



ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

Resultados de implementación de una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS. Combinación de abordajes asistencial y de investigación

Results of the implementation of a pharmacogenomics platform based on NGS technologies. Combining clinical and research approaches

Luis Ramudo-Cela^{1,2}, Fernando Busto-Fernández¹, María Outeda-Macías¹,
Silvia Antolín³, Lourdes Calvo-Martínez³, Isabel Martín-Herranz¹

¹Servicio de Farmacia, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, Instituto de Investigación Biomédica INIBIC, A Coruña, España. ²Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España. ³Health in Code S. L., Departamento científico, A Coruña, España. ⁴Servicio de Oncología Médica, Complejo Hospitalario Universitario, A Coruña, España. Instituto de Investigación Biomédica INIBIC, A Coruña, España, Universidade da Coruña (UDC), A Coruña, España.

Autor para correspondencia

Luis Ramudo Cela
Edificio o Fortín, Hospital marítimo de Oza
As Xuvias, s/n
15006 A Coruña, España.

Correo electrónico:
lramudocela@gmail.com

Recibido el 14 de junio de 2021;
aceptado el 30 de julio de 2021.
DOI: 10.7399/fh.11762

Cómo citar este trabajo

Ramudo-Cela L, Busto-Fernández F, Outeda-Macías M, Antolín S, Calvo-Martínez L, Martín-Herranz I. Resultados de implementación de una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS. Combinación de abordajes asistencial y de investigación. Farm Hosp. 2021;45(Supl 1):S11-37

Resumen

Objetivo: A medida que se incorporan más genes a los procesos farmacogenómicos asistenciales y se otorga más importancia a las variantes raras, el uso de paneles de secuenciación dirigida por captura se ha propuesto como una alternativa muy eficiente atendiendo a sus costes, su rendimiento y la cobertura profunda, característica de los datos de secuenciación de nueva generación de alta calidad. El objeto de este trabajo es describir la prevalencia de variantes farmacogenéticas clínicamente procesables descritas previamente en la literatura científica, así como de nuevas variantes identificadas mediante tecnologías de secuenciación de nueva generación y evaluar los fármacos potencialmente afectados por estas variantes.

Método: Se evaluó un panel de 18 genes relacionados con la farmacogenómica clínicamente procesables en 41 individuos con diagnóstico de cáncer de mama que van a recibir tratamiento adyuvante y neoadyuvante. Se estudió

Abstract

Objective: As more genes are incorporated into pharmacogenomic care processes and more importance is given to rare variants, the use of targeted capture sequencing panels has been proposed as a very efficient alternative due to their affordability, high throughput, and deep coverage, all of them characteristics of high-quality next-generation sequencing data. The purpose of this study is to describe the prevalence of clinically actionable pharmacogenetic variants previously described in the scientific literature, as well as that of new variants identified by next-generation sequencing technologies, and to evaluate the drugs potentially affected by such variants.

Method: A panel of 18 clinically actionable pharmacogenomics-related genes was evaluated in 41 subjects diagnosed with breast cancer undergoing neoadjuvant treatment. The prevalence of previously descri-

PALABRAS CLAVE

Farmacogenética; Farmacogenómica; Medicina personalizada; Secuenciación de nucleótidos de alto rendimiento; Mutación de la línea germinal; Aplicación del plan de salud; Guías de práctica clínica; Variante genómica estructural.

KEYWORDS

Pharmacogenetics; Pharmacogenomics; Personalized medicines; High throughput nucleotide sequencing; Germline mutation; Health plan implementation; Clinical guidelines; Genome structural variants.



Los artículos publicados en esta revista se distribuyen con la licencia
Articles published in this journal are licensed with a
Creative Commons Attribution-NonCommercial-ShareAlike 4.0 International License.
<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/>
La revista Farmacia no cobra tasas por el envío de trabajos,
ni tampoco por la publicación de sus artículos.

la prevalencia de variantes clínicamente procesables previamente descritas en la literatura científica, así como de los fenotipos farmacogenéticos clasificados según los estándares de interpretación actuales. Asimismo, se evaluaron los tratamientos farmacológicos potencialmente afectados por las variantes identificadas. Se estimó la prevalencia de variantes posiblemente deletéreas no descritas previamente seleccionadas con criterios bioinformáticos.

Resultados: Todos los individuos fueron portadores de variantes clínicamente procesables, con una media de 4,02 genes afectados por alguna variante por individuo. Los genes *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2B6* fueron los más polimórficos, con más de un 50% de pacientes con fenotipos procesables; un 15-50% en *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* y *TPMT* y un 2-15% *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* y *DPYD*. No se identificaron variantes procesables en *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* y *NUDT15*. Estas variantes afectarían a la respuesta de un 84% de los fármacos descritos en las principales guías de farmacogenética. Las variantes posiblemente deletéreas no descritas previamente supusieron un 11,4% del total de variantes clínicamente procesables y están presentes en un 12,2% de los pacientes.

Conclusiones: Los resultados obtenidos constatan una alta prevalencia de variantes clínicamente procesables tanto comunes, previamente descritas en la literatura, como raras, no estudiadas con abordajes tecnológicos convencionales y candidatas a una caracterización molecular y/o clínica más exhaustiva.

Introducción

La investigación farmacogenética, desde sus etapas iniciales, ha identificado numerosos genes relacionados con el metabolismo, transporte y la respuesta a los fármacos, ya demostrado que muchas variantes genómicas en estos genes están asociadas con la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica. En los últimos años se han publicado guías de práctica clínica y otras fuentes de información clínica asistencial que han servido de base para establecer un conjunto de genes considerados clave o principales que albergan variantes clínicamente procesables, esto es, en los pacientes portadores de estas variantes deben realizarse ajustes de dosis o estrategias terapéuticas específicas¹. Entre estos pares gen-fármaco se incluyen enzimas metabolizadoras (*CYP2C19* y clopidogrel²), transportadores (*SLCO1B1* y simvastatina³) y otras proteínas que intervienen en la respuesta (*RYR1* y anestésicos halogenados⁴).

Aunque los estudios de farmacogenética se implementan en cada vez más centros clínicos, la mayor parte de la variación genómica estudiada es común (es decir, frecuencia alélica > 1%)^{1,5}. De hecho, la mayoría de las plataformas farmacogenómicas de alto rendimiento disponibles actualmente se centran principalmente en la variación común⁶. Sin embargo, diversos estudios basados en tecnologías de secuenciación masiva o de segunda generación (NGS, del inglés *next generation sequencing*) han puesto de manifiesto que existen variantes deletéreas raras (es decir, frecuencia alélica < 1%) y son, en conjunto, muy frecuentes tanto en las enzimas metabolizadoras de fármacos como en los genes que codifican proteínas diana farmacológicas. Se ha estimado que hasta el 17% de los individuos albergan una variante de este tipo^{6,7}. Además, las variantes raras se han relacionado directamente con la variación en la respuesta a los fármacos más severa que las variantes comunes⁸ y con reacciones adversas poco frecuentes⁹. Por lo tanto, es de gran interés incorporar a los procesos clínicos tecnologías que puedan identificar y gestionar la información de las variantes raras, además de la variación común ya conocida y descrita.

La NGS se está convirtiendo en una técnica habitual en los estudios genéticos de rutina porque sus costes son cada día más bajos, los equipos están disponibles en más centros y se atribuye un papel cada vez más importante a las variantes raras en el desarrollo de la enfermedad y la respuesta a los fármacos⁶. La mayoría de los estudios de farmacogenómica realizados con esta tecnología corresponden a abordajes de secuenciación de exoma completo y de genoma completo liderados por grandes consorcios de investigación^{9,10}. Sin embargo, la secuenciación de exoma o genoma completo todavía tiene un coste elevado y plantea problemas adicionales en el procesamiento y almacenamiento de las grandes cantidades de información que se generan^{1,6,11,12}. El uso de paneles de secuenciación dirigida de alto rendimiento, que capturan y secuencian un pequeño con-

bed clínicamente accionable variants as well as of phenotypes classified according to current interpretation standards was studied. The pharmacological treatments potentially affected by the identified variants were also evaluated. An estimation was made of the prevalence of not previously described, possibly deleterious, variants selected using bioinformatics criteria.

Results: All subjects carried clinically actionable variants, with a mean of 4.02 genes affected by each variant per individual. *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* and *CYP2B6* were the most polymorphic genes and were present with actionable phenotypes in more than 50% of patients; 15-50% had actionable phenotypes in *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* and *TPMT* and 2-15% in *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* and *DPYD*. No actionable variants were identified in *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* and *NUDT15*. These variants had the potential to affect response to 84% of the drugs described in the leading pharmacogenetic guidelines. Possibly deleterious variants not previously described accounted for 11.4% of all clinically actionable variants and were present in 12.2% of patients.

Conclusions: The results obtained show a high prevalence of clinically actionable variants, both common, i.e., previously described in the literature, and rare, i.e., not previously studied with conventional technological approaches. The latter are candidates for a more exhaustive molecular and/or clinical characterization.

junto de dianas genómicas con gran profundidad, se ha propuesto como la alternativa ideal, representando un punto intermedio que maximiza el rendimiento al tiempo que mantiene la cobertura profunda, característica de los datos NGS de alta calidad^{1,6,11,12}.

En nuestro centro hemos desarrollado una plataforma de farmacogenómica descrita y validada previamente¹³ basada en tecnologías NGS para dar soporte a estudios asistenciales y de investigación clínica. Esta plataforma se ha diseñado con el objeto de estudiar genes y regiones farmacogenéticas clínicamente procesables de alta evidencia para su aplicación asistencial y, además de éstas, regiones genómicas relacionadas con líneas de investigación clínica que se desarrollan actualmente en nuestro centro, mejorando así el rendimiento y los procesos de trabajo de laboratorio de biología molecular.

El objetivo de este estudio es describir los resultados de prevalencia de variantes farmacogenéticas clínicamente procesables en una población estudiada previamente con la plataforma desarrollada, así como de nuevas variantes identificadas a través de tecnologías NGS en los genes que contienen variantes clínicamente procesables. Asimismo, se desea evaluar los fármacos incluidos en guías de práctica clínica farmacogenéticas potencialmente afectados por estas variantes.

Métodos

Diseño

Estudio transversal descriptivo de prevalencia de variantes farmacogenéticas en una población accesible de 41 pacientes. Esta población de pacientes se eligió por la disponibilidad de datos de secuenciación genómica obtenidos con la plataforma NGS desarrollada en nuestro centro. La población corresponde al total de pacientes reclutados en nuestro centro en el marco de un proyecto orientando a la validación de biomarcadores farmacocinéticos y farmacogenéticos relacionados con el riesgo de neuropatía por taxanos empleados en cáncer de mama adyuvante y neoadyuvante.

Estudio genético

Las regiones genómicas de interés clínico se capturaron utilizando una biblioteca de sondas de captura personalizada (SureSelect Target Enrichment Kit para el método de secuenciación multiplexada paired-end de Illumina, Agilent Technologies, Santa Clara, California) y se secuenciaron utilizando la plataforma HiSeq 1500 (Illumina, San Diego, California) siguiendo los protocolos de Illumina^{4,15}. La profundidad de lectura (número de veces que una base fue secuenciada por lecturas independientes) de cada nucleótido de las regiones genómicas de interés definidas fue > 30x (media de 250x a 400x). La validación analítica de esta plataforma se ha

descrito previamente¹³. La biblioteca de sondas de captura permite secuenciar un total de 433.000 bases. Los genes y las regiones de interés evaluadas en este estudio corresponden a un subconjunto de todas las regiones genómicas incluidas en la biblioteca de sondas de captura.

Selección de regiones genómicas candidatas de interés

Se seleccionaron un conjunto de regiones genómicas en 18 genes considerados clínicamente procesables (*CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *CYP3A5*, *CYP4F2*, *DPYD*, *F5*, *G6PD*, *HLA-A*, *HLA-B*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* y *VKORC1*) relacionados con la farmacogenómica descritos en las guías de práctica clínica CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)¹⁶, DPWVG (Dutch Pharmacogenomics Working Group)¹⁷ y CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety)¹⁸. Se desarrolló una estrategia de estudio mixta: a) Desarrollo de una base de datos propia alelo-variante para evaluación automática de las variantes genéticas y los alelos farmacogenómicos descritos en la literatura; esta base contiene 1.027 variantes y se desarrolló a partir de las bases de datos PharmVar¹⁹, PharmGKB²⁰ y de los proyectos de farmacogenómica GeTRM^{21,23}; b) estudio de variantes funcionales candidatas en regiones codificantes de los genes *CACNA1S*, *CYP2B6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP2D6*, *DPYD*, *NUDT15*, *RYR1*, *SLCO1B1*, *TPMT*, *UGT1A1* y *VKORC1*.

Análisis bioinformático

El análisis de los datos de secuencias se llevó a cabo mediante un algoritmo bioinformático propio que incluye el demultiplexado de las muestras, así como todos los pasos necesarios para obtener un informe de variantes anotadas junto con su cobertura y los parámetros de calidad correspondientes, validado y descrito previamente¹³. La asignación de haplotipos se realizó con un algoritmo propio que utiliza tablas de traducción variante-alelo desarrolladas junto con los archivos de variantes (formato vcf) y datos de cobertura (formato cov) obtenidos de cada muestra¹³.

El análisis de variantes de tipo número de copias (CNVs) y variantes estructurales de *CYP2D6* se realizó utilizando una estrategia de profundidad de cobertura comparativa, descrita y validada previamente^{13,24}.

Interpretación del genotipo

Se realizó según el sistema de clasificación de fenotipos predichos por el genotipo descritos en las guías y recomendaciones de prescripción farmacogenómicas. Estos estándares se resumen a continuación. Los fenotipos se determinaron mediante conjuntos de genotipos (haplotipos) de variantes genéticas, nombrados habitualmente como alelos estrella “*”. Cada paciente es portador de dos alelos en estrella, denominados ambos como un diplo-tipo o genotipo (por ejemplo, *1/*2). A cada alelo estrella se le asignó una función (sin función, disminuida, normal o aumentada) y una puntuación de actividad basada en la evidencia actual, disponible en bases de datos y publicaciones de referencia como PharmVar. La función de los alelos de un individuo se combinó y se clasificó en un fenotipo (pobre, intermedio, normal, rápido, ultrarrápido), que luego se vinculó a una selección de fármacos específicos y a una recomendación de dosificación^{22,25}.

Procesabilidad clínica

Se determinó a partir de las recomendaciones de prescripción descritas en las guías de práctica clínica CPIC, DPWVG y CPNDS¹⁶⁻¹⁸, y se clasificó en tres categorías diferentes: “no procesable”, “condicional”, “procesable”. La tabla 1 del Anexo incluye una descripción detallada de esta clasificación.

Análisis de datos

En primer lugar, se realizó un estudio de prevalencia de alelos clínicamente procesables agrupados por paciente y por gen. En segundo lugar, se analizó la prevalencia de los distintos fenotipos farmacogenéticos obtenidos mediante el proceso de interpretación del genotipo. En tercer lugar, se determinó la procesabilidad clínica de los fenotipos farmacogenéticos identificados para cada uno de los fármacos descritos en las guías de práctica clínica farmacogenéticas. Por último, se empleó un algoritmo bioinformático para seleccionar las variantes candidatas posiblemente deleté-

reas con los siguientes criterios de filtrado: variantes raras (con frecuencia poblacional en la base gnomAD inferior al 1%), localizadas en regiones codificantes (exones codificantes de los genes), que produjesen un cambio en la secuencia de la proteína (sin sentido, cambio de sentido) y que tuviesen una puntuación phred superior a 20 para el predictor bioinformático CADD (mediante esta puntuación phred, se selecciona el 1% más deletéreo de las variantes posibles para el gen).

Aspectos ético-legales

El presente estudio fue aprobado por el Comité de ética de la investigación con medicamentos de Galicia (CEIm-G ID 2017/437); todos los pacientes incluidos otorgaron su consentimiento informado para su participación en el estudio.

Resultados

La población de pacientes estaba compuesta por un total de 41 individuos de los que 40 eran mujeres (97,6%). La edad media de la población fue de 57,05 ± 11,23 años, rango de 36 a 77 años.

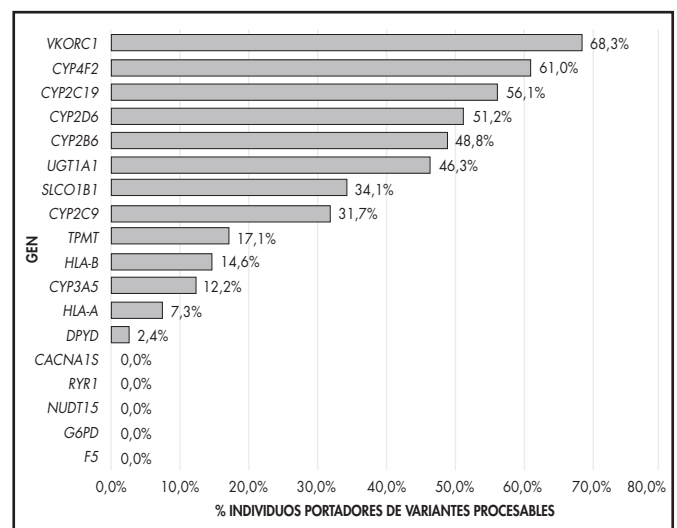
El proceso de secuenciación y análisis bioinformático de los 41 pacientes analizados identificó un total de 6.802 variantes en los genes en los que se disponía de datos de secuencia de regiones codificantes. Se localizaron 2.216 de estas variantes en los genes codificantes secuenciados completamente que, eliminando las variantes duplicadas, corresponden a 175 variantes únicas. La tabla 3 del Anexo incluye el listado de variantes genéticas identificadas en esta población.

Distribución de alelos farmacogenéticos clínicamente procesables en la población

El análisis de los alelos farmacogenéticos clínicamente procesables agrupados por gen e individuo mostró que todos los pacientes analizados eran portadores de alelos de interés clínico en al menos un gen de los 18 genes estudiados, con una media de 4,02 ± 1,68 genes y un máximo de 7 genes. El 4,8% de los pacientes eran portadores de alelos clínicamente procesables en un gen, el 14,6% en dos genes, el 22% en tres genes, el 22% en cuatro genes, el 14,6% en cinco genes, el 12,2% en seis genes y el 9,8% en siete genes.

El análisis de alelos clínicamente procesables agrupados por gen (Figura 1) mostró que más de un 50% de los individuos de la población son portadores de alelos de interés clínico en los genes *VKORC1*, *CYP4F2*, *CYP2C19*, *CYP2D6* y *CYP2B6*, entre un 15-50% de los individuos en *UGT1A1*, *SLCO1B1*, *CYP2C9* y *TPMT* y entre un 2-15% de los individuos en *HLA-B*, *CYP3A5*, *HLA-A* y *DPYD*. No se identificaron pacientes portadores en *RYR1*, *CACNA1S*, *G6PD*, *F5* y *NUDT15*.

Figura 1. Porcentaje de individuos portadores de alelos clínicamente procesables en cada uno de los genes.



Distribución de fenotipos farmacogenéticos en la población e influencia potencial (procesabilidad clínica) en el tratamiento

En la tabla 1 se detallan las categorías o fenotipos farmacogenéticos identificados en la población. Los genotipos identificados junto con su fre-

cuencia en la población estudiada se muestran en la tabla 2 del Anexo. Para cada una de estas categorías o fenotipos farmacogenéticos, las guías de práctica clínica establecen recomendaciones o estrategias de prescripción individualizada de ciertos medicamentos. Se identificaron un total de 75 fármacos diferentes descritos en las guías de práctica clínica (CPIC, DPWG, CPNDS), de ellos 63 (84%) estarían potencialmente afectados por

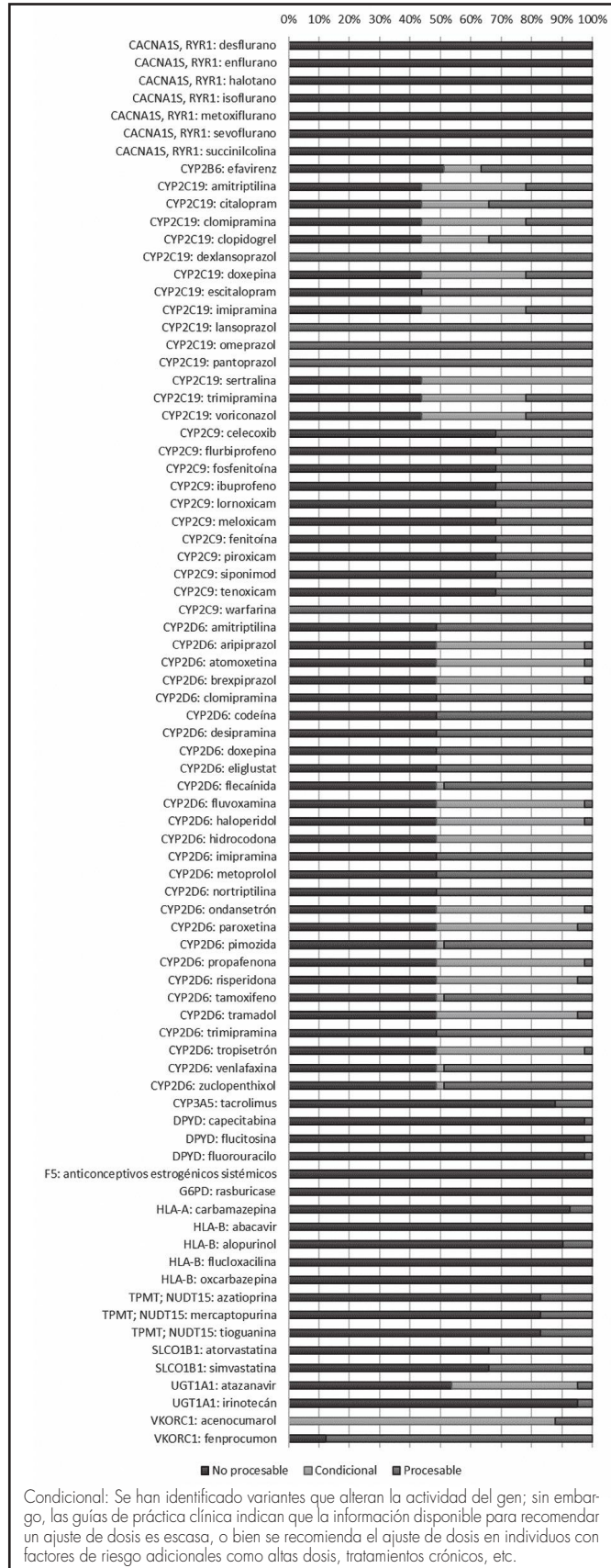
Tabla 1. Distribución de fenotipos farmacogenéticos en los genes analizados

Gen	Categoría	Núm. (%)	Smith et al. ³⁰	McInnes et al. ⁷ (Eur)
CACNA1S	Negativo (susceptibilidad de HM)	41 (100)	667 (100)	
	Metabolizador intermedio	15 (36,6)	247 (37)	157.574 (35,3)
CYP2B6	Metabolizador normal	21 (51,2)	355 (53)	235.044 (52,6)
	Metabolizador rápido	5 (12,2)	65 (10)	10.474 (2,3)
CYP2C19	Metabolizador intermedio	14 (34,1)	186 (29)	116.100 (26)
	Metabolizador normal	18 (43,9)	269 (40)	177.971 (39,8)
	Metabolizador rápido	6 (14,6)	160 (24)	121.160 (27,1)
CYP2C9	Metabolizador ultrarrápido	3 (7,3)	27 (4)	20.788 (4,7)
	Metabolizador intermedio	13 (31,7)	218 (33)	144.156 (32,3)
	Metabolizador normal	28 (68,3)	434 (65)	284.032 (63,6)
CYP2D6	Metabolizador intermedio	19 (46,3)	248 (37)	113.670 (25,4)*
	Metabolizador normal	20 (48,8)	351 (53)	167.876 (37,6)*
	Metabolizador pobre	1 (2,4)	34 (5)	23.220 (5,2)*
CYP3A5	Metabolizador ultrarrápido	1 (2,4)	19 (3)	¹
	Metabolizador intermedio	5 (12,2)	125 (19)	5.683 (1,3)
	Metabolizador pobre	36 (87,8)	496 (74)	436.556 (97,6)
CYP4F2	Metabolizador intermedio	22 (53,7)		95.254 (21,3)**
	Metabolizador normal	16 (39)		217.127 (48,6)**
DPYD	Metabolizador pobre	3 (7,3)		
	Metabolizador intermedio	1 (2,4)	8 (1)	30.181 (6,8)
F5	Metabolizador normal	40 (97,6)	659 (99)	416.050 (93,2)
	Negativo (FVL)	41 (100)		
G6PD	Actividad normal	41 (100)		
HLA-A	Negativo	38 (92,7)		
	Positivo (HLA-A*31:01 het.)	3 (7,3)		
HLA-B	Negativo	37 (90,2)		
	Positivo (HLA-B*58:01 het.)	4 (9,8)		
NUDT15	Metabolizador normal	41 (100)		444.955 (99,4)
RYR1	Negativo (susceptibilidad de HM)	41 (100)	662 (99)	
	Función aumentada	1 (2,4)	158 (24)	120.720 (27)
	Función normal	16 (39)	495 (74)	171.380 (38,3)
SLCO1B1	Función normal; Función aumentada	10 (24,4)		
	Función pobre	1 (2,4)	14 (2)	10.304 (2,3)
	Función reducida	13 (31,7)		83.552 (18,7)
TPMT	Metabolizador intermedio	2 (4,9)	59 (9)	
	Metabolizador intermedio; Metabolizador pobre	5 (12,2)		
	Metabolizador normal	34 (82,9)	607 (91)	
UGT1A1	Metabolizador intermedio	17 (41,5)		204 (0)***
	Metabolizador normal	21 (51,2)		142.438 (31,8)***
	Metabolizador pobre	1 (2,4)		³
	Metabolizador rápido	1 (2,4)		³
VKORC1	NP c.-1639G>A	13 (31,7)	274 (41)	175.737 (39,3)
	hom. c.-1639G>A	5 (12,2)	88 (13)	62.474 (14)
	het. c.-1639G>A	23 (56,1)	305 (46)	209.357 (46,8)

FVL: factor V de Leiden; het.: portador heterocigoto; HM: hipertermia maligna; hom.: portador homocigoto; NP: no portador.

*McInnes et al. no analizaron CNVs en CYP2D6, un 17,1% de la población estaba clasificada como metabolizadores intermedios. **McInnes et al. agrupan metabolizadores intermedios y pobres. ***McInnes et al. reportan un 68,1% "no disponible" en la población.

Figura 2. Procesabilidad clínica de los alelos farmacogenéticos identificados según el fármaco.



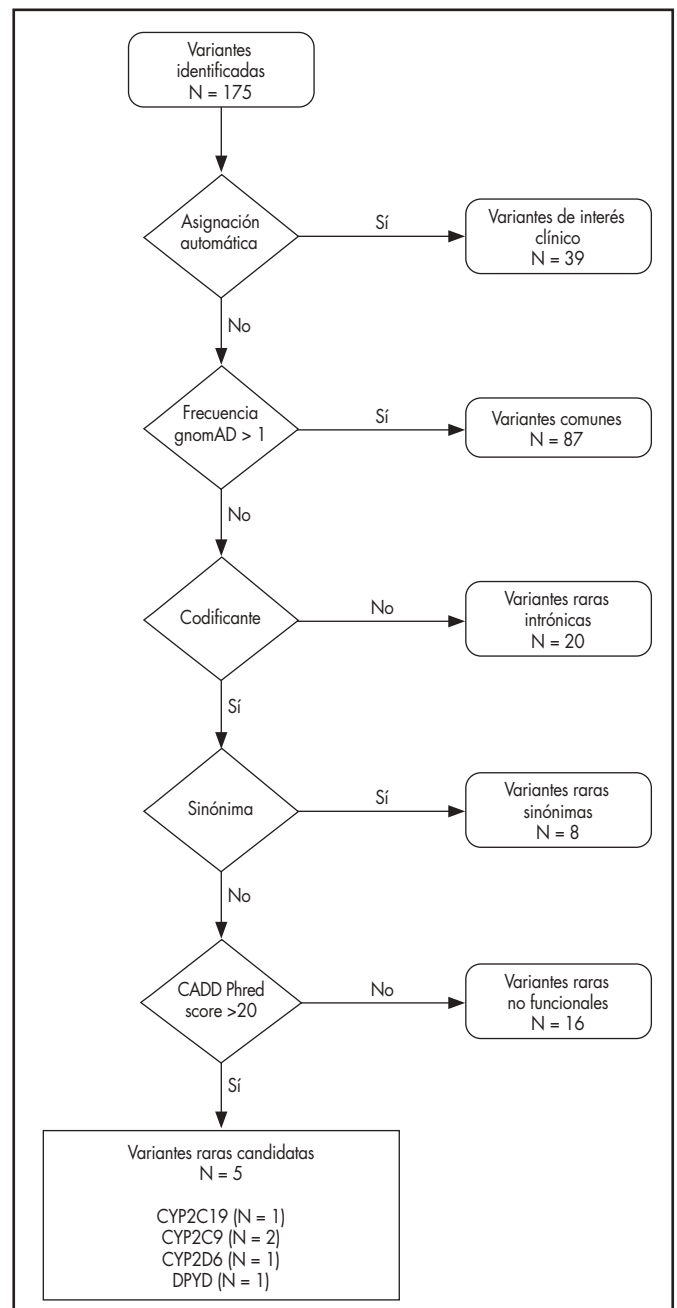
alguna variante genética identificada en la población. La figura 2 muestra la proporción de pacientes con variantes procesables en cada uno de los tratamientos incluidos en guías de práctica clínica.

Además de las variantes tipo SNVs e INDEls estudiadas habitualmente en la mayoría de las técnicas convencionales, en 14 muestras (34,15%) se han identificado CNVs en *CYP2D6*. 5 muestras portaban deleciones en heterocigosis (*5), 3 muestras duplicaciones en heterocigosis (x2) y 7 muestras estructuras híbridas *CYP2D6/2D7* en tándem. Una de las muestras presentaba una deleción y un híbrido *36, el resto de los híbridos identificados fueron de tipo *68.

Variantes candidatas identificadas

Mediante el análisis detallado en la figura 3 se identificaron cinco variantes en total no incluidas en los conjuntos de variantes clínicamente

Figura 3. Proceso bioinformático de filtrado de variantes candidatas potencialmente asociadas con un efecto funcional en la proteína.



procesables previamente descritas (11,4% del total de variantes clínicamente procesables y presentes en un 12,2% de los pacientes). Estas variantes son CYP2C19 p.Arg125His / c.374G>A, CYP2C9 p.Pro33Ser / c.97C>T y p.Val153Ala / c.458T>C, CYP2D6 p.Tyr355Cys / c.1064A>G y DPYD p.Lys259Glu / c.775A>G. En la tabla 3 del Anexo se ofrece una descripción más detallada de estas variantes incluyendo localización en el gen y frecuencia poblacional en la base de datos gnomAD.

Discusión

Este artículo describe la prevalencia de variantes y alelos farmacogenéticos clínicamente procesables en los genes principales descritos en guías de práctica clínica y la prevalencia de nuevas variantes candidatas en estos mismos genes. El estudio se realizó empleando una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS de desarrollo propio que tiene el objetivo de dar soporte a estudios clínico-asistenciales, así como a estudios de investigación¹³. Se analizó una cohorte de 41 pacientes correspondiente a la población accesible de la que se disponía de los datos de secuenciación genómica realizados con esta plataforma. Los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama al inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante pueden constituir población adecuada como prueba de concepto de implementación asistencial, ya que en estos pacientes el estudio genético se puede protocolizar junto con el resto de las pruebas diagnósticas, y los resultados obtenidos de estos biomarcadores genómicos pueden modificar el manejo terapéutico posterior.

Este estudio ha puesto de manifiesto que las variantes farmacogenéticas de interés clínico en los genes clave son altamente prevalentes, y la mayoría de los individuos de la población estudiada tienen múltiples variantes clínicamente procesables. Esta alta prevalencia se describe también en trabajos anteriores al nuestro, como el de Van Driest *et al.*, que identifica una variante en casi todos los individuos estudiados (98%)²⁶. El trabajo de Bush *et al.* realizado en la cohorte eMERGE empleando una plataforma NGS de captura (PGRNseq) identifica una o más variantes procesables nivel A (CPIC) en un 96,19% de todas las muestras, con una mediana de dos variantes procesables por individuo²⁷. Por otro lado, el trabajo de McInnes *et al.* realizado sobre la cohorte de pacientes del biobanco del Reino Unido (UK Biobank) empleando un abordaje de genoma completo identifica una variante en un 99,5% de los individuos con una media de 3,7 genes con variantes clínicamente procesables por individuo⁷.

En la tabla 1 se puede observar que para algunos genes como *SLCO1B1* o *TPMT* se han identificado combinaciones de variantes para las cuales son posibles varias clasificaciones. Estos resultados ambiguos descritos previamente en la literatura y presentes en otras plataformas de análisis farmacogenético, se deben a que ciertas combinaciones de variantes funcionales pueden identificarse en el mismo alelo o en alelos diferentes afectando, por tanto, a uno de los alelos o a ambos alelos del gen^{21,23}.

Las tecnologías de secuenciación masiva NGS permiten identificar variantes raras no descritas previamente y no incluidas en las plataformas de genotipado convencionales. Aunque estas variantes individualmente son muy raras, analizadas en conjunto pueden afectar a un gran número de individuos en la población^{6,8}. El papel de estas variantes está muy poco estudiado en la literatura y la mayoría de la información disponible se basa en pruebas de concepto^{9,10}. En nuestro estudio hemos identificado un total de cinco variantes candidatas en 41 pacientes, que corresponde a un 12,2% de los pacientes, mediante un algoritmo que tiene en cuenta la frecuencia alélica de la variante, localización en el gen, sentido y predicción bioinformática *in silico* (CADD). Se estima que el predictor bioinformático *in silico* utilizado CADD tiene una exactitud en las predicciones de alrededor del 84%²⁸. Además de una puntuación CADD corregida por phred superior a 20, estas variantes están clasificadas como perjudiciales por al menos tres predictores bioinformáticos adicionales: SIFT, Poliphen-2 y DANN. La variante DPYD p.Lys259Glu / c.775A>G está recogida en la base de datos pharmVar pendiente de clasificar y, a excepción del resto de las variantes indicadas previamente, el predictor bioinformático Poliphen-2 la clasifica como benigna. Consideramos que estos resultados *in silico* no excluyen la realización de estudios de confirmación. En cuanto a su posible aplicación clínica, consideramos que es posible que estas

variantes produzcan una reducción de la actividad del gen, y los pacientes portadores pueden beneficiarse de un seguimiento más estrecho al prescribir un fármaco cuya respuesta pueda verse afectada por la misma. Por otro lado, el trabajo de McInnes *et al.* identificó que el 17% de la población estudiada es portadora de al menos una variante deletérea en uno de los 14 genes analizados en el trabajo que no está recogida en las definiciones alélicas existentes⁷. En nuestra población de tamaño limitado, la frecuencia de variantes raras posiblemente deletéreas frente a las ya establecidas fue bajo (5 frente a 39), frente a trabajos previos que indican que este número asciende a la mitad de las variantes totales²⁷. Por último, la variación genética rara puede ser la pieza clave necesaria para aplicar la información de genes más conservados biológicamente, por ejemplo, genes que codifican dianas farmacológicas, ya que, en muchos de estos genes, las únicas variantes que se identifican son raras²⁹.

Nuestro trabajo es uno de los primeros que analizan los resultados de implementación de una plataforma de secuenciación NGS orientada específicamente hacia la farmacogenómica para dar soporte a actividades asistenciales y de investigación. Además de nuestro trabajo, la red PGRN (Pharmacogenomics Research Network) desarrolló una plataforma similar llamada PGRNseq de manera colaborativa entre varios centros estadounidenses incluidos en el proyecto de implementación de secuenciación farmacogenómica eMERGE-PGX^{11,27}. Para el éxito de estos proyectos se hacen necesarios abordajes multicéntricos que permitan generar una base de conocimiento amplia. Esperamos que más centros puedan incorporarse a esta iniciativa y beneficiarse del uso de esta plataforma a nivel asistencial e investigador.

Consideramos que en la selección del abordaje tecnológico para la implementación de la farmacogenética deben tenerse en cuenta numerosos factores, en su mayoría dependientes de los medios y recursos del laboratorio de biología molecular del centro. Asimismo, consideramos que las diferentes tecnologías son complementarias y se deben priorizar unas u otras dependiendo del escenario clínico. Una descripción detallada de las tecnologías para farmacogenética se puede encontrar en la revisión de van der Lee *et al.*⁶. El Anexo incluye una exposición más detallada de los motivos de selección del abordaje tecnológico.

Las limitaciones principales de nuestro estudio son el escaso tamaño de muestra empleado y la ausencia de validación de los hallazgos genómicos identificados, ya sea mediante estudios funcionales moleculares *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, así como la validación posterior de la correlación genotipo-fenotipo en los pacientes estudiados. Otra de las limitaciones de este trabajo es que no se ha recogido el tratamiento farmacológico que reciben o recibieron los pacientes y que podría estar afectado por los alelos farmacogenéticos identificados. Tampoco se ha realizado una intervención sobre la prescripción, ni se han recogido los resultados en salud para evaluar intervenciones terapéuticas a realizar y relevancia clínica de las mismas. Si bien no es uno de los objetivos del estudio y el impacto clínico de los alelos farmacogenéticos estudiados está bien descrito en la literatura, consideramos que es un dato interesante que aportaría información valiosa para validar clínicamente la plataforma. Se estima que aproximadamente un 24% de la población general recibe algún fármaco afectado por su genotipo⁷, pero esta prevalencia podría ser superior en pacientes con las características que tienen los incluidos en nuestro estudio.

Financiación

Este trabajo está financiado en el marco de ayuda para la investigación en farmacia hospitalaria All SEFF.

Agradecimientos

Al personal del Servicio de Farmacia del Hospital A Coruña, que ha contribuido a la atención de los pacientes de este estudio, en especial Teresa Calleja Chuclá, María Mateos Salvador y Elena Fernández Gabriel.

Al personal de Health in Code, que ha contribuido al procesamiento y análisis de las muestras, en especial a los siguientes equipos. Farmacogenética: Sara Santana, Maite García, Iria Gómez y Rosalía Peteiro. Calidad: Dolores Salvado. Laboratorio: Lisi Santiago, Isaac Rosa, Raquel Calvo, Marta Neira, M^o del Pilar González y Luis Santomé. Bioinformática:

Andrea Grana, Roberto Noya, Pablo García, Pablo Cabaleiro y David de Uña.

Conflicto de interés

Luis Ramudo Cela pertenece al comité científico de Health in Code. El resto de los autores declaran que no existen conflictos de interés.

Aportación a la literatura científica

Se evidencia la utilidad asistencial de implementar procesos farmacogenómicos con tecnologías de secuenciación de nueva generación para la identificación de variantes clínicamente procesables comunes y raras no estudiadas en abordajes convencionales.

ANEXO 1

Exposición de la selección del abordaje tecnológico

Consideramos que en la selección del abordaje tecnológico para la implementación de la farmacogenética deben tenerse en cuenta numerosos factores, en su mayoría dependientes de los medios y recursos del laboratorio de biología molecular del centro. Asimismo, consideramos que las diferentes tecnologías son complementarias y se deben priorizar unas u otras dependiendo del escenario clínico.

Nuestro centro disponía de la tecnología previamente NGS implementada para estudios diagnósticos y contaba con un gran volumen de muestras previo al desarrollo del panel de farmacogenética empleado en este estudio. Además, el equipo de biólogos moleculares, informáticos y médicos implicados contaban con experiencia en el desarrollo de paneles "a medida", bases de datos y algoritmos bioinformáticos propios. Esto nos permitió, por un lado, un desarrollo a través de procesos NGS más sencillo y, por otro, adquirir reactivos asequibles debido al alto volumen de trabajo. Además, la posibilidad de combinar muestras farmacogenéticas y diagnósticas en un mismo lote o *pool* de secuenciación permite trabajar con lotes pequeños de muestras farmacogenéticas sin necesidad de acumulación de muestras (que es una limitación importante del uso de procesos dedicados y es especialmente importante en las tecnologías *array* rPCR que adolecen de volúmenes bajos de muestras). Aunque el coste por muestra teórico de un *array* rPCR frente a NGS suele ser inferior, al tener en cuenta factores como la amortización de nuevos equipos, desarrollo de nuevos flujos de trabajo, el sobrecoste de la personalización del *array* y la necesidad de realizar lotes más numerosos de muestras, la implementación de esta tecnología en nuestro centro presentaba más desventajas que la adaptación de los procesos NGS ya

implementados. Los nuevos sistemas de automatización (robotización como Magnis NGS Prep System o Bravo Automated Liquid Handling Platform de Agilent®) de procesos permiten reducir los tiempos de preparación NGS en laboratorio húmedo hasta a 48 horas. Los tiempos medios de respuesta NGS en nuestro centro son de 3-5 semanas desde el arribo de la muestra (incorporando el proceso bioinformático de datos e informe clínico). Los escenarios clínicos de urgencia (por ejemplo, estudio *DPYD* previo al tratamiento con fluoropirimidinas) pueden abordarse con tecnologías complementarias más dirigidas como secuenciación Sanger o rPCR de baja escala.

Los paneles NGS que incluyen un *set* de genes de interés no precisan de una actualización del diseño tras la publicación de nuevas variantes de interés en esos mismos genes, mientras que las tecnologías dirigidas requieren actualizar el diseño para cualquier variante puntual no incluida, o bien complementar el estudio con una técnica adicional.

Entre las fortalezas de la plataforma cabe destacar que el laboratorio dispone de acreditación UNE-EN ISO 15189 y CLIA (Clinical Laboratory Improvement Amendments) otorgada por el CMS (Centers for Medicare & Medicaid Services) ambas con alcance para farmacogenética mediante NGS. Además, se ha validado en diferentes estudios intercomparativos en distintas regiones geográficas CAP (College of American Pathologists), EMQN (European Molecular Genetics Quality Network) y SEFF PT (Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica Proficiency Testing). La plataforma desarrollada puede emplearse en otros centros que deseen externalizar el proceso o, alternativamente, se puede implementar en otros centros que dispongan del equipamiento.

Tabla 1. Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS	
Abacavir	HLA-B	Positivo *57:01	Sí	Sí		
		Negativo 15:01	No	No		
Acenocumarol	VKORC1	het. c.-1639G>A		Sí		
		hom. c.-1639G>A		Condiciona		
		NP c.-1639G>A		Condiciona		
Alopurinol	HLA-B	Negativo *58:01	No			
		Positivo *58:01	Sí			
Amitriptilina	CYP2C19	IM	Condiciona			
		NM	No			
		PM	Sí			
		RM	Sí			
	CYP2D6	UM	Sí			
		IM	Sí		Sí	
		NM	No		No	
		PM	Sí		Sí	
UM	Sí		Sí			
Anticonceptivos estrogénicos sistémicos	F5	Negativo FVL		No		
		Positivo FVL		Sí		

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Aripiprazol	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Atazanavir	UGT1A1	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Sí		
Atomoxetina	CYP2D6	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	Condiciona	No	
		PM	Condiciona	Sí	
		UM	Condiciona	Condiciona	
Atorvastatina	SLCO1B1	DF		Sí	
		NF		No	
		PF		Sí	
Azatioprina	NUDT15	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
	TPMT	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Brexiprazol	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Capecitabina	DPYD	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Carbamazepina	HLA-A	Negativo 31:01	No		No
		Positivo 31:01	Sí		Sí
	HLA-B	Negativo *15:02	No		No
		Positivo *15:02	Sí		Sí
Celecoxib	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Citalopram	CYP2C19	IM	Condiciona	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Sí	Condiciona	
		UM	Sí	Condiciona	
Clomipramina	CYP2C19	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Condiciona	
		RM	Sí	Sí	
	CYP2D6	UM	Sí	Sí	
		IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Clopidogrel	CYP2C19	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Condiciona	Condiciona	
		UM	Condiciona	Condiciona	
Codeína	CYP2D6	IM	Sí	Condiciona	No
		NM	No	No	No
		PM	Sí	Sí	Sí
		UM	Sí	Sí	Sí
Desflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Desipramina	CYP2D6	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
		UM	Sí		
Dexlansoprazol	CYP2C19	IM	Sí		
		NM	Sí		
		PM	Sí		
		RM	Sí		
		UM	Sí		
Doxepin	CYP2C19	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Sí		
		RM	Sí		
	CYP2D6	UM	Sí		
		IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Efavirenz	CYP2B6	UM	Sí	Condiciona	
		IM	Sí	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Condiciona	Condiciona	
Eliglustat	CYP2D6	UM	Condiciona	Condiciona	
		IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
Enflurano	CACNA1S	UM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		RM		Sí	
Escitalopram	CYP2C19	UM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Sí	Sí	

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Fenitoína	CYP2C9	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
	HLA-B	Negativo *15:02	No		
Positivo *15:02		Sí			
Fenprocumón	VKORC1	het. c.-1639G>A		No	
		hom. c.-1639G>A		Sí	
		NP c.-1639G>A		Sí	
Flecainida	CYP2D6	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Flucitosina	DPYD	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
Flucloxacilina	HLA-B	Negativo *57:01		No	
		Positivo *57:01		Sí	
Fluorouracilo	DPYD	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Flurbiprofeno	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Fluvoxamina	CYP2D6	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Sí		
		UM	Condiciona		
Fosfenitoína	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
	HLA-B	Negativo *15:02	No		
Positivo *15:02		Sí			
Haloperidol	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Halotano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Hidrocodona	CYP2D6	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Condiciona		
		UM	Condiciona		
Ibuprofeno	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Imipramina	CYP2C19	IM	Condicional	Condicional	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Sí	Condicional	
	CYP2D6	UM	Sí	Condicional	
		IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
Irinotecán	UGT1A1	PM	Sí	Sí	
		IM		No	
		NM		No	
	PM		Sí		
Isoflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Lansoprazol	CYP2C19	IM	Sí	Condicional	
		NM	Sí	No	
		PM	Sí	Condicional	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
Lornoxicam	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Meloxicam	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Mercaptopurina	NUDT15	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
	TPMT	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
Metoprolol	CYP2D6	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Sí	
Metoxiflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Nortriptilina	CYP2D6	IM	Sí	Sí	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
Omeprazol	CYP2C19	IM	Sí	Condicional	
		NM	Sí	No	
		PM	Sí	Condicional	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS
Ondansetrón	CYP2D6	IM	Condiciona		
		NM	No		
		PM	Condiciona		
		UM	Sí		
Oxcarbazepina	HLA-B	Negativo * 15:02	No		
		Positivo * 15:02	Sí		
Pantoprazol	CYP2C19	IM	Sí	Condiciona	
		NM	Sí	No	
		PM	Sí	Condiciona	
		RM	Sí	Sí	
		UM	Sí	Sí	
Paroxetina	CYP2D6	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Condiciona	
		UM	Sí	Sí	
Pimozida	CYP2D6	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Piroxicam	CYP2C9	IM	Sí		
		NM	No		
		PM	Sí		
Propafenona	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Condiciona	
Rasburicasa	G6PD	DA	Sí		
		NA	No		
		VA	Condiciona		
Risperidona	CYP2D6	IM		Condiciona	
		NM		No	
		PM		Sí	
		UM		Sí	
Sertralina	CYP2C19	IM	Condiciona	Condiciona	
		NM	No	No	
		PM	Sí	Sí	
		RM	Condiciona	Condiciona	
		UM	Condiciona	Condiciona	
Sevoflurano	CACNA1S	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
	RYR1	Negativo HM	No		
		Positivo HM	Sí		
Simvastatina	SLCO1B1	DF	Sí	Sí	
		NF	No	No	
		PF	Sí	Sí	
Siponimod	CYP2C9	IM		Sí	
		NM		No	
		PM		Sí	

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS	
Succinilcolina	CACNA1S	Negativo HM	No			
		Positivo HM	Sí			
	RYR1	Negativo HM	No			
		Positivo HM	Sí			
Tacrolimus	CYP3A5	IM	Sí	Sí		
		NM	Sí	Sí		
		PM	No	No		
Tamoxifeno	CYP2D6	IM	Sí	Sí	Sí	
		NM	No	No	No	
		PM	Sí	Sí	Sí	
		UM	Condicional	Condicional	Condicional	
Tenoxicam	CYP2C9	IM	Sí			
		NM	No			
		PM	Sí			
Tioguanina	NUDT15	IM	Sí	Sí		
		NM	No	No		
		PM	Sí	Sí		
	TPMT	IM	Sí	Sí	Sí	
		NM	No	No	No	
		PM	Sí	Sí	Sí	
Tramadol	CYP2D6	IM	Condicional	Condicional		
		NM	No	No		
		PM	Sí	Condicional		
		UM	Sí	Sí		
Trimipramina	CYP2C19	IM	Condicional			
		NM	No			
		PM	Sí			
		RM	Sí			
	CYP2D6	UM	Sí			
		IM	Sí			
		NM	No			
Tropisetrón	CYP2D6	PM	Sí			
		UM	Condicional			
		IM	Sí			
		NM	No			
Venlafaxina	CYP2D6	PM	Sí	Sí		
		UM	Condicional	Condicional		
		IM	Condicional	Condicional		
		NM	No	No		
Voriconazol	CYP2C19	PM	Sí	Sí		
		RM	Sí	Sí		
		UM	Sí	Sí		
		IM	Sí	Sí		

Tabla 1 (cont.). Procesabilidad clínica de las recomendaciones de guías de práctica clínica farmacogenéticas agrupadas por fármaco, gen y fenotipo (o genotipo en su caso)

Fármaco	Gen	Fenotipo/genotipo	CPIC	DPWG	CPNDS	
Warfarina	CYP2C9	IM	Sí	Sí	Sí	
		NM	Sí	No	Sí	
		PM	Sí	Sí	Sí	
	CYP4F2	IM	Sí			
		NM	No			
		PM	Sí			
	VKORC1	het. c.-1639G>A	Sí		No	Sí
hom. c.-1639G>A		Sí		Sí	Sí	
NP c.-1639G>A		Sí		Sí	Sí	
Zuclopentixol	CYP2D6	IM		Sí		
		NM		No		
		PM		Sí		
		UM		Condicional		

CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium; CPNDS: Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety; DA: actividad reducida; DF: función reducida; DPWG: Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group; FVL: factor V de Leiden; het.: heterocigosis; HM: hipertermia maligna; hom.: homocigosis; IF: función aumentada; IM: metabolizador intermedio; NA: actividad normal; NF: función normal; NM: metabolizador normal; NP: no portador; PF: función pobre; PM: metabolizador pobre; RM: metabolizador rápido; UM: metabolizador ultrarrápido; VA: actividad variable.

Clasificación de procesabilidad clínica. No procesable: no portador de alelos farmacogenéticos. Condicional: existe un alelo farmacogenético que altera la actividad de la enzima o proteína codificada, pero la modificación de la prescripción está sujeta a la presencia concomitante de otros factores de riesgo como patologías, uso de altas dosis, uso crónico del tratamiento, etc., o bien no se dispone de información suficiente y las guías recomiendan monitorización estrecha. Procesable: las guías recomiendan modificación de la dosis o selección de un tratamiento alternativo en portadores sin otros factores de riesgo.

Tabla 2. Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
CACNA1S	Negativo	No portador variante riesgo HM (rs1800559, rs772226819)	41 (100)
			41 (100)
CYP2B6	Metabolizador intermedio	*14/*6A	1 (2,4)
		*1A/*6A; *4A/*9A	7 (17,1)
		*1A/*7A; *5A/*6A	1 (2,4)
		*4A/*9A; *1A/*6A	4 (9,8)
		*5A/*6A; *1A/*7A	1 (2,4)
	Metabolizador normal	*6A/*6A	1 (2,4)
		*1A/*1A	14 (34,1)
		*1A/*2A	3 (7,3)
		*1A/*5A	3 (7,3)
		*5A/*5A	1 (2,4)
Metabolizador rápido	*1A/*4A	2 (4,9)	
	*22A/*5A	1 (2,4)	
	*2A/*4A	1 (2,4)	
	*4A/*5A	1 (2,4)	
CYP2C19	Metabolizador intermedio	*17/*2A	1 (2,4)
		*1A/*2A	9 (22)
	Metabolizador normal	*1A/*2B	4 (9,8)
		*1A/*1A	18 (43,9)
		*1A/*17	6 (14,6)
Metabolizador ultrarrápido	*17/*17	3 (7,3)	
CYP2C9	Metabolizador intermedio	*1/*2	7 (17,1)
		*1/*3	6 (14,6)
	Metabolizador normal	*1/*1	28 (68,3)

Tabla 2 (cont.). Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
CYP2D6	Metabolizador intermedio	*10A/*5	1 (2,4)
		*1A/*3A	1 (2,4)
		*1A/*4A	6 (14,6)
		*1A/*5	2 (4,9)
		*2A/*4A	7 (17,1)
		*2A/*5	1 (2,4)
	Metabolizador normal	*4A/*41	1 (2,4)
		*1A/*1A	5 (12,2)
		*1A/*2A	9 (22)
		*1A/*41	2 (4,9)
		*2A/*41	1 (2,4)
		*2A/*9	1 (2,4)
	Metabolizador pobre	*2Ax2/*4A	2 (4,9)
Metabolizador ultrarrápido	*6A/*5	1 (2,4)	
CYP3A5	Metabolizador intermedio	*1Ax2/*1A	1 (2,4)
	Metabolizador pobre	*1A/*3C	5 (12,2)
		*3C/*3C	35 (85,4)
CYP4F2	Metabolizador intermedio	*3C/*6	1 (2,4)
		*1/*3	10 (24,4)
		*2/*3	11 (26,8)
	Metabolizador normal	*3/*3	1 (2,4)
		*1/*1	16 (39)
		*2+3/*2+3	2 (4,9)
Metabolizador pobre	*2+3/*3	1 (2,4)	
	Metabolizador intermedio	*1/c.1905+1G>A (*2A)	1 (2,4)
Metabolizador normal		*1/*1	40 (97,6)
DPYD	Negativo	No portador FVL	41 (100)
G6PD	Actividad normal	B (hemicigosis)	1 (2,4)
		B (homocigosis)	40 (97,6)
HLA-A	Negativo	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A= (rs1061235-A)	38 (92,7)
	Positivo (HLA-A*31:01 het.)	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A>T (rs1061235-T) (*31:01)	3 (7,3)
HLA-B	Negativo	B*07:02:01/B*35:08:01	1 (2,4)
		B*07:02:01/B*37:01:01	1 (2,4)
		B*07:02:01/B*38:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*15:01:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*35:08:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*13:02:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*15:01:01:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*15:16:01/B*44:03:01	1 (2,4)
		B*18:01:01:01/B*53:01:01	1 (2,4)
		B*35:01:01:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*35:01:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*40:02:01/B*14:02:01	1 (2,4)
B*40:02:01/B*55:01:01	2 (4,9)		
B*40:04/B*14:02:01	1 (2,4)		

Tabla 2 (cont.). Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
HLA-B	Negativo	B*41:01/B*44:03:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*15:16:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*27:02:01	1 (2,4)
		B*44:02:01:01/B*51:01:07	1 (2,4)
		B*44:03:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*44:03:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*44:03:01/B*51:01:01	1 (2,4)
		B*49:01:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*49:01:01/B*51:01:01	1 (2,4)
		B*49:01:01/B*55:01:01	2 (4,9)
		B*50:01:01/B*51:01:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*35:01:01:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*40:02:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*51:01:01/B*50:01:01	1 (2,4)
	B*53:01:01/B*38:01:01	1 (2,4)	
	B*55:01:01/B*15:16:01	1 (2,4)	
	Positivo (HLA-B*58:01 het.)	B*13:02:01/B*58:01:01	1 (2,4)
		B*37:01:01/B*58:01:01	1 (2,4)
B*44:02:01:01/B*58:01:01		1 (2,4)	
B*58:01:01/B*27:05:02		1 (2,4)	
NUDT15	Metabolizador normal	*1A/*1A	41 (100)
RYR1	Negativo	No portador de variantes de riesgo de HM	41 (100)
SLCO1B1	Función aumentada	*14/*1B	1 (2,4)
	Función normal	*1A/*1A	2 (4,9)
		*1A/*1B	11 (26,8)
		*1A/*21	3 (7,3)
		*1B/*21	1 (2,4)
		*1A/*14; *1B/*4	1 (2,4)
	Función normal; Función aumentada	*1B/*4; *1A/*14	8 (19,5)
	Función pobre	*15/*5	1 (2,4)
	Función reducida	*14/*15	2 (4,9)
		*14/*17	1 (2,4)
*14/*5; *15/*4		1 (2,4)	
*15/*1B		1 (2,4)	
*15/*4; *14/*5		1 (2,4)	
*1A/*15; *1B/*5		1 (2,4)	
*1A/*17; *21/*5		1 (2,4)	
*1A/*5		3 (7,3)	
*1B/*5; *1A/*15		2 (4,9)	
Metabolizador intermedio		*1/*2	2 (4,9)
TPMT	Metabolizador intermedio; Metabolizador pobre	*1/*3A; *3B/*3C	3 (7,3)
		*3B/*3C; *1/*3A	34 (82,9)
	Metabolizador normal	*1/*1	2 (4,9)

Tabla 2 (cont.). Genotipos identificados y frecuencia en la población de estudio agrupados por gen y fenotipo

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
UGT1A1	Metabolizador intermedio	*1/*28+60; *28/*60	2 (4,9)
		*1/*28+60+93; *28+60/*93	4 (9,8)
		*28/*60; *1/*28+60	1 (2,4)
		*28+60/*93; *1/*28+60+93	5 (12,2)
		*28+60+93/*60	5 (12,2)
		*1/*1	13 (31,7)
VKORC1	Metabolizador normal	*1/*60	8 (19,5)
	Metabolizador pobre	*28+60+93/*28+60+93	1 (2,4)
	Metabolizador rápido	*1/*36+60; *36/*60	1 (2,4)
	Sensibilidad normal a cumarínicos	No portador c.-1639G>A (rs9923231)	13 (31,7)
	Sensibilidad muy aumentada a cumarínicos	Portador homocigoto c.-1639G>A (rs9923231)	5 (12,2)
	Sensibilidad aumentada a cumarínicos	Portador heterocigoto c.-1639G>A (rs9923231)	23 (56,1)

FVL: factor V de Leiden; het.: heterocigosis; HM: hipertermia maligna; hom.: homocigosis.
El alelo B en el gen *G6PD* corresponde al alelo de referencia salvaje o *wildtype*.

Tabla 3. Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
CYP2B6	NP_000758.1.p.(Leu238=)	NM_000767.4.c.714G>A	NC_000019.9.g.41515192G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,031	0,0891	0,3094	0,0891	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1.p.(Pro72=)	NM_000767.4.c.216G>C	NC_000019.9.g.41509950G>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	3,718	5,043	4,9602	5,0489	4	9,756097561	0	2,43902439	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Arg140Gln	NM_000767.4.c.419G>A	NC_000019.9.g.41510286G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	20,9	0,3455	0,3428	0,3357	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Arg22Cys	NM_000767.4.c.64C>T	NC_000019.9.g.41497274C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,44	4,896	4,8301	4,8903	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Arg487Cys	NM_000767.4.c.1459C>T	NC_000019.9.g.41522715C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,31	9,0906	8,7843	8,9391	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Gln172His	NM_000767.4.c.516G>T	NC_000019.9.g.41512841G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	27,319	27,0857	27,4879	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
CYP2B6	NP_000758.1.p.Gln211Leu	NM_000767.4.c.62A>T	NC_000019.9.g.41497272A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,117	0,3857	0,4042	0,3846	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Lys262Arg	NM_000767.4.c.785A>G	NC_000019.9.g.41515263A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	5,6317	14,7183	5,6317	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1.p.Lys611Thr	NM_000767.4.c.182A>C	NC_000019.9.g.41509916A>C	Coding exon	Nonsynonymous	YES	NO	15,67	0,0017	0,0032	0,0017	20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
CYP2B6		NM_000767.4.c.1153-9C>T	NC_000019.9.g.41518570C>T	Intron		YES	NO	1,345	0,019	0,0163	0,019	20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
CYP2B6		NM_000767.4.c.1294-53C>T	NC_000019.9.g.41518773C>T	Intron		NO	NO	1,133	26,6997	31,6893	2	4,87804878	0	1,219512195		
CYP2B6		NM_000767.4.c.334-34T>G	NC_000019.9.g.41510102T>G	Intron		NO	NO	11,39	0,0009	0,3152	21	51,21951222	16	39,02439024	32,31707317	
CYP2B6		NM_000767.4.c.335-14C>G	NC_000019.9.g.41510188C>G	Intron		NO	NO	6,01	0,2709	0,2791	0,2641	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4.c.485-1007C>G	NC_000019.9.g.41511803C>G	Intron		NO	NO	9,023	28,318	29,1334	1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4.c.485-18C>T	NC_000019.9.g.41512792C>T	Intron		NO	NO	4,528	33,5284	33,1657	33,3375	21	51,21951222	16	39,02439024	32,31707317
CYP2B6		NM_000767.4.c.646-17C>T	NC_000019.9.g.41515107C>T	Intron		NO	NO	4,245	1,8462	1,7689	2,0419	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2B6		NM_000767.4.c.822+183G>A	NC_000019.9.g.41515483G>A	Intron		NO	NO	2,561	68,8008	76,1581	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2B6		NM_000767.4.c.822+40A>T	NC_000019.9.g.41515340A>T	Intron		NO	NO	2,446			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4.c.822+50G>A	NC_000019.9.g.41515350G>A	Intron		NO	NO	5,156	1,3805	0,2056	1,3805	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4.c.823-197T>C	NC_000019.9.g.41515702T>C	Intron		NO	NO	1,759	66,5122	73,4824	6	14,63414634	0	3,658536585		
CYP2B6		NM_000767.4.c.82T>C	NC_000019.9.g.41497129T>C	Intron		NO	YES		1,6546	1,6374	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2C19	NP_000760.1.p.(Pro227=)	NM_000769.2.c.681G>A	NC_000010.10.g.96541616G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	5,686	18,5627	17,4893	18,7069	14	34,14634146	0	8,536585366	
CYP2C19	NP_000760.1.p.(Pro33=)	NM_000769.2.c.99T>C	NC_000010.10.g.96522561T>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,096	7,8891	7,6424	7,9405	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2C19	NP_000760.1.p.(Val330=)	NM_000769.2.c.990C>T	NC_000010.10.g.96602622C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	7,62	18,3515	17,7101	18,501	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1.p.Arg125His	NM_000769.2.c.374G>A	NC_000010.10.g.96535189G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	23	0,0297	0,0343	0,0297	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1.p.Gln92Asp	NM_000769.2.c.276G>C	NC_000010.10.g.96534922G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,026	2,3597	2,2587	2,3019	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1.p.Ile222Val	NM_000769.2.c.664A>G	NC_000010.10.g.96541599A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,02			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2C19	NP_000760.1.p.Val331Ile	NM_000769.2.c.991G>A	NC_000010.10.g.96602623G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	6,2417	5,9734	6,1866	7	17,07317073	0	4,268292683	
CYP2C19		NM_000769.2.c.332-23A>G	NC_000010.10.g.96535124A>G	Intron		NO	NO	5,31	18,6267	17,9538	18,7942	7	17,07317073	3	7,317073171	7,926829268
CYP2C19		NM_000769.2.c.-806C>T	NC_000010.10.g.96521657C>T	Intron		NO	YES		20,5184	15,3155	13	31,70731707	0	7,926829268		
CYP2C19		NM_000769.2.c.820-51C>G	NC_000010.10.g.96580202C>G	Intron		NO	NO	1,805	18,6111	17,9388	18,7809	3	7,317073171	1	2,43902439	3,048780488
CYP2C9	NP_000762.2.p.(Gly475=)	NM_000771.3.c.1425A>T	NC_000010.10.g.96748737A>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,01	6,3769	6,1589	6,3181	29	70,73170732	0	17,68292683	
CYP2C9	NP_000762.2.p.(Phe267=)	NM_000771.3.c.801C>T	NC_000010.10.g.96709023C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	15,43	0,0812	0,0831	0,0811	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2C9	NP_000762.2.p.Arg144Cys	NM_000771.3.c.430C>T	NC_000010.10.g.96702047C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	29,1	9,1435	9,0956	8,971	13	31,70731707	0	7,926829268	

Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HIA-B		NM_005514.7:c.344-16G>A	NC_000006.11:g.31324235C>T	Intron		NO	YES	9,304	1,9563	1,8634	1,9563	20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_005514.7:c.344-24G>T	NC_000006.11:g.31324243C>A	Intron		NO	YES	9,475	4,0708	6,0333		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.344-26delT	NC_000006.11:g.31324245delA	Intron		NO	YES	7,813	0,0316	0,0059	0,0316	11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.344-26T>G	NC_000006.11:g.31324245A>C	Intron		NO	YES	2,187	70,8559	79,3142	72,3828	12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HIA-B		NM_005514.7:c.344-29_344-28insG	NC_000006.11:g.31324252_31324253insC	Intron		NO	YES	5,185	29,8479	30,6508	29,8507	4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.344-36_344-35insGGGGC	NC_000006.11:g.31324270_31324271insCCCCG	Intron		NO	YES	2,12	0,0453	1,3438	0,0453	8	19,51219512	0		4,87804878
HIA-B		NM_005514.7:c.344-42_344-41insGGGGG	NC_000006.11:g.31324264_31324265insCCCCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.344-46_344-45insTGGGC	NC_000006.11:g.31324268_31324269insAGCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.344-47_344-46insGGGGG	NC_000006.11:g.31324269_31324270insCCCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.344-48_344-47insTCGGG	NC_000006.11:g.31324273_31324274insCGACC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.344-8G>T	NC_000006.11:g.31324227C>A	Intron		YES	YES	9,536	16,2335	12,8601	16,2029	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.3G>A	NC_000006.11:g.31324938C>T	UTR		NO	YES	3,754	4,574	3,95	4,4083	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.620-40A>G	NC_000006.11:g.31323409T>C	Intron		NO	YES	2,821	84,6702	84,7984		5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.620-43T>G	NC_000006.11:g.31323412A>C	Intron		NO	YES	9,442				4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.620-45C>T	NC_000006.11:g.31323414G>A	Intron		NO	YES	3,456	2,5757	2,4822		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.620-47C>G	NC_000006.11:g.31323416G>C	Intron		NO	YES	0,817	9,1626	9,3164	90,9516	7	17,07317073	34	82,92682927	45,73170732
HIA-B		NM_005514.7:c.66>A	NC_000006.11:g.31324941C>T	UTR		NO	YES	7,363	1,8921	1,7678	1,9372	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73+11_73+12insA	NC_000006.11:g.31324851_31324852insT	Intron		NO	YES	8,95	1,4629	1,6387		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.73+11_73+12insG	NC_000006.11:g.31324854_31324855insC	Intron		NO	YES	8,95	37,1184	42,2209		2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73+16G>C	NC_000006.11:g.31324847C>G	Intron		NO	YES	9,718	25,384	27,2645	26,0563	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73-33C>T	NC_000006.11:g.31324830G>A	Intron		NO	YES	7,984	61,7311	65,8285	63,1271	4	9,756097561	0		2,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.73-34C>G	NC_000006.11:g.31324829G>C	Intron		NO	YES	7,021	61,0417	64,3156	62,1829	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.73-43C>A	NC_000006.11:g.31324820G>T	Intron		NO	YES	3,93	3,9893	4,092	4,3354	21	51,2195122	0		12,80487805
HIA-B		NM_005514.7:c.74-10_74-9insTG	NC_000006.11:g.31324743_31324744insCA	Intron		YES	YES	8,688	3,7915	2,9408	3,8248	40	97,56097561	0		24,3902439
HIA-B		NM_005514.7:c.74-15C>A	NC_000006.11:g.31324749G>T	Intron		NO	YES	8,48	6,4129	1,2942	6,4129	38	92,68292683	0		23,17073171
HIA-B		NM_005514.7:c.74-16C>T	NC_000006.11:g.31324750G>A	Intron		NO	YES	11,98	1,31	2,9103		9	21,95121951	2	4,87804878	7,926829268
HIA-B		NM_005514.7:c.74-22C>T	NC_000006.11:g.31324756G>A	Intron		NO	YES	13,91	4,2382	3,4719		3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.74-30G>T	NC_000006.11:g.31324764C>A	Intron		NO	YES	14,05	3,5534	3,3596		1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-3delC	NC_000006.11:g.31324741delG	Intron		YES	YES	9,822			2,5959	26	63,41463415	0		15,85365854
HIA-B		NM_005514.7:c.74-42G>T	NC_000006.11:g.31324776C>A	Intron		NO	YES	9,736	0,7512	0,1388	0,7512	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-7C>G	NC_000006.11:g.31324741G>C	Intron		YES	YES	15,47				1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-7C>T	NC_000006.11:g.31324741G>A	Intron		YES	YES	8,956	0,9247	0,1403	0,9247	5	12,19512195	0		3,048780488
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8_74-6delACC	NC_000006.11:g.31324741_31324743delGTG	Intron		YES	YES	7,955	3,6015	2,8825	3,6015	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8_74-7delAC	NC_000006.11:g.31324742_31324743delTGT	Intron		YES	YES					8	19,51219512	0		4,87804878
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8A>G	NC_000006.11:g.31324742T>C	Intron		YES	YES	6,55	81,8712	84,3621	82,3537	1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8A>T	NC_000006.11:g.31324742T>A	Intron		YES	YES	11,09	0,0177	0,0092	0,0166	16	39,02439024	2	4,87804878	12,19512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-8delA	NC_000006.11:g.31324742delT	Intron		YES	YES	6,414				20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9_74-7delCACinsTG	NC_000006.11:g.31324741_31324743delGTGinsCA	Intron		YES	YES					3	7,317073171	0		1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9C>G	NC_000006.11:g.31324743G>C	Intron		YES	YES	7,618	0,8695	0,8713	98,789	2	4,87804878	0		1,219512195
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9C>T	NC_000006.11:g.31324743G>A	Intron		YES	YES	9,199	0,0014			1	2,43902439	0		0,609756098
HIA-B		NM_005514.7:c.74-9delC	NC_000006.11:g.31324743delG	Intron		YES	YES	8,447				33	80,48780488	0		20,12195122
HIA-B		NM_005514.7:c.895-22C>G	NC_000006.11:g.31323072G>C	Intron		NO	YES	2,2	0,0151	0,093	0,0151	6	14,63414634	0		3,658536585
HIA-B		NM_005514.7:c.895-25A>G	NC_000006.11:g.31323069T>C	Intron		NO	YES	5,464	0,6167	0,4186	0,6167	19	46,34146341	13	31,70731707	27,43902439
HIA-B		NM_005514.7:c.895-27C>G	NC_000006.11:g.31323067G>C	Intron		NO	YES	5,848	0,6385	0,4195	0,6385	2	4,87804878	0		1,219512195

Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
HIA-B		NM_005514.7:c.895+29C>G	NC_000006.11:g.31323065G>C	Intron		NO	YES	6,588	14,5771	13,9235	85,2636	0	1	2,43902439	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+44_895+45ins TGAGCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+44_895+45ins TGATCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins nsAAGTCCCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGGACTTC	Intron		NO	YES	14,66	0,0643	0,0911	0,0643	13	31,70731707	1	2,43902439	9,146341463
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins CAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTGC	Intron		NO	YES					6	14,63414634	0	3,658536585	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins TAGCCCTGCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGCTAC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+45_895+46ins TAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTAC	Intron		NO	YES					24	58,53658537	12	29,26829268	29,26829268
HIA-B		NM_005514.7:c.895+46_895+47ins CGCCCTCTGG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCGCC	Intron		NO	YES					19	46,34146341	9	21,95121951	22,56097561
HIA-B		NM_005514.7:c.895+46G>A	NC_000006.11:g.31323048C>T	Intron		NO	YES	15,28			0,85	16	39,02439024	0	9,756097561	
HIA-B		NM_005514.7:c.895+47_896-46insTCCCTCTGGA	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCC	Intron		NO	YES			0,0004		3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-12C>T	NC_000006.11:g.31323012G>A	Intron		NO	YES	7,537	17,7809	17,903		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-20A>G	NC_000006.11:g.31323020T>C	Intron		NO	YES	11,09	25,899	26,3527		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-26_896-25insTGAGCTGGAGGTGAGGGC	NC_000006.11:g.31323034_31323035insTCCAGCCTCAGCCCTGACC	Intron		NO	YES					2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-27G>A	NC_000006.11:g.31323027C>T	Intron		NO	YES	12,6	1,3617	1,2155		1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-35G>A	NC_000006.11:g.31323035C>T	Intron		NO	YES	15,39				0	2	4,87804878	2,43902439	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-36A>C	NC_000006.11:g.31323036T>G	Intron		NO	YES	15,31		0,0019		1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HIA-B		NM_005514.7:c.896-36A>T	NC_000006.11:g.31323036T>A	Intron		NO	YES	16,39				2	4,87804878	0	1,219512195	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-40_896-39insTGGAGCCCTTC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCC	Intron		NO	YES	12,94	48,4352	48,1478	48,9402	1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-43_896-42insGTCTGGAGCCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-44_896-43insATTCTGGAGCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAATGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-45_896-44insACTCTGGAGC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGTCTCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0	1,829268293	
HIA-B		NM_005514.7:c.896-46_896-45insACCCTCTGGAG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGTCTCC	Intron		NO	YES					16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
NUDT15		NM_018283.3:c.*7G>A	NC_000013.10:g.48619942G>A	UTR		NO	NO	0,33	6,624	6,7361	6,4937	29	70,73170732	0	17,68292683	
NUDT15		NM_018283.3:c.158+52_158+53insGGGGGTGGCAGAGGG ACGATCTC	NC_000013.10:g.48612092_48612093insGGGGGTGGCAGAGGG GACGATCTC	Intron		NO	NO	1,513	4,101	4,2305	4,1031	12	29,26829268	0	7,317073171	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Leu191=]	NM_006446.4:c.57T>C	NC_000012.11:g.21331599T>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,006	52,6046	52,195	51,9758	1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Phe199=]	NM_006446.4:c.597C>T	NC_000012.11:g.21331625C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	12,16	38,5138	38,9939	38,6343	20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512
SICO1B1	NP_006437.3:p.[Ser137=]	NM_006446.4:c.411G>A	NC_000012.11:g.21329761G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	6,028	11,2778	11,0057	11,0351	10	24,3902439	26	63,41463415	37,80487805
SICO1B1	NP_006437.3:p.Asn130Asp	NM_006446.4:c.388A>G	NC_000012.11:g.21329738A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	47,9486	47,9938		8	19,51219512	0	4,87804878	
SICO1B1	NP_006437.3:p.Leu643Phe	NM_006446.4:c.1929A>C	NC_000012.11:g.21391976A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	3,415	4,6322	4,5844	4,6241	20	48,7804878	12	29,26829268	26,82926829
SICO1B1	NP_006437.3:p.Pro155Thr	NM_006446.4:c.463C>A	NC_000012.11:g.21329813C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,73	11,6632	11,3856	11,4573	12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SICO1B1	NP_006437.3:p.Val174Ala	NM_006446.4:c.521T>C	NC_000012.11:g.21331549T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,9	12,9434	13,3191	12,7777	3	7,317073171	0	1,829268293	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1682+7A>C	NC_000012.11:g.21370244A>C	Intron		YES	NO	13,09				5	12,19512195	0	3,048780488	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+26_1747+38 delAAAAAAAAAATAATA	NC_000012.11:g.21375324_21375336delAAAAAAAAAATAATA	Intron		NO	NO					1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+33A>T	NC_000012.11:g.21375331A>T	Intron		NO	NO	3,677				12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+34_1747+42delATAATAATAATA	NC_000012.11:g.21375332_21375340delATAATAATAATA	Intron		NO	NO					29	70,73170732	6	14,63414634	25
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+37delTAT	NC_000012.11:g.21375333_21375335delTAT	Intron		NO	NO	9,537		0,0977		29	70,73170732	0	17,68292683	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+39delTATAT	NC_000012.11:g.21375333_21375337delTATAT	Intron		NO	NO	9,339		0,014		1	2,43902439	0	0,609756098	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+35T>A	NC_000012.11:g.21375333T>A	Intron		NO	NO	8,75	14,5833	12,3148	14,8936	2	4,87804878	0	1,219512195	
SICO1B1		NM_006446.4:c.1747+39T>A	NC_000012.11:g.21375337T>A	Intron		NO	NO	7,347	0,2865	2,3016	0,2865	17	41,46341463	21	51,2195122	35,97560976

Tabla 3 (cont.). Variantes genéticas identificadas, frecuencia en la población de estudio y otros datos asociados

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPICING REGION	IN DATASET	CADD PHRED	EXAC FREQ	GNOMAD FREQ	DBSNP FREQ	NUMBER HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES FREQ	NUMBER HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES FREQ	ALLELE FREQ
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+41T>A	NC_000012.11:g.21375339T>A	Intron		NO	NO	3,377	0.5593			17	41,46341463	23	56,09756098	38,41463415
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+43T>A	NC_000012.11:g.21375341T>A	Intron		NO	NO	4,076	0.2046			16	39,02439024	21	51,2195122	35,36585366
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+9A>G	NC_000012.11:g.21375307A>G	Intron		YES	NO	11,87	5,2566	10,1819	4,5991	20	48,7804878	7	17,07317073	20,73170732
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1865+4846T>C	NC_000012.11:g.21382619T>C	Intron		NO	NO	1,565	21,0258	21,9249		17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insA	NC_000012.11:g.21327666_21327667insA	Intron		NO	NO	9,211	40,0171	42,1978	5,758	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insAA	NC_000012.11:g.21327666_21327667insAA	Intron		NO	NO	9,108	9,0865	9,2002	44,9076	1	2,43902439	0	0,609756098	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.481+1G>T	NC_000012.11:g.21329832G>T	Intron		YES	NO	22,7	0,2889	0,2997	0,314	3	7,317073171	0	1,829268293	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.727+33C>T	NC_000012.11:g.21331987C>T	Intron		NO	NO	2,492	40,6972	40,4735	40,2466	2	4,87804878	0	1,219512195	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.910G>A	NC_000012.11:g.21283322G>A	Intron		NO	YES		6,3214	5,4713		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
TPMT	NP_000358.1:p.(Ile159=)	NM_000367.3:c.474C>T	NC_000006.11:g.18139214G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	14,07	76,3337	76,3961	76,2927	22	53,65853659	14	34,14634146	30,48780488
TPMT	NP_000358.1:p.(Ala154Thr)	NM_000367.3:c.460G>A	NC_000006.11:g.18139228C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,4	2,7492	2,7671						
TPMT	NP_000358.1:p.(Ala80Pro)	NM_000367.3:c.238G>C	NC_000006.11:g.18143955C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	29,5	0,1381	0,1685	99,8586					
TPMT	NP_000358.1:p.(Tyr240Cys)	NM_000367.3:c.719A>G	NC_000006.11:g.18130918T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,3	3,6689	3,7185						
TPMT		NM_000367.3:c.141-10delT	NC_000006.11:g.18148166delA	Intron		YES	NO	0,451	40,6003	19,7605	0,138					
TPMT		NM_000367.3:c.233+35C>T	NC_000006.11:g.18148019G>A	Intron		NO	NO	4,774	52,0288	52,5022	52,0839					
TPMT		NM_000367.3:c.367-17delT	NC_000006.11:g.18139973delA	Intron		NO	NO	3,202	65,2649	58,4255	0,0057					
TPMT		NM_000367.3:c.367-25T>A	NC_000006.11:g.18139973A>T	Intron		NO	NO	0,019	1,3037	1,1009						
TPMT		NM_000367.3:c.367-27_367-26delAA	NC_000006.11:g.18139984_18139985delTT	Intron		NO	NO	1,777	5,3655	5,6909	5,4753					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14delG	NC_000006.11:g.18134023delC	Intron		NO	NO	0,167	1,266	0,1178	1,266					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14G>T	NC_000006.11:g.18134021C>A	Intron		NO	NO	1,345	61,1539	66,4879	61,0312					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27msT	NC_000006.11:g.18134020_18134021insA	Intron		NO	NO	0,788	51,2875	55,8348	41,7252					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27msTT	NC_000006.11:g.18134020_18134021insAA	Intron		NO	NO	0,726	6,3537	6,3233	51,3512					
UGT1A1	NP_000454.1:p.(His203_Lys211delmsGln)	NM_000463.2:c.609_632del	NC_000002.11:g.234669542_234669565del	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	NO									
UGT1A1	NP_000454.1:p.(Thr168Ala)	NM_000463.2:c.502A>G	NC_000002.11:g.234669435A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	12,11	0,0008	0,0014	0,0008					
UGT1A1		NM_000463.2:c.*211T>C	NC_000002.11:g.234681416T>C	UTR		NO	NO	0,737	74,7718	75,2396						
UGT1A1		NM_000463.2:c.*339G>C	NC_000002.11:g.234681544G>C	UTR		NO	NO	0,051	81,2089	82,1086						
UGT1A1		NM_000463.2:c.*440G>C	NC_000002.11:g.234681645G>C	UTR		NO	NO	1,174	73,3231	74,5008						
UGT1A1		NM_000463.2:c.1352A>C	NC_000002.11:g.234667582A>C	Intron		NO	NO	2,587		51,6751						
UGT1A1		NM_000463.2:c.2951A>G	NC_000002.11:g.234665983A>G	Intron		NO	NO	5,241		35,4615						
UGT1A1		NM_000463.2:c.3152G>A	NC_000002.11:g.234665782G>A	Intron		NO	YES			29,971	30,2117					
UGT1A1		NM_000463.2:c.3275T>G	NC_000002.11:g.234665659T>G	Intron		NO	YES			54,8473						
UGT1A1		NM_000463.2:c.364C>T	NC_000002.11:g.234668570C>T	Intron		NO	NO	4,544		36,3619						
UGT1A1		NM_000463.2:c.40_39insTA	NC_000002.11:g.234668894_234668895insTA	Intron		NO	YES	6,723		34,6576	32,528					
UGT1A1		NM_000463.2:c.41_40delTA	NC_000002.11:g.234668893_234668894delTA	Intron		NO	YES	7,661		2,2006						
UGT1A1		NM_000463.2:c.996+18C>T	NC_000002.11:g.234675829C>T	Intron		NO	NO	5,081	1,1561	1,2209	1,2791					
UGT1A1		NM_000463.2:c.997-37T>C	NC_000002.11:g.234676458T>C	Intron		NO	NO	5,189	3,4911	3,7776	3,4873					
VKORC1	NP_076869.1:p.(Arg12=)	NM_024006.5:c.36G>A	NC_000016.9:g.31106015C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	15,25	1,7664	1,5078	1,7148					
VKORC1	NP_076869.1:p.(Leu120=)	NM_024006.5:c.358C>T	NC_000016.9:g.31102589G>A	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,89	1,9094	1,9988	2,0719					
VKORC1		NM_001311311.1:c.284_6_284_5insT	NC_000016.9:g.31104201_31104202insA	Intron		YES	NO	6,408	14,9733	16,1791	31,3233					
VKORC1		NM_024006.5:c.1639G>A	NC_000016.9:g.31107689C>T	Intron		NO	YES			32,5975	35,5631					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+324T>G	NC_000016.9:g.31105554A>C	Intron		NO	YES	0,371	19,1899	18,9878	18,7661					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+525C>T	NC_000016.9:g.31105353G>A	Intron		NO	YES	7,872		16,7808	9,365					
VKORC1		NM_024006.5:c.174-136C>T	NC_000016.9:g.31104878G>A	Intron		NO	YES	10,42		32,6143	35,5831					
VKORC1		NM_024006.5:c.1877A>G	NC_000016.9:g.31107927T>C	Intron		NO	YES			10,5002						
VKORC1		NM_024006.5:c.283+124G>C	NC_000016.9:g.31104509C>G	Intron		NO	YES	5,156		37,492	41,6334					
VKORC1		NM_024006.5:c.283+837T>C	NC_000016.9:g.31103796A>G	Intron		NO	YES	8,857		64,309	60,9625					
VKORC1		NM_024006.5:c.4931C>T	NC_000016.9:g.31110981G>A	Intron		NO	NO			57,5756	52,5559					

Bibliografía

1. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics*. 2019;13(1):39. DOI: 10.1186/s40246-019-0229-z
2. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2013;94(3):317-23. DOI: 10.1038/clpt.2013.105
3. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, *et al*. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;96(4):423-8. DOI: 10.1038/clpt.2014.125
4. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, *et al*. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of RYR1 or CACNA1S Genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(6):1338-44. DOI: 10.1002/cpt.1319. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther*. 2019;106(6):1408.
5. Levy KD, Wu RR, Goto D, Ramos MA, Pratt VM, Hicks JK, *et al*. Translating pharmacogenetics from research to routine clinical practice – a survey of the IGNITE Network. *Transl Med Commun [Internet]*. 2020[consultado 05/04/2021];5(1):7. Disponible en: <https://transmedcomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41231-020-00057-y>
6. Van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Technologies for Pharmacogenomics: A Review. *Genes (Basel)*. 2020;11(12):1456. DOI: 10.3390/genes11121456
7. McInnes G, Lavertu A, Sangkuhl K, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Altman RB. Pharmacogenetics at Scale: An Analysis of the UK Biobank. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(6):1528-37. DOI: 10.1002/cpt.2122
8. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, *et al*. Pharmacogenomics. *Lancet*. 2019;394(10197):521-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
9. Hovelson DH, Xue Z, Zawistowski M, Ehm MG, Harris EC, Stocker SL, *et al*. Characterization of ADME gene variation in 21 populations by exome sequencing. *Pharmacogenet Genomics*. 2017;27(3):89-100. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000260
10. Yang W, Wu G, Broeckel U, Smith CA, Turner V, Haidar CE, *et al*. Comparison of genome sequencing and clinical genotyping for pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(4):380-8. DOI: 10.1002/cpt.411
11. Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S. PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(4):161-8. DOI: 10.1097/FPC.0000000000000202
12. Suzuki O, Dong OM, Howard RM, Wiltshire T. Characterizing the pharmacogenome using molecular inversion probes for targeted next-generation sequencing. *Pharmacogenomics*. 2019;20(14):1005-20. DOI: 10.2217/pgs-2019-0057
13. Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeberría D, De-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics. *Farm Hosp*. 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
14. Agilent Technologies. SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library [Internet]. 2019 [consultado 05/04/2021]. Disponible en: <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G7530-90000.pdf>
15. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, *et al*. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genet Med*. 2020;22(1):85-94. DOI: 10.1038/s41436-019-0618-7
16. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(3):464-7. DOI: 10.1038/clpt.2010.279
17. Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, Grandia L, Mailand-van der Zee AH, *et al*. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-73. DOI: 10.1038/clpt.2011.34
18. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJD, *et al*. CPNDS Clinical Recommendations Group. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat*. 2019;173(3):521-32. DOI: 10.1007/s10549-018-5027-0
19. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA; PharmVar Steering Committee. The Evolution of PharmVar. *Clin Pharmacol Ther*. 2019;105(1):29-32. DOI: 10.1002/cpt.1275
20. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, *et al*. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther*. 2012;92(4):414-7. DOI: 10.1038/clpt.2012.96
21. Gaedigk A, Turner A, Everts RE, Scott SA, Aggarwal P, Broeckel U, *et al*. Characterization of Reference Materials for Genetic Testing of CYP2D6 Alleles: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn*. 2019;21(6):1034-52. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.06.007
22. Pratt VM, Everts RE, Aggarwal P, Beyer BN, Broeckel U, Epstein-Baak R, *et al*. Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for 28 Pharmacogenetic Genes: A GeT-RM Collaborative Project. *J Mol Diagn*. 2016;18(1):109-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.08.005
23. Pratt VM, Zehnbauser B, Wilson JA, Baak R, Babic N, Bettinotti M, *et al*. Characterization of 107 genomic DNA reference materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1: a GeT-RM and Association for Molecular Pathology collaborative project. *J Mol Diagn*. 2010;12(6):835-46. DOI: 10.2353/jmoldx.2010.100090
24. De-Uña D. System and Method to Detect Structural Genetic Variants [Internet]. Spain: OEPM (Oficina Española de Patentes y Marcas); ES2711163, 2019 [consultado 05/04/2021]. Disponible en: <http://consultas2.oepm.es/ceo/>
25. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, *et al*. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med*. 2017;19(2):215-23. DOI: 10.1038/gim.2016.87
26. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, *et al*. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther*. 2014;95(4):423-31. DOI: 10.1038/clpt.2013.229
27. Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, Wallace J, Almoguera B, Basford MA, *et al*. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther*. 2016;100(2):160-9. DOI: 10.1002/cpt.350
28. Zhou Y, Mkrtchian S, Kumondai M, Hiratsuka M, Lauschke VM. An optimized prediction framework to assess the functional impact of pharmacogenetic variants. *Pharmacogenomics J*. 2019;19(2):115-26. DOI: 10.1038/s41397-018-0044-2
29. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. *Hum Genomics*. 2018;12(1):26. DOI: 10.1186/s40246-018-0157-3
30. Smith DM, Peshkin BN, Springfield TB, Brown RP, Hwang E, Kmiecik S, *et al*. Pharmacogenetics in Practice: Estimating the Clinical Actionability of Pharmacogenetic Testing in Perioperative and Ambulatory Settings. *Clin Transl Sci*. 2020;13(3):618-27. DOI: 10.1111/cts.12748