

Trabajo Fin de Grado

Diferencias en la respuesta farmacológica entre población china y española según la Farmacogenética

Pharmacogenetic differences in drug response
between Chinese and Spanish populations

Autor

Sergio Baoli

Directora

María Luisa Bernal Ruiz

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense
Facultad de medicina. Universidad de Zaragoza
Curso 2024-2025

ÍNDICE

ABREVIATURAS	3
RESUMEN	4
INTRODUCCIÓN	6
POLIMORFISMO GENÉTICO	7
Polimorfismos a nivel farmacocinético	8
Polimorfismos a nivel farmacodinámico	11
INTERACCIONES FARMACOGENÓMICAS	12
REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOGENÉTICA	13
FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA....	14
FARMACOGENÉTICA EN ESPAÑA Y NUEVOS HORIZONTES	15
OBJETIVOS	18
MATERIAL Y MÉTODOS	19
Diseño	19
Estrategia de búsqueda.....	19
Criterios de inclusión y exclusión.....	20
RESULTADOS y DISCUSIÓN	21
GEN: CYP2D6	21
GEN: CYP2C19	24
GEN: CYP2C9.....	26
GEN: <i>HLA</i>	27
GEN: TPMT y NUDT15.....	29
GEN: <i>DPD</i>	31
GEN: UGT1A1	32
GEN: CFTR	33
GEN: G6PD.....	35
GEN: SLCO1B1	37
LIMITACIONES	39
CONCLUSIONES	40
BIBLIOGRAFÍA	41

ABREVIATURAS

- **AEMPS:** Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios
- **CFTR:** Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator
- **CNV:** Copy Number Variation (variación en el número de copias)
- **CPIC:** Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium
- **CYP450:** Familia de enzimas Citocromo P450
- **DPD:** dihidropirimidina deshidrogenasa
- **DPWG:** Dutch Pharmacogenetics Working Group
- **EMA:** European Medicines Agency (Agencia Europea de Medicamentos)
- **FDA:** Food and Drug Administration
- **GWAS:** Genome-Wide Association Study
- **HLA:** Human Leukocyte Antigen (Antígeno Leucocitario Humano)
- **LADME:** Liberación, Absorción, Distribución, Metabolismo y Excreción
- **MI:** metabolizador intermedio
- **ML:** metabolizador lento
- **MN:** metabolizador normal
- **MPP:** Medicina Personalizada de Precisión
- **MR:** metabolizador rápido
- **MU:** metabolizador ultrarrápido
- **NGS:** Next Generation Sequencing
- **NUDT15:** Nudix hidrolasa 15
- **RAM:** reacciones adversas a medicamentos
- **SEFF:** Sociedad Españoles de Farmacogenética y Farmacogenómica
- **SLCO1B1:** solute carrier organic anion transporter family member 1B1
- **SNP:** Single Nucleotide Polymorphism (Polimorfismo de nucleótido único)
- **SNS:** Sistema Nacional de Salud
- **TPMT:** tiopurina S-metiltransferasa
- **UGT:** Uridin difosfato-glucuronosiltransferasa

RESUMEN

La Medicina Personalizada de Precisión (MPP) supone un nuevo paradigma en el abordaje diagnóstico, preventivo y terapéutico de los pacientes. En relación con esta última, adapta el tratamiento a las características individuales de cada paciente. Uno de sus pilares fundamentales es la Farmacogenética, que estudia cómo las variaciones genéticas influyen en la respuesta a los fármacos. En este contexto, el objetivo de este trabajo es analizar y comparar las diferencias en la frecuencia de variantes genéticas entre la población china y española de los 12 genes farmacogenéticos incluidos en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud.

Se realizó una revisión bibliográfica en bases de datos científicos como Pubmed, Google Académico, Scopus y Web of Science, junto con fuentes oficiales como la FDA, EMA, AEMPS, PharmGKB y CPIC. Se emplearon términos controlados (MeSH) y palabras clave libres para identificar estudios que aportaran datos sobre la frecuencia alélica, genotípica o fenotípica de los genes seleccionados en población china y española.

Los resultados muestran diferencias relevantes en la distribución de polimorfismos genéticos entre ambas poblaciones. Por ejemplo, la población china presenta mayor prevalencia de metabolizadores lentos CYP2C19 o una mayor frecuencia de variantes *NUDT15*. Estas variaciones pueden condicionar la eficacia y seguridad de múltiples tratamientos, incluyendo anticoagulantes, antidepresivos, antiepilépticos o quimioterápicos.

Estos hallazgos subrayan la importancia de considerar la etnia y el perfil genético en la práctica clínica, especialmente en un contexto globalizado donde la diversidad genética es cada vez más relevante en sistemas de salud como el español. La integración de la Farmacogenética en la toma de decisiones médicas puede mejorar la eficacia terapéutica, reducir reacciones adversas y promover una medicina más segura, equitativa y personalizada.

Palabras clave: Farmacogenética, Medicina Personalizada de Precisión, variabilidad genética, polimorfismos genéticos, respuesta farmacológica, Cartera de servicios del SNS.

ABSTRACT

Personalized Precision Medicine represents a new paradigm in the diagnostic, preventive and therapeutic approach to patient care. Regarding the latter, it tailors treatment to each patient's individual characteristics. One of its main pillars is Pharmacogenetics, which studies how genetics variations influence drug response. In this context, the aim of this study is to analyze and compare the differences in the frequency of genetic variants between the Chinese and Spanish populations for the 12 pharmacogenetic genes included in the National Health System's Service Portfolio.

A literature review was conducted using scientific databases such as PubMed, Google Scholar, Scopus and Web of Science, as well as official sources like the FDA, EMA, AEMPS, PharmGKB and CPIC. Controlled vocabulary (MeSH) and free keyword were used to identify studies providing data on allelic, genotypic or phenotypic frequencies of the selected genes in Chinese and Spanish populations.

The results reveal relevant differences in the distribution of genetic polymorphisms between both populations. For instance, the Chinese population shows a higher prevalence of CYP2C19 poor metabolizers and a greater frequency of *NUDT15* variants. These variations can affect the efficacy and safety of multiple treatments, such as anticoagulants, antidepressants, antiepileptics and chemotherapeutics.

These findings highlight the importance of considering ethnicity and genetic profiling in the clinical practice, especially in a globalized context where genetic diversity is increasingly relevant in healthcare systems like the Spanish one. Integrating Pharmacogenetics into medical decision-making can enhance therapeutic efficacy, reduce adverse reactions and promote safer, fairer and more personalized medicine.

Keywords: Pharmacogenetics, Personalized Precision Medicine, genetic variability, genetic polymorphisms, drug response, National Health System Service Portfolio.

INTRODUCCIÓN

La medicina tradicional se basa en un modelo de trabajo donde a todos los pacientes se les aplican métodos similares para determinar su diagnóstico, tratamiento y prevención, obviando las variaciones individuales existentes entre ellos. Es por ello que, en los últimos años, los facultativos y las sociedades científicas han puesto su foco de atención en la **Medicina Personalizada de Precisión (MPP)**¹, definida por el “United States National Research Council” como la identificación y aplicación de la estrategia terapéutica, diagnóstica y preventiva más eficaz para cada paciente”².

Con el objetivo de “**la estrategia terapéutica más eficaz**”, la MPP aspira proporcionar a los pacientes los tratamientos más eficaces según sus características individuales, en contraposición al modelo “estándar” terapéutico¹.

Para el óptimo desarrollo de la MPP es necesario realizar la recogida e integración de todos aquellos datos inherentes al paciente, con el fin de obtener una información más específica y adaptada a sus necesidades individuales. Estos datos se apoyan principalmente en factores biológicos (como el estudio de los genes y las moléculas) y factores ambientales, que junto con el estilo de vida (dieta, alcohol, tabaco, actividad física), factores sociales y culturales, se engloban bajo el término de “**Exposoma**”³.

Una de las herramientas más útiles para el estudio del genotipo y de las moléculas biológicas del organismo son las **Ciencias Ómicas**, aportando datos muy útiles en la evolución de la MPP⁴.

El concepto “*ómica*” ha dado lugar a numerosas ciencias, pues el sufijo Omos quiere decir “parte de” y añadido a cualquier aproximación biológica puede convertirse en una ciencia ómica. Entre las más importantes y conocidas, destacan la Genómica (estudio de todos los genes gracias a las nuevas tecnologías de secuenciación), la Epigenómica (estudio de las modificaciones del ADN que regulan la expresión génica), la Proteómica (estudio de todas las proteínas) o las Transcriptómica (estudio de la expresión de los genes, concretamente el ARN, en una célula o un organismo). Asimismo, surgen otras ciencias con el término “ómica” como la Lipodómica, la Metagenómica o la Glicómica⁵.

Con relación a estudiar la eficacia de los tratamientos, surge la **Farmacogenómica**, considerada uno de los pilares fundamentales en la MPP. Es el estudio del conjunto de los genes y de su expresión (es decir, el estudio del ADN y del ARN), orientado a averiguar su influencia en la respuesta a los fármacos para buscar **biomarcadores** que nos sirvan de dianas terapéuticas para la síntesis de nuevos fármacos o incluso la reposición de los existentes con mayor eficacia y seguridad⁴.

Podríamos decir que la Farmacogenómica engloba a la **Farmacogenética**, la cual estudia cómo las variaciones genéticas entre los individuos influyen en la respuesta a los diferentes fármacos, con el objetivo de maximizar la eficacia terapéutica y reducir las reacciones adversas en cada individuo, suponiendo un tratamiento más personalizado para cada paciente⁶.

POLIMORFISMO GENÉTICO

Las variaciones genéticas que afectan a la respuesta a los fármacos se fundamentan en el **polimorfismo genético**, definido como la presencia de más de una variante alélica entre los individuos de una población. Porcentualmente, para considerar realmente que existe polimorfismo genético, este debe presentarse en al menos 1% de la población^{7,8}.

Estas variaciones pueden ser de diversos tipos tales como: sustitución de un solo nucleótido (SNP: polimorfismos de nucleótido simple), inserciones y deleciones de uno o más nucleótidos (indels), duplicaciones y deleciones de grandes segmentos de ADN (CNV: del inglés, copy number variants) o repeticiones en tándem de secuencias cortas de ADN^{9,10}.

Los **SNP** son las variaciones genéticas más frecuentes (más del 90%) en los seres humanos. Esto afecta, no solo a la variabilidad en los mecanismo patogénicos de determinadas enfermedades, sino también en la respuesta a los fármacos, puesto que estas variaciones pueden influir en la conformación de enzimas, receptores o transportadores relacionados con el fármaco en el organismo. La mayoría de las variantes estudiadas hoy día inhiben parcial o completamente la función de la proteína codificada, si bien existen otras que pueden aumentarla^{7,10}.

La **base de datos dbSNP** es uno de los recursos que se ha dedicado a catalogar los SNP, expandiéndose en la actualidad a otros tipos de variaciones genéticas. Así, incluye más de 4,4 mil millones de SNPs enviados y 1,1 mil millones de SNPs de referencia únicos. Esta base de datos ha sido fundamental en la investigación genómica, apoyando estudios como la asociación del genoma completo (GWAS)¹¹.

Para que un fármaco ejerza su efecto terapéutico, tiene que unirse a su diana terapéutica en el lugar de acción (**farmacodinamia**). No obstante, siempre hay que tener presente que el fármaco, tras su administración al organismo, sufre los procesos de LADME (liberación, absorción, distribución, metabolismo y excreción) (**farmacocinética**). La variabilidad en los genes que codifican las enzimas y proteínas que intervienen en estos mecanismos puede dar lugar a una respuesta a los fármacos distinta a la esperada terapéuticamente, dando lugar a reacciones adversas o fallo terapéutico en algunos pacientes¹².

Esta variabilidad genética puede clasificarse en distintos tipos según la función con la que estén relacionados los genes involucrados:

- **Genes relacionados con la farmacocinética**, incluyéndose aquí los vinculados con los procesos de absorción, distribución, metabolismo y excreción (ADME).
- **Genes implicados en la farmacodinamia**, aquellos que dan lugar a los receptores farmacológicos y proteínas funcionales.
- **Genes modificadores de enfermedad**, que simultáneamente están involucrados en el desarrollo de una enfermedad y en la respuesta farmacológica.
- **Genes de procesos neoplásicos**¹².

Polimorfismos a nivel farmacocinético

Los polimorfismos a nivel farmacocinético afectan a genes que codifican enzimas que metabolizan a los fármacos y/o genes de proteínas transportadoras. Así, las enzimas responsables del metabolismo de los fármacos pueden dividirse en dos fases: las enzimas de **fase I** que son las responsables de reacciones de oxidación, reducción e hidrólisis, con el objetivo de añadir grupos funcionales como -OH al fármaco, haciéndolo más polar y por tanto, más susceptible a las reacciones posteriores de la fase II. Por otro lado, la **fase II** implica reacciones de conjugación, en las que el fármaco o sus metabolitos procedentes

de la fase I se conjugan con sustratos endógenos como ácido glucurónico, sulfato, glicina o glutatión, convirtiéndolos en más hidrosolubles y facilitando, así, su excreción a través de la orina o la bilis. Estas reacciones son catalizadas por las enzimas transferasas, como las UDP-glucuronosiltransferasas (UGT), las sulfotransferasas (SULT) o las metiltransferasas (TPMT)¹³. En la Figura 1 aparecen representadas diferentes enzimas de la fase I y fase II con polimorfismos genéticos¹⁴.

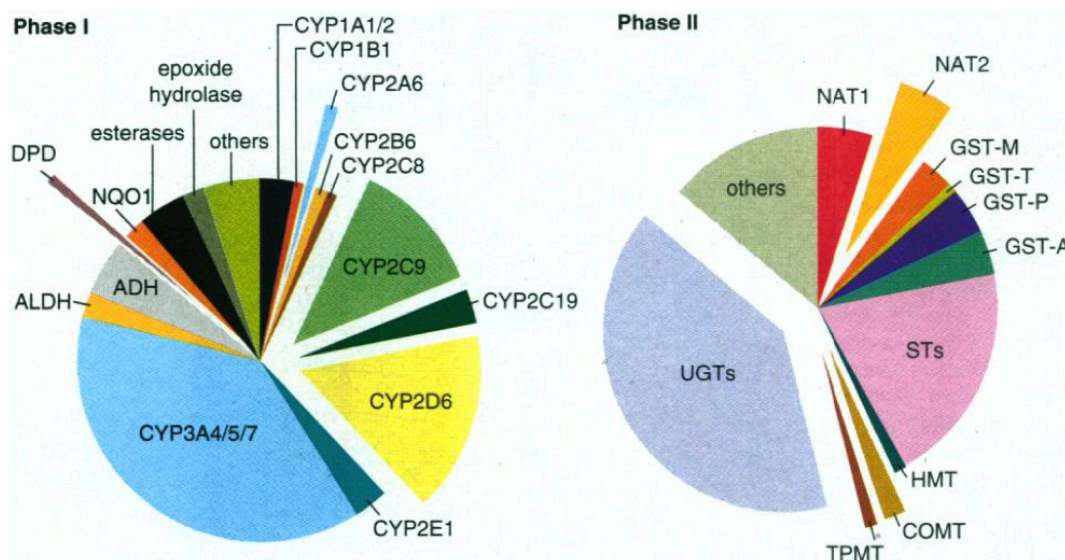


Figura 1. Proporción de las enzimas y/o proteínas de fase I y fase II con polimorfismos genéticos, según su contribución al metabolismo de fármacos.

Nomenclatura polimorfismos

Uno de los polimorfismos más estudiados ha sido el de la familia del **Citocromo-P450 (CYP450)**, por lo que se puede tomar como referente para explicar la nomenclatura utilizada en Farmacogenética.

Las enzimas de la superfamilia CYP450 son responsables de los procesos de metabolismo de fase I con una frecuencia del 75-80%. Se dividen en 18 familias y existen alrededor de 57 genes activos en el genoma humano. Las familias CYP1, CYP2 y CYP3 se relacionan con el metabolismo de sustancias exógenas, mientras que las familias con un número mayor se encargan del metabolismo de productos endógenos¹⁵. En la Figura 2 están representadas la mayoría de las enzimas del CYP450 que intervienen en el metabolismo de los fármacos y algunos de los factores que influyen en su función enzimática¹⁶.

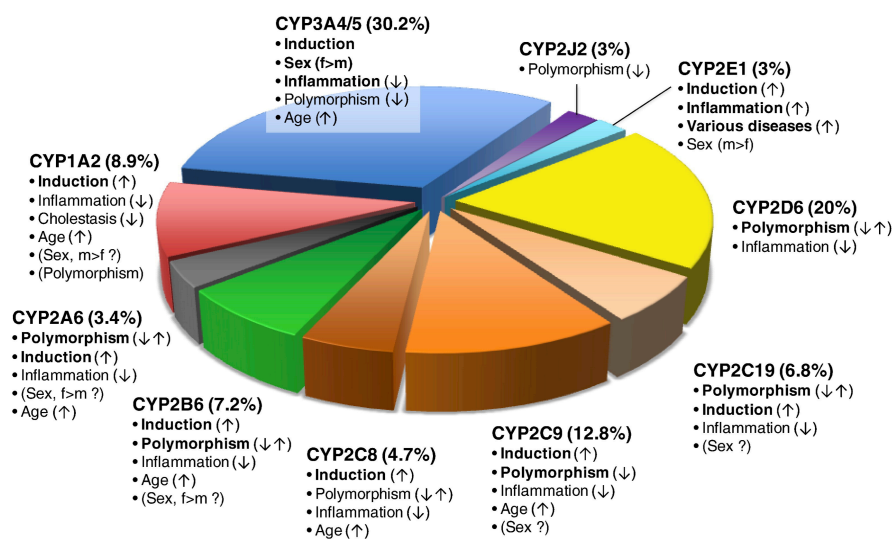


Figura 2. Porcentaje de fármacos metabolizados por las distintas familias del CYP450 junto con los factores que influyen en su función enzimática.

Se identifican con las siglas CYP (del inglés: *cytochrome P*), seguido de un número arábigo que indica la familia a la que pertenece (se asigna el mismo número si comparten al menos un 40% de identidad en la secuencia de aminoácidos), una letra que designa la subfamilia (comparten al menos un 55% en la secuencia de sus aminoácidos) y por último, un número arábigo que representa un gen individual^{17,18}.

Por otro lado, los polimorfismos de los genes que codifican las enzimas CYP450 se nombran con un asterisco (*) seguido de un número y designa un alelo específico.

Normalmente, el **alelo referente es *1**, considerándose el más frecuente en la población y que da lugar a una proteína con función normal. A medida que aparecen variaciones en los distintos alelos, se asignan números consecutivamente en función de la prevalencia en la población y su influencia en la función de la proteína (enzima) que puede estar disminuida y aumentada. Suele ser común la presencia de distintas variantes alélicas en un mismo gen, las cuales se agrupan en haplotipos que tienden a heredarse de forma conjunta^{17,19,20}.

La combinación de alelos (genotipo) se traduce funcionalmente en un fenotipo, el cual describe la capacidad metabólica (función) de la enzima correspondiente, según las variaciones alélicas^{20,21}. De esta forma, siguiendo con el ejemplo de las enzimas del

metabolismo (CYP450), la función que adquieren puede dar lugar a diferentes **fenotipos metabolizadores** en la población:

- **Metabolizadores normales o extensos (MN o ME).** Individuos que tienen dos alelos funcionales o uno funcional y otro con actividad reducida que no afecta significativamente al metabolismo. De esta manera, este grupo responde de forma predecible al tratamiento “estándar”. Normalmente, representan la mayor parte de la población.
- **Metabolizadores intermedios (MI).** Los que poseen un alelo funcional y otro con actividad reducida o no funcional, dando lugar a una actividad enzimática parcial. Estos individuos pueden requerir ajuste de dosis en función del rango terapéutico del fármaco.
- **Metabolizadores ultrarrápidos (MU).** Aquellos en los que existen duplicaciones de alelos funcionales (más copias de ese gen) o variantes con ganancia de función. Esto resulta en una actividad enzimática aumentada. En estas personas, el fármaco puede llegar a eliminarse más rápido de lo habitual, reduciendo su concentración plasmática y su eficacia con riesgo de fallo terapéutico, o bien generarse en exceso el metabolito activo aumentando el riesgo de toxicidad si éste es el responsable del efecto terapéutico.
- **Metabolizadores lentos (ML).** Ambas copias del gen contienen alelos no funcionantes. Al no ser capaces de codificar una enzima funcionante, estos individuos no van a poder metabolizar de forma adecuada los fármacos, siendo susceptibles a que se acumulen en el organismo dando lugar a toxicidad. También puede suceder que un profármaco no llegue a transformarse en su forma activa, comprometiendo su eficacia^{16,21}.

Polimorfismos a nivel farmacodinámico

En otro sentido, los **polimorfismos que afectan a la farmacodinamia** de los fármacos intervienen en la expresión o activación de la diana farmacológica. Esto da lugar a que a pesar de que el fármaco llegue en la concentración plasmática adecuada, si la diana farmacológica no se expresa adecuadamente, el efecto terapéutico podría no ser el esperado. No obstante, las asociaciones de farmacogenética con farmacodinamia están peor establecidas que con farmacocinética debido a una falta de conocimiento de los

efectos que producen las variaciones genéticas en los procesos farmacodinámicos y al enmascaramiento que a veces producen los procesos farmacocinéticos sobre los farmacodinámicos²².

INTERACCIONES FARMACOGENÓMICAS

En la práctica clínica, es fundamental considerar las interacciones que pueden influir en la respuesta terapéutica de los pacientes, siendo las interacciones fármaco-fármaco bien conocidas y estudiadas como interacciones farmacológicas. No obstante, **las interacciones farmacogenómicas** resultan más recientes, englobando las interacciones fármaco-gen y fármaco-fármaco-gen²³.

Las **interacciones fármaco-gen** tienen lugar cuando las variaciones genéticas en los genes que codifican enzimas metabolizadoras, transportadores o receptores afectan en la respuesta del paciente a un medicamento, siendo posible los cambios en la concentración plasmática del fármaco con la consecuencia de aumentar el riesgo de efectos secundarios o de disminuir su eficacia terapéutica. Asimismo, las **interacciones fármaco-fármaco-gen** resultan más complejas pues se producen cuando un fármaco afecta a la actividad de una molécula que ya estaba influenciada previamente por una variación genética. Dichas interacciones farmacogenómicas afectarán tanto a los procesos farmacocinéticos como farmacodinámicos de los fármacos²³⁻²⁵.

A este respecto, es importante resaltar que existen factores no genéticos y fármacos inhibidores o inductores de enzimas o proteínas que, al añadirse al tratamiento farmacológico, pueden producir un cambio del fenotipo que se espera derivado del genotipo hacia un fenotipo diferente, fenómeno que se conoce como “**fenocversión**”²⁵.

Como se ha comentado anteriormente, los polimorfismos genéticos son los responsables de muchas de las reacciones adversas o fallos terapéuticos que existen en el tratamiento con los fármacos. Asimismo las interacciones farmacogenómicas pueden contribuir a una respuesta al fármaco inadecuada. De hecho, estas respuestas al tratamiento menos eficaces de lo esperado dieron lugar al principio y desarrollo de la Farmacogenética²⁶.

REACCIONES ADVERSAS Y FARMACOGENÉTICA

Las **reacciones adversas a medicamentos (RAM)** suponen un problema de salud a nivel mundial, siendo una de las diez principales causas de muerte en los países desarrollados. Además de su impacto clínico, contribuyen al aumento de las estancias hospitalarias, los costes médicos y la mortalidad²⁶.

En este contexto, el riesgo de RAM puede derivar como consecuencia de la variación genética en respuesta a los fármacos. Diversos estudios han demostrado que el uso de la Farmacogenética puede reducir de manera significativa la aparición de RAM, disminuyendo a su vez el gasto sanitario global para el Sistema Nacional de Salud.

Uno de los más recientes realizado por Magavern et al. (2025), que analizaron de forma exhaustiva más de 1,3 millones de informes públicos de RAM en Reino Unido, mostró que el 9% de estas RAM se asociaban a fármacos, en los cuales la aplicación del estudio farmacogenético, previo al tratamiento, reducía considerablemente el riesgo de que se produjeran. Cabe señalar que el 75% de estas RAM se podrían evitar únicamente con tres farmacogenes (*CYP2C19*, *CYP2D6* y *SLCO1B1*)²⁷.

Además, en el año 2023 se evaluó la utilidad de un panel farmacogenético de 12 genes en siete países diferentes (incluido España) para guiar el tratamiento de los pacientes. Los resultados mostraron que los pacientes que se sometían a los test farmacogenéticos presentaban un riesgo del 21,5% para desarrollar RAM, frente al 28,6% que no lo hicieron, observándose cierta disminución en dicho riesgo²⁸.

Es importante destacar que muchos de los pacientes sometidos a tratamiento farmacológico no están tomando sólo un medicamento, sobre todo las personas mayores y/o con enfermedades crónicas y numerosas patologías. Los datos del Ministerio de Sanidad muestran que la Dosis diaria definida por mil Habitantes y Día (DHD) en personas de 75 y más años se encuentra en un intervalo entre 211 DHD para fármacos como antidepresivos hasta 617,3 DHD para los fármacos relacionados con patología cardiovascular, con cifras intermedias para anticoagulantes, hipolipemiantes o antiulcerosos²⁹.

Estos datos reflejan la polimedicación en personas mayores, los cuales también pueden beneficiarse de los estudios farmacogenéticos al observarse en la cohorte realizada por

Brixner et al. (2016) una frecuencia de hospitalizaciones menor en aquellos sometidos a dichas pruebas (9,8% vs 16,1%) y con un ahorro económico de 218 dólares³⁰.

Es sabido que la disminución del número de RAM repercute en la relación coste/beneficio y, actualmente, ya existen suficientes estudios sobre la influencia de la farmacogenética en la disminución de este cociente. Concretamente, en los pacientes polimedicados, Sugarman et al. (2016) mostraron que el empleo de la farmacogenética supuso una reducción económica de 1300 dólares por paciente anualmente³¹. Además, se han llevado a cabo diversas revisiones sistemáticas en distintos tipos de fármacos. Una de ellas demostró que el 71% de los estudios concluían que la aplicación del tratamiento basado en las pruebas farmacogenéticas era coste-eficaz. Entre los ejemplos estudiados destacó el clopidogrel, incluido en 23 artículos, de los cuales el 96% determinó que el estudio del gen *CYP2C19* resultaba coste-eficaz³².

En otros grupos farmacológicos como los antidepresivos, los datos siguen una tendencia similar al emplear las pruebas farmacogenéticas en la administración del tratamiento al observarse un coste de 1687,02 euros, en contraposición a los 3172,85 euros al no emplear la Farmacogenética³³.

FUENTES DE INFORMACIÓN SOBRE FARMACOGENÓMICA Y FARMACOGENÉTICA

Las **Agencias Reguladoras de Medicamentos** tales como Food Drug Administration (FDA), European Medical Agency (EMA) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) son entidades que garantizan la seguridad, eficacia y calidad de los medicamentos antes de ser comercializados³⁴⁻³⁶.

Además, **Consortios Internacionales de Farmacogenómica** como Clinical pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) y Dutch Pharmacogenomics Working Group (DPWG) elaboran guías farmacogenéticas con la finalidad de implementarlas en la práctica clínica, en colaboración con la base de datos **PharmGKB (Pharmacogenomics Knowledge Base)**. Esta última recopila, organiza y difunde información sobre las relaciones entre genes y fármacos clínicamente significativos^{37,38}.

Toda la información que proporcionan las diversas fuentes es muy amplia y está accesible para toda la población. No obstante, tanto las agencias como los consorcios tienen en cuenta la evidencia científica cuando proporcionan sus recomendaciones y resultados.

A nivel nacional destaca la **Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF)**, con el objetivo de contribuir en la investigación y formación de estas disciplinas y fomentando la implementación de la Farmacogenética en la práctica clínica del sistema sanitario³⁹.

FARMACOGENÉTICA EN ESPAÑA Y NUEVOS HORIZONTES

El rápido crecimiento de la Farmacogenómica ha conducido al uso de paneles de “**farmacogenes**” que permiten el estudio de aquellos genes relacionados con la variación en la respuesta a fármacos comúnmente empleados y de los que existe evidencia farmacogenómica de su utilidad clínica⁴⁰.

Dado el impacto creciente de la Farmacogenética, se han llevado a cabo numerosas iniciativas y estrategias para su implementación. Debido a ello, en junio de 2023, se aprobó en España el acuerdo sobre el “**Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera Común de Servicios del Sistema Nacional de Salud español**”. Estas pruebas resultan imprescindibles para el diagnóstico y pronóstico de enfermedades tanto oncológicas como enfermedades raras⁴¹.

Además, por primera vez se añadieron a la cartera **12 test o pruebas farmacogenéticas** fomentando el acceso a ellas y la equidad en la población. Estas pruebas representan interacciones fármaco-gen, y pretenden predecir la respuesta de un paciente al medicamento que se le administra (Tabla 1)⁴¹. Aunque en la tabla están indicados un pequeño número de fármacos, la realidad es que las pruebas farmacogenéticas indicadas sirven para una totalidad de 65 fármacos de nuestro arsenal terapéutico, muchos los cuales son utilizados en **Atención Primaria**, donde se proporciona una visión global familiar de los pacientes, de modo que estas pruebas pueden alcanzar un interés especial⁴².

Esta “**visión familiar**” nos lleva a considerar que el mundo está globalizado y la población española ya no está sólo compuesta por individuos de este país, sino que el

número de individuos de otros países y etnias está incrementando considerablemente. Según el Instituto Nacional de Estadística (INE), a día 1 de abril de 2025, la población extranjera en España suponía un total de 6.947.711 personas⁴³. Es por ello que el estudio genético se debe ampliar a otras poblaciones étnicas, pues la **etnia** es un factor importante que contribuye a la variabilidad genética que puede afectar a enzimas metabolizadoras, proteínas transportadoras o receptores y cuya frecuencia difiere entre los distintos grupos poblacionales⁴⁴.

Sin embargo, gran parte de la investigación en el campo de la Farmacogenómica se ha centrado en poblaciones caucásicas, mientras que otros grupos como la población china, africana o hindú han sido menos estudiados. No obstante, el **actual desarrollo científico en China** ha posibilitado la investigación y realización de estudios de análisis farmacogenéticos cuyos resultados han mostrado diferencias manifiestas con otras poblaciones. Esto implica que la administración de un tratamiento donde las dosis están estandarizadas (las indicadas en ficha técnica) el riesgo de que se produzcan reacciones adversas o fallos terapéuticos pueda ser más habitual en individuos de otras etnias. En vista de ellos, las **diferencias étnicas** hacen imprescindible la inclusión de la Farmacogenética tanto en investigación como en la práctica clínica para avanzar hacia una medicina más personalizada^{45,46}. Estas diferencias étnicas nos han llevado a plantear los objetivos del trabajo.

Tabla 1. Pruebas farmacogenéticas incluidas en el Catálogo de la Cartera común de servicios del SNS y sus respectivos fármacos

GEN	ALELOS	TRATAMIENTO ASOCIADO	OBSERVACIÓN
CYP2D6	*3, *4, *5, *6, *9, *10, *17, *29, *36 y *41	Eliglustat, pimozida, tetrabenazina	Indispensable
CYP2C19	*2, *3, *4, *17	Atazanavir, clopidogrel, omeprazol, voriconazol	Indispensable
CYP2C9	*2 y *3	Siponimod	Indispensable
HLA-B	*57:01	Abacavir	Indispensable
	*58:01	Alopurinol	Indispensable
	*15:02	Carbamazepina, fenitoína, oxcarbazepina	Indispensable
HLA-A	*31:01	Carbamazepina	Indispensable
TPMT	*2, *3A, *3B, *3C y *4	Azatioprina, mercaptopurina	Indispensable
NUDT15	*2 y *3	Azatioprina, mercaptopurina, tioguanina	Indispensable
DPD	<i>c.1905+1G>A (*2A); c.1679T>G (*13); c.2846A>T, [c.1129-5923C>G/c.1236G>A] (HapB3)</i>	Capecitabina, fluorouracilo, tegafur	Indispensable
UGT1A1	<i>UGT1A1*28</i>	Irinotecan	Indispensable
CFTR	<i>F508del (c.1521_1523delCTT), R117H (c.350G>A), G178R (c.532G>A), S549R (c.1645A>C), S549N (c.1646G>A), G551S (c.1651G>A), G551D (c.1652G>A), G1244E (c.3731G>A), G1349D (c.4046G>A), S1251N (c.3752G>A), S1255P (c.3763T>C)</i>	Ivacaftor	Indispensable
G6PD	<i>c.563C>T, c.844G>C, c.376A>G/c.680G>T, c.376A>G/c.202G>A, c.376A>G/c.968T>C, c.376A>G/c.95A>G, c.1360C>T o c.1376G>T</i>	Rasburicasa	Indispensable
SLCO1B1	<i>c.521T>C</i>	Simvastatina	Indispensable

OBJETIVOS

Objetivo principal

Identificar y poner de manifiesto las diferencias interindividuales en la respuesta a los fármacos entre dos poblaciones, concretamente la china y la española.

Objetivos secundarios

- Mostrar al colectivo sanitario la importancia de la variabilidad genética en la respuesta a los fármacos según la etnia.
- Aportar datos, basados en la evidencia científica y desde el punto de vista de la farmacogenética, que ayuden u orienten en la administración del tratamiento más adecuado al paciente de raza china en el territorio español (en relación con los fármacos afectados por los 12 test farmacogenéticos incluidos en la cartera de servicios del SNS).

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño

Se ha realizado una búsqueda bibliográfica entre noviembre de 2024 y mayo de 2025 de datos sobre las frecuencias de los polimorfismos en población china y española, y las diferencias en la respuesta a diferentes tratamientos. Se estudiaron concretamente, los 12 genes (pruebas genética) incluidos en la Cartera de Servicios del SNS.

La elección de estos 12 genes ha sido, fundamentalmente por los límites en extensión que compete a un Trabajo de Fin de Grado y por supuesto, porque la presencia de estas pruebas farmacogenéticas en la Cartera de Servicios del SNS supone el acceso a ellas de toda la población fomentando la equidad y el hecho de que, como indica en las observaciones de la tabla de la Cartera, es indispensable realizarlos en las personas que cumplan los criterios establecidos (por el Ministerio de Sanidad referidos a patología, causas y tratamiento...)

Estrategia de búsqueda

Se realizó una búsqueda de las frecuencias alélicas, genotípicas o fenotípicas de los distintos genes en las bases de datos PubMed, Google Académico, Web of Science y Scopus, complementada con la consulta de fuentes web oficiales para las implicaciones clínicas como: el Ministerio de Sanidad, las agencias reguladoras (FDA, EMA, AEMPS), los consorcios internacionales (CPIC, DPWG), la base de datos PharmGKB y la SEFF.

En el caso de Pubmed, se emplearon tanto términos controlados a través del descriptor en línea MeSH como términos libres, con el fin de optimizar la precisión y la amplitud de los resultados obtenidos. Algunos de los términos MeSH utilizados fueron: “polymorphism”, “alleles”, “genetic variation”, “genotype”, “polymorphism, single nucleotide”, “ethnic groups”, “China”, “Spain” y se emplearon los operadores booleanos AND y OR. Asimismo, se han analizado referencias bibliográficas de algunos artículos incluidos para completar la búsqueda.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

- Estudios desde 1990 a 2025 (se optó por un rango amplio al ser la Farmacogenética un ámbito relativamente “nuevo”).
- Estudios disponibles en castellano y/o inglés.
- Estudios que aportasen datos sobre frecuencias alélicas, genotípicas o fenotípicas en población china (asiática) y/o española (europea).

Criterios de exclusión

- Artículos que solo incluyeran datos de otras etnias sin incluir población china o española.
- Estudios con genes no incluidos en las 12 pruebas farmacogenéticas de la Cartera de Servicios del SNS.

RESULTADOS y DISCUSIÓN

El presente apartado recoge los resultados obtenidos tras el análisis comparativo de las frecuencias alélicas, genotípicas y/o fenotípicas entre la población china y española de los 12 genes incluidos en la Cartera de Servicios del Sistema Nacional de Salud en el ámbito de la Farmacogenética. Asimismo, se detallan características de cada gen y las implicaciones clínicas que pueden llegar a asociar sus polimorfismos.

GEN: *CYP2D6*

El gen *CYP2D6*, ubicado en el cromosoma 22q13.2, codifica una enzima del mismo nombre perteneciente a la superfamilia del citocromo P450 (*CYP450*). A pesar de que representa solo el 2-4% del total de enzimas *CYP* en el hígado, participa en el metabolismo de aproximadamente el 21% de fármacos empleados de forma rutinaria, como antidepresivos (paroxetina, antidepresivos tricíclicos...), analgésicos (como la codeína o el tramadol), eliglustat, antihipertensivos, antieméticos o incluso tratamientos oncológicos como el tamoxifeno^{47,48}.

La actividad de la enzima puede estar comprometida por la alta variabilidad genética del gen *CYP2D6*, con más de 170 variantes alélicas identificadas⁴⁹.

De este modo, tenemos el *CYP2D6*1*, siendo el alelo referencia, que junto con *CYP2D6*2*, corresponde a una función normal de la enzima. Por otro lado, variantes que producen una función enzimática disminuida son *CYP2D6*9*, *CYP2D6*10*, *CYP2D6*17*, *CYP2D6*29* y *CYP2D6*41*, mientras que *CYP2D6*3*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*5* o *CYP2D6*6* carecen de función. En cuanto a aquellas con función aumentada, tenemos las variantes con múltiples copias del gen (representadas con xN). La heterogeneidad en la frecuencia de estas variantes alélicas se debe, en parte, a las diferencias entre etnias⁴⁷.

Por ejemplo, en España las variantes carentes de función, en especial *CYP2D6*4*, supone un porcentaje de 18,6%, elevado respecto al 0,5% en China. En cambio, para variantes con disminución de la función enzimática como *CYP2D6*10*, existen diferencias entre España y China, con una frecuencia de 1,7% y 43%, respectivamente⁴⁴.

Estos alelos se combinan dando lugar a genotipos, los cuales determinan el fenotipo metabolizador de los individuos, generando diferencias entre poblaciones. Concretamente, la distribución fenotípica de la enzima CYP2D6 en población Han china y española se observan en la Tabla 2^{50,51}.

Tabla 2. Frecuencias fenotípicas de la enzima CYP2D6 inferidas por el genotipo en población española y china			
Genotipo	Fenotipo	Frecuencia (%) España	Frecuencia (%) China
<i>*1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN, *2x2/*9</i>	MU (metabolizador ultrarrápido)	5,34	-
<i>*1/*1, *1/*2, *1/*9, *1/*41</i>	MN (metabolizador normal)	89,44	95,43
<i>*4/*10, *4/*41, *1/*5, *10/*10</i>	MI (metabolizador intermedio)	-	3,35
<i>*3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6</i>	ML (metabolizador lento)	5,22	0,52

Se observa que el porcentaje del fenotipo ML en China es menor que el observado en España, guardando coherencia con las frecuencias de ML encontradas en asiáticos (0,4%) y en europeos (5,4%)⁵².

En relación con los fármacos afectados por la enzima CYP2D6, las guías elaboradas por los distintos consorcios de Farmacogenética, como la del CPIC, han establecido algunas recomendaciones basadas en el fenotipo para diferentes fármacos, como por ejemplo la **codeína**. Así, se recomienda que metabolizadores lentos eviten el uso de codeína debido a la posibilidad de una analgesia menos eficaz. A su vez, los metabolizadores ultrarrápidos también deberían evitarla debido a que, tras la administración de dosis habituales de codeína como tratamiento analgésico, la formación de morfina se produce más rápidamente y en mayor cantidad, con el consecuente riesgo de formación de reacciones adversas como insuficiencia respiratoria que pueden comprometer la vida del paciente⁵³.

Asimismo, la variabilidad en *CYP2D6* afecta a la respuesta al tratamiento con **tamoxifeno** en pacientes con cáncer de mama, influyendo en su eficacia y en la aparición de efectos secundarios. El tamoxifeno es un profármaco que necesita metabolizarse a su forma activa, el endoxifeno (hasta 100 veces más potente), principalmente a través de la enzima *CYP2D6*. El estudio KARISMA mostró que ML de *CYP2D6* tenían niveles más bajos de endoxifeno (metabolito activo) y una respuesta reducida al tamoxifeno, con una reducción escasa o nula de la densidad mamográfica. Por otro lado, en MU destacó la posible presencia de efectos secundarios como escalofríos, sofocos, irritabilidad o síntomas vasomotores, pudiendo llegar a interrumpir el tratamiento⁵⁴.

Otra situación en la que es interesante el estudio del gen *CYP2D6* es con el **eliglustat**, un inhibidor selectivo de la glucosilceramida sintasa empleado en el tratamiento de la enfermedad de Gaucher tipo I. Según la DPWG, los MI y ML podrían reducir el paso de eliglustat hacia metabolitos inactivos, produciendo una acumulación del fármaco a nivel sistémico y, consecuentemente, aumentar el riesgo de efectos adversos como el alargamiento del intervalo QT. Aun así, para MI la dosis recomendada es la misma que para los MN (84 mg dos veces al día), frente a los ML (84 mg una vez al día). Por el contrario, en MU, el eliglustat está contraindicado debido a que incrementan su metabolismo, haciendo que las dosis habituales puedan no ser efectivas⁵⁵.

En la misma línea, diversas Agencias de Medicamentos sugieren ciertas recomendaciones en la dosis de la **pimozida**, un antagonista de receptores dopaminérgicos indicado en el tratamiento del síndrome de Tourette. Así, la FDA establece que la dosis en niños y adultos ML no deberían superar 0,05 mg/kg y 4mg/día, respectivamente⁵⁶.

Estas recomendaciones de los distintos consorcios para medicamentos afectados por el fenotipo *CYP2D6*, se han de tener en cuenta cuando se administran estos tratamientos, pero en el caso de la población china, tal y como la Tabla 2 muestra, las mayores diferencias frente a españoles se manifiestan en los metabolizadores lentos cuyo porcentaje es menor. Por lo tanto, el riesgo de RAM en la población china debería de ser también menor desde el punto de vista farmacogenético, de manera que el número de pruebas farmacogenéticas previas al tratamiento podría verse reducido en la población china respecto a la española.

GEN: *CYP2C19*

El gen *CYP2C19*, localizado en el cromosoma 10q23.33, también es altamente polimórfico, y codifica otra enzima perteneciente a la superfamilia del citocromo P450, específicamente la *CYP2C19*. Esta enzima se encuentra principalmente en las células hepáticas y participa en el metabolismo de diversos medicamentos comúnmente prescritos, tales como anticoagulantes, inhibidores de la bomba de protones, antidepresivos, anticonvulsivantes, hipnóticos y sedantes, antimaláricos o antirretrovirales⁵⁷.

Se han identificado más de 39 variantes alélicas y 2000 SNPs, siendo *CYP2C19*2* y *CYP2C19*3* las más frecuentes y estudiadas, asociadas a una actividad nula de la enzima. Estas variantes predominan más en las población china Han, con una frecuencia de 24,7% para *CYP2C19*2* y 3,3% para *CYP2C19*3*, frente al 13,9% y 1,2%, respectivamente, observados en la población española. Por otra parte, la variante *CYP2C19*17*, que se asocia con un aumento de la actividad enzimática, es más común en españoles (17,1%) que en chinos Han (1,2%)^{58,59}.

Al igual que *CYP2D6*, estos alelos se combinan dando lugar a diferentes genotipos, que a su vez, se traducirán en un tipo concreto de fenotipo metabolizador (Tabla 3)^{50,60}.

Tabla 3. Frecuencias fenotípicas de la enzima *CYP2C19* inferidas por el genotipo en población española y china

Genotipo	Fenotipo	Frecuencia (%) España	Frecuencia (%) China
<i>*1/*17</i>	MR	31	1,06
<i>*1/*1</i>	MN	39,7	39,9
<i>*1/*9, *9/*17, *9/*9</i>	MI	27,3	45,62
<i>*2/*9, *3/*9</i>	ML	2	13,42

De los datos aportados, destaca en la población china el mayor porcentaje de MI y de ML frente a la española. Estos hallazgos se alinean con las frecuencias en asiáticos y en europeos (46% vs 26% respectivamente de MI y 13% vs 2% de ML)⁶¹.

El estudio del gen *CYP2C19* es importante en la práctica clínica para personalizar el tratamiento farmacológico y evitar interacciones significativas entre medicamentos y genes. Por ejemplo, se vio que el empleo de **clopidogrel** (un profármaco) en MI y ML suponía un mayor riesgo de eventos cardiovasculares debido a la menor capacidad de la enzima de convertir el clopidogrel en sus metabolitos activos, siendo el ticagrelor o el prasugrel, alternativas con mejores resultados clínicos. De hecho, las recomendaciones de las guías terapéuticas realizadas por el CPIC recomiendan evitar el clopidogrel en pacientes ML de la enzima *CYP2C19*^{61,62}.

Del mismo modo, el tratamiento con inhibidores de la bomba de protones, como el **omeprazol**, también podría estar sujeto a los polimorfismos en *CYP2C19*. Son fármacos empleados en enfermedades como el reflujo gastroesofágico, la úlcera péptica o la infección por *Helicobacter pylori*. Los sujetos ML podrían presentar una concentración plasmática del fármaco más elevada en comparación con MN, de manera que existe la posibilidad de toxicidad o menor eficacia^{62,63}.

Otros fármacos con los que existen recomendaciones terapéuticas según el *CYP2C19* son los antifúngicos como el **voriconazol**. En ML se recomienda emplear otros fármacos cuyo metabolismo no dependa del *CYP2C19*, como pueden ser el isavuconazol o la anfotericina liposomal B. En caso de que el voriconazol fuese imprescindible, la dosis administrada debería ser menor que la dosis estándar. Por otro lado, el uso de tratamiento alternativo se recomienda igualmente en MR y MU⁶⁴.

Estas recomendaciones para algunos medicamentos afectados por el fenotipo *CYP2C19*, se han de tener en cuenta cuando se administran estos tratamientos, pero en el caso de la población china, tal y como la Tabla 3 muestra, las mayores diferencias frente a españoles se manifiestan en los metabolizadores lentos y metabolizadores intermedios cuyo porcentaje es relativamente mayor. Por lo tanto, el riesgo de RAM en la población china debería de ser también mayor desde el punto de vista farmacogenético, de forma que el número de pruebas farmacogenéticas previas al tratamiento podría verse aumentado en la población china respecto a la española.

GEN: *CYP2C9*

La *CYP2C9* es otra enzima importante dentro de la superfamilia del CYP450, responsable de metabolizar alrededor del 15% de los fármacos comúnmente empleados en la práctica clínica incluyendo antiinflamatorios, anticoagulantes como la warfarina o anticonvulsivantes como la fenitoína. Se codifica por el gen *CYP2C9*, localizado en el cromosoma 10q24.2 y resulta altamente polimórfico con más de 80 alelos diferentes descritos. El alelo de referencia es el *CYP2C9*1* y algunas de las variantes alélicas más estudiadas, como *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*, se asocian a una actividad reducida de la enzima^{65,66}.

Dichas variantes difieren en su distribución según la población. Por ejemplo, en población española, *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3* presentan una frecuencia de 13,8% y 10,1% respectivamente. No obstante, en chinos suponen un pequeño porcentaje, siendo de 0,1% para *CYP2C9*2* y de 3,5% para *CYP2C9*3*⁶⁷.

Al igual que otros genes del CYP450, la combinación de estos alelos dará lugar a distintos tipos de fenotipos metabolizadores (Tabla 4)^{50,67}.

Tabla 4. Frecuencias fenotípicas de la enzima <i>CYP2C9</i> inferidas por el genotipo en población española y china			
Genotipo	Fenotipo	Frecuencia (%)	
		España	China
<i>*1/*1</i>	MN	58	91,2
<i>*1/*2, *1/*3, *2/*2</i>	MI	38	8,23
<i>*2/*3, *3/*3</i>	ML	3,8	0,16

Estas diferencias dan lugar a implicaciones clínicas significativas, por ejemplo, en el ajuste de la dosis y respuesta al tratamiento con **warfarina**. Aquellos individuos con uno o dos alelos no funcionantes (como *CYP2C9*2* y *CYP2C9*3*), pueden resultar en una disminución del metabolismo de la warfarina y un aumento en el riesgo de sangrado al administrarse las dosis indicadas en la ficha técnica. Por lo tanto, en estos individuos, la disminución de la dosis (además de tener en cuenta otros factores farmacogenéticos que también afectan) podría evitar ciertas reacciones adversas como el sangrado comentado, ayudando a mantener un INR terapéutico⁶⁸.

La disminución de la función enzimática también se relaciona con otros sustratos de CYP2C9 como la **fenitoína**. En individuos homocigotos para alelos no funcionales se ha visto un aclaramiento más lento de la fenitoína, así como un aumento del riesgo de neurotoxicidad. Además, un metaanálisis encontró que los fenotipos de metabolizadores intermedios y pobres de CYP2C9 se asocian con aumentos significativos en las concentraciones plasmáticas de fenitoína, lo que respalda la recomendación de ajustar la dosis en función del genotipo para mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento^{69,70}.

Otro de los fármacos relacionados con los polimorfismos de *CYP2C9* es el **siponimod**, primer tratamiento oral empleado en adultos para la esclerosis múltiple secundaria progresiva. Diversas agencias reguladoras como la FDA establecen como requisito al tratamiento con siponimod, el estudio de *CYP2C9*. Así, aquellos individuos homocigotos para la variante *CYP2C9*3* se contraindica el uso. Por otro lado, pacientes con genotipo *CYP2C9*1/*3* o *CYP2C9*2/*3* recomiendan una dosis de mantenimiento de 1mg/día^{71,72}.

Estas recomendaciones para algunos medicamentos afectados por el fenotipo CYP2C9, se han de tener en cuenta cuando se administran estos tratamientos, pero en el caso de la población china, tal y como la Tabla 4 muestra, las mayores diferencias frente a españoles se manifiestan en los metabolizadores lentos cuyo porcentaje es relativamente menor. Por lo tanto, el riesgo de RAM en la población china debería de ser también menor desde el punto de vista farmacogenético, de forma que el número de pruebas farmacogenéticas previas al tratamiento podría verse disminuido en la población china respecto a la española.

GEN: HLA

El **sistema HLA (antígeno leucocitario humano)** codifica las proteínas del complejo mayor de histocompatibilidad (MHC), dividiéndose en tres subclases: HLA clase I, que incluye a su vez *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*; HLA clase II, que incluye *HLA-DR*, *-DQ*, *-DP*; y clase III, genes que codifican proteínas con capacidad inmune. Las proteínas codificadas por los genes *HLA* clase I presentan antígenos a los linfocitos T CD8+,

permitiendo la vigilancia inmunitaria contra diversos patógenos o células reconocidas como extrañas^{73,74}.

El *gen HLA-B* es el más polimórfico de ellos, con más de 7000 alelos identificados⁷⁵. Las asociaciones entre los diferentes alelos y las reacciones de hipersensibilidad a medicamentos han sido bien estudiadas, siendo una de ellas la relación entre la variante *HLA-B*57:01* y el fármaco **abacavir**⁷⁶. Se trata de un medicamento antirretroviral usado en el tratamiento del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) que, en caso de producir reacciones de hipersensibilidad, da lugar a síntomas como fiebre, rash cutáneo o vómitos. La administración de abacavir a pacientes con el alelo *HLA-B*57:01* puede dar lugar a una reacción de hipersensibilidad exacerbada, por ello, la FDA recomienda realizar una detección del alelo *HLA-B*57:01* antes de iniciar el tratamiento, estando contraindicado en caso de salir positivo o en pacientes con reacción de hipersensibilidad previa⁷⁷. En España, esta variante presentó una frecuencia de 3,2%, siendo escasa en China (0,6%)⁷⁸. Otros estudios presentaron porcentajes similares para cada población. Por ejemplo, Ramirez et al. (2019) observaron una frecuencia de 4,2% en donadores españoles de médula ósea⁷⁹. Por otro lado, Zhou et al. (2015) arrojaron un valor de 1,0921% en individuos chinos⁸⁰.

De forma paralela, el alelo *HLA-B*15:02* y *HLA-A*31:01* se han relacionado con reacciones cutáneas graves como el síndrome de Stevens-Johnson (SJS) y la necrólisis epidérmica tóxica (TEN) inducidas por **carbamazepina**, fármaco antiepiléptico empleado como primera línea en crisis focales. El alelo *HLA-B*15:02* presenta una frecuencia en población china más alta respecto a la población española (7,3% vs N/A respectivamente). Otros datos encontrados seguían tendencias similares con porcentajes entre 10-15% para la población china Han, mientras que en europeos resulta <0,01%^{78,81}. Por otro lado, el alelo *HLA-A*31:01* presenta frecuencias similares en ambas poblaciones (2,1%)⁷⁸.

Por su parte, el alelo *HLA-B*58:01* aumenta el riesgo de hipersensibilidad inducido por **alopurinol**, un inhibidor de las xantinas oxidasas empleado para el tratamiento de la hiperuricemia. Este alelo resulta importante en población asiática, concretamente en China, se observó una frecuencia de 7,8%. Por el contrario, en España solo fue de 1,8%^{78,81} (Tabla 5).

Tabla 5. Frecuencias alélicas de <i>HLA-B</i> en población española y china		
Variante alélica	Frecuencia (%)	
	España	China
<i>HLA-B*57:01</i>	3,2	0,6
<i>HLA-B*15:02</i>	N/A	7,3
<i>HLA-B*58:01</i>	1,8	7,8

Los datos aportados muestran que, en la población china, la mayor frecuencia de las variantes *HLA-B*15:02* y *HLA-B*58:01* respecto a la población española, sugiere la necesidad de guiar el tratamiento de los medicamentos relacionados con cada variante a través de la Farmacogenética.

GEN: *TPMT* y *NUDT15*

El gen *tiopurina S-metiltransferasa (TPMT)* codifica la tiopurina S-metiltransferasa, una de las enzimas mayormente implicadas en el metabolismo de las tiopurinas, siendo las más usadas en la práctica clínica la tioguanina, la mercaptopurina y la azatioprina (esta última, un profármaco de la mercaptopurina). Son fármacos inmunosupresores usados con frecuencia en enfermedades autoinmunitarias como la enfermedad inflamatoria intestinal y la artritis reumatoide⁸².

TPMT es un gen es altamente polimórfico, con más de 40 variantes alélicas descritas. *TPMT*1* se corresponde con una actividad normal de la enzima, mientras que las variantes que más frecuentemente se asocian con una reducción de la actividad enzimática son *TPMT*2*, *TPMT*3A* y *TPMT*3C*⁸³.

De forma paralela, el gen *Nudix hidrolasa 15 (NUDT15)* codifica una enzima del mismo nombre que al igual que la enzima *TPMT*, interviene en el metabolismo de las tiopurinas. Estas enzimas catalizan la hidrólisis de nucleósidos difosfatos los cuales resultan del estrés oxidativo. Por otro lado, la enzima *NUDT15* interviene en la conversión de metabolitos activos en metabolitos menos tóxicos, disminuyendo su presencia en el DNA.

A pesar de unas 21 variantes alélicas descritas, la relevancia clínica de estas sigue siendo incierta. No obstante, las variantes *NUDT15*2* y *NUDT15*3* se asocian a una disminución de la actividad enzimática, con ciertas implicaciones clínicas⁸⁴.

En ambos, individuos heterocigotos para las variantes alélicas de función disminuida tienen alrededor del 50% de la actividad enzimática, mientras que la de los homocigotos es prácticamente nula. Este aspecto supone que estos individuos puedan presentar un mayor riesgo de toxicidad en relación con los fármacos⁸².

La frecuencia de los polimorfismos de ambos genes varía en función de la población, sabiendo que las variantes genéticas de *TPMT* resultan muchos menos frecuentes en asiáticos que en caucásicos⁸⁵.

En el estudio de Casajus et al. (2022) se observó la influencia de los distintos fenotipos de *TPMT* en el tratamiento con azatioprina y la aparición de RAMs en individuos españoles⁸⁶. El fenotipo MN (con genotipo *TPMT*1/*1*) fue el predominante con una frecuencia de 92,7%. Por otro lado, el 7,3% restante correspondía a MI (con genotipos que presentaban la variante *TPMT*3A*), mientras que no se identificaron ML. Teniendo en cuenta esta distribución, la leucopenia inducida por la azatioprina fue de 4,6% en MN frente al 12,5% en MI, si bien estas diferencias no fueron estadísticamente significativas. Asimismo, pacientes ML o MI con inflamación y en tratamiento con azatioprina se asociaron a un aumento en el riesgo de mielosupresión y de abandono del tratamiento⁸⁷. Adicionalmente, Corominas et al. (2000) mostraron resultados similares, con un 10% de portadores heterocigotos para una variante genética de *TPMT*, siendo *TPMT*3A* la más frecuente (60%)⁸⁸.

Por otro lado, Wang et al. (2022) observaron una frecuencia alélica de *NUDT15 R139C* del 11,1%⁸⁹. Esta variante se ha asociado clínicamente con riesgo de desarrollar leucopenia inducida por tiopurinas. En concreto, un estudio previo mostró que aquellos pacientes portadores de esta variante presentaban una incidencia de leucopenia del 70,2%⁹⁰. Además, otra cohorte realizada en China con pacientes con enfermedad inflamatoria intestinal arrojó que la frecuencia de leucopenia inducida por azatioprina era de 50% en los individuos con un genotipo que incluía la variante *NUDT15 R139C* (con una frecuencia del 20,1%). No obstante, para la variante *TPMT*3C* se reportó una frecuencia de tan sólo 1,4%.⁹¹. Las frecuencias se recogen en la Tabla 6^{88,89,91}.

Tabla 6. Frecuencias alélicas de <i>TPMT</i> y <i>NUDT15</i> en población española y china		
	Españoles	Chinos
<i>TPMT</i>	<i>TPMT*3A</i> : 60%	<i>TPMT*3C</i> : 1,4%
<i>NUDT15</i>	N/A	<i>NUDT15 R139C</i> : 11,1-20,1%

Los datos muestran la mayor frecuencia de *NUDT15 R139C* en chinos, frente al mayor porcentaje de *TPMT *3A* en españoles. Esto sugiere que en individuos chinos, las variantes de *NUDT15* pueda ser un mejor biomarcador que *TPMT* para la predicción de reacciones adversas a la azatioprina⁹⁰.

GEN: *DPD*

El gen *DPD* (*dihidropirimidina deshidrogenasa*) se localiza en el cromosoma 1p22 y contiene 23 exones. Codifica la enzima del mismo nombre (*DPD*), fundamental en el metabolismo de las fluoropirimidinas (5-fluorouracilo, capecitabina...), fármacos empleados en el tratamiento de tumores como el colorrectal, mama o gástrico. A pesar de la buena tolerancia a las fluoropirimidinas, algunos individuos pueden desarrollar reacciones adversas debido a la toxicidad inducida por dichos fármacos. Se debe, en parte, a variantes genéticas que afectan a la función enzimática. Algunas de estas alteran la secuencia proteica o el “splicing” de ARNm, suponiendo una disminución en la actividad enzimática con la consecuencia de un aumento del riesgo de toxicidad: *c.1905+1G>A* (también conocido como *DPD*2A*), *c.1679T>G* (*DPD*13*), *c.2846A>T* o *c.1129-5923C>G* (*HapB3*)⁹².

El estudio PhotoDPYD realizado en España reveló las frecuencias de estas variantes en pacientes con cáncer: *c.2846A>T* (1,4%), *HapB3* (2,9%), *DPD*2A* (0,7%), *DPD*13* (0,2%)⁹³. Estas dos últimas se asocian con una actividad nula de *DPD*, cuyas frecuencias concuerdan a otras encontradas en población caucásica, con 0,01-0,5% de los individuos con deficiencia completa de *DPD*, frente al 3-8% de individuos con deficiencia parcial^{94,95}.

Por el contrario, Kanai et al. (2022) investigaron el riesgo de toxicidad de las fluoropirimidinas en población asiática de 1364 pacientes con cáncer de colon. El estudio

arrojó que de 82 variantes de *DPD* registradas en las guías CPIC, 74 fueron incluidas para el estudio y solo 7 variantes (*c.C2303A*, *c.G2194A*, *c.A1627G*, *c.G1294A*, *c.G1003T*, *c.A496G*, *c.A451G*) con función enzimática normal fueron identificadas y ninguna de ellas se correspondía con las cuatro variantes más frecuentes encontradas en la población caucásica (*DPYD*2A*, *c.2846A>T*, *c.1679T>G*, *c.1236G>A*)⁹⁶. Estas diferencias se recogen en la Tabla 7^{93,96}. Por lo tanto, las variantes alélicas importantes respecto a *DPD* son distintas entre la población caucásica y asiática, siendo en estas últimas las asociadas a una función enzimática normal.

Tabla 7. Frecuencias alélicas de las variantes *DPD* más frecuentes en población española y china

Variantes en españoles	Variantes en chinos
<i>c.1129-5923C>G (HapB3)</i> : 2,9%	<i>c.C2303A</i> : 2,2%
<i>c.2846A>T</i> : 1,4%	<i>c.G2194A</i> : 1,9%
<i>c.1905+1G>A (DPD*2A)</i> : 0,7%	<i>c.A1627G</i> : 2,8%
<i>c.1679T>G (DPD*13)</i> : 0,2%	<i>c.G1294A</i> : 0,036%
	<i>c.G1003T</i> : 0,073%
	<i>c.A496G</i> : 2%
	<i>c.A451G</i> : 0,29%

GEN: *UGT1A1*

El gen *UGT1A1* (*UDP-glucuronosiltransferasa 1A1*) codifica la enzima UGT1A1, la cual cataliza el proceso de glucuronidación, desintoxicando y excretando sustancias lipofílicas endógenas y exógenas. Se han identificado más de 100 variantes del gen *UGT1A1*, algunas de las cuales se asocian con implicaciones clínicas. El alelo *UGT1A1*1* es el alelo referencia y corresponde a una actividad enzimática normal. Por otro lado, tenemos los alelos *UGT1A1*28* (con una inserción de TA en la región TATA del promotor del gen), *UGT1A1*6* y *UGT1A1*27* que dan lugar a una actividad enzimática disminuida^{97,98}.

Esta enzima es responsable de la glucuronidación de la bilirrubina y el polimorfismo *UGT1A1*28*, es el relacionado mayormente con el síndrome de Gilbert, una enfermedad hereditaria que se caracteriza por un aumento de la bilirrubina⁹⁸.

Respecto a los medicamentos, ejerce un papel clave en el metabolismo del **irinotecan**, fármaco empleado en el tratamiento de varios tumores, como los de páncreas, colon o estómago. Las variantes genéticas como *UGT1A1*28* y *UGT1A1*6*, se relacionan con toxicidad al tratamiento con irinotecan, manifestada como diarrea o neutropenia. Por ello, en pacientes homocigotos (como *UGT1A1*28/*28*) o heterocigotos (como *UGT1A1*6/*28*) para estos alelos, la FDA recomienda una reducción de la dosis farmacológica⁹⁹.

Al estudiar las frecuencias alélicas en la población asiática, las mayores diferencias con la población caucásica se encontraron en la variante *UGT1A1*28* (16% vs 29-45% respectivamente), mientras que la frecuencia de la variante *UGT1A1*6* en la población china fue de 15-20% y la de *UGT1A1*27* fue de 5- 28%⁹⁸.

Por lo que, aunque la variante *UGT1A1*28* es menos frecuente en China, los valores de frecuencia de las otras dos variantes con actividad disminuida implican que en esta población también puede existir riesgo de reacciones adversas ante tratamiento con irinotecan y por tanto, sería aconsejable realizar un test farmacogenético tal y como se recomienda en la población española.

GEN: *CFTR*

El gen ***CFTR*** (del inglés, *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator*) está ubicado en el cromosoma 7 y codifica la proteína CFTR, un canal aniónico que regula la homeostasis de sal y de fluidos en las membranas epiteliales gracias al transporte de iones cloruro y bicarbonato. Está formado por dos dominios transmembrana (TMD) que se disponen formando un canal iónico, dos dominios de unión a nucleótidos (NBD) que se unen e hidrolizan al ATP, y un dominio regulador citosólico (R), siendo necesaria la fosforilación de esta última por la proteína quinasa A para que la proteína CFTR pueda realizar su función^{100,101}.

Existen variantes genéticas que afectan a la función de CFTR, siendo la causa de la fibrosis quística (FQ), una de las enfermedades más comunes en población caucásica. Se trata de una enfermedad genética de herencia autosómica recesiva (ambos alelos mutados) que afecta a pulmones pero también a páncreas, intestino, riñón o hígado, por la acumulación de mutación de moco espeso en estos órganos originando infecciones e inflamación¹⁰².

En el estudio de este gen, se han identificado más de 2000 mutaciones asociadas a defectos en la proteína CFTR. La variante ***F508del*** es la más frecuente a nivel mundial y produce un plegamiento incorrecto de la proteína, resultando en su ausencia en las membranas epiteliales¹⁰³. En el estudio de Alonso et al. (2007), esta variante fue la más frecuente de entre los 1954 alelos analizados en la pacientes de ascendencia española, con una frecuencia de 51% ¹⁰⁴, siendo prácticamente igual a la frecuencia reportada en el informe anual de 2019 de la Sociedad Española de Fibrosis quística (51,25%) ¹⁰⁵.

Por otro lado, en individuos chinos, la variante *F508del* es poco frecuente (1,8%), frente al 12,1% de la variante ***c.2909G>A*** observada en un estudio realizado a 103 niños chinos con fibrosis quística. Dicha variante origina un defecto en la apertura o cierre de la proteína¹⁰⁶.

El estudio de las variantes en el gen *CFTR* resulta importante en el tratamiento de la FQ debido a que los pacientes poseedores de la variante *F508del* necesitan de una triple terapia con elexacaftor, tezacaftor e ivacaftor para obtener mejorías en la función respiratoria¹⁰⁷. El ivacaftor es un fármaco potenciador de CFTR, en el sentido que mejora la capacidad de apertura del canal, mientras que lumacaftor, elexacaftor y tezacaftor son moduladores que ayudan al correcto plegamiento y transporte de la proteína a la membrana epitelial. Es por eso que los individuos con la variante *F508del* necesitan de la triple terapia, pues el ivacaftor no tendría proteína a la que “potenciar” si se administrase en monoterapia¹⁰⁸.

En el caso de la variante *c.2909G>A*, se observó la eficacia de lumacaftor/ivacaftor en un niño heterocigoto para esta variante (*F508del/c.2909G>A*). A pesar de todo, es necesario más investigación en este campo¹⁰⁹.

Debido a la baja frecuencia de la variante *F508del* en la población china en relación con la caucásica, el tratamiento a administrar podría ser distinto al que se recomienda para pacientes con fibrosis quística portadores de dicha delección.

GEN: G6PD

El gen **G6PD**, localizado en el cromosoma Xq28, codifica la enzima glucosa-6-fosfato deshidrogenasa (G6PD), esencial en la vía de las pentosas fosfato. Esta enzima resulta importante en la protección frente al estrés oxidativo mediante la generación de NADPH¹¹⁰.

Dicho gen resulta altamente polimórfico, con más de 200 variantes genéticas descritas capaces de disminuir la función de la enzima G6PD¹¹¹. La deficiencia de esta enzima en los hematíes se considera el defecto enzimático humano más frecuente, afectando a más de 500 millones de personas mundialmente. A pesar de esto, la mayoría de los individuos con una deficiencia de G6PD permanecen asintomáticos toda su vida, aunque algunos llegan a presentar manifestaciones clínicas como la anemia hemolítica aguda, ictericia neonatal o anemia hemolítica crónica no esferocítica, desencadenados por factores causantes de daño oxidativo como infecciones, fabismo o fármacos como la primaquina, dapsona o rasburicasa¹¹⁰. En concreto, la **rasburicasa** se emplea en el síndrome de lisis tumoral para controlar las altas concentraciones plasmáticas de ácido úrico. Cataliza la oxidación de ácido úrico a alantoína, pero en esta reacción se produce peróxido de hidrógeno, causando estrés oxidativo a los hematíes. Ganapathi et al. (2022) estudiaron dicha influencia de la rasburicasa en pacientes con deficiencia de G6PD, demostrándose en cuatro pacientes aumento del ácido úrico y en dos pacientes la aparición de hemólisis¹¹². De hecho, la FDA contraindica el medicamento en estos pacientes¹¹³.

Por su patrón de herencia ligado al cromosoma X, los hombres sólo podrán ser hemocigotos para alguna de las variantes al tener una sola copia del gen *G6PD* debido a que poseen un único cromosoma X. No obstante, las mujeres al tener dos cromosomas X, podrán ser heterocigotas, o más raramente, homocigotas^{110,114}.

La deficiencia de G6PD varía según poblaciones, encontrándose una frecuencia en China del 2,10%. Además, se identificó en esta población las variantes alélicas más frecuentes que ocasionaban un defecto enzimático: *Kaiping* (c.1388 G>A), *Canton* (c.1376 G>T), *Gaohe* (c.95 A>G), *Quingyan* (c.392 G>T), *Viangchan* (c.871 G>A) y *Chinese-5* (c.1024 C>T)¹¹⁵.

No obstante, en otras regiones de China como la provincia de Fujian, la frecuencia de la deficiencia se estimó de 0,95%, con tendencias parecidas en las variantes genéticas anteriores¹¹⁶. Cabe destacar que estos datos resultan similares a los encontrados en estudios previos, siendo c.1388 G>A y c.1376G>T las más frecuentes^{117,118}.

Por el contrario, la frecuencia de esta deficiencia en población española es del 0,79%, consistente con la baja frecuencia observada a nivel europeo (<0,3%), siendo las variantes *Seattle* y *Mediterranean* las más frecuentes^{119,120}. Las frecuencias de las distintas variantes se detallan en la Tabla 8^{115,116,120}.

Tabla 8. Frecuencias alélicas de las variantes <i>DPD</i> más frecuentes en población española y china		
Variante alélica	Frecuencia (%) Chinos-Fujian	Frecuencia (%) Europeos
<i>Kaiping</i>	31,35-18,42	0
<i>Canton</i>	27,14-44,93	0
<i>Gaohe</i>	11,91-8,69	0
<i>Quingyan</i>	5,95-5,25	0
<i>Viangchan</i>	5,95-4,22	0
<i>Chinese-5</i>	4,73-9,32	0
<i>Seattle</i>	-	0,11
<i>Mediterranean</i>	-	0,6

Por lo tanto, la elevada frecuencia de variantes genéticas de *G6PD* en población asiática (china), en relación con la europea, lleva a pensar que los chinos sean más susceptibles a la deficiencia de G6PD, haciendo que sea necesario realizar pruebas farmacogenéticas en fármacos como la rasburicasa, que puedan desencadenar la hemólisis o ictericia.

GEN: *SLCO1B1*

El gen *SLCO1B1* (*transportador de solutos de aniones orgánicos de la familia 1B1*) está localizado en el cromosoma 12p12.1 y codifica la proteína transportadora OATP1B1 (polipéptido transportador de aniones orgánicos 1B1), expresada fundamentalmente en la membrana basolateral de los hepatocitos. Esta proteína permite la captación hepática de numerosos compuestos endógenos (como la bilirrubina o las hormonas tiroideas) y fármacos como las estatinas o el metotrexato, facilitando su posterior eliminación del organismo^{121,122}.

SLCO1B1 es un gen polimórfico, cuyas variantes genéticas afectan a la función de la proteína OATP1B1. Algunas de estas reducen la función de la proteína, siendo posible una menor captación hepática de las diferentes sustancias, lo que conlleva un aumento de su concentración plasmática y, en consecuencia, un mayor riesgo de toxicidad y reacciones adversas. Una de las variantes más relevantes es *c.521T>C*, que produce una sustitución de timina por citosina y se puede encontrar en el alelo *SLCO1B1*5* o *SLCO1B1*15*, ambos originando una proteína con función disminuida. Por otra parte, la variante *c.388A>G* produce una sustitución de alanina por guanina y forma parte de alelos como el *SLCO1B1*37* (o *SLCO1B1*1B*), correspondiente a una función normal^{121,122}.

Cabe destacar que la frecuencia de estos alelos viene determinada en parte por la etnia, observándose una frecuencia combinada de los alelos *SLCO1B1*5* y *SLCO1B1*15*, del 15-20% en europeos y de 10-15% en asiáticos¹²³.

Adicionalmente, Xu et al. (2007) vieron que las frecuencias de las variantes *388A>G* y *521T>C* en chinos era de 73,4% y 14%, respectivamente¹²⁴. No obstante, existen ligeras variaciones en los resultados de las frecuencias al compararlas con las de otros estudios: por ejemplo, Fu et al. (2013) encontraron frecuencias de 72,1% para la variante *c.388A>G* y de 16,2% para la variante *c.521T>C*¹²⁴. Por el contrario, el porcentaje en europeos de la variante *c.521T>C* y *c.388A>G* supone un 18% y 41%, respectivamente¹²³.

La importancia clínica de estas variantes ha sido ampliamente estudiada. El grupo SEARCH identificó más de 300.000 polimorfismos, siendo la variante *c.521T>C* (pérdida de función) la más asociada al riesgo de miopatía por simvastatina. De hecho, pacientes homocigotos para dicha variante (*CC*) tenían un riesgo de 17,4% de desarrollar miopatía, mientras que en heterocigotos (*CT*) era del 4,4%¹²⁶.

Asimismo, la *American Heart Association* observó que la variante *SLCO1B1**5 se asociaba con una menor aclaramiento de la simvastatina, conllevando a un mayor riesgo de miopatía¹²⁷. Por ello, consorcios como el CPIC han establecido recomendaciones con el propósito de reducir el riesgo de síntomas musculoesqueléticos asociados a estatinas en base a los polimorfismos de *SLCO1B1*, *ABCG2* y *CYP2C9*. En el caso de la simvastatina, en los individuos portadores de variantes asociadas a una función reducida de la enzima se recomienda emplear una estatina diferente. En la guía se evidencia el beneficio de realizar test farmacogenéticos para guiar el tratamiento de las estatinas con el propósito de reducir las RAM¹²⁸.

Las frecuencias de la variante *c.521T>C* son similares entre la población china y española, y a pesar de que existen diferencias en la variante *c.388A>G*, al asociarse ésta con una enzima de función normal, apenas habría que variar las recomendaciones farmacogenéticas en el tratamiento de estatinas.

Antes de finalizar el trabajo, hay que destacar que, a pesar del análisis centrado en los 12 test genéticos incluidos en la Cartera de Servicios del SNS, el campo de la Farmacogenética resulta mucho más amplio, abarcando a otros muchos genes implicados en la variabilidad en la respuesta al tratamiento de diversas enfermedades. Esta asociación queda ilustrada de forma esquemática en la Figura 3⁴⁸.

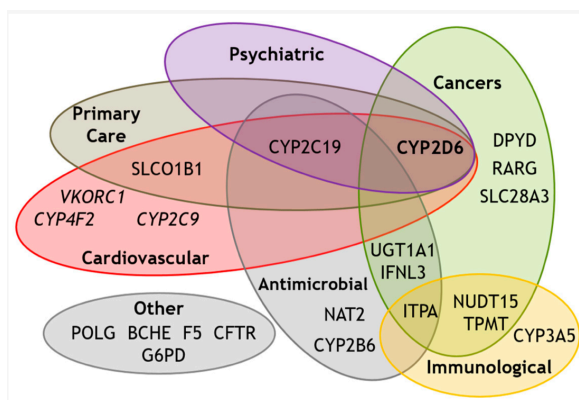


Figura 3. Diagrama de Venn que muestra la asociación de diferentes genes (farmacogenes) asociados a los medicamentos según las áreas terapéuticas.

LIMITACIONES

Las limitaciones en la realización de este trabajo incluyen, en primer lugar, la propia naturaleza del trabajo. Al tratarse de una revisión bibliográfica, es posible que las frecuencias analizadas no reflejen con exactitud la variabilidad genética real en cada una de las poblaciones, con metodologías y tamaños muestrales variados.

Además, el análisis se ha centrado exclusivamente en la interacción de cada polimorfismo genético con la respuesta a determinados fármacos, dejando de lado otros factores igualmente relevantes como los mecanismos epigenéticos, el ambiente, el estado clínico del paciente y las interacciones farmacológicas, que también influyen en la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, en determinados casos fue difícil encontrar estudios y datos específicos de población exclusivamente china o española, por lo que se utilizaron trabajos que incluían poblaciones más amplias como “asiáticos” o “europeos/caucásicos”, limitando la precisión al comparar las dos poblaciones.

CONCLUSIONES

Se han encontrado diferencias en la distribución de variantes alélicas entre la población china (asiática) y española (caucásica) en los 12 genes farmacogenéticos incluidos en la Cartera de Servicios del SNS.

Destacan las diferencias entre la población china y española en los genes que afectan a las enzimas CYP2C19, TPMT, NUDT15, UGT1A1 o la proteína de transporte OTP1A1 (gen *SLCO1B1*), que pueden comprometer la respuesta a los fármacos.

Entre ambas poblaciones existen variantes alélicas de riesgo distintas en relación con los genes *HLA*, *CFTR* y *G6PD*, que pueden afectar al desarrollo de la enfermedad o la respuesta al tratamiento.

En los tratamientos que incluyan medicamentos afectados por estos genes, habría que considerar que la adecuación de la prescripción puede variar entre la población china y la española.

La implementación de la Medicina Personalizada de Precisión conlleva el tratamiento más seguro y eficaz, de forma que estos hallazgos refuerzan la utilidad de las pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica, considerando las particularidades individuales de cada paciente para favorecer una prescripción más personalizada.

Es necesario continuar con los estudios comparativos entre poblaciones con distinta etnia, así como evaluar la utilidad clínica y coste-beneficio de los tratamientos farmacológicos personalizados en función del perfil genético del paciente.

BIBLIOGRAFÍA

1. Sbitan L, Alzraikat N, Tanous H, Saad AM, Odeh M. From one size fits all to a tailored approach: integrating precision medicine into medical education. *BMC Med Educ.* 2025;25(1):90.
2. National Research Council. *Toward precision medicine: Building a knowledge network for biomedical research and a new taxonomy of disease* [Internet]. Washington (DC); 2011 [citado 3 ene 2025]. Disponible en: <https://doi.org/10.17226/13284>
3. Delpierre C, Lefèvre T. Precision and personalized medicine: What their current definition says and silences about the model of health they promote. Implication for the development of personalized health. *Front Sociol.* 2023;8:1112159.
4. Sadee W, Wang D, Hartmann K, Toland AE. Pharmacogenomics: Driving Personalized Medicine. *Pharmacol Rev.* 2023 ;75(4):789-814.
5. Olivier M, Asmis R, Hawkins GA, Howard TD, Cox LA. The Need for Multi-Omics Biomarker Signatures in Precision Medicine. *Int J Mol Sci.* 2019;20(19):4781.
6. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp.* 2024;48(6):299-309.
7. Roden DM, McLeod HL, Relling M V, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet.* 2019;394(10197):521-32.
8. Daly AK. Pharmacogenetics and human genetic polymorphisms. Vol. 429, *Biochem J;* 2010;429(3): p.435-49.
9. Saitou M, Gokcumen O. An Evolutionary Perspective on the Impact of Genomic Copy Number Variation on Human Health. *J Mol Evol.* 2020;88(1):104-19.
10. Jin Y, Wang J, Bachtiar M, Chong SS, Lee CGL. Architecture of polymorphisms in the human genome reveals functionally important and positively selected variants in immune response and drug transporter genes. *Hum Genomics.* 2018;12(1):43.
11. Phan L, Zhang H, Wang Q, Villamarin R, Hefferon T, Ramanathan A, et al. The evolution of dbSNP: 25 years of impact in genomic research. *Nucleic Acids Res.* 2025;53(D1): D925-31.
12. Lina Ortiz L, Roberto Tabak N. Farmacogenómica en la práctica clínica. *Rev Med Clin Las Condes.* 2012;23(5):616-21.
13. Crettol S, Petrovic N, Murray M. Pharmacogenetics of Phase I and Phase II Drug Metabolism. *Curr Pharm Des.* 2010 ;16(2):204-19.
14. Evans WE, Relling MV. Pharmacogenomics: Translating functional genomics into rational therapeutics. *Science.* 1999;286(5439):487-91.
15. Sim SC, Ingelman-Sundberg M. The human cytochrome P450 (CYP) allele nomenclature website: A peer-reviewed database of CYP variants and their associated effects. *Hum Genomics.* 2010;4(4):278-81.
16. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: Regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013;138(1):103-41.
17. Nelson DR, Koymans L, Kamataki T, Stegeman JJ, Feyereisen R, Waxman DJ, et al. P450 superfamily: Update on new sequences, gene mapping, accession numbers and nomenclature. *Pharmacogenetics.* 1996;6(1):1-42.
18. Machalz D, Pach S, Bermudez M, Bureik M, Wolber G. Structural insights into understudied human cytochrome P450 enzymes. *Drug Discov Today.* 2021;26(10):2456-64.

19. Tayeh MK, Gaedigk A, Goetz MP, Klein TE, Lyon E, McMillin GA, et al. Clinical pharmacogenomic testing and reporting: A technical standard of the American College of Medical Genetics and Genomics (ACMG). *Genet Med.* 2022;24(4):759-68.
20. Ingelman-Sundberg M, Daly AK, Oscarson M, Nebert DW. Human cytochrome P450 (CYP) genes: Recommendations for the nomenclature of alleles. *Pharmacogenetics.* 2000;10(1):91-3.
21. Naujokaitis D, Asmoniene V, Kadusevicius E. Cytochrome P450 2C19 enzyme, Cytochrome P450 2C9 enzyme, and Cytochrome P450 2D6 enzyme allelic variants and its possible effect on drug metabolism: A retrospective study. *Medicine (Baltimore).* 2021;100(11):e24545.
22. Hertz DL, Ramsey LB, Gopalakrishnan M, Leeder JS, Van Driest SL. Analysis Approaches to Identify Pharmacogenetic Associations With Pharmacodynamics. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):589-94.
23. Dowd D, Williams G, VanDorn D, Clarke S, Krause DS, Botbyl J, et al. Predicting Drug-Drug and Drug-Gene Interactions in a Community Pharmacy Population. *Am J Manag Care.* 2022;28(11):566-71.
24. Bahar MA, Setiawan D, Hak E, Wilffert B. Pharmacogenetics of drug-drug interaction and drug-drug-gene interaction: A systematic review on CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6. *Pharmacogenomics.* 2017;18(7):701-39.
25. Hahn M, Roll SC. The influence of pharmacogenetics on the clinical relevance of pharmacokinetic drug–drug interactions: Drug–gene, drug–gene–gene and drug–drug–gene interactions. *Pharmaceuticals (Basel).* 2021;14(5):487.
26. Cacabelos R, Naidoo V, Corzo L, Cacabelos N, Carril JC. Genophenotypic Factors and Pharmacogenomics in Adverse Drug Reactions. *Int J Mol Sci.* 2021;22(24):13302.
27. Magavern EF, Megase M, Thompson J, Marengo G, Jacobsen J, Smedley D, et al. Pharmacogenetics and adverse drug reports: Insights from a United Kingdom national pharmacovigilance database. *PLoS Med.* 2025;22(3):e1004565.
28. Swen JJ, van der Wouden CH, Manson LE, Abdullah-Koolmees H, Blagec K, Blagus T, et al. A 12-gene pharmacogenetic panel to prevent adverse drug reactions: an open-label, multicentre, controlled, cluster-randomised crossover implementation study. *Lancet.* 2023;401(10374):347-56.
29. Ministerio de Sanidad. Perfil uso medicamentos en la población española. Informe 2020 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2021 [citado 15 feb 2025]. Disponible en: https://www.sanidad.gob.es/estadEstudios/estadisticas/estadisticas/estMinisterio/SIAP/10_Perfil_uso_medicamentos.pdf
30. Brixner D, Biltaji E, Bress A, Unni S, Ye X, Mamiya T, et al. The effect of pharmacogenetic profiling with a clinical decision support tool on healthcare resource utilization and estimated costs in the elderly exposed to polypharmacy. *J Med Econ.* 2016;19(3):213-28.
31. Sugarman EA, Cullors A, Centeno J, Taylor D. Contribution of Pharmacogenetic Testing to Modeled Medication Change Recommendations in a Long-Term Care Population with Polypharmacy. *Drugs Aging.* 2016;33(12):929-36.
32. Morris SA, Alsaidi AT, Verbyla A, Cruz A, Macfarlane C, Bauer J, et al. Cost Effectiveness of Pharmacogenetic Testing for Drugs with Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guidelines: A Systematic Review. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(6):1318-28.

33. Lopez-Saavedra J, Abad-Santos F. Cost-effectiveness of pharmacogenetic screening in the management of major depressive disorder in the Spanish Healthcare System. *J Affect Disord.* 2024;365:597-605.
34. U.S. Food and Drug Administration (FDA) [Internet]. Silver Spring: FDA: [citado 15 feb 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/>
35. European Medicines Agency. European Medicines Agency homepage [Internet]. Amsterdam: EMA; 2024 [citado 15 feb 2025] Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/homepage>
36. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. ¿Quiénes somos? [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 15 feb 2025]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/la-aemps/quienes-somos/>
37. Cecchin E, Roncato R, Guchelaar H j., Toffoli G, Ubiquitous Pharmacogenomics Consortium for the. Ubiquitous Pharmacogenomics (U-PGx): The Time for Implementation is Now. An Horizon2020 Program to Drive Pharmacogenomics into Clinical Practice. *Curr Pharm Biotechnol.* 2017;18(3):204-9.
38. Gong L, Whirl-Carrillo M, Klein TE. PharmGKB, an Integrated Resource of Pharmacogenomic Knowledge. *Curr Protoc.* 2021;1(8):e226.
39. SEFF: Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica [Internet]. Madrid: SEFF; [citado 15 feb 2025]. Disponible en: <https://seff.es/>
40. Weinshilboum RM, Wang L. Pharmacogenomics: Precision Medicine and Drug Response. *Mayo Clin Proc.* 2017;92(11):1711-22.
41. Consejo Interterritorial. Sistema Nacional de Salud. Aprobación del acuerdo sobre el Catálogo de pruebas genéticas de la Cartera común de servicios del Sistema Nacional de Salud. Acuerdo n.o:1553 [Internet]. Madrid: Ministerio de Sanidad; 2023 [citado 21 feb 2025]. Disponible en: <https://www.sanidad.gob.es/organizacion/consejoInterterri/docs/1553.pdf>
42. Fernández Torres S, Ejarque Doménech I. Los test genéticos en atención primaria. *Aten Primaria* [Internet]. 2023 [citado 21 feb 2025];55(8):102695. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.aprim.2023.102695>
43. Instituto Nacional de Estadística (INE). Estadística continua de población. Últimos datos [Internet]. Madrid: INE; [citado 21 feb 2025]. Disponible en: https://www.ine.es/dyngs/INEbase/es/operacion.htm?c=Estadistica_C&cid=1254736177095&menu=ultiDatos&idp=1254735572981
44. Zhou Y, Lauschke VM. Population pharmacogenomics: an update on ethnogeographic differences and opportunities for precision public health. *Hum Genet.* 2021;141(6):1113-36.
45. Wang LY, Yu B, Peng Y, Mou K, Zhan Y, Wang YM, et al. The pharmacogenomic landscape in the Chinese: An analytics of pharmacogenetic variants in 206,640 individuals. *Innovation* [Internet]. 2025 [citado 22 feb 2025];6(2):100773. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.xinn.2024.100773>
46. Qi G, Zhang J, Han C, Zhou Y, Li D, Ma P. Genetic landscape of 125 pharmacogenes in Chinese from the Chinese Millionome Database. *Sci Rep.* 2021;11:19222. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-021-98877-x>
47. Pratt VM, Cavallari LH, Del Tredici AL, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. Recommendations for Clinical CYP2D6 Genotyping Allele Selection: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists

- Association, and the European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy. *J Mol Diagn*. 2021;23(9):1047-64.
48. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1295.
 49. Pharmacogene Variation Consortium (PharmVar). CYP2D6 gene page [Internet]. Iowa City: PharmVar; [citado 26 feb 2025]. Disponible en: <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>
 50. He L, Chen S, Li J, Xie X, Huang L, Kuang Y, et al. Genetic and phenotypic frequency distribution of CYP2C9, CYP2C19 and CYP2D6 in over 3200 Han Chinese. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2020;47(10):1659-63.
 51. Naranjo ME, De Andrés F, Delgado A, Cobaleda J, Peñas-Lledó EM, Llerena A. High frequency of CYP2D6 ultrarapid metabolizers in Spain: Controversy about their misclassification in worldwide population studies. *Pharmacogenomics J*. 2016;16(5):485-90.
 52. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Klein T, Steven Leeder J. Prediction of CYP2D6 phenotype from genotype across world populations. *Genet Med*. 2016;19(1):69-76.
 53. Magarbeh L, Gorbovskaya I, Le Foll B, Jhirad R, Müller DJ. Reviewing pharmacogenetics to advance precision medicine for opioids. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021 [citado 26 feb 2025];142:112060. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.112060>
 54. He W, Eriksson M, Eliasson E, Grassmann F, Bäcklund M, Gabrielson M, et al. CYP2D6 genotype predicts tamoxifen discontinuation and drug response: a secondary analysis of the KARISMA trial. *Ann Oncol*. 2021;32(10):1286-93.
 55. Belmatoug N, Di Rocco M, Fraga C, Giraldo P, Hughes D, Lukina E, et al. Management and monitoring recommendations for the use of eliglustat in adults with type 1 Gaucher disease in Europe. *Eur J Intern Med*. 2017;37:25-32.
 56. Pharmacogenomics Knowledge Base (PharmGKB). Pimozide-FDA drug label annotation [Internet]. Stanford; PharmGKB; [citado 27 feb 2025]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104870>
 57. Shubbar Q, Alchakee A, Issa KW, Adi AJ, Shorbagi AI, Saber-Ayad M. From genes to drugs: CYP2C19 and pharmacogenetics in clinical practice. *Front Pharmacol* [Internet]. 2024 [citado 27 feb 2025];15:1326776. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fphar.2024.1326776>
 58. Chen L, Qin S, Xie J, Tang J, Yang L, Shen W, et al. Genetic polymorphism analysis of CYP2C19 in Chinese Han populations from different geographic areas of mainland China. *Pharmacogenomics*. 2008;9(6):691-702.
 59. Petrović J, Pešić V, Lauschke VM. Frequencies of clinically important CYP2C19 and CYP2D6 alleles are graded across Europe. *Eur J Hum Genet* [Internet]. 2020 [citado 27 feb 2025];28(1):88-94. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41431-019-0480-8>
 60. Nunez-Torres R, Pita G, Peña-Chilet M, López-López D, Zamora J, Roldán G, et al. A Comprehensive Analysis of 21 Actionable Pharmacogenes in the Spanish Population: From Genetic Characterisation to Clinical Impact. *Pharmaceutics* [Internet]. 2023 [citado 27 feb 2025];15(4):1286. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics15041286>
 61. Nguyen AB, Cavallari LH, Rossi JS, Stouffer GA, Lee CR. Evaluation of race and ethnicity disparities in outcome studies of CYP2C19 genotype-guided antiplatelet therapy. *Front Cardiovasc Med* [Internet]. 2022 [citado 28 feb 2025];9:991646. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fcvm.2022.991646>

62. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). Gene-specific information: CYP2C19 [Internet]. Nashville: CPIC; [citado 28 feb 2025]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/gene/cyp2c19/>
63. El Rouby N, Lima JJ, Johnson JA. Proton pump inhibitors: from CYP2C19 pharmacogenetics to precision medicine. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2018 [citado 28 feb 2025];14(4):447-460. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/17425255.2018.1461835>
64. Moriyama B, Obeng AO, Barbarino J, Penzak SR, Henning SA, Scott SA, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC®) Guideline for CYP2C19 and Voriconazole Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2017 ;102(1):45-51.
65. Zhou SF, Zhou ZW, Huang M. Polymorphisms of human cytochrome P450 2C9 and the functional relevance. *Toxicology*. 2010 ;278(2):165-88.
66. PharmGKB. CYP2C9 gene summary [Internet]. Stanford: PharmGKB; [citado 28 feb 2025]. Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/gene/PA126>
67. Zhou Y, Nevosadová L, Eliasson E, Lauschke VM. Global distribution of functionally important CYP2C9 alleles and their inferred metabolic consequences. *Hum Genomics* [Internet]. 2023 [citado 1 mar 2025];17(1):15. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s40246-023-00461-z>
68. Johnson JA, Caudle KE, Gong L, Whirl-Carrillo M, Gage BF, Scott SA, et al. CPIC guideline for pharmacogenetics-guided warfarin dosing: 2017 update [Internet]. Nashville: CPIC; 2017 [citado 1 mar 2025]. Disponible en: <https://cpicpgx.org/guidelines/guideline-for-warfarin-and-cyp2c9-and-vkorc1/>
69. Zhou Y, Ingelman-Sundberg M, Lauschke VM. Worldwide Distribution of Cytochrome P450 Alleles: A Meta-analysis of Population-scale Sequencing Projects. *Clin Pharmacol Ther* [Internet]. 2017;102(4):688-700. Disponible en: <https://doi.org/10.1002/cpt.690>
70. Milosavljević F, Manojlović M, Matković L, Molden E, Ingelman-Sundberg M, Leucht S, et al. Pharmacogenetic Variants and Plasma Concentrations of Antiepileptic Drugs: A Systematic Review and Meta-Analysis. *JAMA Netw Open* [Internet]. 2024 [citado 3 mar 2025];7(8):e2425593. Disponible en: <https://doi.org/10.1001/jamanetworkopen.2024.25593>
71. Díaz-Villamarín X, Piñar-Morales R, Barrero-Hernández FJ, Antúnez-Rodríguez A, Cabeza-Barrera J, Morón-Romero R. Pharmacogenetics of siponimod: A systematic review. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2022 [citado 3 mar 2025];153:113536. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113536>
72. FDA. Application number: 209884-Drug approval information [Internet]. Silver Spring: FDA; [citado 3 mar 2025] Disponible en: <https://www.accessdata.fda.gov/scripts/cder/daf/index.cfm?event=overview.process&varAppNo=209884>
73. Carey BS, Poulton KV, Poles A. Factors affecting HLA expression: A review. *Int J Immunogenet*. 2019;46(5):307-20.
74. Olson E, Geng J, Raghavan M. Polymorphisms of HLA-B: Influences on Assembly and Immunity. *Curr Opin Immunol*. 2020;64:137-45
75. Karnes JH, Rettie AE, Somogyi AA, Huddart R, Fohner AE, Formea CM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C9 and HLA-B Genotypes and Phenytoin Dosing: 2020 Update. *Clin Pharmacol Ther*. 2021;109(2):302-9.

76. Deshpande P, Hertzman RJ, Palubinsky AM, Giles JB, Karnes JH, Gibson A, et al. Immunopharmacogenomics: Mechanisms of HLA-Associated Drug Reactions. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;110(3):607-15.
77. Dean L. Abacavir Therapy and HLA-B*57:01 Genotype [Internet]. Bethesda: Medical Genetics Summaries; 2015 [citado 20 mar 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK315783/>
78. Zhou Y, Krebs K, Milani L, Lauschke VM. Global Frequencies of Clinically Important HLA Alleles and Their Implications For the Cost-Effectiveness of Preemptive Pharmacogenetic Testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(1):160-74.
79. de Arellano ER, Díez-Fuertes F, Aguilar F, de la Torre Tarazona HE, Sánchez-Lara S, Lao Y, et al. Novel association of five HLA alleles with HIV-1 progression in Spanish long-term non progressor patients. *PLoS One* [Internet]. 2019 [citado 21 mar 2025];14(8). Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0220459>
80. Zhou XY, Zhu FM, Li JP, Mao W, Zhang DM, Liu ML, et al. High-Resolution Analyses of Human Leukocyte Antigens Allele and Haplotype Frequencies Based on 169,995 Volunteers from the China Bone Marrow Donor Registry Program. *PLoS One* [Internet]. 2015 [citado 21 mar 2025];10(9):e0139485. Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0139485>
81. Xi P, Wang H, Zhong Z, Liu S, Tang J, Guo C, et al. rs144012689 is a highly specific representative marker of HLA-B*15:02 in the Chinese population. *Pharmacogenomics.* 2022;23(15):835-45.
82. Pratt VM, Cavallari LH, Fulmer ML, Gaedigk A, Hachad H, Ji Y, et al. TPMT and NUDT15 Genotyping Recommendations: A Joint Consensus Recommendation of the Association for Molecular Pathology, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, College of American Pathologists, Dutch Pharmacogenetics Working Group of the Royal Dutch Pharmacists Association, European Society for Pharmacogenomics and Personalized Therapy, and Pharmacogenomics Knowledgebase. *J Mol Diagn.* 2022 ;24(10):1051-63.
83. Moon W, Loftus E V. Review article: Recent advances in pharmacogenetics and pharmacokinetics for safe and effective thiopurine therapy in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016 ;43(8):863-83.
84. Dean L. Azathioprine Therapy and TPMT and NUDT15 Genotype [Internet]. Bethesda: Medical Genetics Summaries; 2012 [citado 23 mar 2025]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK100661/>
85. Collie-Duguid ESR, Pritchard SC, Powrie RH, Sludden J, Collier DA, Li T, et al. The frequency and distribution of thiopurine methyltransferase alleles in Caucasian and Asian populations. *Pharmacogenetics.* 1999;9(1):37-42.
86. Casajús A, Zubiaur P, Méndez M, Campodónico D, Gómez A, Navares-Gómez M, et al. Genotype-Guided Prescription of Azathioprine Reduces the Incidence of Adverse Drug Reactions in TPMT Intermediate Metabolizers to a Similar Incidence as Normal Metabolizers. *Adv Ther.* 2022;39(4):1743-53.
87. Dickson AL, Daniel LL, Zanussi J, Dale Plummer W, Wei WQ, Liu G, et al. TPMT and NUDT15 Variants Predict Discontinuation of Azathioprine for Myelotoxicity in Patients with Inflammatory Disease: Real-World Clinical Results. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;111(1):263-71.
88. Corominas H, Domènech M, González D, Diaz C, Roca M, García-González MA, et al. Allelic variants of the thiopurine S-methyltransferase deficiency in patients with ulcerative colitis and in healthy controls. *Am J Gastroenterol.* 2000;95(9):2313-7.

89. Wang CW, Chi MH, Tsai TF, Yu KH, Kao HW, Chen HC, et al. Implementation of NUDT15 Genotyping to Prevent Azathioprine-Induced Leukopenia for Patients With Autoimmune Disorders in Chinese Population. *Clin Pharmacol Ther.* 2022;112(5):1079-87.
90. Zhu X, Wang XD, Chao K, Zhi M, Zheng H, Ruan HL, et al. NUDT15 polymorphisms are better than thiopurine S-methyltransferase as predictor of risk for thiopurine-induced leukopenia in Chinese patients with Crohn's disease. *Aliment Pharmacol Ther.* 2016;44(9):967-75.
91. Wang HH, He Y, Wang HX, Liao CL, Peng Y, Tao LJ, et al. Comparison of TPMT and NUDT15 polymorphisms in Chinese patients with inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol* [Internet]. 2018 [citado 24 mar 2025] ;24(8):941-48. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.3748/wjg.v24.i8.941>
92. Amstutz U, Henricks LM, Offer SM, Barbarino J, Schellens JHM, Swen JJ, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for Dihydropyrimidine Dehydrogenase Genotype and Fluoropyrimidine Dosing: 2017 Update. *Clin Pharmacol Ther.* 2017;103(2):210-16.
93. Miarons M, Manzanque Gordón A, Riera P, Nicolás FG. Allelic Frequency of DPYD Genetic Variants in Patients with Cancer in Spain: The PhotoDPYD Study. *Oncologist.* 2023 ;28(5):E304-8.
94. Johnson MR, Diasio RB. Importance of dihydropyrimidine dehydrogenase (DPD) deficiency in patients exhibiting toxicity following treatment with 5-fluorouracil. *Adv Enzyme Regul.* 2001;41(1):151-7.
95. Morel A, Boisdron-Celle M, Fey L, Soulie P, Craipeau MC, Traore S, et al. Clinical relevance of different dihydropyrimidine dehydrogenase gene single nucleotide polymorphisms on 5-fluorouracil tolerance. *Mol Cancer Ther.* 2006;5(11):2895-904.
96. Kanai M, Kawaguchi T, Kotaka M, Manaka D, Hasegawa J, Takagane A, et al. Poor association between dihydropyrimidine dehydrogenase (DPYD) genotype and fluoropyrimidine-induced toxicity in an Asian population. *Cancer Med.* 2023;12(7):7808-14.
97. Sugatani J. Function, genetic polymorphism, and transcriptional regulation of human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A1. *Drug Metab Pharmacokinet.* 2013;28(2):83-92.
98. Takano M, Sugiyama T. UGT1A1 polymorphisms in cancer: impact on irinotecan treatment. *Pharmgenomics Pers Med.* 2017;10:61-8.
99. PharmGKB. Irinotecan FDA drug label annotation [Internet]. Stanford: PharmGKB; [28 mar 2025] Disponible en: <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104831>
100. Levring J, Terry DS, Kilic Z, Fitzgerald G, Blanchard S, Chen J. CFTR function, pathology and pharmacology at single-molecule resolution. *Nature.* 2023;616(7957):606-14.
101. Csanády L, Vergani P, Gadsby DC. Structure, gating, and regulation of the CFTR anion channel. *Physiol Rev.* 2019;99(1):707-38.
102. Saint-Criq V, Gray MA. Role of CFTR in epithelial physiology. *Cell Mol Life Sci.* 2016;74(1):93-115.
103. Castellani C, Assael BM. Cystic fibrosis: a clinical view. *Cel Mol Life Sci.* 2017;74(1):129-40.
104. Alonso MJ, Heine-Suñer D, Calvo M, Rosell J, Giménez J, Ramos MD, et al. Spectrum of mutations in the CFTR gene in cystic fibrosis patients of Spanish ancestry. *Ann Hum Genet.* 2007;71(2):194-201.

105. Federación Española de Fibrosis Quística. Informe de resultados del Registro Español de Fibrosis Quística. Año 2019 [Internet]. Madrid: FEFQ; 2022 [citado 28 mar 2025]. Disponible en: <https://fibrosisquistica.org/wp-content/uploads/2022/11/Report2019-Definitivo.pdf>
106. Shen Y, Tang X, Chen Q, Xu H, Liu H, Liu J, et al. Genetic spectrum of Chinese children with cystic fibrosis: comprehensive data analysis from the main referral centre in China. *J Med Genet.* 2022;60(3):310-5.
107. Grasemann H, Ratjen F. Cystic Fibrosis. Taichman DB, editor. *N Engl J Med* [Internet]. 2023 [citado 28 mar 2025];389(18):1693-707. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmra2216474>
108. Barry PJ, Mall MA, Álvarez A, Colombo C, de Winter-de Groot KM, Fajac I, et al. Triple Therapy for Cystic Fibrosis Phe508del –Gating and –Residual Function Genotypes. *N Engl J Med* [Internet]. 2021 [citado 28 mar 2025];385(9):815-25. Disponible en: <https://doi.org/10.1056/nejmoa2100665>
109. Terlizzi V, Amato F, Castellani C, Ferrari B, Galietta LJV, Castaldo G, et al. Ex vivo model predicted in vivo efficacy of CFTR modulator therapy in a child with rare genotype. *Mol Genet Genomic Med.* 2021;9(4):e1656
110. Luzzatto L, Ally M, Notaro R. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency. *Blood.* 2020;136(11):1225-40.
111. Gómez-Manzo S, Marcial-Quino J, Vanoye-Carlo A, Serrano-Posada H, Ortega-Cuellar D, González-Valdez A, et al. Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase: Update and Analysis of New Mutations around the World. *Int J Mol Sci.* 2016;17(12):2069.
112. Ganapathi M, Campbell P, Ofori K, Aggarwal V, Francis RO, Kratz A. Impact of pre-emptive rapid testing for glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency prior to rasburicase administration at a tertiary care centre: A retrospective study. *Br J Clin Pharmacol.* 2022;88(9):4163-70.
113. FDA. Table of Pharmacogenomic Biomarkers in Drug Labeling [Internet]. Silver Spring: FDA; [citado 27 mar 2025]. Disponible en: <https://www.fda.gov/drugs/science-and-research-drugs/table-pharmacogenomic-biomarkers-drug-labeling>
114. Geck RC, Powell NR, Dunham MJ. Functional interpretation, cataloging, and analysis of 1,341 glucose-6-phosphate dehydrogenase variants. *Am J Hum Genet.* 2023;110(2):228-39.
115. He Y, Zhang Y, Chen X, Wang Q, Ling L, Xu Y. Glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in the Han Chinese population: molecular characterization and genotype–phenotype association throughout an activity distribution. *Sci Rep* [Internet]. 2020 [citado 27 mar 2025];10(1):17106. Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-020-74200-y>
116. Zhou J, Zeng Y, Tang J, Chen S, Li G, Qiu X, et al. Screening and the analysis of genotypic and phenotypic characterization of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Fujian province, China. *Front Genet* [Internet]. 2024 [citado 30 mar 2025];15:15:1422214. Disponible en: <https://doi.org/10.3389/fgene.2024.1422214>
117. Yan J Bin, Xu HP, Xiong C, Ren ZR, Tian GL, Zeng F, et al. Rapid and reliable detection of Glucose-6-Phosphate Dehydrogenase (G6PD) gene mutations in Han Chinese using high-resolution melting analysis. *J Mol Diagn.* 2010;12(3):305-11.
118. Lin F, Lou ZY, Xing SY, Zhang L, Yang LY. The gene spectrum of glucose-6-phosphate dehydrogenase (G6PD) deficiency in Guangdong province, China. *Gene.* 2018;678:312-7.
119. Carmona García S, Casado Moragón A, López-Fernández ME. Frequency of glutathione reductase, pyruvate kinase and glucose-6-phosphate dehydrogenase deficiency in a

- spanish population. *Hum Hered* [Internet]. 1979 [citado 1 mayo 2025];29(5):310-3. Disponible en: <https://doi.org/10.1159/000153063>
120. Koromina M, Pandi MT, van der Spek PJ, Patrinos GP, Lauschke VM. The ethnogeographic variability of genetic factors underlying G6PD deficiency. *Pharmacol Res* [Internet]. 2021 [citado 9 mayo 2025];173:105904. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2021.105904>
 121. Ramsey LB, Gong L, Lee S been, Wagner JB, Zhou X, Sangkuhl K, et al. PharmVar GeneFocus: SLCO1B1. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;113(4):782-93.
 122. Lee HH, Ho RH. Interindividual and interethnic variability in drug disposition: polymorphisms in organic anion transporting polypeptide 1B1 (OATP1B1; SLCO1B1). *Br J of Clin Pharmacol*. 2017;83(6):1176-84.
 123. Pasanen MK, Neuvonen PJ, Niemi M. Global analysis of genetic variation in SLCO1B1. *Pharmacogenomics*. 2008;9(1):19-33.
 124. Xu LY, He YJ, Zhang W, Deng S, Li Q, Zhang WX, et al. Organic anion transporting polypeptide-1B1 haplotypes in Chinese patients. *Acta Pharmacol Sin*. 2007;28(10):1693-7.
 125. Fu Q, Li YP, Gao Y, Yang SH, Lu PQ, Jia M, et al. Lack of association between SLCO1B1 polymorphism and the lipid-lowering effects of atorvastatin and simvastatin in Chinese individuals. *Eur J Clin Pharmacol*. 2013;69(6):1269-74.
 126. SEARCH Collaborative Group, Link E, Parish S, Armitage J, Bowman L, Heath S, et al. SLCO1B1 Variants and Statin-Induced Myopathy-A Genomewide Study. *N Eng J Med*. 2008;359(8):789-99.
 127. Newman CB, Preiss D, Tobert JA, Jacobson TA, Page RL, Goldstein LB, et al. Statin Safety and Associated Adverse Events: A Scientific Statement from the American Heart Association. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2019 ;39(2):e38-81.
 128. Cooper-DeHoff RM, Niemi M, Ramsey LB, Luzum JA, Tarkiainen EK, Straka RJ, et al. The Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) guideline for SLCO1B1, ABCG2, and CYP2C9 and statin-associated musculoskeletal symptoms. *Clin Pharmacol Ther*. 2022;111(5):1007-21.