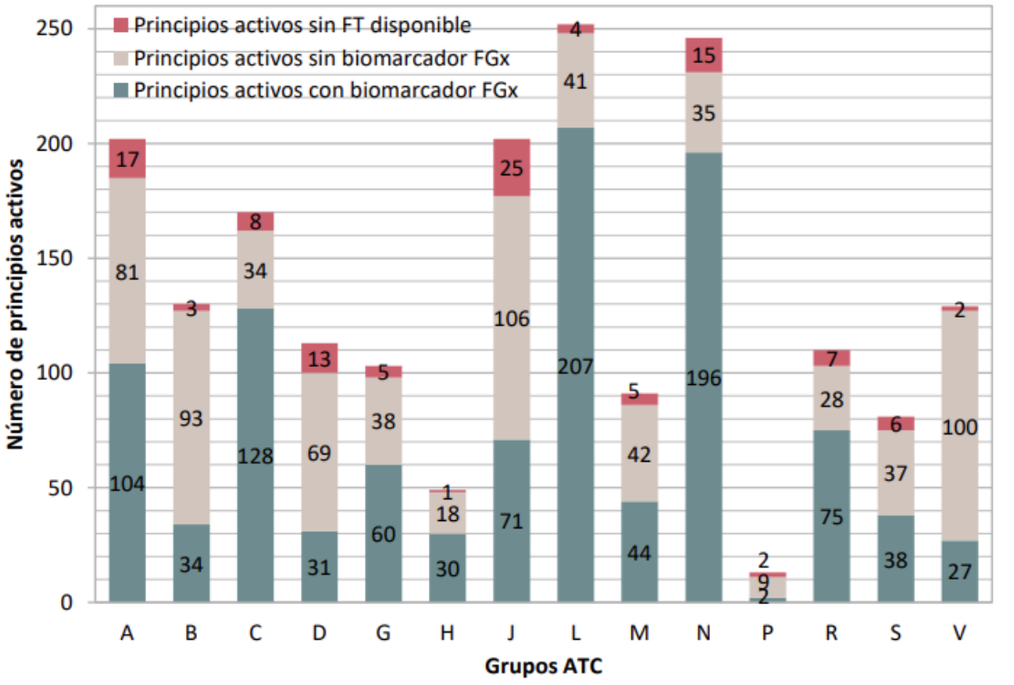


Figura 5. Distribución de principios activos que contienen biomarcadores farmacogenéticos en su FT para cada grupo ATC.

Antineoplásicos e inmunomoduladores, fármacos del sistema nervioso, cardiovascular y tracto alimentario y metabolismo.

Siponimod

4.1 Indicaciones terapéuticas

Mayzent está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con esclerosis múltiple secundaria progresiva (EMSP) con enfermedad activa definida por brotes o por características de imagen típicas de actividad inflamatoria (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento con siponimod debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la esclerosis múltiple.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un genotipado de CYP2C9 a los pacientes para determinar su estado metabolizador del CYP2C9 (ver secciones 4.4, 4.5 y 5.2).

Los pacientes con un genotipo CYP2C9*3*3, no deben usar siponimod (ver secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Selección de P.A.



Genotipo CYP2C9

Antes de iniciar el tratamiento, se debe realizar un genotipado de CYP2C9 a los pacientes para determinar su estado metabolizador del CYP2C9 (ver sección 4.2). No se debe tratar con siponimod a los pacientes homocigóticos para CYP2C9*3 (el genotipo CYP2C9*3*3 está presente en aproximadamente el 0,3 - 0,4% de la población). El uso de siponimod en estos pacientes produce concentraciones plasmáticas de siponimod considerablemente elevadas. En los pacientes con un genotipo CYP2C9*2*3 (1,4-1,7% de la población) y en los pacientes con un genotipo*1*3 (9-12% de la población), la dosis de mantenimiento recomendada es de 1 mg al día para evitar un aumento de la exposición a siponimod (ver secciones 4.2 y 5.2).

Dosificación

Drug-Drug interactions / CYP2C9

Dolor

Analgésicos AINEs:

- Diclofenac
- Ibuprofeno
- Meloxicam
- Naproxen
- Piroxicam

Diabetes

Hipoglucemiants

- Tolbutamide
- Glibencamide
- Glipizide
- Tolbutamide

- Rosiglitazone
- Nateglinide

HTA

Aniotension Blokers II:

- Losartan
- Ribesartan

Depresion

- Amitriptyline
- Fluoxetine

Otros

- (Hipolipemiant) Fluvastatin
- (Anticonvulsivant) Fenitoina
- (Ca) Tamoxifen
- (Diuretics) Torasemida
- (Anticoagulants Warfarina

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

Deficiencia parcial de DPD

Se estima que la deficiencia parcial de DPD afecta a un 3-9% de la población caucásica. Los pacientes con una deficiencia parcial de DPD presentan un riesgo incrementado de toxicidad grave y potencialmente mortal. Se debe considerar una dosis de inicio reducida para limitar esta toxicidad. La deficiencia de DPD se debe considerar como un parámetro a tener en cuenta en combinación con otras medidas habituales para la reducción de dosis. La reducción de la dosis inicial puede afectar a la eficacia del tratamiento. Si no se experimenta una toxicidad grave, es posible aumentar las dosis posteriores bajo una estrecha monitorización.

Pruebas para la deficiencia de DPD

Se recomienda un análisis fenotípico y/o genotípico antes de iniciar el tratamiento con Fluor
Accord, a pesar de las dudas respecto a las metodologías óptimas de las pruebas antes del tratamiento. Se deben tener en cuenta las directrices clínicas correspondientes.

Caracterización genotípica de la deficiencia de DPD

La realización de pruebas para detectar mutaciones raras del gen *DPYD* antes del tratamiento puede servir para identificar a pacientes con deficiencia de DPD.

Hay cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A [también conocida como DPYD*2A], c.1679T>G [DPYD*13], c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) que pueden provocar una ausencia total o una reducción de la actividad enzimática de la DPD. Otras variantes raras también pueden estar asociadas con un aumento del riesgo de toxicidad grave o potencialmente mortal.

También se conoce que ciertas mutaciones homocigotas y heterocigotas compuestas en el locus del gen *DPYD* (p. ej., combinaciones de las cuatro variantes con al menos un alelo de c.1905+1G>A o c.1679T>G) provocan una ausencia total o casi total de actividad enzimática de la DPD.

Los pacientes con determinadas variantes heterocigotas del gen *DPYD* (como las variantes c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) presentan un mayor riesgo de toxicidad grave cuando son tratados con fluoropirimidinas.

La frecuencia del genotipo c.1905+1G>A heterocigoto en el gen *DPYD* en los pacientes caucásicos es de aproximadamente un 1%, de un 1,1% para c.2846A>T, de un 2,6 a 6,3% para la variante c.1236G>A/HapB3 y de un 0,07 a 0,1% para c.1679T>G.

Los datos sobre la frecuencia de las cuatro variantes del gen *DPYD* en otras poblaciones distintas de la caucásica son limitados. En el momento actual, las cuatro variantes del gen *DPYD* (c.1905+1G>A, c.1679T>G, c.2846A>T y c.1236G>A/HapB3) se consideran prácticamente ausentes en poblaciones de origen africano(-americano) o asiático.

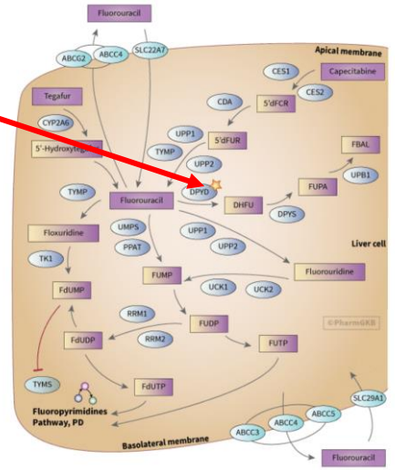
DPYD

1. Selección de PA

2. Dosificación

4. Toxicidad

Recomendación de Análisis de DPYD en FT de AEMPS

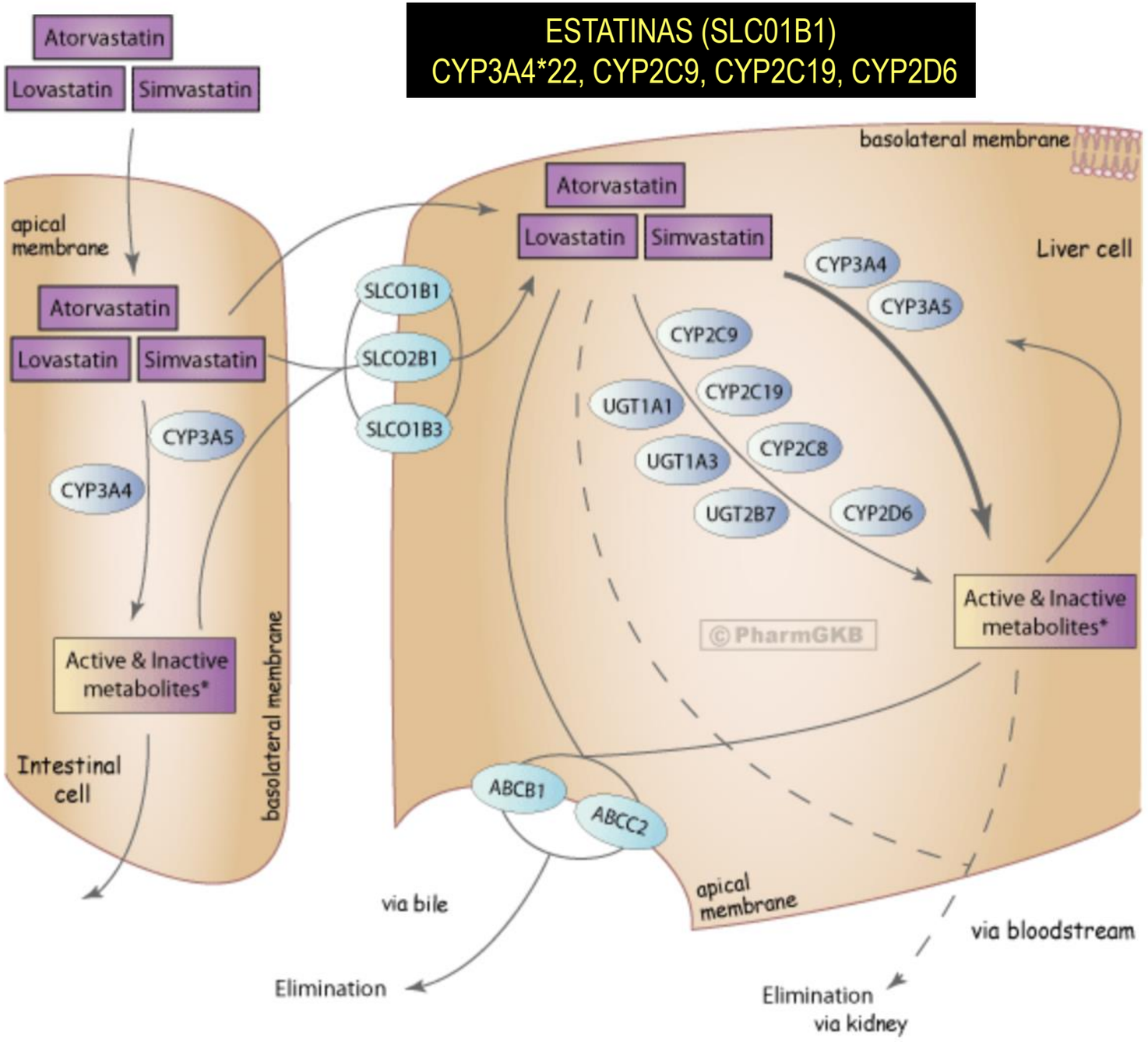


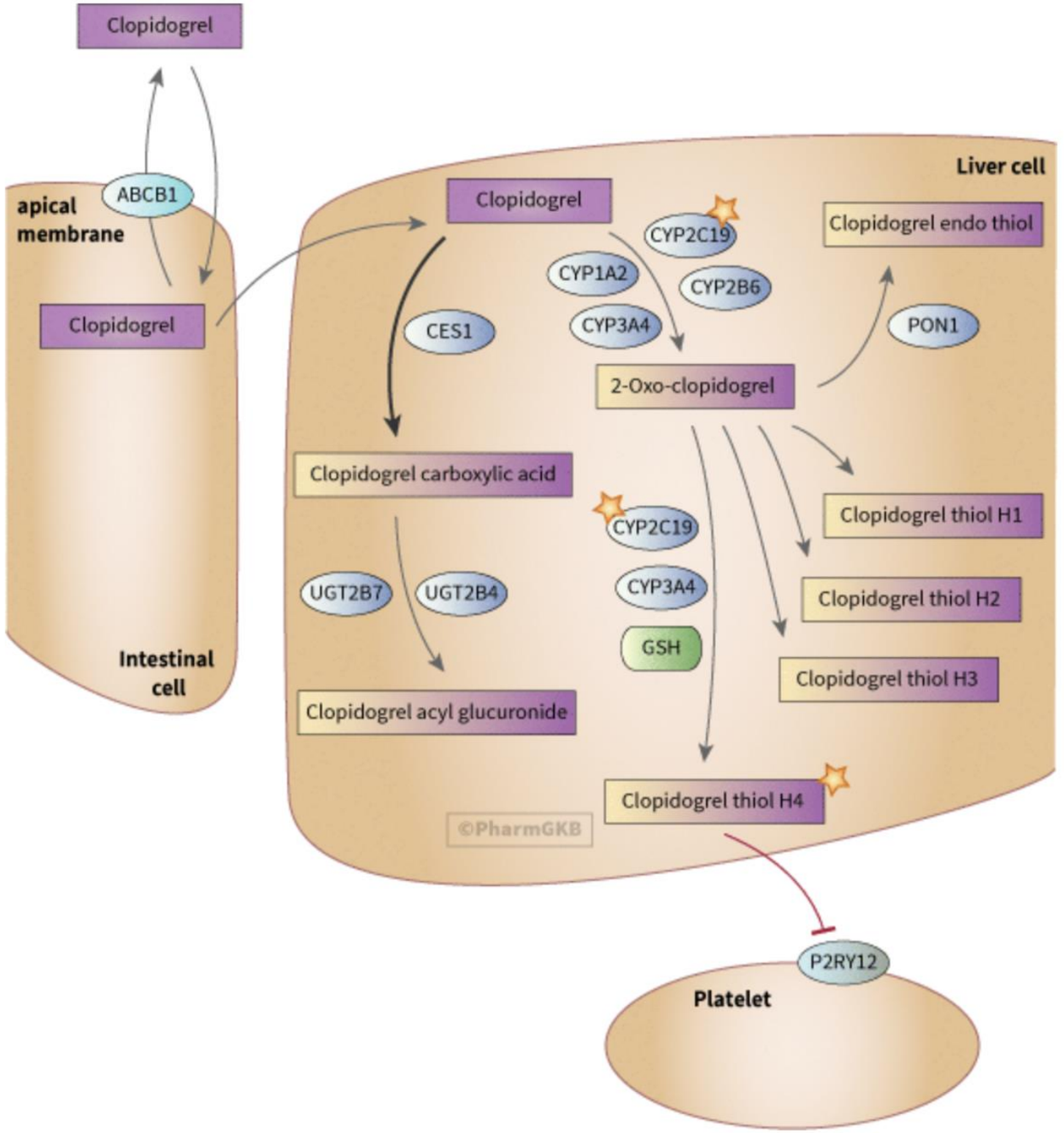
Capecitabina, 5Flu, Tegafur

Cáncer de colon

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

ESTATINAS (SLC01B1)
CYP3A4*22, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6




Clopidogrel
ABCB1
apical membrane
Clopidogrel
Intestinal cell
Liver cell
Clopidogrel
CYP2C19
Clopidogrel endo thiol
CYP1A2
CYP2B6
CES1
CYP3A4
PON1
2-Oxo-clopidogrel
Clopidogrel carboxylic acid
Clopidogrel thiol H1
CYP2C19
UGT2B7
UGT2B4
CYP3A4
Clopidogrel thiol H2
GSH
Clopidogrel thiol H3
Clopidogrel acyl glucuronide
Clopidogrel thiol H4
©PharmGKB
P2RY12
Platelet

Mavacamten

4.1 Indicaciones terapéuticas

CAMZYOS está indicado para el tratamiento de la miocardiopatía hipertrófica obstructiva (MCHO) sintomática (New York Heart Association, NYHA, clase II-III) en pacientes adultos (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el manejo de pacientes con miocardiopatía.

Antes de iniciar el tratamiento, se debe evaluar la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) de los pacientes mediante ecocardiografía (ver sección 4.4). Si la FEVI es < 55 %, no se debe iniciar el tratamiento.

Antes de iniciar el tratamiento, las mujeres con capacidad de gestación deben presentar una prueba de embarazo negativa (ver sección 4.4 y 4.6).

Se debe genotipar el citocromo P450 (CYP) 2C19 (CYP2C19) de los pacientes para determinar la dosis adecuada de mavacamten. Los pacientes con fenotipo de metabolizadores lentos del CYP2C19 pueden presentar exposiciones aumentadas a mavacamten (hasta 3 veces) que pueden conducir a un incremento del riesgo de padecer disfunción sistólica, en comparación con los metabolizadores normales (ver secciones 4.4 y 5.2). Si se inicia el tratamiento antes de determinar el fenotipo CYP2C19, los pacientes deben seguir las instrucciones de dosificación para metabolizadores lentos (ver figura 1 y tabla 1) hasta que se determine el fenotipo CYP2C19.

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

GOBIERNO DE ESPAÑA
MINISTERIO DE SANIDAD, SERVICIOS SOCIALES E IGUALDAD



Dosificación

Suicide

Sixth cause of death

First Non-natural cause of death

(higher than trafic accidents)



World Health Organization

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

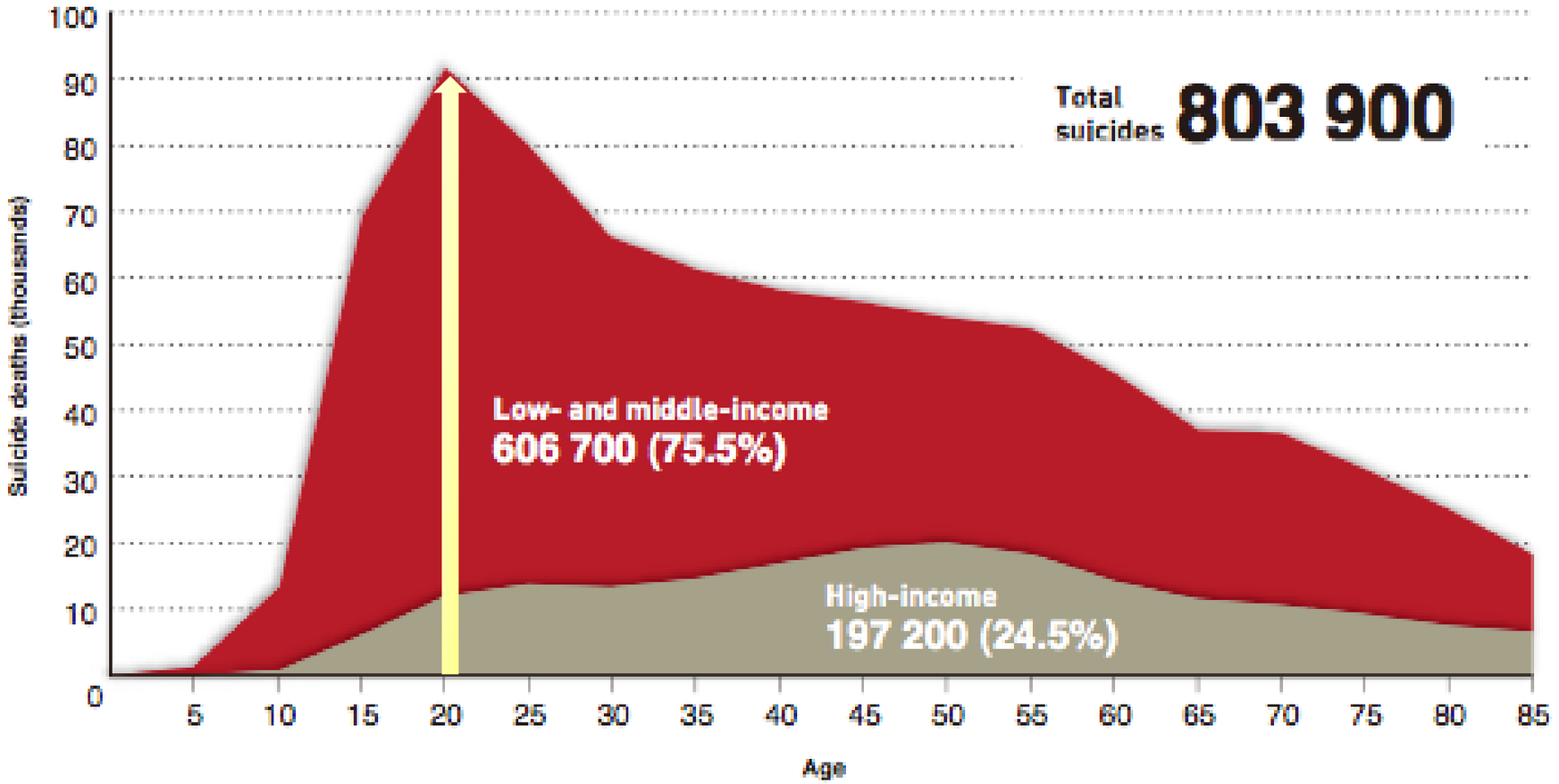
INUBE
Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

University of Extremadura, Spain
Adrián Llerena allerena@unex.es

Suicidio

Primera causa no natural de muerte

Figure 2. Global suicides by age and income level of country, 2012



Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

CYP2D6 and Suicidal Behaviour among Eating Disorders

(Peñas-Lledó et al., 2011)

Molecular Psychiatry (2011) 1–2
© 2011 Macmillan Publishers Limited All rights reserved 1359-4184/11
www.nature.com/mp

LETTER TO THE EDITOR

High risk of lifetime history of suicide attempts among *CYP2D6* ultrarapid metabolizers with eating disorders

Table 1 Prevalence of lifetime suicide attempts and number of *CYP2D6* active alleles (0, 1, 2 or >2) among patients with eating disorders ($N=203$)

Eating disorder patients	*CYP2D6 (0)*, N *(%; 95% CI)*	*CYP2D6 (1)*, N *(%; 95% CI)*	*CYP2D6 (2)*, N *(%; 95% CI)*	*CYP2D6 (>2)*, N *(%; 95% CI)*
Suicidal behavior ($n=38$)	2 (5.3%; 0.5–18.2)	7 (18.4%; 8.9–33.7)	22 (57.9%; 42.2–72.2)	7 (18.4%; 8.9–33.7)*
No suicidal behavior ($n=165$)	8 (4.8%; 2.3–9.4)	40 (24.2%; 18.3–31.3)	107 (64.8%; 57.3–71.7)	10 (6.1%; 3.2–10.9)*

Metabolizadoras. Ultrarápidas:

Pacientes intento Suicida: 18%

Población Sana: 6%

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

Ultrarápidos (mayor número de copias activas del gen) mas frecuentes entre aquellas con hisotira de conducta suicida

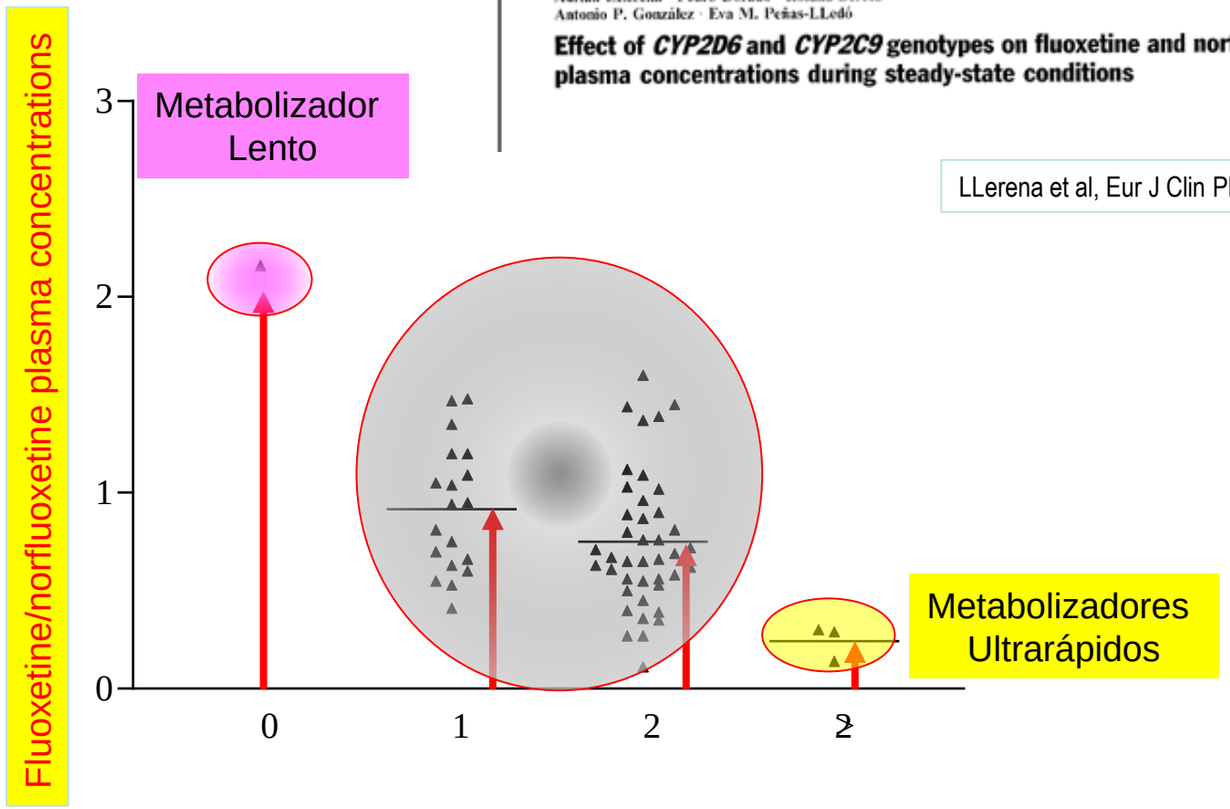
Eur J Clin Pharmacol (2004) 59: 869–873
DOI 10.1007/s00228-003-0707-y

PHARMACOGENETICS

Adrián LLerena · Pedro Dorado · Roland Berecz
Antonio P. González · Eva M. Peñas-LLedó

Effect of *CYP2D6* and *CYP2C9* genotypes on fluoxetine and norfluoxetine plasma concentrations during steady-state conditions

LLerena et al, Eur J Clin Pharmacol 2004



Fluoxetine/norfluoxetine ratio among 64 patients with different number of *CYP2D6* active gene

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

Translational Psychiatry www.nature.com/tp

ARTICLE OPEN

Check for updates

A one-year follow-up study of treatment-compliant suicide attempt survivors: relationship of *CYP2D6-CYP2C19* and polypharmacy with suicide reattempts

Eva M. Peñas-Lledó[1,2✉], Sebastien Guillaume[3,4], Fernando de Andrés[1], Ana Cortés-Martínez[1], Jonathan Dubois[3,4], Jean Pierre Kahn[5], Marion Leboyer[6,7,8], Emilie Olié[3,4], Adrián LLerena[1,2,9] and Philippe Courtet[3,4✉]

© The Author(s) 2022

This study of a cohort of 1-year treatment-compliant survivors of a suicide attempt examined for the first time whether a high *CYP2D6-CYP2C19* metabolic capacity (pharmacogenes related to psychopathology, suicide, and attempt severity) and/or polypharmacy treatments predicted repeat suicide attempts, adjusting for sociodemographic and clinical factors as confounders. Of the 461 (63% women) consecutively hospitalized patients who attempted suicide and were evaluated and treated after an index attempt, 191 (67.5% women) attended their 6- and 12-month follow-up sessions. Clinicians were blinded to the activity scores (AS) of their genotypes, which were calculated as the sum of the values assigned to each allele (*CYP2C19 *2, *17*; *CYP2D6 *3, *4, *4xN, *5, *6, *10, wtxN*). No differences were found in polypharmacy prescription patterns and the variability of *CYP2D6* and *CYP2C19* genotypes between adherents and dropouts, but the formers were older, with a higher frequency of anxiety and bipolar disorders and fewer alcohol and substance use disorders. The risk of reattempts was higher for *CYP2D6* ultrarapid (AS > 2) metabolizers ($\beta = 0.561$, $p = 0.005$) and violent suicide survivors ($\beta = -0.219$, $p = 0.042$) if the attempt occurred during the first 6-month period, individuals with an increased number of MINI DSM-IV Axis I mental disorders ($\beta = 0.092$, $p = 0.032$) during the second 6-month period and individuals with a combined high *CYP2D6-CYP2C19* metabolic capacity (AS > 4) ($\beta = 0.345$, $p = 0.024$) and an increased use of drugs other than antidepressants, anxiolytics-depressants and antipsychotics-lithium ($\beta = 0.088$, $p = 0.005$) in multiple repeaters during both periods. CYP2D6 and CYP2C19 rapid metabolism and polypharmacy treatment for somatic comorbidities must be considered to prevent the severe side effects of short-term multiple suicide reattempts after a previous attempt.

Translational Psychiatry (2022)12:451; https://doi.org/10.1038/s41398-022-02140-4

(CYP2D6 + CYP2C19 UR)
2 genes + polifarmacia

REINTENTOS SUICIDAS

Regulación

Políticas de Salud

Proveedores de Salud

PGWP
EMA

1

MINISTERIO
DE SANIDAD

Informe
Senado

Cartera Común de
Servicios
Genómica

Farmacogenómica

2

3

Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Implementación
Servicios
de
Salud

4

Consejo Interterritorial
SISTEMA NACIONAL DE SALUD

Consejo Interterritorial

23.06.2023





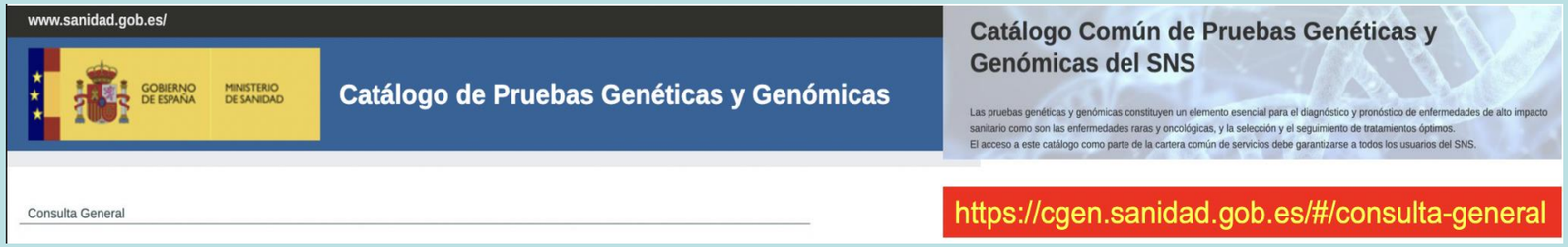


Cartera de Servicios de Cada CCAA

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es
INUBE
Instituto Universitario de Investigación
BIOSANITARIA de Extremadura

Herramientas de implementación

Ministerio de Sanidad: Cartera Común de Servicios



https://cgen.sanidad.gob.es/#/consulta-general

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios: Base de Biomarcadores Farmacogenéticos



www.sanidad.gob.es/

GOBIERNO DE ESPAÑA · MINISTERIO DE SANIDAD

Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas

Catálogo Común de Pruebas Genéticas y Genómicas del SNS

Las pruebas genéticas y genómicas constituyen un elemento esencial para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades de alto impacto sanitario como son las enfermedades raras y oncológicas, y la selección y el seguimiento de tratamientos óptimos.
El acceso a este catálogo como parte de la cartera común de servicios debe garantizarse a todos los usuarios del SNS.

https://cgen.sanidad.gob.es/#/consulta-general

Consulta General

Área: Farmacogenómica x

Grupo de patologías: Enfermedades del sistema nervioso x

Patología: Esclerosis múltiple x

Limpiar | Buscar

Área: Farmacogenómica x

Grupo de patologías: Enfermedades del sistema nervioso x

Patología: Esclerosis múltiple x

Código CIE-10 Diagnósticos
- G35 - Esclerosis múltiple

Código ORPHA: No hay ningún código ORPHA

Tipo de Estudio Genético: Análisis de farmacogenética y farmacogenómica x

Utilidad Clínica: Seguridad del tratamiento x

Tipo de Alteración: Variante puntual (SNV)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones x

Tipo de Técnica a Utilizar
- Panel de genes x
- Secuenciación de un solo gen/mutaciones específicas (Sanger) x
- MLPA o equivalente x
- Espectrometría de masas x
- Analisis de expresion de genes: ARNseq/cDNA específico/RT-PCR/RT-qPCR/arrays de expresión/in situ RT x

Tipo de Muestra: Saliva x | Sangre periférica x

Tratamiento Farmacológico Asociado: Siponimod x

Criterios de Indicación Clínica
Candidatos a tratamiento con siponimod

Genes o Regiones a Estudiar
CYP2C9

Acreditación / Certificación

Observaciones
Indispensables CYP2C9*2 y *3.

Precaución en el caso de tratamiento concomitante con fármacos inhibidores/substratos de CYP2C9:, ya que el fenotipo extrapolado del genotipo puede verse modificado por

Fecha Última Revisión: 23/01/2024

Farmacogenómica x | Seleccionar | Seleccionar

Limpiar | Buscar

Catálogo Genético

	Tipo de Técnica a Utilizar	Genes o Regiones a Estudiar	Tratamiento Farmacológico Asociado	Fecha de Alta
	Ver Información	HLA-B	Fenitoína	23/06/2023
✓)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones	Ver Información	HLA-B	Carbamazepina	23/06/2023
✓)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones	Ver Información	CYP2C9	Siponimod	23/06/2023
✓)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones	Ver Información	HLA-A	Carbamazepina	23/06/2023
✓)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones	Ver Información	HLA-B	Carbamazepina	23/06/2023
	Ver Información	CYP2D6	Eliglustat	23/06/2023
✓)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones	Ver Información	CFTR	Ivacaftor	23/06/2023
✓)/pequeñas deleciones/inserciones (ins/del)/duplicaciones	Ver Información	SLCO1B1	Simvastatina	23/06/2023

Recomendaciones: Fichas Técnicas AEMPS



GOBIERNO DE ESPAÑA MINISTERIO DE SANIDAD

agencia española de medicamentos y productos sanitarios

INUBE

Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

Base de datos biomarcadores farmacogenómicos AEMPS



Septiembre 2026

Confidencial



La AEMPS lanza una base de datos de biomarcadores farmacogenómicos en fichas técnicas de medicamentos

Generar PDF

Fecha de publicación: 29 de julio de 2024

Categoría: medicamentos de uso humano
Referencia: MUH, 16/2024

- **La base de datos contiene las asociaciones principio activo-biomarcador farmacogenómico con mayor nivel de evidencia**
- **Se proporciona una descripción detallada de la información contenida en ficha técnica en relación con la asociación principio activo-biomarcador y el enlace directo a dicha ficha técnica**
- **El objetivo es facilitar la implementación de la farmacogenética y la medicina personalizada en el Sistema Nacional de Salud (SNS), alineado con la implementación de la Cartera Común de Servicios**

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), en colaboración con el Instituto de Investigación Biosanitaria de Extremadura (INUBE), ha elaborado una base de datos de asociaciones principio activo-biomarcador, así

- **Asociaciones farmacogenómicas con nivel de evidencia 1A**

- **Para cada asociación se incluye**

✓ **el biomarcador genético implicado,**

✓ **la información contenida en la ficha técnica,**

✓ **la sección en la que figura,**

✓ **un resumen de la recomendación de prescripción asociada según ficha técnica, o guía clínica en caso de no estar incluida en ficha técnica,**

✓ **y un nivel de acción asignado a cada recomendación.**

Base de Datos de Biomarcadores Farmacogenómicos AEMPS



	Principio activo	Código ATC	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado
−	abacavir	J05AF06	HLA-B	HLA-B*57:01 alelo positivo

- **Sección en Ficha Técnica:** 4.1 Indicaciones terapéuticas 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
- **Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador:** (4.1) Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*57:01 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01. (4.4) El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01.
- **Incluído en Cartera de Servicio Nacional:** SÍ

+	acenocoumarol	B01AA07	VKORC1	c.-1639G>A
+	alopurinol	M04AA01	HLA-B	HLA-B*58:01 alelo positivo
+	amikacina	J01GB06	MT-RNR1	c.1555A>G
+	amitriptilina	N06AA09	CYP2C19	Metabolizadores lentos
+	amitriptilina	N06AA09	CYP2D6	Metabolizadores lentos

Selección Principio Activo

	Principio activo	Código ATC	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado
−	abacavir	J05AF06	HLA-B	HLA-B*57:01 alelo positivo

- **Sección en Ficha Técnica:** 4.1 Indicaciones terapéuticas 4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo
- **Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador:**
  (4.1) Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*57:01 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial. Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01. (4.4) El riesgo de que ocurran RHS con abacavir es alto para pacientes portadores del alelo HLA-B*57:01.
- **Incluído en Cartera de Servicio Nacional:** SÍ

+	acenocoumarol	B01AA07	VKORC1	c.-1639G>A
+	alopurinol	M04AA01	HLA-B	HLA-B*58:01 alelo positivo
+	amikacina	J01GB06	MT-RNR1	c.1555A>G
−	amitriptilina	N06AA09	CYP2C19	Metabolizadores lentos

- **Sección en Ficha Técnica:** 4.2 Posología y forma de administración 4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción 5.2 Propiedades farmacocinéticas
- **Descripción de la información de la relación principio activo-biomarcador:**
  (4.2) Concentraciones plasmáticas más altas de amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada.
- **Incluído en Cartera de Servicio Nacional:** SÍ

Selección

Dosifiación

Captura de pantalla

Utilidad Clínica: Selección de p.a. Dosificación

Ejemplos

- Abacavir - *HLA-B*

Antes de iniciar el tratamiento con abacavir, se debe llevar a cabo una prueba de detección del alelo HLA-B*5701 en los pacientes infectados por el VIH, independientemente del origen racial (ver sección 4.4). Abacavir no se debe emplear en pacientes portadores del alelo HLA-B*5701.

Selección de P.A.

Selección de principio activo
Evitar reacciones adversas

- Clopidogrel - *CYP2C19*

Farmacogenética: En pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2C19, clopidogrel a las dosis recomendadas es metabolizado en menor cantidad al metabolito activo de clopidogrel y tiene un menor efecto sobre la función plaquetaria. Existen pruebas para identificar el genotipo de CYP2C19 del paciente.

Dosificación

Dosificación
Evitar fallo de eficacia

Utilidad Clínica: Interacciones

- Atomoxetina - *CYP2D6*

Interacciones

Se aconseja precaución cuando se combine atomoxetina con inhibidores potentes de las enzimas del citocromo P450 distintos al CYP2D6 en pacientes que son metabolizadores lentos del CYP2D6 puesto que se desconoce el riesgo del aumento clinicamente relevante a la exposición de atomoxetina en vivo.

- Celecoxib - *CYP2C9*

Interacciones

Metabolizadores lentos del CYP2C9

En pacientes que presentan una metabolización lenta por el CYP2C9 y que muestran una exposición sistémica elevada a celecoxib, el tratamiento concomitante con inhibidores del CYP2C9 como el fluconazol podría conducir a un mayor aumento de exposición a celecoxib. Estas combinaciones deben evitarse en pacientes que presenten una metabolización lenta por el CYP2C9 (ver las secciones 4.2 y 5.2).

Distribución de todos los biomarcadores seleccionados

N.º total de Biomarcadores = 59

BIOMARCADORES GERMINALES (14)	BIOMARCADORES SOMÁTICOS (45)
CYP2D6 (31%)	**ERBB2 (HER2) (25%)**
CYP2C19 (14%)	**EGFR (19%)**
CYP2C9 (11%)	**ESR1 (Receptor hormonal). (18%)**
HLA-B (8%)	**ESR2 (Receptor hormonal) (15%)**
SLCO1B1	**ALK (15%)**
CFTR	CD274 (PD-L1)
DPYD	PGR (Receptor hormonal)
TPMT	ABL1 (Cromosoma Filadelfia)
NUDT15	BCR (Cromosoma Filadelfia)
CYP2B6	BRAF
ABCG2	BRCA1
UGT1A1	BRCA2
G6PD	
HLA-A	

Clasificación según nivel de recomendación

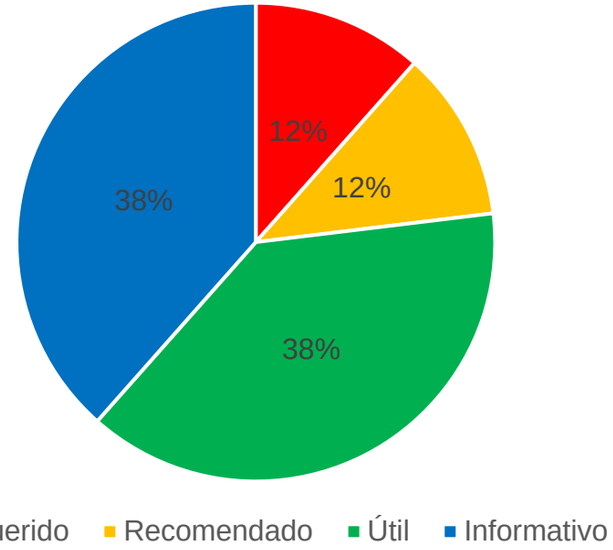
Basado en los criterios de ClinPGx, se desarrolla la siguiente sistemática para la clasificación por niveles dependiendo de la recomendación

Recomendación asignada	Nivel	Información contenida en Ficha Técnica			
		A. Existencia de variante	B. Fenotipo metabólico	C. Consecuencia y/o acción clínica asociada *	D. Recomendación realización prueba
Requerido	I	✓	✓	✓	✓ Siempre
Recomendado	II	✓	✓	✓	✓ Moderado
Útil	III	✓	✓	✓	x
Informativo	IV a	✓	✓	x	x
	IV b	✓	x	x	x

19. Clasificación según nivel de recomendación

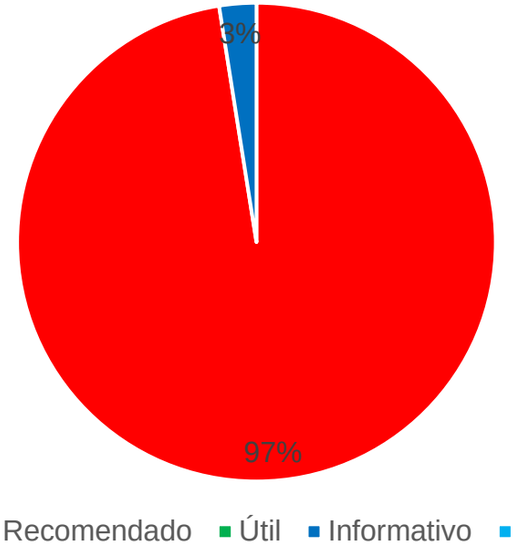
Resultados

Nivel de recomendación PA Germinales



Nivel de recomendación del test farmacogenético	Número de principios activos
Test requerido	9
Test recomendado	9
Test útil	30
Test informativo	30

Nivel de recomendación PA Somáticos



Nivel de recomendación del test farmacogenético	Número de principios activos
Test requerido	78
Test recomendado	0
Test útil	0
Test informativo	2

Ejemplos fármacos Requeridos

gefitinib	L01EB01	*EGFR*	c.2573T>G	A) Selección de principio activo	**Antes de inicio del tratamiento con gefitinib, se requiere el análisis del gen *EGFR* para la selección del fármaco**
ivacaftor	R07AX02	*CFTR*	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G>A), (c.532G>A), (c.1645A>C), (c.1646G>A), (c.1651G>A), (c.1652G>A), (c.3731G>A), (c.4046G>A)	A) Selección de principio activo	**Antes de inicio del tratamiento con ivacaftor, se requiere el genotipado del *CFTR* para la selección del fármaco**
ivacaftor/lumacaftor	R07AX30	*CFTR*	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G>A), (c.532G>A), (c.1645A>C), (c.1646G>A), (c.1651G>A), (c.1652G>A), (c.3731G>A), (c.4046G>A)	A) Selección de principio activo	**Antes de inicio del tratamiento con lumacaftor/ivacaftor, se requiere el genotipado del *CFTR* para la selección del fármaco**
ivacaftor/tezacaftor	R07AX31	*CFTR*	F508del (c.1521_1523delCTT), (c.350G>A), (c.532G>A), (c.1645A>C), (c.1646G>A), (c.1651G>A), (c.1652G>A), (c.3731G>A), (c.4046G>A),	A) Selección de principio activo	**Antes de inicio del tratamiento con ivacaftor/tezacaftor, se requiere el genotipado del *CFTR* para la selección del fármaco**
mavacamten	C01EB24	*CYP2C19*	Metabolizadores lentos, intermedios, normales, rápidos y ultrarrápidos	B) Ajuste de dosificación	**Antes de inicio del tratamiento con mavacamten, se requiere el genotipado del *CYP2C19* para un correcto ajuste de dosis**
siponimod	L04AA42	*CYP2C9*	Metabolizadores intermedios o lentos	A) Selección de principio activo B) Ajuste de dosificación	**Antes del inicio del tratamiento con siponimod, se requiere el análisis del gen *CYP2C9* para la selección del fármaco y dosificación**
tioguanina	L01BB03	*NUDT15*	Metabolizadores intermedios o lentos	B) Ajuste de dosificación D1) Riesgo de RAM E) Variabilidad relacionada con el grupo étnico	**Antes del inicio del tratamiento con tioguanina se requiere el análisis requerido del gen *NUDT15* para la seleción del fármaco, así como para evitar reacciones adversas sobre todo en pacientes de origen asiático**

Ejemplos fármacos Recomendados

Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling and Pharmacogenetics Associations | AEMPS

Fármaco	Código ATC	Biomarcador	Biomarcador subgrupo implicado	TAG de Recomendación	Grado de la Recomendación
capecitabina	L01BC06	*DPYD*	Metabolizadores intermedios o lentos	A) Selección de principio activo B) Ajuste de dosificación D1) Riesgo de RAM	**Análisis genético recomendado de *DPYD* para elección de principio activo o ajuste de dosis, así como para evitar reacciones adversas**
fluorouracilo	L01BC02	*DPYD*	Metabolizadores intermedios o lentos	A) Selección de principio activo B) Ajuste de dosificación D1) Riesgo de RAM	**Análisis genético recomendado de *DPYD* para elección de principio activo o ajuste de dosis, así como para evitar reacciones adversas**
tegafur	L01B C03	*DPYD*	Metabolizadores intermedios o lentos	A) Selección de principio activo B) Ajuste de dosificación D1) Riesgo de RAM	**Antes del inicio del trtamiento con tegafur se recomienda el análisis genético recomendado de *DPYD* para elección de principio activo o ajuste de dosis, así como para evitar reacciones adversas**
mercaptopurina	L01BB02	*NUDT15*	Metabolizadores intermedios o lentos	B) Ajuste de dosificación D1) Riesgo de RAM	**Antes del inicio del tratamiento con mercaptopurina, se recomienda el ánalisis genético de *TPMT* y *NUTD15* para un ajuste de dosis y evitar reacciones adversas**
mercaptopurina	L01BB02	*TPMT*	Metabolizadores intermedios o lentos		
oxcarbazepina	N03AF02	*HLA-B*	*HLA-B*15:02* alelo positivo	A) Selección de principio activo D1) Riesgo de RAM E) Variabilidad relacionada con el grupo étnico	**Antes de inicio del tratamiento con oxcarbazepina, se recomienda el análisis del alelo *HLA-B*15:02* para selección de fármaco y prevención de reacciones adversas especificamente en personas de ancestría de origen chino Han y tailandés, población asiática (ej. Filipina, Malasia)**
lamotrigina	N03AX09	*HLA-B*	*HLA-B*15:02* positivos	A) Selección de principio activo D1) Riesgo de RAM E) Variabilidad relacionada con el grupo étnico	**Antes de inicio del tratamiento con lamotrigina, se recomienda el análisis del alelo *HLA-B*15:02* para selección de fármaco y prevención de reacciones adversas especificamente en personas de ancestría de origen chino Han y tailandés.**

1. Conceptualización: variabilidad en la respuesta a los fármacos

2. Situación actual Implementación: Cartera Común de Servicios del SNS

Aspectos regulatorios: AEMPS

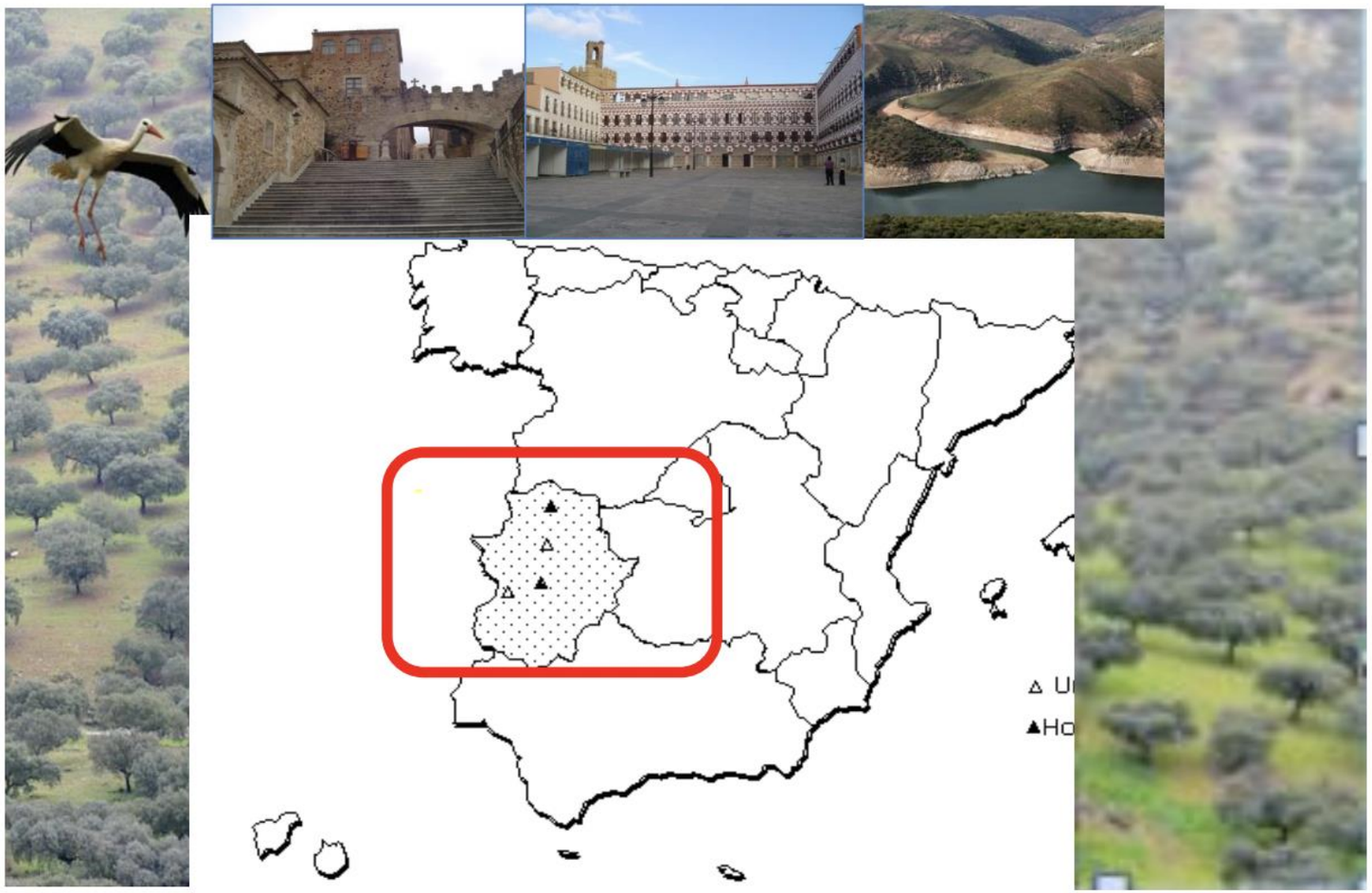
3. Experiencia de implementación clínica: [MedeA] Servicio Extremeño de Salud

4. Experiencias en investigación: Iberoamérica [RIBEF]



Adrián LLerena 2026
allerena@unex.es
INUBE
Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

"MedeA is a PGx pilot implementation program in the Extremadura Health Service, for translational research to service portfolio."



SES 1.100.000 habitants

Proof of concept

One EMR (Primary C+Hospital)
One Health Service (public)

Homogenous population

- Ethnicity
- Health status
- Economic status
- Stable demographically

GLOCAL

Cartera de Servicios Piloto de Farmacogenética [MedeA] del SES







Home | Contact | Sitemap | Accessibility Statement | Imprint | Privacy — Enter search term

ICPerMed
INTERNATIONAL CONSORTIUM

ICPerMed | Activities | Serv

Best Practice Example: MedeA – Personalised Prescription

14 July 2021 – The MedeA Initiative is a personalized medicine (PM) clinical implementation programme in the Spanish Spanish region Extremadura. It is based on an analysis of each patient's individual pharmacogenetic biomarkers, drug-drug interactions and clinical data and acts as a clinical decision support tool, suggesting the best drug or drug combination for the individual patient.

>> read more

Servicio Extremeño de Salud

1.064.000 habitants (1,055 covered by SES 99% population)
Electronical Medical Record (JARA) covering Primary and Hospital Care (100%)

Adrián LLerena 2026
allerena@unex.es

Cartera de Servicios Piloto de Farmacogenética [MedeA] del SES

200 investigadores → 70 Centros / Servicios

Servicios/Unidades Hospitalarias | Atención Primaria | Subdirección de Salud Mental



AS CORIA
Hospital Ciudad de Coria
- Medicina Interna

Atención Primaria
- CAP Coria
- CAP Torrejoncillo
- CAP Ceclavín

AS CÁCERES
Atención Primaria
- CAP Trujillo
- CAP Valdesalor
- CAP Cáceres - Zona Centro

Subdirección de Salud Mental
- CRPS Cáceres

AS MÉRIDA
Atención Primaria
- CAP Mérida Norte

Hospital de Mérida
- Reumatología
- Psiquiatría
- Neurología Vascular
- Neumología

Subdirección de Salud Mental
- CRPS Mérida
- CRR Mérida
- CSS Mérida

AS BADAJOZ
Hospital Universitario de Badajoz
- Farmacología Clínica
- Oncología Médica
- Medicina Interna
- Neurología
- Neurología Vascular
- Urgencias
- Cardiología
- Cirugía Hepatobiliar y Pancreática
- Nefrología
- U. Patología Infecciosa
- Digestivo-Trasplantes

Hospital Perpetuo Socorro
- Medicina Interna

Hospital Materno Infantil
- Pediatría

Atención Primaria
- CAP Ciudad Jardín
- CAP La Paz
- ESM Valdepasillas
- Consultorio Valdebotoa

Subdirección de Salud Mental
- CRPS Badajoz
- CRR Olivenza

AS PLASENCIA
Hospital Virgen del Puerto
- Nefrología
- Medicina Interna

Subdirección de Salud Mental
- CRR Plasencia
- CSS Plasencia

AS NAVALMORAL de la MATA
Hospital Campo Arañuelo
- Medicina Interna

Atención Primaria
- CAP Losar de la Vera
- CAP Talayuela
- CAP Navalmoral de la Mata
- CAP Almaraz

AS DON BENITO-VILLANUEVA
Hospital Villanueva-Don Benito
- Oncología Médica

Hospital Siberia-Serena
- Oncología
- Medicina Interna

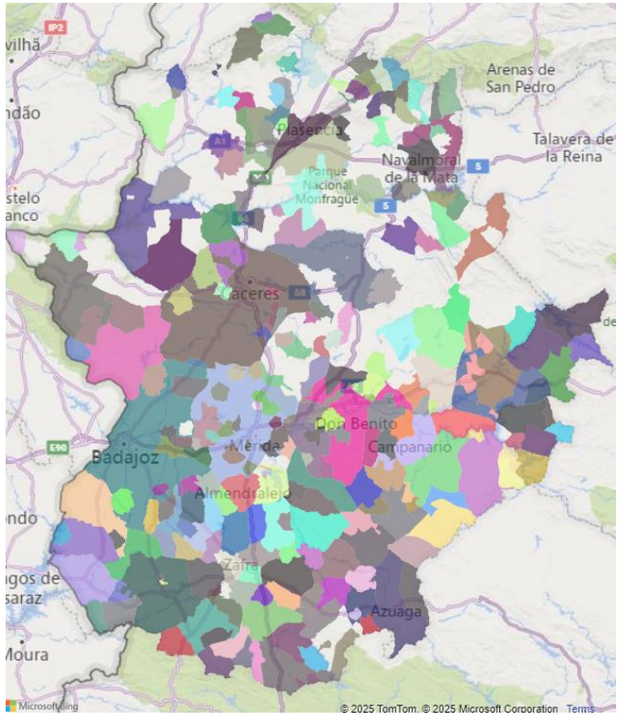
Atención Primaria
- CAP Fuenlabrada de los Montes
- CAP Cabeza de Buey

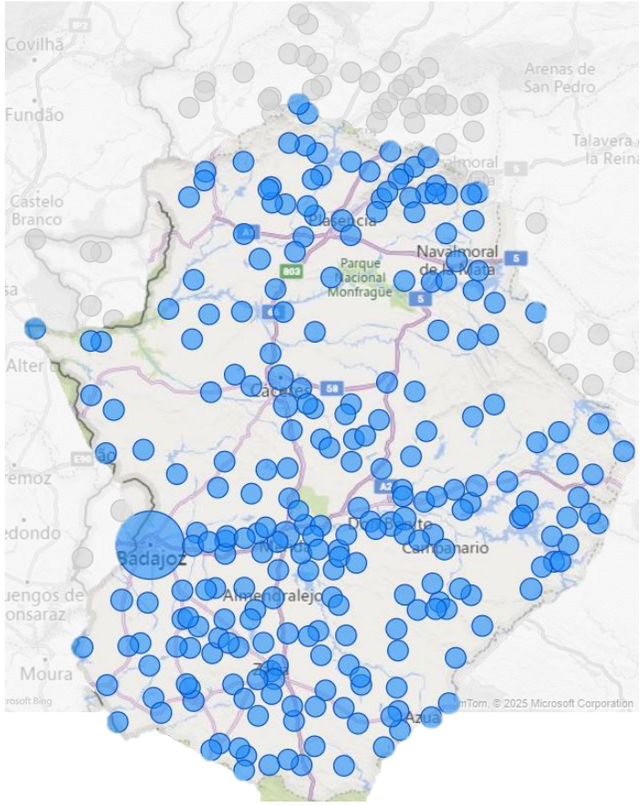
Subdirección de Salud Mental
- CRPS Don Benito

AS LLERENA-ZAFRA
Hospital de Llerena
- UHB Psiquiatría
- Urología

Atención Primaria
- CAP Retamal de Llerena-Azuaga

Subdirección de Salud Mental
- CRPS Zafra







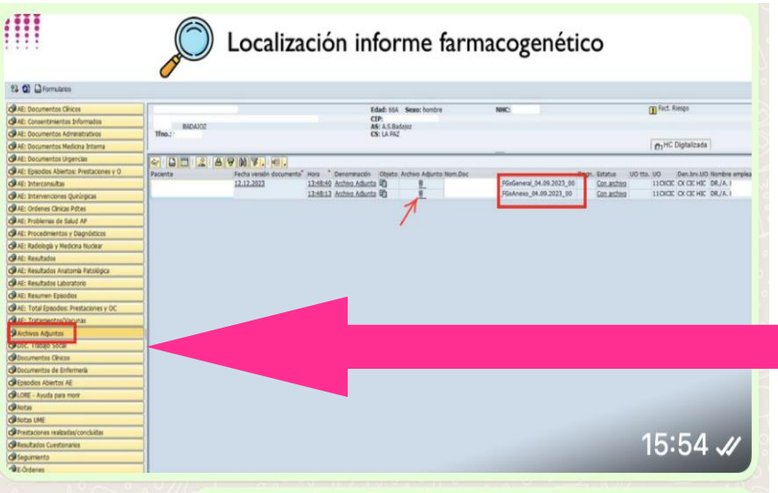
Prescripción Farmacológica

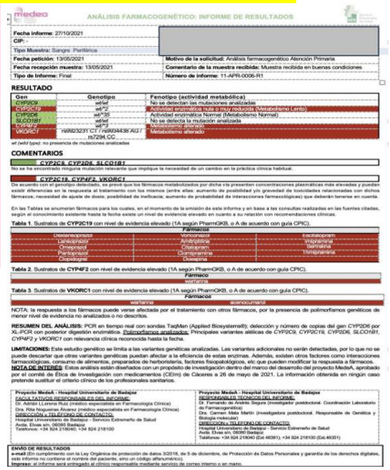
Interacciones farmacológicas/
[Fármaco-Fármaco-Gen]

Genes

Contraindicaciones clínicas

Cambios selección p.a.
Cambios dosificación
Interacciones
RAMs

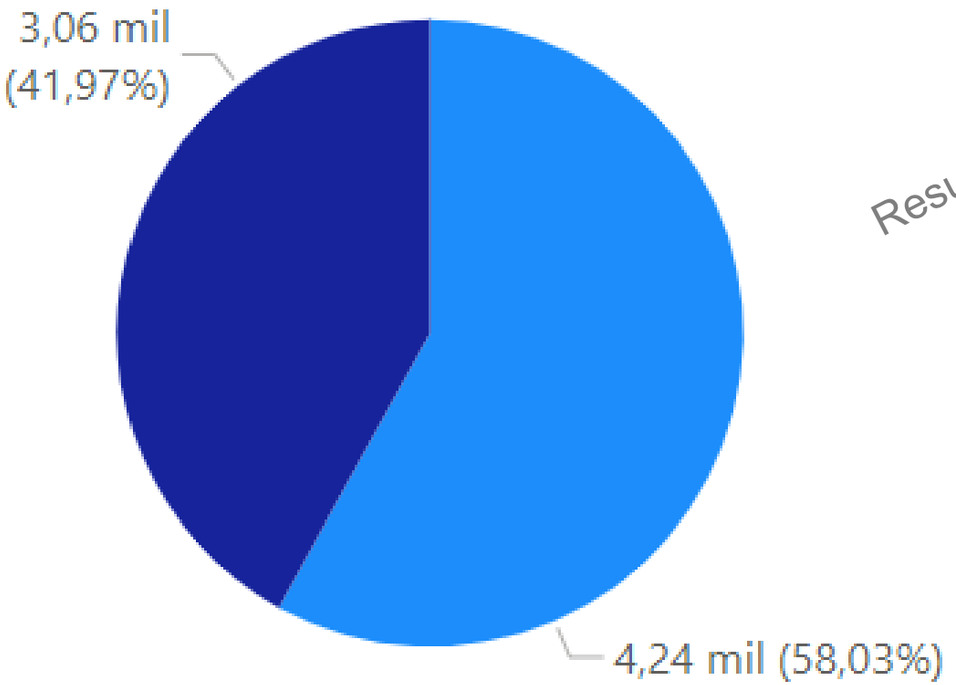


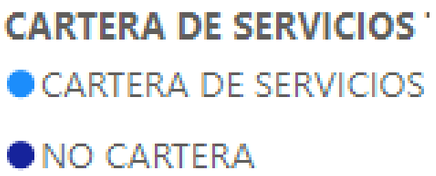


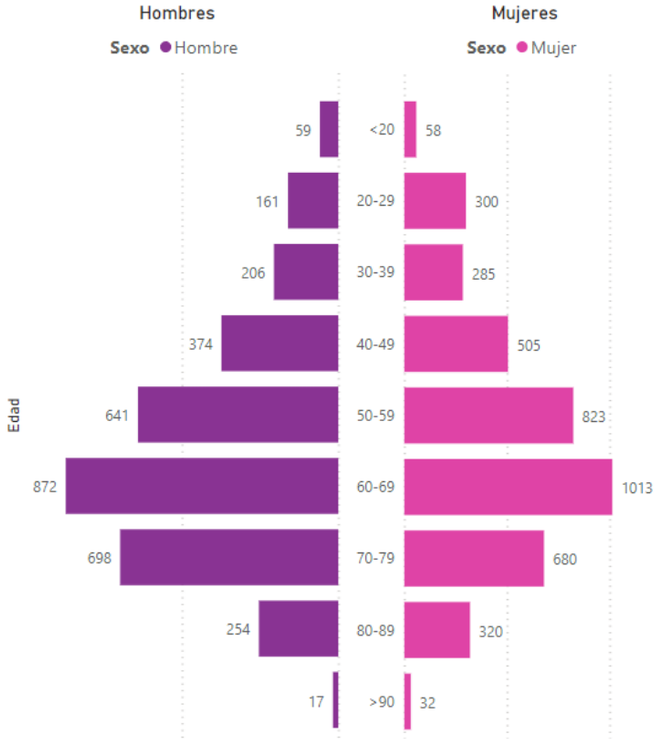
Servicio Extremeño de Salud

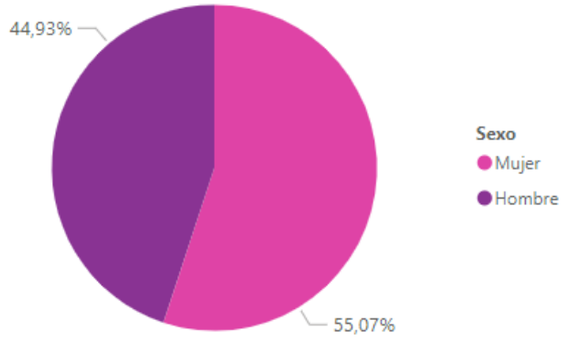
[MedeA21 Fármacos PGx

Resultados preliminares: confidencial









58%

58% de los pacientes en tratamiento con un fármaco con indicaciones farmacogenéticas en Cartera de Servicios

6,79 fármacos de **media** por paciente

Subjetivas (Paciente)	**Previas**	**1531 (26%)**	**Severas (27%)**	**74% retirada del fármaco**
	Presentes	483 (8.3%)		



26 % **40 %**



Servicio Extremeño de Salud

1. Conceptualización: variabilidad en la respuesta a los fármacos

2. Situación actual Implementación: Cartera Común de Servicios del SNS

Aspectos regulatorios: AEMPS

3. Experiencia de implementación clínica: [MedeA] Servicio Extremeño de Salud

4. Experiencias en investigación: Iberoamérica [RIBEF]



Adrián LLerena 2026
allerena@unex.es



R BEF

Grupo	País	Institución
G01 (F)*	ESPAÑA	Universidad de Extremadura (UEX)
G02 (F)	ARGENTINA	Genelab, Laboratorio de genética y endocrinología. La Plata (GENELAB)
G03 (F)*	NICARAGUA	Universidad Nacional Autónoma de Nicaragua. León (UNAN-LEON)
G04 (F)	PERÚ	Universidad Nacional Mayor San Marcos. Lima (UNMSM)
G05 (F)	PORTUGAL	Universidade da Beira Interior (UBI)
G06 (F)	PORTUGAL	Universidade do Algarve. Faro (UALG)
G07 (F)	BRASIL	Instituto Nacional do Câncer. Rio de Janeiro (INCA)
G08 (F)	CHILE	Universidad Austral. Puerto Montt (UAUS)
G09 (F)	COLOMBIA	Universidad del Rosario (UROS)
G10 (F)*	COLOMBIA	Pontificia Universidad Javeriana (PUJ)
G11 (F)*	CUBA	Centro Comunitario de Salud Mental Habana Vieja (CCSM-HV)
G12 (F)*	MÉXICO	Centro Interdisciplinario de Investigación CIIDIR-IPN, Durango (CIIDIR-IPN)
G13 (F)	MÉXICO	Universidad Nacional Autónoma de México. Inst. Biomédicas (UNAM.B)
G14 *	CUBA	Centro de Bioproductos Marinos. La Habana (CBM)
G15 *	COSTA RICA	Universidad de Costa Rica. San José (UCR)
G16 *	CHILE	Universidad de Chile. Santiago (UCH)
G17	URUGUAY	Universidad de la República de Uruguay. Montevideo (UREP)
G18	PANAMÁ	Universidad de Panamá / Caja Seguro Social. Ciudad de Panamá (UPAN)
G19	CHILE	Universidad de Concepción (UCON)
G20 *	ARGENTINA	Pontificia Universidad Católica Argentina. Buenos Aires (UCA)
G21 *	BRASIL	Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
G22	ECUADOR	Universidad Central del Ecuador (UCE)
G23 *	MÉXICO	Universidad Autónoma Metropolitana. Xochimilco (UAM)
G24 *	MÉXICO	Universidad Autónoma de Nuevo León. Monterrey (UANL)
G25	CHILE	Universidad Católica del Norte. Antofagasta (UCN)
G26 *	MÉXICO	Universidad Nacional Autónoma de México. Fac.ltad de Medicina (UNAM.M)
G27	PERÚ	Universidad San Martín de Porres. Centro Genética B. Mol (USMP-CGBM)
G28	GUATEMALA	Universidad San Carlos de Guatemala (USAC)
G29	VENEZUELA	Instituto Venezolano de Investigación (IVIC)
G30 *	EL SALVADOR	Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social (MSPAS)
G31	BRASIL	Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP)
G32*	URUGUAY	Universidad de Montevideo (UMON)
G33	PERÚ	Universidad San Martín de Porres. Inst. Investigación (USMP-II)
G34	MÉXICO	Universidad de Guanajuato. León (UGJTO)
G35	ARGENTINA	Programa de Farmacovigilancia. Ministerio de Salud de Santa Fe (FARCOV)
G36	ARGENTINA	Centro de Estudios Farmacológicos y Botánicos (CEFYBO- CONICET)
G37 *	ECUADOR	Universidad San Francisco de Quito (USF)
G38 *	MÉXICO	Universidad Nacional Autónoma de México. Químicas (UNAM.Q)
G39 *	PORTUGAL	Universidade de Coimbra (UCO)
G40	PUERTO RICO	Universidad de Puerto Rico (UPR)
G41	CUBA	Centro de Genética Médica. La Habana (CGMI)

(F) Fundadores Red CYTED

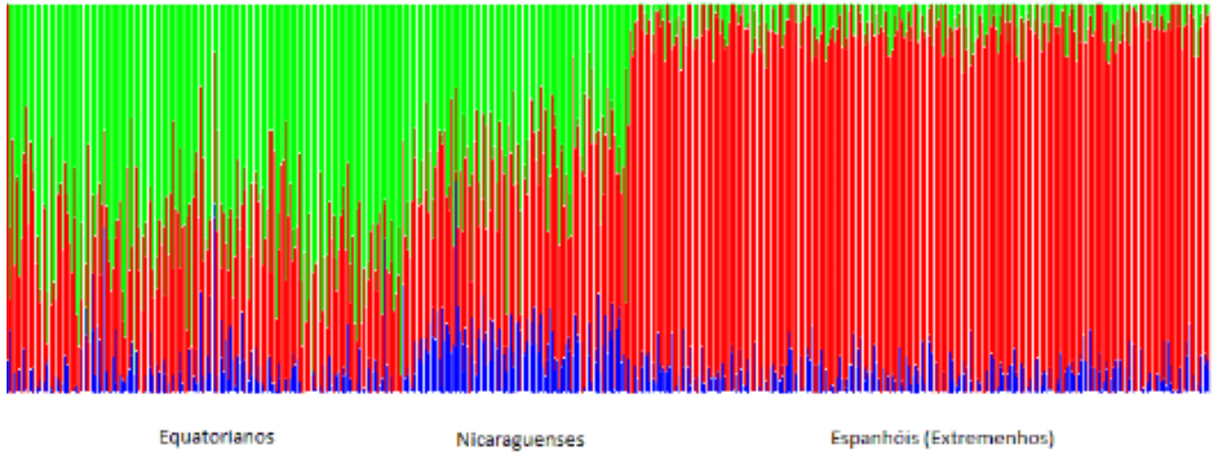
*** Participantes en MESTIFAR. AEXCID*





Consorcio CEIBA Farmacogenética de poblaciones iberoamericanas

RIBEF



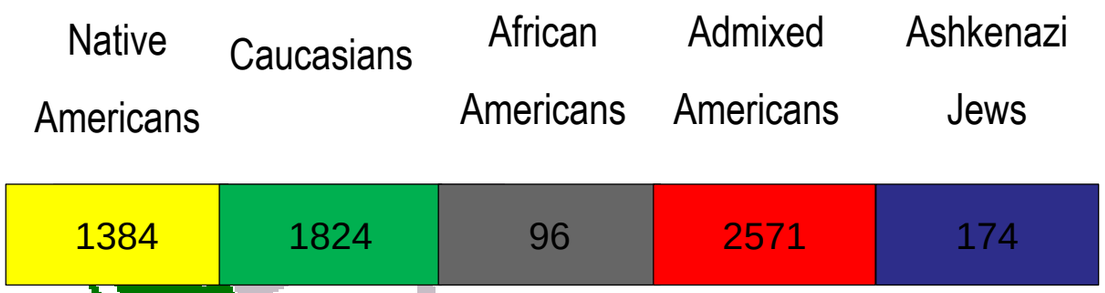


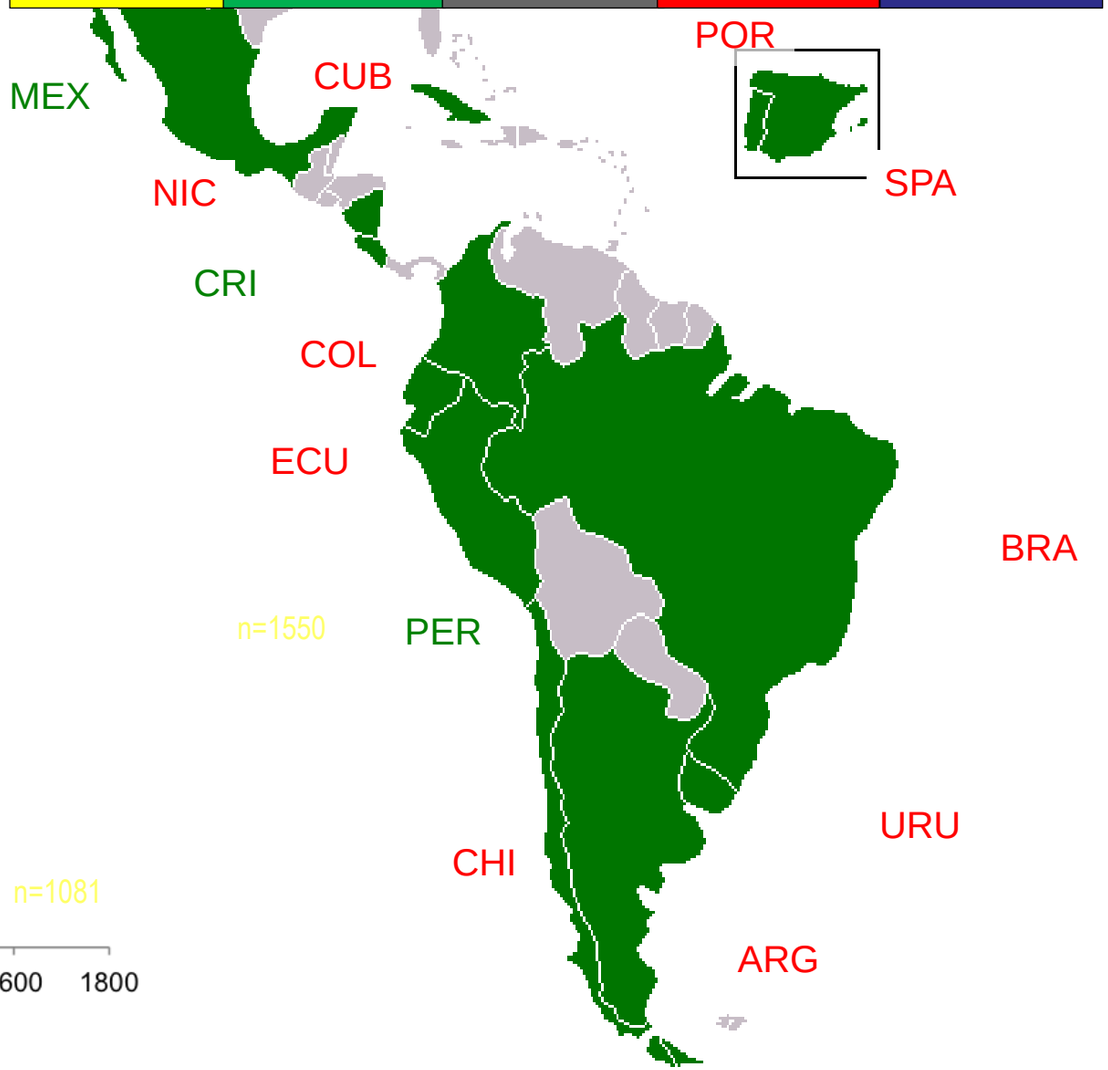


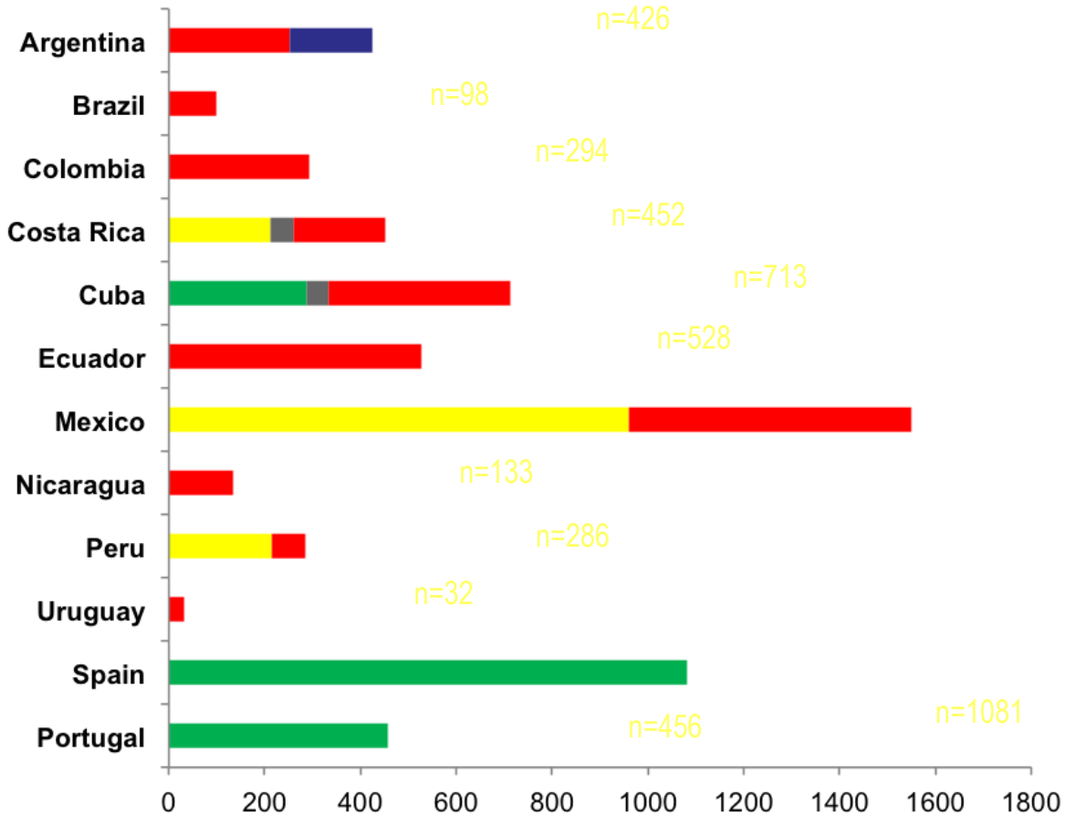
RIBEF

6060

CEIBA Consortium





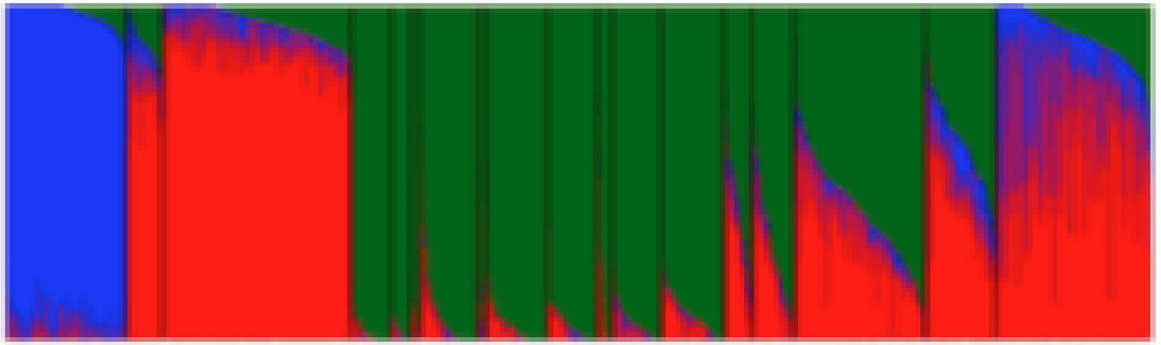


Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

INUBE Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

CEIBA Consorcio Europeo e Iberoamericano de Farmacogenética de Poblaciones

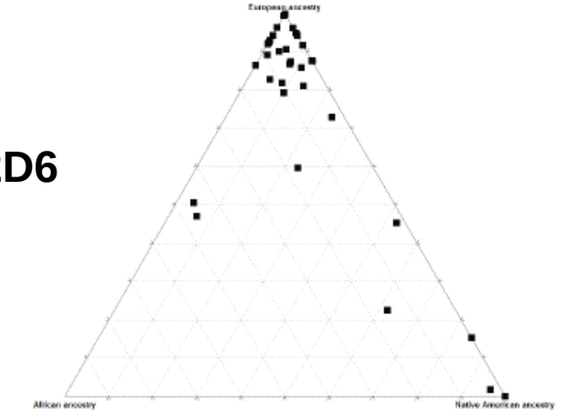




European Ancestry

Distribution of individual ancestry for individuals with PM phenotype

PM CYP2D6



African Ancestry

Native American Ancestry

OMI-2018-0114-ver9-Naranjo_1P.3d 08/22/18 4:48pm Page 1

OMI-2018-0114-ver9-Naranjo_1P
Type: research-article

OMICS A Journal of Integrative Biology
Volume 22, Number 9, 2018
© Mary Ann Liebert, Inc.
DOI: 10.1089/omi.2018.0114

Research Original Article

AU1 ▶

Interethnic Variability in *CYP2D6*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* Genes and Predicted Drug Metabolism Phenotypes Among 6060 Ibero- and Native Americans: RIBEF-CEIBA Consortium Report on Population Pharmacogenomics

AU2 ▶

María-Eugenia G. Naranjo,[1,2,*] Fernanda Rodrigues-Soares,[1,3,*] Eva M. Peñas-Lledó,[1,2] Eduardo Tarazona-Santos,[1,3,5] Humberto Fariñas,[1,2] Idania Rodeiro,[1,6] Enrique Terán,[1,7] Manuela Grazina,[1,8] Graciela E. Moya,[1,9] Marisol López-López,[1,10] Alba P. Sarmiento,[1,11] Luis R. Calzadilla,[1,12] Ronald Ramírez-Roa,[1,13] Rocío Ortiz-López,[1,14] Francisco E. Estévez-Carrizo,[1,15] Martha Sosa-Macías,[1,16] Ramiro Barrantes,[1,17] Adrián LLerena,[1,2] and CEIBA-Consortium of the Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics RIBEF[a]

ARTICLE

Genomic Ancestry, *CYP2D6*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* Among Latin Americans

1 2

Fernanda Rodrigues-Soares[1,2,3,†], Eva M. Peñas-Lledó[1,4,†], Eduardo Tarazona-Santos[1,2,5,6,*], Martha Sosa-Macías[1,7], Enrique Terán[1,8], Marisol López-López[1,9], Idania Rodeiro[1,11], Graciela E. Moya[1,11], Luis R. Calzadilla[1,12], Ronald Ramírez-Roa[1,13], Manuela Grazina[1,14], Francisco E. Estévez-Carrizo[1,15], Ramiro Barrantes[1,16], Adrián LLerena[1,4,*] and RIBEF Ibero-American Network of Pharmacogenetics and Pharmacogenomics

3 4

We present the distribution of *CYP2D6*, *CYP2C9*, and *CYP2C19* variants and predicted phenotypes in 33 native and admixed populations from Ibero-America (n > 6,000) in the context of genetic ancestry (n = 3,387). Continental ancestries are the major determinants of frequencies of the increased-activity allele *CYP2C19*17* and *CYP2C19* gUMs (negatively associated with Native American ancestry), decreased-activity alleles *CYP2D6*41* and *CYP2C9*2* (positively associated with European ancestry), and decreased-activity alleles *CYP2D6*17* and *CYP2D6*29* (positively associated with African ancestry). For the rare alleles, *CYP2C9*2* and *CYPC19*17*, European admixture accounts for their presence in Native American populations, but rare alleles *CYP2D6*5* (null-activity), *CYP2D6*-multiplication alleles (increased activity), and *CYP2C9*3* (decreased-activity) were present in the pre-Columbian Americas. The study of a broad spectrum of Native American populations from different ethno-linguistic groups show how autochthonous diversity shaped the distribution of pharmaco-alleles and give insights on the prevalence of clinically relevant phenotypes associated with drugs, such as paroxetine, tamoxifen, warfarin, and clopidogrel.

Study Highlights

Journal Name CPT
Manuscript No. 1598
WILEY
No. of pages: 12 Dispatch: 12-8-2019

PROOF

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

INUBE Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

COUNCIL FOR INTERNATIONAL ORGANIZATIONS OF MEDICAL SCIENCES

CIOMS

CONSEIL DES ORGANISATIONS INTERNATIONALES DES SCIENCES MEDICALES

ESTABLISHED UNDER THE AUSPICES OF THE WORLD HEALTH ORGANIZATION AND UNESCO

FONDE SOUS LES AUSPICES DE L'ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE ET DE L'UNESCO



Mérida, Extremadura, España
8/9 Octubre 2019

CIOMS

Adrián LLerena 2025
allerena@unex.es

INUBE Instituto Universitario de Investigación BIOSANITARIA de Extremadura

Geographic location of the **Mexican indigenous population** evaluated



In Mexico 25 million people are recognized as indigenous, among them 7 million are speakers of one of the 68 indigenous languages. Mexico has 43 thousand towns inhabited by indigenous population. (INALI, 2019)

RiBEF

Personalised Medicine to improve health in Native Americans

Main result

The pharmacogenetic biomarkers identified in the European and North American population neither predict the response to drug therapy, nor avoid adverse effects in Native American.



Conclusion

Personalized Medicine strategies must be developed specifically for Latin-Americans based on their genetic and ethnic background, and its interaction with environmental factors. It is of critical importance to decrease morbidity and mortality rates in these populations.

Central Americans (Nicaragua): Studies and Initiatives in Caribbean Miskito and Mestizo Population



- Population : 48,34 Millions
- Amerindians: 21.1%

RiBEF

Clinical trial research: result appropriated in some places might not be in others

Medical treatments need to reflect biological and non-biological in the variability to drugs response:



- Differences in cultures and perceptions:Traditional Medicine
- Ethnicity to be considered: population pharmacogenetic

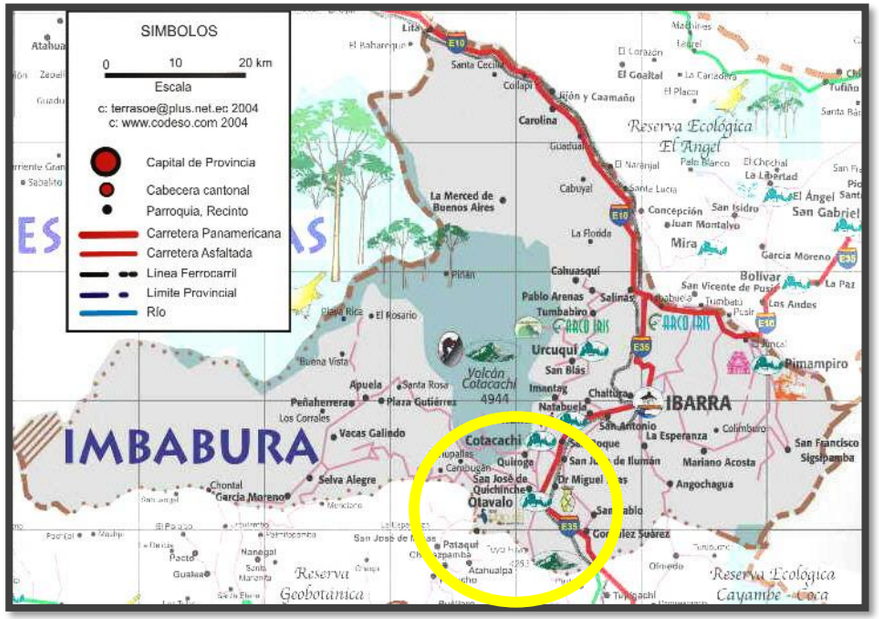
Nicaraguan admixed population: Cytochrome P450 (CYPs) genetic polymorphisms

CYP2D6	CYP2C9	CYP2C19
6 % Poor Metabolizers	23 % Diminished Activity	15 % Ultrarapid Metabolizers

Adjustment dose →

Antipsychotic drugs	Anticoagulants
Antidepressant drug	Antiplatelet drugs

South Americans (Ecuador): Studies and initiatives in Kwitchua and Mestizo Population









Population: 17.096.789 inhabitants

(INEC, 2018)

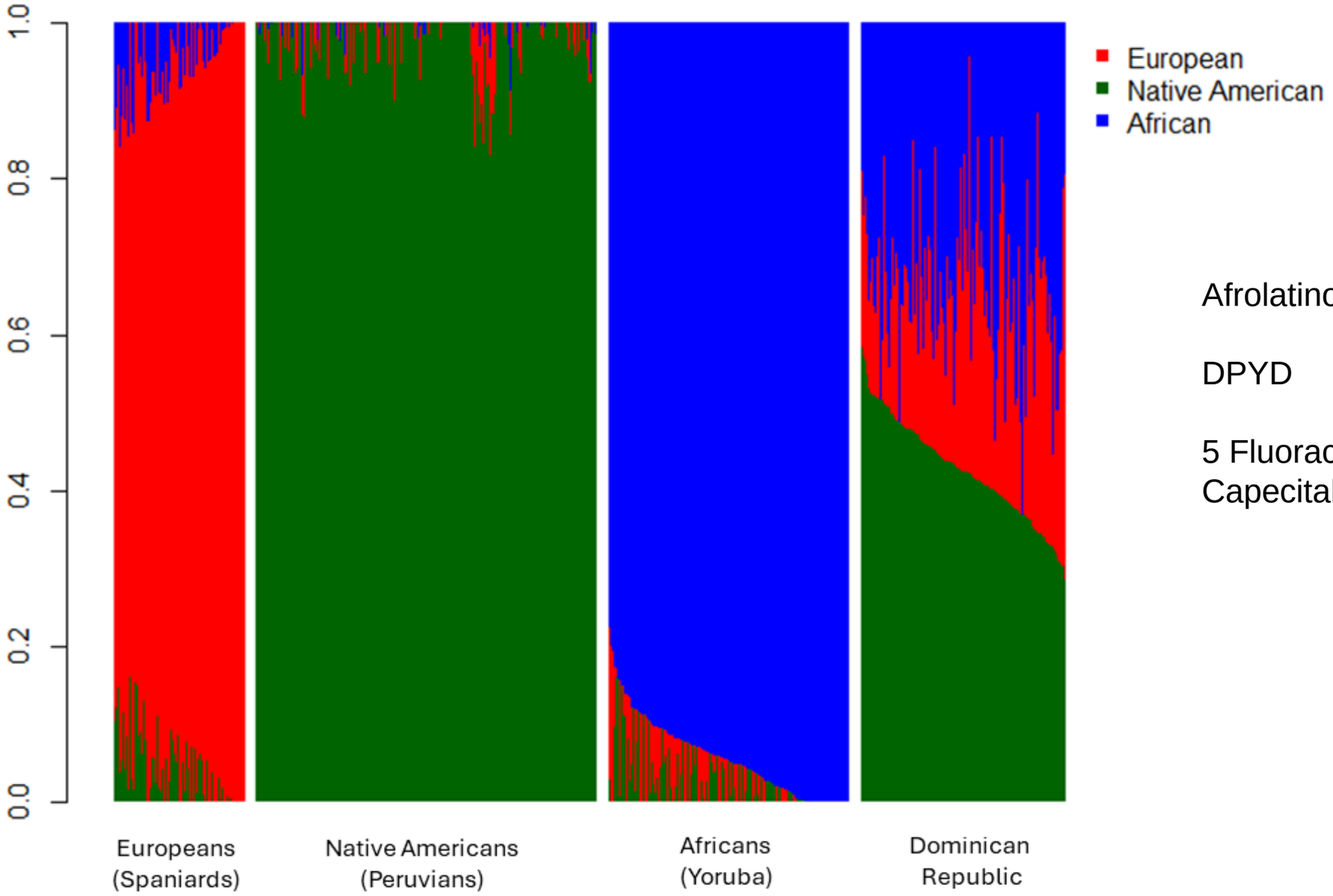
One million are indigenous people (7,3%) and 74% lives in Imbabura

Personalised Medicine for mestizo and indigenous people

Main result

- **Biomarkers identified in caucasian population are no suitable to predict the response to drug therapy, nor avoid adverse effects in mestizo population.**



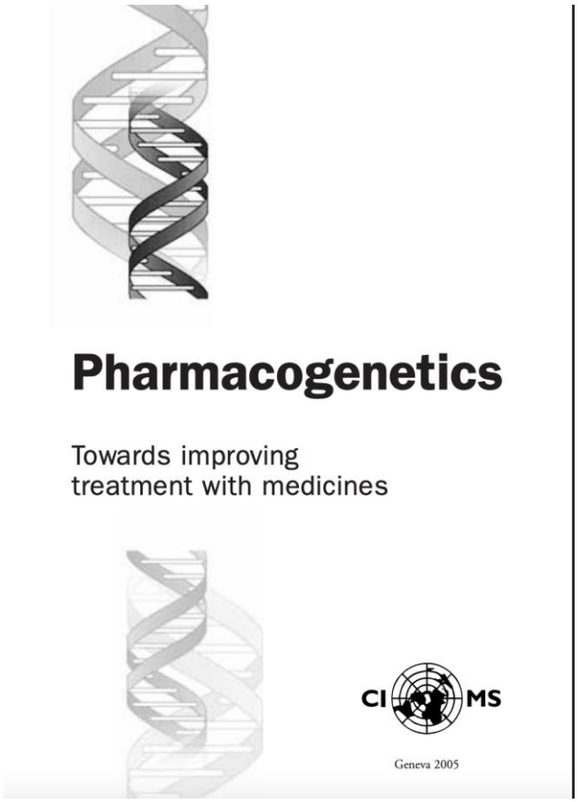


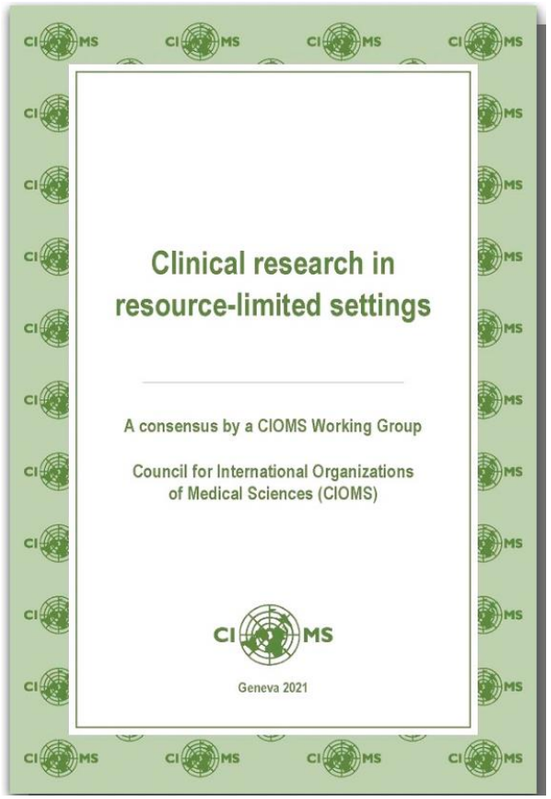
Afrolatinoamericanos

DPYD

5 Fluoracilo
Capecitabina

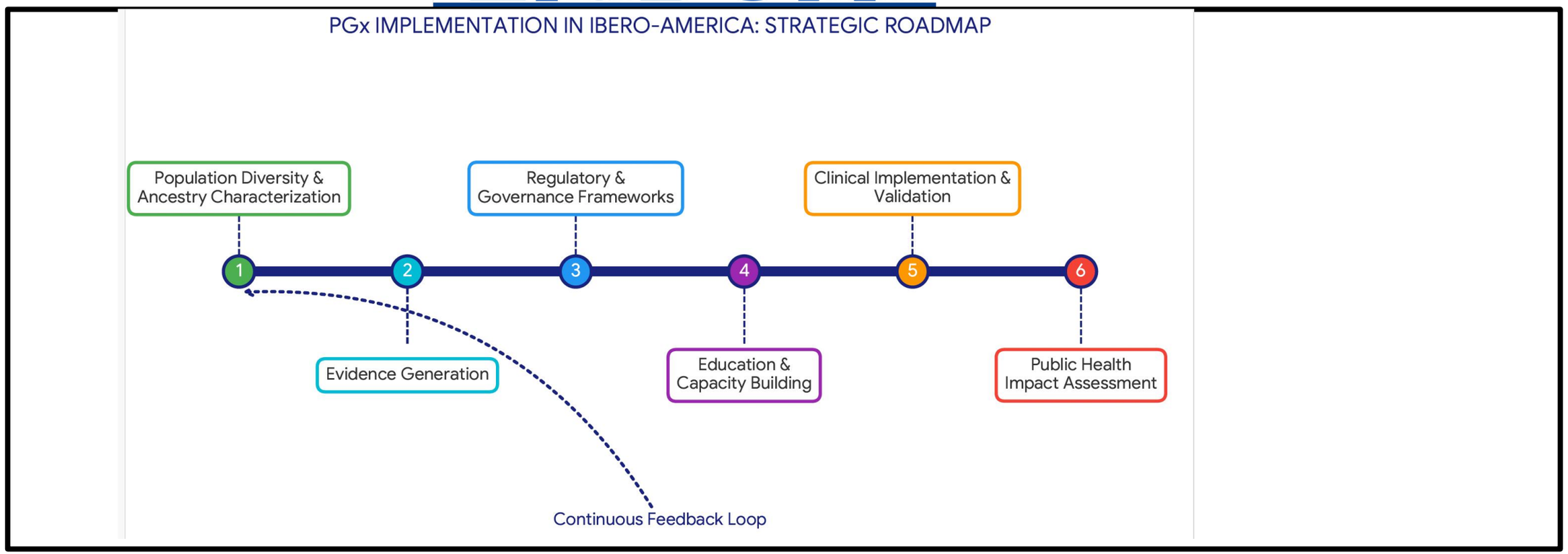
RiBEF


Pharmacogenetics
Towards improving
treatment with medicines
CIOMS
Geneva 2005


Clinical research in
resource-limited settings
A consensus by a CIOMS Working Group
Council for International Organizations
of Medical Sciences (CIOMS)
CIOMS
Geneva 2021

XV Encuentro de la Red de Autoridades en Medicamentos de Iberoamérica

LISBOA



Base de Datos con todos los estudios realizados
Regulación
Formación en Base AEMPS

Adrián LLerena - allerena@unex.es



Gracias

10h30 - 11h00

Herramientas para la toma de decisiones clínicas y regulatorias
Moderador: María Lamas | AEMPS, España

Adrián Llerena | Extremadura Biosanitary Research Institute INUBE, España

Agradecimientos:

PMP22.00099

IMP/000099