



Universidad
Zaragoza

TRABAJO DE FIN DE GRADO

Estudio descriptivo de las medidas terapéuticas utilizadas en pacientes con síndrome PACS1

*Descriptive analysis of therapeutic interventions in patients with
PACS1 syndrome*

Autor

Laura Serrano Ortiz

Directores

Ana Latorre Pellicer

Julia Del Rincón De la Villa

Departamento de Farmacología, Fisiología y Medicina Legal y Forense

Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza

2024-2025

ÍNDICE

ABREVIATURAS.....	3
RESUMEN	4
ABSTRACT.....	5
INTRODUCCIÓN.....	6
Síndrome PACS1.....	6
Características clínicas.....	6
Bases moleculares.....	8
Diagnóstico.....	10
Tratamiento.....	11
Farmacogenética y farmacogenómica.....	12
Concepto de farmacogenética y farmacogenómica.....	12
Variabilidad genética de la respuesta a fármacos.....	13
OBJETIVOS.....	15
MATERIAL Y MÉTODOS.....	16
Aspectos éticos.....	16
Cohorte de pacientes.....	16
Caracterización clínica.....	17
Recogida de datos farmacológicos.....	17
Análisis de datos.....	18
RESULTADOS.....	21
Manifestaciones clínicas del síndrome PACS1.....	21
Tratamientos farmacológicos del síndrome PACS1.....	23
Indicaciones farmacogenéticas.....	29
DISCUSIÓN.....	34
CONCLUSIONES.....	38
BIBLIOGRAFÍA.....	39
ANEXOS.....	42

ABREVIATURAS

- ADME: Absorción, distribución, metabolismo y eliminación
- ARNm: Ácido ribonucleótido mensajero
- ASO: Oligonucleótido antisentido
- CEICA: Comité de Ética de la Investigación Clínica de Aragón
- CPIC: Consorcio de implementación de farmacogenética clínica (*del inglés, Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*).
- CYP: Citocromo P450
- DPWG: Grupo de trabajo holandés de farmacogenética (*del inglés, Dutch Pharmacogenetics Working Group*).
- EMA: Agencia europea del medicamento (*del inglés, European Medicines Agency*).
- ERGE: Enfermedad por reflujo gastroesofágico
- FDA: Administración de alimentos y medicamentos (*del inglés, Food and Drug Administration*).
- GABA: Ácido gamma-aminobutírico
- HPO: Ontología del fenotipo humano (*del inglés, Human Phenotype Ontology*)
- IIS Aragón: Instituto de investigación sanitaria de Aragón
- ISRN: Inhibidores selectivos de la recaptación de noradrenalina
- ISRS: Inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina
- NET: Necrólisis epidérmica tóxica
- RAM: Reacciones adversas a medicamentos.
- SNC: Sistema nervioso central
- SSJ: Síndrome de Stevens-Johnson
- TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad
- TEA: Trastorno del espectro autista
- TPMT: Tiopurinas-S-metiltransferasas (TPMT)
- UGCGF: la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional

RESUMEN

El síndrome de Schuurs-Hoeijmaker (OMIM # 615009) o síndrome PACS1 es una enfermedad genética rara de herencia autosómica dominante, caracterizada por discapacidad intelectual, dismorfias craneofaciales y diversas malformaciones congénitas. En la actualidad no existe un tratamiento curativo, por lo que el abordaje clínico se basa en el manejo sintomático de las manifestaciones predominantes, especialmente neurológicas, conductuales y gastrointestinales. La notable variabilidad observada en la respuesta a los tratamientos farmacológicos sugiere que la farmacogenética podría desempeñar un papel clave en la individualización terapéutica.

El objetivo de este estudio es describir las características clínicas y farmacológicas del síndrome PACS1, identificar posibles reacciones adversas a medicamentos y analizar la evidencia farmacogenética asociada a los tratamientos utilizados. Para ello, se llevó a cabo un estudio clínico descriptivo en una cohorte de 18 pacientes incluidos en la colección nacional C.0007152, cuyos datos se compararon con los de otras cohortes previamente publicadas. Además, se recogió información farmacológica específica de 10 pacientes durante el V Congreso Científico-Familiar del Síndrome PACS1. Se evaluaron los tratamientos prescritos, su eficacia, tolerancia y la evidencia farmacogenética mediante bases de datos como PharmGKB.

Los fármacos más frecuentemente utilizados fueron los anticonvulsivos (66,6 %) y los moduladores del estado de ánimo o del comportamiento (55,5 %). En el ámbito digestivo, las principales afecciones tratadas fueron el estreñimiento (44,4 %) y el reflujo gastroesofágico (22,2 %). Se registraron falta de eficacia o efectos adversos clínicamente relevantes en más de la mitad de los pacientes. Además, el 61,5 % de los fármacos empleados contaba con evidencia farmacogenética, y seis de ellos presentaban un nivel de evidencia clínica 1A.

En conclusión, los hallazgos respaldarían la incorporación de la farmacogenética en el manejo clínico del síndrome PACS1, como estrategia clave para mejorar la eficacia terapéutica, reducir los efectos adversos y avanzar hacia una medicina más personalizada y segura. No obstante, serán necesarios estudios adicionales que validen estos resultados y permitan establecer su aplicabilidad clínica con mayor solidez.

Palabras clave: Síndrome de Schuurs–Hoeijmakers; PACS1; discapacidad intelectual; HPO; farmacogenética; farmacogenómica.

ABSTRACT

Schuurs-Hoeijmakers syndrome (OMIM #615009), also known as PACS1 syndrome, is a rare genetic disorder with autosomal dominant inheritance, characterized by intellectual disability, craniofacial dysmorphisms, and various congenital malformations. Currently, there is no curative treatment, so clinical management focuses on the symptomatic treatment of the most prominent manifestations, particularly neurological, behavioral, and gastrointestinal symptoms. The considerable variability observed in pharmacological responses suggests that pharmacogenetics may play a key role in personalized therapy.

This study aims to describe the clinical and pharmacological features of PACS1 syndrome, identify potential adverse drug reactions, and analyze the pharmacogenetic evidence associated with commonly used treatments. To this end, a descriptive clinical study was conducted on a cohort of 18 patients included in the national collection C.0007152, with data compared to previously published cohorts. Additionally, specific pharmacological information was collected from 10 patients during the 5th PACS1 Syndrome Scientific-Family Congress. Prescribed treatments, their effectiveness, tolerance, and pharmacogenetic evidence were evaluated using databases such as PharmGKB.

The most frequently used drugs were anticonvulsants (66.6%) and mood or behavior modulators (55.5%). In the gastrointestinal domain, the most treated conditions were constipation (44.4%) and gastroesophageal reflux (22.2%). More than half of the patients experienced either lack of efficacy or clinically relevant adverse effects. Furthermore, 61.5% of the medications used had associated pharmacogenetic evidence, with six drugs showing a clinical evidence level of 1A.

In conclusion, these findings support the integration of pharmacogenetics into the clinical management of PACS1 syndrome as a key strategy to improve therapeutic efficacy, reduce adverse effects, and move toward a more personalized and safer medical approach. Nevertheless, further studies are needed to validate these results and establish their clinical applicability more robustly.

Keywords: Schuurs-Hoeijmakers syndrome; PACS1; intellectual disability; HPO; pharmacogenetics; pharmacogenomics.

INTRODUCCIÓN

Síndrome PACS1

El síndrome Schuurs-Hoeijmaker (SHMS, OMIM # 615009), también conocido como síndrome PACS1, es una enfermedad rara de herencia autosómica dominante que se caracteriza por discapacidad intelectual, anomalías congénitas y rasgos craneofaciales distintivos (1). Desde el punto de vista fisiopatológico, se asocia a alteraciones en el gen *PACS1*, localizado en el cromosoma 11q13, siendo la gran mayoría de los casos atribuibles a una variante patogénica *de novo* que ocasiona un cambio de arginina por triptófano (p. Arg203Trp) (2).

Inicialmente, los pacientes con esta condición fueron clasificados clínicamente dentro del Espectro Cornelia de Lange (ECdL), debido a la similitud de sus rasgos faciales. No obstante, estudios posteriores permitieron identificar al síndrome PACS1 como una entidad clínica independiente, aunque relacionada con el síndrome PACS2 (OMIM, # 618067) y con el síndrome WDR37 (OMIM, # 618652) (3).

Los primeros casos descritos de este síndrome datan de 2012, cuando la Dra. Schuurs-Hoeijmakers y colaboradores identificaron en dos niños no emparentados, pero con fenotipo facial semejante y discapacidad intelectual, la misma variante en el gen *PACS1* [(NM_018026.4): c.607C>T; p. (Arg203Trp)]. Desde entonces, más de un centenar de pacientes han sido reportados en la literatura científica (4,5).

La etiopatogenia del síndrome PACS1 aún no se conoce en profundidad. La proteína PACS1 es ubicua y participa en la regulación del tráfico intracelular proteico, con capacidad para interactuar con hasta un centenar de proteínas diferentes. Sin embargo, el mecanismo por el cual la mutación PACS1: c.607C>T, p. (Arg203Trp) provoca el síndrome, permanece sin esclarecerse del todo. Se ha propuesto que esta mutación actuaría mediante un mecanismo de ganancia de función (5,6,7).

Actualmente, no existe un tratamiento curativo para esta enfermedad, centrándose el abordaje terapéutico en el manejo de los signos y síntomas, como los problemas de comportamiento, la epilepsia o las alteraciones digestivas (4). En paralelo, se están desarrollando estrategias de terapia génica, basadas en la interferencia del ARN mensajero (ARNm), con el objetivo de reducir la expresión de la proteína mutada (8).

Características clínicas

Las manifestaciones clínicas que caracterizan al síndrome PACS1 incluyen anomalías craneofaciales, discapacidad intelectual, retraso en el desarrollo psicomotor y alteraciones congénitas. No obstante, existen otra serie de alteraciones clínicas destacables que debemos considerar en los individuos afectados por la enfermedad (9).

Anomalías craneofaciales: El aspecto físico de estos pacientes se define por la presencia de cejas arqueadas (HP:0002553), hipertelorismo (HP:0000316) asociado a fisura palpebral inclinada hacia abajo (HP:0000494) y pestañas largas (HP:0000527). En algunas ocasiones, coexisten con ptosis palpebral (HP:0000508).

La nariz presenta morfología bulbosa (HP:0000414) con narinas antevertidas (HP:0000463), mientras que las orejas poseen inserción baja (HP:0000369) y tamaño prominente. Por otra parte, la boca suele ser ancha con labio superior fino (HP:0000219) y asocia comisuras en orientación descendente dando lugar a la denominada boca en carpa, además de filtro liso (HP:0000319) y diastema dentario (HP: 0000699) (1,10,11) (Figura 1).

Clínica neurológica: Las alteraciones neurológicas incluyen la existencia de discapacidad intelectual (HP:0001249) de intensidad moderada-severa en todos los pacientes y de convulsiones (HP:0001250) con crisis de severidad variable, entre un 50-60% de individuos. En algunos afectados sometidos a pruebas de neuroimagen, se ha detectado la presencia de anomalías estructurales cerebrales (HP:0012443) como hipoplasia (HP:0001320) o agenesia parcial del vermis cerebeloso (HP:0002335) y anomalía de sustancia blanca (HP:0002500), entre otros (1,12,14).

Retraso en el desarrollo psicomotor: En cuanto a la afectación del área motora gruesa, encontramos: hipotonía muscular (HP:0001290), que se detecta en el período neonatal y asocia una paulatina mejoría, y retraso del inicio de la marcha hasta los dos o cuatro años (HP:0031936), la cual, puede presentar una posterior regresión motora, asociada a caídas frecuentes o incluso, a necesidad de silla de ruedas.

El área del lenguaje suele presentar mayor alteración que la habilidad motora. Puede cursar con retardo en articulación de primeras palabras (HP:0002474) o con ausencia total del lenguaje (HP:0001344), en algunos pacientes. No obstante, se han documentado casos en los que el desarrollo del lenguaje mejora significativamente con el tiempo, llegando a niveles funcionales comparables a los de su grupo etario (1,12,13).

Alteraciones comportamentales: Podemos encontrar asociación del síndrome PACS1 con trastorno del espectro autista (TEA) (HP:0000717), así como, con trastorno por déficit de atención e hiperactividad (TDAH) (HP:0007018), trastorno afectivo bipolar (HP:0007302) o depresivo (HP:0000716). También, es frecuente la existencia de conductas agresivas o rabietas (12,13).

Problemas gastrointestinales: La existencia de problemas de alimentación por dificultades para la succión en la lactancia (HP:0002033) se ha asociado a la dificultad de ganancia de peso (HP:0001508). Asimismo, se han reportado casos de pacientes que presentan preferencia por la ingesta de alimentos líquidos y triturados. Otras manifestaciones documentadas, incluyen retraso del ritmo deposicional, estreñimiento (HP:0002019) y reflujo gastroesofágico (HP:0002020) (12,13).

Malformaciones congénitas: A nivel cardíaco, se han descrito anomalías como defectos del septo ventricular (HP:0001629) o auricular (HP:0001631), válvula aórtica bicúspide (HP:0001647), conducto arterioso persistente (HP:0001643) o displasia de válvulas (HP:0005176). A nivel urogenital, pueden aparecer criptorquidia (HP:0000028), reflujo vesicoureteral (HP:0000076), hipospadias (HP:0000047) o hidronefrosis (HP: 0000126), mientras que las anomalías oftalmológicas más comunes incluyen coloboma (HP:0000589), siendo la entidad más frecuente, miopía (HP:0000545) o estrabismo (HP:0000486) (3, 12,14).

Retraso en el crecimiento: Pueden encontrarse alteraciones en los parámetros de talla (HP:0004322) y peso (HP:0004325), tanto en el nacimiento como a lo largo de la infancia de los pacientes (12,13).

Finalmente, otras manifestaciones clínicas descritas en la literatura incluyen: **anomalías musculoesqueléticas** como clinodactilia (HP:0030084) o camptodactilia (HP:0012385), dedos afilados (HP:0001238), escoliosis (HP:0002650) o pectus excavatum (HP:0000767); **alteraciones auditivas** como hipoacusia neurosensorial (HP:0000407); e **inmunológicas** como infecciones recurrentes (HP:0002719) (13,14).



muestra línea anterior del cabello de implantación baja, cejas arqueadas, fisura palpebral baja, hipertelorismo, nariz bulbosa, filtrum aplanado, labios finos y dientes espaciados. (c, d) Vista frontal y lateral que muestra pelo delgado y ralo, estrabismo, epicanthus, puente nasal ancho, labio superior delgado y lóbulo de oreja desprendido. Imagen modificada de Bruno LP, et al. Am J Med Genet A. 2023 (7).

Bases moleculares

El síndrome PACS1 se atribuye, en la gran mayoría de los casos, a una variante *de novo* en el gen *PACS1* [(NM_018026.4): c.607C>T; p. (Arg203Trp)]. Esta mutación recurrente es de tipo *missense*: un cambio de citosina por timina en la posición 607 de la región codificante del gen, provoca la sustitución de una arginina por un triptófano en la posición 203 de la secuencia aminoacídica de la proteína. Esta alteración se localiza en la región de unión a furina (FBR) y genera un efecto de ganancia de función, resultando en una proteína con actividad alterada (6).

Hasta la fecha, se han descrito únicamente otras tres variantes distintas en el gen *PACS1* que podrían estar relacionadas con este síndrome. Entre ellas, encontramos el caso de una variante *missense* detectada en una paciente japonesa, en la que se identificó la variante en la misma posición que la mutación recurrente, pero la sustitución de arginina se producía por glutamina [c.608G>A; p. (Arg203Gln)] y no por triptófano (15). En un segundo caso, un paciente indígena brasileño presentó otra variante de tipo *missense* [c.943C>T; p. (Arg315Trp)], la cual, se consideró de significado incierto debido a la limitada evidencia disponible para evaluar su patogenicidad (10). Asimismo, en un feto con ventriculomegalia y agenesia de septum pellucidum, se halló la variante [c.2413G>A p. (Ala805Thr)], considerada inicialmente de significado incierto, pero posteriormente clasificada como benigna o probablemente benigna, según la información recogida en la base de datos de gnomAD (16).

La proteína PACS1 es una estructura reguladora multifuncional implicada en el tráfico intracelular de proteínas. Posee una región N-terminal de unión a furina y dominios C-terminales, que le permiten interactuar con diversos componentes intracelulares (Figura 2). Aunque se expresa de forma ubicua en los tejidos humanos, su expresión es especialmente elevada en regiones del sistema nervioso central (5,8).

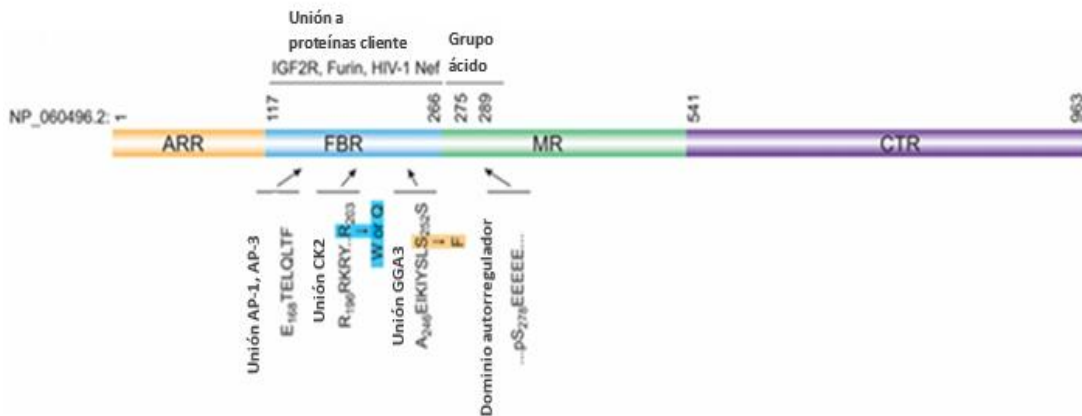


Figura 2. Diagrama de proteína PACS1 que muestra la región relacionada con la atropina-1 (ARR), la región de unión a la furina (FR), la región media (MR) y la región C-terminal (CTR). Imagen modificada de Moller-Hansen A, et al. Am J Med Genet A. 2023 (2)

En el genoma humano, se han identificado dos parálogos del gen *PACS*: *PACS1* y *PACS2*. A diferencia de los vertebrados, existe un único homólogo del gen en el genoma de los invertebrados, lo que sugiere que la aparición del mismo ocurrió inicialmente en metazoos y que posteriormente, se duplicó durante la evolución de los vertebrados. La interacción de moléculas ácidas con FBR, presente en las estructuras proteicas *PACS1* y *PACS2*, permite la regulación del tráfico retrógrado citoplasmático de proteínas hacia estructuras como endosomas, red trans-Golgi (TGN) y retículo endoplasmático (RE). Además, a nivel nuclear, *PACS1* y *PACS2* participan en procesos epigenéticos al asociarse con histonas deacetilasas de clase I y clase III (HDAC), contribuyendo así al mantenimiento de la estructura de la cromatina, la reparación del ADN y la regulación de la expresión génica en rutas metabólicas (5,8).

Por otro lado, se ha demostrado que *PACS1* interactúa con la proteína WDR37, la cual contiene repeticiones de dominios de tipo WD40. Mutaciones en estos genes, pueden producir alteraciones en la señalización del calcio a nivel del RE, sugiriendo un mecanismo fisiopatológico común. De este modo, estudios bioquímicos y proteómicos sobre *PACS1*, *PACS2* y WDR37 han revelado que estas tres proteínas conforman un centro funcional común que vincula la red de plegamiento proteico, denominada chaperona, con el tráfico de membranas intracelular. Esta interconexión funcional sugiere que las mutaciones en cualquiera de estos genes pueden desencadenar déficits neurológicos con características clínicas interrelacionadas (5,8).

En este contexto, tras la primera descripción del síndrome *PACS1* en 2012, *Olson et al.* reportaron en 2018, la existencia de una mutación *de novo* en *PACS2* (c.625G>A; p.E209K), que cursaba con alteraciones craneofaciales similares a las del síndrome *PACS1*, asociadas con

encefalopatía del desarrollo y epilepsia. Posteriormente, en 2019, *Kanca et al.* y *Reis et. al.*, identificaron en infantes con retraso en el desarrollo, discapacidad intelectual y epilepsia, variantes de *WDR37*, reforzando así, la interrelación de estos tres genes (5).

Diagnóstico

El síndrome PACS1 debe ser considerado en aquellos individuos que presentan retraso del desarrollo, discapacidad intelectual, dificultades en la alimentación, epilepsia, alteraciones del comportamiento, facies compatible, anomalías cardíacas congénitas o defectos oculares congénitos como el coloboma (12,17).

Para el diagnóstico de esta enfermedad, es necesaria la detección de la variante patogénica en heterocigosis en el gen *PACS1*, que se confirma mediante diagnóstico molecular. Hasta la fecha, se han descrito dos variantes principales con valor diagnóstico: 1) [c.607C>T p. (Arg203Trp)], y 2) [c.608G>A p. (Arg203Gln)] (12,17).

A nivel de laboratorio, se recomienda la realización de un exoma o panel de secuenciación de genes relacionados con discapacidad intelectual, entre los que se incluya el gen *PACS1*. Al tratarse de una variante recurrente, la secuenciación Sanger también puede ser de utilidad para alcanzar el diagnóstico (Figura 3) (12,17).

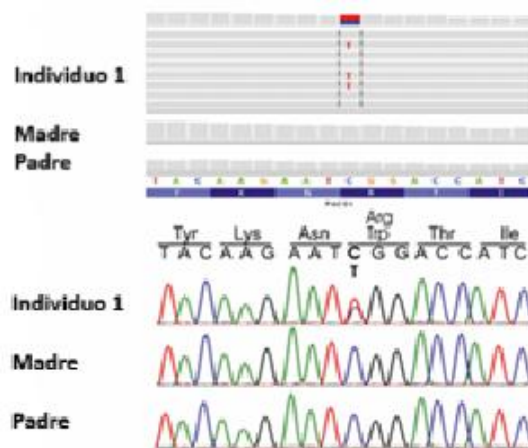


Figura 3. Diagnóstico molecular del síndrome PACS1. Identificación de la variante de novo c.607C>T en el gen *PACS1*, mediante secuenciación masiva (panel superior) y confirmación por secuenciación Sanger (panel inferior). Imagen modificada de *Schuurs-Hoeijmakers JH, et al. Am J Hum Genet. 2012 (13)*.

En determinados casos, existe la posibilidad de realizar un diagnóstico prenatal, especialmente si un paciente afecto de síndrome PACS1 quisiera tener descendencia o si los progenitores de un individuo diagnosticado de la enfermedad con mutación *de novo*, desearan tener más hijos. En este último caso, sería conveniente mencionar que el riesgo de que exista un mosaicismo germinal que afecte a la descendencia, sería bajo, aproximadamente un 1%. Para el estudio

genético, se puede realizar el análisis de una muestra de sangre de las vellosidades coriónicas o una prueba invasiva prenatal como la amniocentesis, durante el primer trimestre de embarazo (12,17).

Dado que el síndrome PACS1 presenta un patrón de herencia autosómica dominante, es de gran importancia el asesoramiento genético a las familias. Una persona afecta podría transmitir la mutación a su descendencia con una probabilidad del 50%. Sin embargo, lo más frecuentemente descrito es que la causa sea una mutación *de novo*, siendo el riesgo de recurrencia mínimo en embarazos posteriores (12,17).

Tratamiento

A día de hoy, el síndrome PACS1 alberga un tratamiento meramente sintomático centrado en abordar las manifestaciones clínicas que aparecen en estos individuos. De este modo, en función de los síntomas, podemos distinguir diversas medidas terapéuticas:

- Alteraciones neurológicas como discapacidad intelectual y retraso en el neurodesarrollo: Se puede llevar a cabo una intervención precoz basada en logopedia, terapia ocupacional, terapia física y plan de educación individualizado (IEP). La presencia de convulsiones puede beneficiarse del empleo de tratamiento antiepilépticos pautados por especialistas de neurología infantil experimentados.
- Alteraciones comportamentales: Se puede recurrir al psiquiatra pediátrico en caso de conducta agresiva o asociación con TDAH, ya que puede ser de utilidad pautar tratamiento psiquiátrico en estos pacientes y ofrecer orientación a los cuidadores sobre estrategias de manejo conductual.
- Alteraciones gastrointestinales: La dificultad de alimentación puede requerir el uso de terapias de alimentación o en casos más complejos y persistentes, la implantación de sondas de gastrostomía, ante la poca ganancia de peso. En cuanto a la posibilidad de enlentecimiento de ritmo deposicional, puede ser útil el uso de laxantes.
- Anomalías congénitas: Se necesita acudir a consulta de distintas especialidades como cardiología para valorar la posibilidad de cardiopatías, los cuales pueden requerir tratamiento farmacológico o intervención quirúrgica; oftalmología en caso de detección de coloboma al nacimiento; o nefrología y urología, si existen malformaciones de la vía urinaria que puedan incrementar el riesgo de infecciones del tracto urinario (ITUs) y necesiten una profilaxis antibiótica (4, 12).

Desarrollo de nuevas terapias:

Gracias al avance en investigación en el campo de las enfermedades raras, han comenzado a desarrollarse terapias específicas para enfermedades que comprenden mecanismos de ganancia de función, como es el caso del síndrome PACS1 (4,18).

Actualmente, se está trabajando desde dos enfoques distintos: uno a nivel de la proteína y otro a nivel del ARNm (Figura 4).

El enfoque centrado en la estructura proteica y en el reconocimiento de la proteína PACS1 alterada, se basa en el empleo de pequeñas moléculas que presentan afinidad por la proteína mutada o de quimeras dirigidas a proteólisis (PROTACs). La primera estrategia supone la degradación proteica de la proteína alterada gracias a la unión específica de la molécula con esta variante patológica, mientras que la segunda estrategia consiste en conectar una quimera a la proteína y a una ubiquitina ligasa E3, para promover la degradación del proteasoma (4,18).

Otro enfoque prometedor en desarrollo, se basa en el uso de oligonucleótidos antisentido (ASO) que se unen al ARNm con la variante patológica y promueven su degradación, evitando la síntesis de la proteína defectuosa. En la actualidad, la empresa Ionis Pharmaceuticals, en colaboración con la fundación PACS1, está intentado promover el desarrollo de un ASO específico dirigido a la variante patológica [c.607C>T p. (Arg203Trp)] (4,18).

Asimismo, queda comentar una posible diana terapéutica en HDAC6, proteína alterada en este síndrome, cuya función consiste en desacetilar la α -tubulina, permitiendo la correcta distribución de los componentes del aparato de Golgi en las dendritas neuronales, y participando además en el mantenimiento de la homeostasis proteica (4,8). Sin embargo, su interacción con la forma mutante de PACS1 altera su funcionamiento, produciendo una disminución de acetilación, lo que conduce a la fragmentación de células progenitoras neuronales, alteraciones en la arquitectura de Golgi en neuronas hipocampales y sobrepoblación dendrítica (arborización excesiva), favoreciendo la aparición de trastornos neuropsiquiátricos. Por este motivo, cabe destacar que el empleo de inhibidores generales de HDAC6, así como de ASO dirigidos específicamente al ARNm, permite reparar la estructura de los complejos neuronales y la sinapsis funcional (4,8).

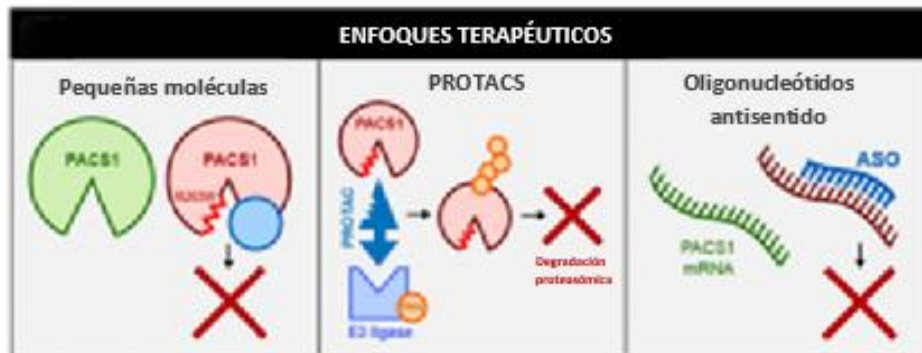


Figura 4. Enfoques terapéuticos potenciales del síndrome PACS1. Pequeñas moléculas, quimeras dirigidas a proteólisis (PROTACs) y oligonucleótidos antisentido (ASO). Imagen modificada de Rylaarsdam L, et al. Trends Genet. 2022 (18).

Farmacogenética y farmacogenómica

Concepto de farmacogenética y farmacogenómica

La farmacogenética y la farmacogenómica constituyen dos disciplinas clave en la transición hacia una Medicina Personalizada de Precisión. Ambas se enfocan en comprender cómo las variaciones genéticas individuales alteran la respuesta de los tratamientos farmacológicos,

aspecto de especial relevancia en el abordaje de enfermedades raras, donde la heterogeneidad clínica y genética dificulta la efectividad de los tratamientos estándar (19,20).

El término **farmacogenética**, acuñado en la década de 1950, hace referencia al estudio de la influencia de variantes específicas del ADN en la respuesta a los fármacos. Esta disciplina permite identificar a aquellos individuos que pueden beneficiarse especialmente de ciertos tratamientos o, por el contrario, tienen riesgo de sufrir efectos secundarios graves, optimizando así la eficacia y la seguridad terapéutica (19,20).

Por su parte, la **farmacogenómica** abarca un enfoque más amplio (ómico), que incluye no solo el ADN, sino también el ARN y los productos de expresión génica. Esta perspectiva global permite entender de manera más profunda los mecanismos moleculares que subyacen a la interacción entre el organismo y los fármacos. A través del estudio de múltiples genes y su expresión, la farmacogenómica abre nuevas vías para el diseño de terapias más eficaces y seguras (20,21).

Variabilidad genética de la respuesta a fármacos

La gran variabilidad interindividual en la respuesta a fármacos ha sido una de las grandes preocupaciones de los profesionales sanitarios en los últimos años. Las Reacciones Adversas a Medicamentos (RAM) representan en la actualidad una causa importante de morbimortalidad. Se estima que alrededor del 3-5% de los ingresos hospitalarios en Europa están causados por RAM y que entre un 5-10% de los pacientes hospitalizados experimentarán al menos una RAM durante su ingreso hospitalario. Además, se cree que hasta un 70% de las RAM serían evitables mediante la optimización de la pauta terapéutica seleccionada. Por otro lado, un elevado porcentaje de los pacientes que siguen un tratamiento farmacológico sufrirá fracaso terapéutico debido a errores en la selección del tratamiento más adecuado o en el ajuste de dosis (21, 22,23).

La variabilidad en la respuesta a los medicamentos puede estar influenciada por numerosos factores, entre ellos el tipo de patología, el entorno, la edad, el sexo, la polimedicación y, en hasta un tercio de los casos, la presencia de polimorfismos genéticos. Estos polimorfismos afectan a procesos farmacocinéticos de absorción, distribución, metabolismo y eliminación del fármaco (ADME) o a procesos farmacodinámicos de interacción del fármaco con su receptor o vía de señalización (21,22,23).

En el hepatocito, tienen lugar dos tipos de reacciones metabólicas, Fase I y Fase II, catalizadas por dos sistemas enzimáticos distintos e implicadas en la conversión de los fármacos y sus metabolitos en sustancias hidrofílicas, que serán más eficazmente eliminadas. En las reacciones de Fase I, el compuesto es biotransformado generalmente mediante la adición de uno o más grupos polares por el complejo del citocromo P450 (CYP450). Se conocen 57 genes en humanos que codifican proteínas CYP, entre las que destacan tres familias: CYP1, CYP2 y CYP3, encargadas de las reacciones metabólicas de fase I de la mayoría de fármacos de uso clínico frecuente (19).

Aunque menos habitual, existe un pequeño porcentaje de reacciones metabólicas oxidativas que tienen lugar independientemente de enzimas CYP y en las que intervienen otras enzimas, como por ejemplo la familia de las monooxigenasas dependientes de flavina (FMO).

La identificación de variantes genéticas relevantes permite clasificar a los individuos según su perfil metabólico en metabolizadores normales, lentos o ultrarrápidos, información crítica para ajustar la dosis o seleccionar el fármaco más adecuado (19).

Las enzimas metabólicas de Fase II conjugan los metabolitos originados en las reacciones de Fase I, otros intermediarios o incluso el compuesto original para su excreción. Las principales enzimas de Fase II son las tiopurinas-S-metiltransferasas (TPMT), UDP glucucosiltransferasas (UGT) y N-acetiltransferasas (NAT) responsables del metabolismo secundario de muchos fármacos de uso clínico frecuente como las tioguaninas, la isoniazida o los agentes quimioterápicos. Además de las enzimas metabólicas, existen otras proteínas transportadoras, proteínas reductasas del citocromo y receptores nucleares que participan en los procesos de ADME. La funcionalidad de estas proteínas, en combinación con las enzimas metabolizadoras de Fase I y Fase II, jugará un papel importante en la determinación del perfil farmacocinético de muchos fármacos (19).

Existe una gran variabilidad genética asociada a los genes que codifican estas entidades y que implica, en muchos casos, variaciones en la funcionalidad de las proteínas codificadas. En este contexto, la presencia de polimorfismos en los genes involucrados en la ADME jugará un papel fundamental en la farmacocinética del fármaco que se reflejará en la heterogeneidad fenotípica de respuesta al tratamiento (Figura 5). La enorme importancia de estos genes se ve reflejada en que la gran mayoría de los biomarcadores aprobados por la European Medicines Agency (EMA) y la Food and Drug Administration Agency (FDA) codifican proteínas involucradas en la farmacocinética (19).

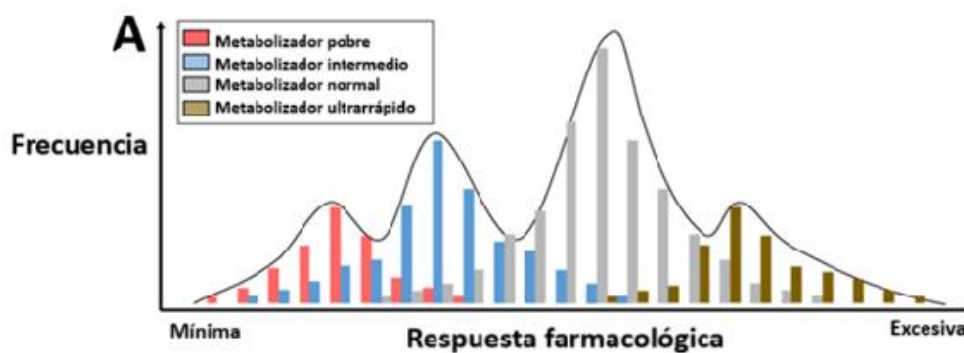


Figura 5. Farmacogenética y fenotipo metabolizador. Las variantes en genes individuales pueden tener un gran impacto funcional, permitiendo predecir distintos fenotipos metabolizadores: lento, intermedio, normal y ultrarrápido. Imagen modificada de Roden DM, et al. Lancet. 2019 (21).

OBJETIVOS

Objetivo general:

- Valorar el perfil clínico y farmacológico de pacientes con síndrome PACS1, así como determinar el efecto de la farmacogenética, a fin de optimizar la eficacia terapéutica en este grupo poblacional.

Objetivos específicos:

- Detallar las principales manifestaciones clínicas del síndrome PACS1 a través de la información obtenida de cohortes publicadas y del análisis de una muestra española.
- Recopilar y organizar los tratamientos farmacológicos prescritos en esta población, la respuesta clínica y las reacciones adversas asociadas.
- Evaluar la evidencia farmacogenética en los fármacos pautados, haciendo uso de los datos obtenidos en guías clínicas internacionales y bases de datos.
- Plantear recomendaciones para la implementación de pruebas farmacogenéticas en la práctica clínica del campo de las enfermedades raras, con el objetivo de alcanzar una medicina más segura y personalizada.

MATERIAL Y MÉTODOS

Aspectos éticos

La realización de este trabajo se ha llevado a cabo en la Unidad de Genética Clínica y Genómica Funcional (UGCGF) de la Universidad de Zaragoza, en colaboración con el Grupo de Genética Clínica y Genómica Funcional del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), grupo GII506. Para el uso de datos clínicos relevantes y/o imágenes con fines científicos, se contó con el consentimiento informado por escrito de los progenitores o tutores legales de los pacientes. Las muestras biológicas y la información clínica recogidas forman parte de la colección C.0007152 de “Síndrome PACS1”, registrada en el Instituto de Salud Carlos III y cuyo titular es el Dr. Feliciano J. Ramos. El presente proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética de la Investigación Clínica de Aragón (CEICA), con código de identificación PI24/288, permitiendo así la realización del Trabajo de Fin de Grado asociado a dicho estudio.

Cohorte de pacientes

Se analizaron datos clínicos de una cohorte de 18 pacientes con síndrome PACS1, incluidos en la colección C.0007152 de “Síndrome PACS1”. La información clínica fue recogida por clínicos especialistas durante la celebración de los congresos científico-familiares del síndrome PACS1 que viene celebrándose anualmente desde el año 2021.

La recogida sistemática de la información farmacológica de los pacientes se realizó durante la última edición de este congreso, celebrado en Zaragoza los días 21 y 22 de marzo de 2025. En total, se incluyeron en este estudio 10 pacientes, 7 pacientes de sexo femenino y 3 de sexo masculino, con un rango de edad que abarcó infancia (5, 6 y 7 años), adolescencia (13–16 años) y adultez (21 y 36 años). Los criterios de inclusión fueron los siguientes:

1. Confirmación del diagnóstico molecular de PACS1.
2. Recogida de información farmacológica por profesionales sanitarios mediante una hoja de tratamiento diseñada específicamente para el estudio.
3. Consentimiento informado para participar en el estudio.

Congreso Científico-Familiar del síndrome PACS1

Los días 21 y 22 de marzo de 2025 se celebró el V Congreso Nacional Científico-Familiar del Síndrome PACS1. Este evento fue organizado por profesionales del Grupo de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza y del Instituto de Investigación Sanitaria de Aragón (IIS Aragón), y contó con la participación de genetistas, pediatras, especialistas clínicos (neurofisiólogos, endocrinos, cardiólogos...), investigadores básicos y pacientes diagnosticados del síndrome y sus familias. La estructura del congreso se dividió en dos fases principales:

1. **Ponencias científicas:** Se llevaron a cabo conferencias impartidas por expertos en el síndrome PACS1, abordando aspectos clínicos del síndrome, calidad de vida de pacientes y familiares, bases moleculares, tratamientos actuales y perspectivas terapéuticas futuras. Cada intervención finalizó con un espacio de debate y resolución de dudas.

2. **Evaluación clínica de pacientes:** Se realizaron pruebas de neurofisiología (test sensitivo cuantitativo, Sudoscan) para detectar posibles alteraciones en fibras nerviosas finas, recogida de muestras de saliva para estudios genéticos, consultas clínicas en genética y recopilación sistemática de datos clínicos para futuras investigaciones.

Caracterización clínica

1. **Búsqueda bibliográfica:** Utilizando la base de datos PubMed, se seleccionaron artículos relevantes publicados aproximadamente en los últimos diez años mediante los descriptores “PACS1”, “PACS1 Syndrome” y “Schuurs-Hoeijmakers Syndrome”. Se priorizaron revisiones sistemáticas y casos clínicos relevantes.
2. **Consulta de la base de datos PACS1 (colección C.0007152):** Se analizaron los datos clínicos de los pacientes incluidos en la colección C.0007152. Todos los datos se encuentran pseudoanonimizados.
3. **Codificación HPO:** Para estandarizar la descripción clínica, se empleó el Fenotipado de Precisión, una terminología codificada internacionalmente basada en ontologías biomédicas. La herramienta utilizada fue la Human Phenotype Ontology (HPO) (<https://hpo.jax.org/>) (24), que clasifica rasgos fenotípicos jerárquicamente, facilitando su análisis e interpretación en enfermedades monogénicas y comunes (Figura 6) (24).

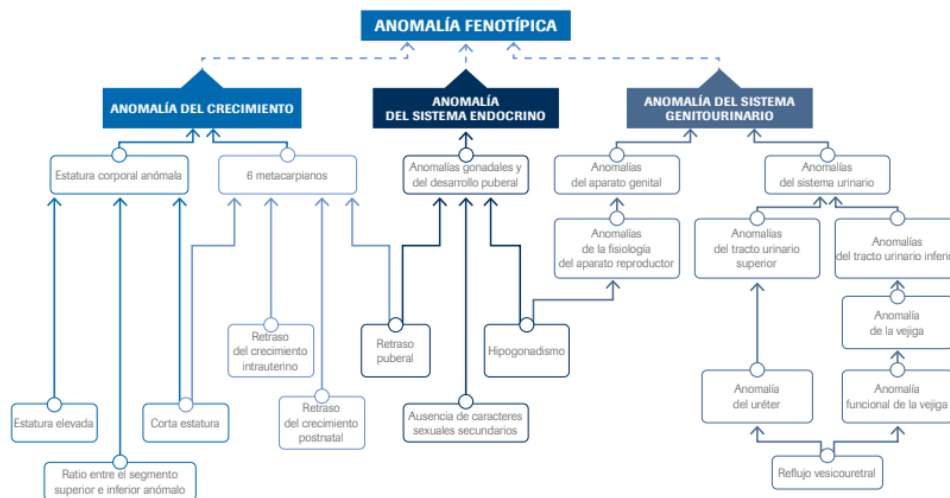


Figura 6. Organización de la ontología HPO. Se muestra la anomalía fenotípica HP: 0000118. Representación de términos fenotípicos (nodos) conectados por aristas que conforman subclases y, por ende, un término hace referencia a un rasgo, signo o síntoma más específico que su término previo. Por ejemplo: “ausencia de caracteres sexuales secundarios” es una subclase de “anomalías gonadales y del desarrollo puberal” que a su vez es una subclase de “anomalía del sistema endocrino”. Imagen extraída de *Informes Anticipando Fenotipo de Precisión*, Fundación Instituto Roche, 2024 (19).

Recogida de datos farmacológicos

En función de la sintomatología más frecuente del síndrome, se diseñó una hoja de recogida de tratamientos en formato papel. Esta fue completada por el especialista durante entrevistas

clínicas con los progenitores o tutores legales. El documento estaba estructurado por sistemas (neuropsiquiatría, aparato digestivo, endocrinología, dispositivos de apoyo, cardiología, nefrología/urología y otros) y recogía: tipo de tratamiento, edad de inicio y fin, duración, respuesta al tratamiento y posibles efectos adversos (ver Anexo 1).

Días antes del congreso, se contactó con las familias mediante la lista de difusión de la Asociación Española del Síndrome PACS1. Se les solicitó que prepararan la historia farmacológica completa de los pacientes para garantizar una recogida eficiente de datos durante el evento.

La recopilación de la información se llevó a cabo mediante entrevistas clínicas entre los progenitores/tutores legales y el médico especialista. Cada entrevista tuvo una duración aproximada de 15 minutos, pudiendo extenderse hasta 30 minutos en casos complejos (múltiples tratamientos o efectos adversos). Durante la entrevista, se verificaba la información aportada por las familias y se complementaba la hoja de tratamiento con nuevas observaciones.

Análisis de datos

La recogida de datos, los análisis de estadística descriptiva y la representación de datos se ha realizado en Microsoft Excel versión Office Profesional Plus 2016.

La información farmacogenética se ha obtenido mediante la consulta a la base de datos de PharmGKB (<https://www.pharmgkb.org/>), un recurso que permite conocer el impacto de la variabilidad genética en la respuesta a diversos tratamientos farmacológicos (25).

Esta fuente incluye recomendaciones de guías clínicas emitidas por el Consorcio de implementación de farmacogenética clínica (CPIC), o agencias oficiales del medicamento como la estadounidense (FDA) o la europea (EMA), cuyos datos (relación gen-fármaco, asociación genotipo-fenotipo, farmacocinética o farmacodinamia, pautas de dosificación y fichas técnicas de fármacos relevantes en el campo farmacogenético) permiten establecer un nivel de evidencia determinado a la relación existente entre variantes alélicas y fenotipos (25).

Tras conocer la información existente en PharmGKB, vamos a realizar una breve descripción de los elementos que la componen:

- **Anotaciones encontradas en guías clínicas:** La información que aparece orienta acerca de la dosis recomendada en función del genotipo/fenotipo metabolizador existente en el paciente. De este modo, las guías pueden ofrecer datos encaminados a guiar sobre modificación de tratamientos o posologías o sobre la implementación/realización de una prueba farmacogenética previa a la prescripción farmacológica. La fuente de dicha información procede en su mayoría de las guías clínicas elaboradas por el CPIC y el Grupo de trabajo holandés de farmacogenética (DPWG).
- **Anotaciones en la ficha técnica del medicamento:** Ofrece información farmacogenómica y orientaciones específicas relacionadas con el alelo metabolizador. En este trabajo se han tenido en cuenta las anotaciones farmacogenéticas en ficha técnica del medicamento proporcionadas por la FDA y/o EMA.
En relación a la farmacogenómica, se llevan a cabo las siguientes recomendaciones:

- Pruebas requeridas: Es obligatorio llevar a cabo una prueba genética, proteica o cromosómica, antes de la prescripción farmacológica, en el gen nombrado en la anotación.
- Pruebas recomendadas: Es recomendado realizar alguna prueba genética, proteica o cromosómica, antes de la prescripción farmacológica, en el gen nombrado en la anotación.
- Farmacogenómica aplicable: No es obligatoria ni recomendada la realización de pruebas genéticas previas a la prescripción farmacológica. Sin embargo, en la ficha técnica aparecen adaptaciones posológicas, contraindicaciones o fenotipos metabolizadores determinados.
- Farmacogenómica informativa: Alberga datos acerca de genes, proteínas, variantes o fenotipos determinados, los cuales podrían alterar el metabolismo o los niveles farmacológicos en el organismo, incrementar las RAM o el riesgo en el paciente. Sin embargo, no aporta información sobre cómo actuar.
- Ausencia de farmacogenómica clínica: Existen datos sobre genes, proteínas, variantes o fenotipos que no alteran la pauta, el proceso metabólico, la eficacia o el efecto tóxico, o la alteran, sin relevancia clínicamente significativa.
- Criterios no cumplidos: No poseen los requisitos necesarios para otros niveles de recomendación farmacogenómica.

En cuanto a las orientaciones relacionadas con el fenotipo metabolizador, encontramos:

- Información de prescripción: Modificación posológica, alternativa farmacológica y guía para genotipo o fenotipo específico.
 - Información de dosificación: Modificación posológica en relación a variantes genéticas o fenotipos.
 - Medicamento alternativo: Consideración especial asociada a la variante génica/proteica o fenotipo del paciente (contraindicación o recomendación alternativa farmacológica).
 - Otras orientaciones: Recomendaciones distintas a prescripción o cambio de tratamiento.
- **Niveles de evidencia:** Se determinan en función de las anotaciones clínicas realizadas y las variantes alélicas relacionadas (Figura 7).
 - Nivel 1A: Existen guías de prescripción para variantes alélicas determinadas tanto en guías clínicas actualizadas como en ficha técnica de los tratamientos a los que se asocian. Es necesario contar con una publicación que confirme dicha evidencia.
 - Nivel 1B: Existe un elevado nivel de evidencia para variantes alélicas. Sin embargo, se carece de guías específicas tanto en guías clínicas como en ficha técnica de fármacos para estas variantes. En este nivel, es imprescindible contar con dos publicaciones diferentes que afirmen la evidencia.
 - Nivel 2A: Existe un moderado nivel de evidencia (confirmación mediante diversidad de cohortes, pero oposición a través de un número reducido de estudios) para la asociación entre variantes alélicas y tratamientos farmacológicos. Es necesario

contar con dos publicaciones diferentes que nos cercioren la evidencia. Las variantes de este nivel se incluyen en los VIPs (farmacogenes destacables por su contribución en metabolización farmacológica o por poseer variantes genéticas que pueden producir una respuesta grave).

- Nivel 2B: Existe un moderado nivel de evidencia (confirmación mediante diversidad de cohortes, pero oposición a través de un número reducido de estudios) para la asociación entre variantes alélicas y tratamientos farmacológicos. Es necesario contar con dos publicaciones diferentes que nos cercioren la evidencia. Las variantes de este nivel no se incluyen en los VIPs.
- Nivel 3: Existe bajo nivel de evidencia que relacione variantes alélicas y fármacos. Los datos se basan en únicamente un estudio o, no determinación de evidencia en diversidad de estudios.
- Nivel 4: No existen estudios que establezcan la posible unión entre variantes alélicas y medicamentos.

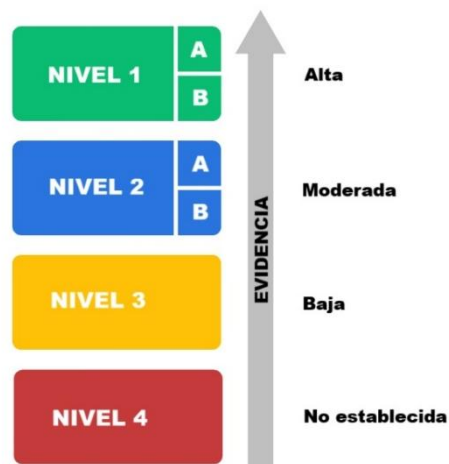


Figura 7. Esquema de los niveles de evidencia determinados en la base de datos de PharmGKB. Imagen modificada de Whirl-Carrillo M, et al. Clin Pharmacol Ther. 2021 (25).

RESULTADOS

Manifestaciones clínicas del síndrome PACS1

En primer lugar, se realizó un estudio exhaustivo de las principales manifestaciones clínicas presentes en individuos con síndrome PACS1 que potencialmente puedan requerir de un tratamiento sintomático (Tabla 1). Para ello se ha recopilado información de tres cohortes o estudios diferentes:

1. Cohorte de 18 pacientes recogida en la colección C.0007152 por el Grupo de Genética Clínica y Genómica Funcional de la Universidad de Zaragoza.
2. Cohorte de 12 pacientes italianos publicada por Pagano S et al. en 2025 (26).
3. Estudio de revisión publicado por Tenorio-Castaño et al. en 2021 que incluía un total de 61 pacientes (14).

Tabla 1. Recopilación y comparación de las manifestaciones clínicas más frecuentes en la cohorte de la colección C.0007152, en la cohorte de Pagano S. et al. 2025 y en el estudio de Tenorio-Castaño et al. en 2021

HPO	Fenotipo	Cohorte C.0007152	Cohorte Pagano. S et. al. 2025	Estudio Tenorio-Castaño et. al. 2021
HP:0001249	Discapacidad intelectual	12/12 (100%)	12/12 (100%)	56/58 (97%)
HP:0000750	Retraso del lenguaje	18/18 (100%)	8/12 (66%)	42/55 (76%)
HP:0001250	Convulsiones	12/18 (66.7%)	6/12 (50%)	33/58 (57%)
HP:0000729	Trastorno del espectro autista	6/13 (46.2%)	5/12 (41%)	12/56 (21%)
HP:0000708	Alteraciones conductuales y/o emocionales	12/17 (70.6%)	5/12 (41%)	4/56 (7%)
HP:0012443	Defectos estructurales del SNC	8/15 (53.3%)	10/11 (90%)	13/49 (26%)
HP:0001321	Hipoplasia cerebelosa	2/15 (13.3%)	2/11 (18%)	6/43 (14%)
HP:0002500	Anomalías de la sustancia blanca	1/15 (6.7%)	8/12 (66%)	3/43 (7%)
HP:0002360	Alteraciones del sueño	6/17 (35.3%)	3/12 (25%)	4/56 (7%)
HP:0002019	Estreñimiento	4/10 (40%)	-	15/57 (26%)
HP:0002020	RGE	2/10 (20%)	-	9/55 (16%)
HP: 0012523	Aversión oral	-	-	12/54 (22%)
HP:00001508	Retraso de crecimiento	1/10 (10%)	-	8/57 (14%)
HP:0000545	Miopía	7/10 (70%)	-	7/49 (14%)
HP:0000612	Coloboma del iris	5/18 (27,8%)	4/12 (33%)	5/57 (9%)
HP: 0010880	Astigmatismo	4/10 (40%)	-	2/49 (4%)
HP:0001627	Defecto cardíaco congénito	3/10 (30%)	-	7/54 (13%)
HP:0000028	Criptorquidia	1/3 (33,3%)	-	12/39 (30%)
HP:0000077	Anomalía renal	-	-	4/59 (7%)

HP:0012385	Camptodactilia	-	-	4/61 (7%)
HP: 0002650	Escoliosis	-	-	4/54 (7%)

HPO: Ontología de Fenotipo Humano; SNC: Sistema Nervioso Central; RGE: Reflujo Gastroesofágico

En base a los datos recogidos, se describen a continuación las principales manifestaciones clínicas del síndrome PACS1, agrupadas por aparatos y sistemas.

Neuropsiquiatría: Las manifestaciones neurológicas representan uno de los principales problemas en estos pacientes, observándose discapacidad intelectual en el 100% de los individuos de cada cohorte. A esta afectación, se suma el retraso en el desarrollo del lenguaje en un porcentaje variable (66-100%), así como la aparición de convulsiones en más de la mitad de los sujetos de cada grupo.

Los estudios de neuroimagen han permitido identificar anomalías estructurales del sistema nervioso central en un alto porcentaje de casos, destacando una prevalencia del 90% en la cohorte italiana.

En relación a las manifestaciones psiquiátricas, podemos destacar dificultades en el comportamiento, siendo frecuente la asociación con TEA en aproximadamente un 20-45% de sujetos. En menor proporción, también se ha observado comorbilidad con TDAH. Asimismo, se han documentado alteraciones conductuales y/o emocionales, con especial relevancia en los pacientes del grupo de la colección C.0007152.

Aparato digestivo: La sintomatología digestiva del síndrome PACS1 puede relacionarse con reflujo gastroesofágico y alteraciones del ritmo deposicional. El estreñimiento se encuentra en un 40% de los pacientes de la colección C.0007152. Estas alteraciones no se encuentran recogidas en los sujetos de la cohorte italiana.

Otras manifestaciones descritas, serían la existencia de problemas de alimentación que pueden cursar con aversión oral por alimentos de textura sólida y la dificultad de incremento de peso a largo plazo.

Endocrinología: El retraso en el crecimiento es una característica presente en un porcentaje bajo de sujetos, aproximadamente un 10%.

Oftalmología: Entre las alteraciones oculares más frecuentes se encuentra la presencia de coloboma, que puede afectar al iris, la retina o el nervio óptico, con posibilidad de presentaciones combinadas y bilaterales. El coloboma de iris se ha documentado en cerca de un 30% de sujetos de la colección C.0007152, frente al 9% existente en la cohorte de Tenorio. et al.2021. Sumado a esto, se han identificado defectos de refracción, principalmente miopía, que afecta al 70% de los pacientes de la colección C.0007152 y en menor proporción, astigmatismo.

Cardiología: Las anomalías cardíacas congénitas afectan a un porcentaje variable de pacientes (10–30%), siendo los defectos del tabique auricular y/o ventricular los más representativos. Otras alteraciones descritas en la literatura incluyen válvula aórtica bicúspide, conducto arterioso persistente y foramen oval permeable.

Nefrología y urología: Dentro de las manifestaciones genitourinarias, es destacable la presencia de criptorquidia, presente en un tercio de los varones tanto de la colección C.0007152 como de la cohorte de Tenorio-Castaño et al.2021. Hidronefrosis, agenesia renal, reflujo urinario e hipospadias, pueden detectarse en un porcentaje reducido de sujetos.

Aparato Musculo-esquelético: Se han descrito diversas alteraciones esqueléticas, entre las que se incluyen: anomalías en manos y pies como clinodactilia o camptodactilia, esta última únicamente reportada en la cohorte española de Tenorio-Castaño et al. Con un 7% de afectados o alteraciones en la columna vertebral: escoliosis, malformaciones vertebrales, etc., entre otras.

Tratamientos farmacológicos del síndrome PACS1

A partir de los signos y síntomas recogidos en el síndrome PACS1, se elaboró una hoja de recogida de datos sobre tratamientos farmacológicos, que fue cumplimentada durante el Congreso Científico-Familiar celebrado en Zaragoza en marzo de 2025 (ver apartado *Material y Métodos*).

Se recopiló información de un total de 10 pacientes, de los cuales 7 eran mujeres y 3 hombres. La edad media fue de 14 años, con un rango de entre 5 y 36 años. Nueve de los diez pacientes presentaban la variante recurrente *de novo* c.607C>T [p.(Arg203Trp)]. El paciente número 8 portaba una variante en el nucleótido adyacente, c.608C>T, que también afectaba al residuo 203, provocando en este caso un cambio de arginina por leucina [p.(Arg203Leu)].

Del total de pacientes, al 90% se le había prescrito algún tratamiento farmacológico. Estos tratamientos variaban considerablemente en cuanto al número de fármacos, la posología empleada y las reacciones adversas observadas. Las principales indicaciones de los tratamientos incluían el control de convulsiones, la regulación del comportamiento, y el manejo de alteraciones digestivas y endocrinas, así como el abordaje de manifestaciones específicas según las necesidades individuales de cada paciente (Tabla 2).

Tabla 2. Distribución de los tratamientos farmacológicos prescritos en los pacientes con síndrome PACS1, clasificados según aparato o sistema afectado.

	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	F	F	F
Edad	36	13	21	6	7	7	14	5	16	15
Tratamiento	SI	SI	SI	SI	SI	SI	SI	NO	SI	SI
Convulsiones	8	4	0	0	1	1	0	0	1	1
Comportamiento	1	1	5	0	0	0	1	0	0	1
Digestivo	2	1	1	0	1	1	1	0	0	0
Endocrino	0	1	0	0	0	0	1	0	0	0
Cardiología	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
Otros	2	2	0	1	0	0	1	0	1	0

Cabe destacar que, aunque algunos pacientes presentaban anomalías cardiológicas, estas fueron tratadas quirúrgicamente en los primeros meses o años de vida, por lo que ninguno de ellos requería tratamiento farmacológico cardíaco en el momento de la recogida de datos.

Convulsiones

El 66,6% de los pacientes recibió tratamiento anticonvulsivo, administrado ya sea en régimen de monoterapia o, en algunos casos, mediante la combinación de varios principios activos (Tabla 3).

Tabla 3. Tratamientos antiepilépticos prescritos en los pacientes con síndrome PACS1.

CÓDIGO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	F	F	F
Edad	36	13	21	6	7	7	14	5	16	15
Tratamiento antiepiléptico	SI	SI	NO	NO	SI	SI	NO	NO	SI	SI
Clobazam	×									
Clonazepam	×									
Lacosamida	×									
Fenobarbital	×								×	
Ácido Valproico	×	×			×					
Perampanel	×									
Cannabidiol	×									
Levetiracetam	×	×				×				×
Oxcarbazepina		×								

Los fármacos empleados para combatir la aparición de crisis epilépticas en los pacientes PACS1, incluyen tres grupos farmacológicos distintos: antiepilépticos, benzodiazepinas y barbitúricos.

De los tres grupos farmacológicos, destaca la prescripción de los antiepilépticos y dentro de los mismos, **levetiracetam** y el **ácido valproico**, recetados en cuatro y en tres pacientes. En cada uno de ellos, el mecanismo de acción difiere, basándose el primero, en la inhibición parcial del canal de calcio tipo N (disminución de la liberación a nivel neuronal) y el segundo, en el incremento de la actividad de inhibición del ácido gamma-aminobutírico (GABA). Ambos se pautan en casos de crisis parciales, generalizadas o parciales secundariamente generalizadas.

Lacosamida y **oxcarbazepina**, actúan bloqueando los canales de Na voltaje-dependiente, estabilizando, por ende, la membrana neuronal hiperexcitada. Se prescriben en crisis epilépticas parciales asociadas o no a generalización secundaria, indicaciones que coinciden con el uso de **perampanel**, fármaco antagonista no competitivo de los receptores inotrópicos AMPA del glutamato a nivel postsináptico.

Otro antiepiléptico empleado es el **cannabidiol**, encargado de reducir la excitación neuronal a través de la modulación del ión intracelular de calcio sobre el receptor GPR55 y los canales TRPV1. Su uso suele ser concomitante con el **clobazam**, benzodiazepina, en alteraciones como el síndrome de Lennox-Gastaut o el síndrome de Dravet.

En cuanto a las benzodiazepinas utilizadas, encontramos **clobazam** y **clonazepam**, principios activos que actúan en el receptor GABA, potenciando su acción inhibitoria y provocando efectos hipnóticos y sedantes. **Clobazam**, como hemos comentado previamente, suele ser tratamiento coadyudante en crisis epilépticas, mientras que **clonazepam** se emplea en crisis de tipo pequeño-mal o tónico-clónicas o en status epiléptico.

El **fenobarbital** es el único barbitúrico encontrado en la pauta farmacológica, concretamente indicado en dos pacientes. Su mecanismo de acción consiste en interaccionar con el receptor GABA para incrementar el tiempo de apertura del canal cloro y provocar una inhibición neuronal. Se emplea en status epiléptico, crisis generalizadas tónico-clónicas y crisis parciales simples (28).

Alteraciones conductuales

El tratamiento para las alteraciones de conducta se ha empleado en un 55,5% de los pacientes tratados, siendo destacable el uso de fármacos reguladores del estado de ánimo y de fármacos que incrementan el foco de atención (Tabla 4).

Tabla 4. Tratamientos dirigidos al comportamiento y/o reguladores del estado de ánimo prescritos en los pacientes con síndrome PACS1.

CÓDIGO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	F	F	F
Edad	36	13	21	6	7	7	14	5	16	15
Tratamiento comportamiento	SI	SI	SI	NO	NO	NO	SI	NO	NO	SI
Risperidona		×								
Metilfenidato		×	×							×
Aripiprazol			×				×			
Guanfacina			×							
Atomoxetina			×							
Lisdexanfetamina			×							
Escitalopram	×									

Los grupos farmacológicos empleados para contrarrestar esta clínica incluyen: antipsicóticos atípicos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS), inhibidores de la recaptación de serotonina y noradrenalina (ISRN), psicoestimulantes y agonistas adrenérgicos alfa-2.

El tratamiento mayormente indicado es el **metilfenidato**, pautado en tres pacientes. Se trata de un simpaticomimético encargado de estimular al SNC, bloqueando la recaptación de NA y DA a nivel presináptico e incrementando la concentración de estas aminas en el espacio neuronal, mecanismo de acción idéntico a **lisdexanfetamina**, un profármaco simpaticomimético. La indicación terapéutica principal del metilfenidato es el TDAH. Sin embargo, el uso de lisdexanfetamina y del ISRN conocido como **atomoxetina**, se recomienda en casos de TDAH asociados a refractariedad clínica o a fracaso de medidas psicoterapéuticas.

En cuanto a los fármacos encasillados en el grupo de antipsicóticos atípicos, resaltamos el uso de **aripiprazol**, pautado en dos pacientes, y **risperidona**. Actúan como agonistas parciales de los receptores dopaminérgicos y serotoninérgicos, siendo empleados en el manejo de trastornos de conducta como irritabilidad y agresividad, asociada o no a TEA.

El **escitalopram** es un ISRS, también prescrito en estos pacientes, el cual es útil en el manejo de la clínica ansioso-depresiva.

Por otro lado, la **guanfacina** es un agonista adrenérgico alfa-2 no estimulante, encargado de modular la señalización de la corteza prefrontal y de los ganglios basales mediante la transmisión sináptica de NA en receptores adrenérgicos. Aunque es utilizado en el TDAH, se debe prescribir con cautela por las posibles RAM como somnolencia, hipotensión y bradicardia, asociadas a su efecto antihipertensivo (28).

Patología gastrointestinal

El 66,6% de los pacientes presentó sintomatología digestiva que requirió tratamiento farmacológico. De este porcentaje, que corresponde a seis de los nueve pacientes que reciben alguna prescripción farmacológica, el estreñimiento se observó y trató en cuatro individuos, mientras que el reflujo gastroesofágico se observó y trató en dos individuos (Tabla 5).

Tabla 5. Tratamientos prescritos para las manifestaciones clínicas gastrointestinales en los pacientes con síndrome PACS1.

CÓDIGO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	F	F	F
Edad	36	13	21	6	7	7	14	5	16	15
Tratamiento digestivo	SI	SI	SI	NO	SI	SI	SI	NO	NO	NO
Omeprazol	×						×			
Macrogol			×		×	×				
Lactulosa		×								

El tratamiento destacable a nivel gastrointestinal es el **macrogol**, laxante indicado en tres pacientes de los cuatro que reciben tratamiento contra la alteración del ritmo deposicional, cuyo mecanismo de acción consiste en incrementar la cantidad de agua en la luz intestinal y la motilidad coliónica, hecho que facilita la propulsión fecal y, por ende, la defecación. Otro laxante utilizado únicamente en un paciente es la **lactulosa**, disacárido no absorbible que genera ácidos orgánicos, los cuales incrementan la presión osmótica intraluminal. La indicación de ambos es el manejo de estreñimiento crónico.

Por otro lado, el **omeprazol**, es un antisecretor con acción reversible sobre la enzima H⁺/K⁺-ATPasa de la célula parietal gastrointestinal que controla la secreción ácida de ácido clorhídrico estomacal. Este ha sido pautado en dos pacientes para síntomas relacionados con ERGE como ardor epigástrico y regurgitación ácida (28).

Alteraciones endocrinológicas

El tratamiento de las manifestaciones endocrinas fue necesario en el 22,2% de los pacientes. Los fármacos empleados incluyeron hormona de crecimiento (GH), indicada en casos asociados a retraso en el crecimiento por déficit de GH o IGF-1, por ser pequeño para edad gestacional (PEG), o por crecimiento intrauterino restringido (CIR) y hormona tiroidea sustitutiva, prescrita por clínica de hipotiroidismo durante la infancia (Tabla 6).

Tabla 6. Tratamientos prescritos para alteraciones endocrinológicas en pacientes con síndrome PACS1.

CÓDIGO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	F	F	F
Edad	36	13	21	6	7	7	14	5	16	15
Tratamientos endocrinología	NO	SI	NO	NO	NO	NO	SI	NO	NO	NO
Levotiroxina		×								
Somatropina							×			

La **levotiroxina** es una hormona tiroidea sintética, cuya conversión a T3 o triyodotironina (proceso de activación) en órganos periféricos, simula la actividad de la hormona natural secretada en el organismo. Pautada ante la detección de clínica hipotiroidea en un paciente.

En cambio, la **somatropina** es una hormona hipofisaria sintética cuyo mecanismo de acción consiste en favorecer el crecimiento lineal y el metabolismo proteico, lipídico y de carbohidratos. Indicada en un paciente que cursó con trastorno del crecimiento por déficit hormonal de GH. Este tratamiento se pauta ante alteración detectada durante el transcurso del embarazo o la infancia, no simplemente por el hecho de padecer el síndrome (28).

Otras manifestaciones clínicas

En el 55,5% de los pacientes se prescribieron tratamientos dirigidos a otras alteraciones específicas no incluidas en los apartados anteriores. Estas se basaron en el manejo de déficits vitamínicos o minerales y trastornos del sueño como el insomnio de conciliación.

Tabla 7. Otros tratamientos prescritos en pacientes con síndrome PACS1.

CÓDIGO	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10
Sexo	F	F	M	M	F	F	M	F	F	F
Edad	36	13	21	6	7	7	14	5	16	15
Otros tratamientos	SI	SI	NO	SI	NO	NO	SI	NO	SI	NO
Ácido fólico	×									
Hierro	×									
Azitromicina		×								
Melatonina				×					×	
Montelukast							×			

Ácido fólico: Vitamina hidrosoluble del grupo B (B9) implicada en mecanismos de transmetilación o de síntesis y maduración de serie roja. Se emplea en situaciones de déficit de folato, asociados o no, a déficit de vitamina B12, a fin de contrarrestar la existencia de anemia megaloblástica. Prescrito en un único paciente.

Hierro ferroso: Suplemento de hierro indicado en un único paciente que cursó con anemia ferropénica.

Azitromicina: Antibiótico macrólido cuyo mecanismo de acción consiste en bloquear la síntesis proteica a través de su unión con la subunidad 50S del ARN ribosómico. Su indicación en el PACS1-NDD, se basa en el manejo de infecciones respiratorias de repetición y solo se ha prescrito en un paciente.

Melatonina: Psicoléptico que actúa a nivel de los receptores MT1, MT2 y MT3 favoreciendo la aparición y la calidad del sueño. Indicado en dos pacientes que han asociado insomnio de conciliación.

Montelukast: Antiasmático, antagonista de receptor de leucotrienos (CysLT₁) que inhibe la broncoconstricción producida por los leucotrienos y permite la broncodilatación. Indicado en un paciente con bronquitis reiteradas durante la infancia (28).

Efectos adversos y falta de eficacia

Los tratamientos prescritos en los pacientes con síndrome PACS1 albergan una serie de complicaciones detectadas en 55,5 % de pacientes, siendo el 30,7% de los principios activos responsables de estos efectos.

De todos los grupos de fármacos, estas solo se han encontrado en los empleados en el SNC para el control de sintomatología epiléptica y alteraciones comportamentales. A continuación, se enumeran los efectos negativos tanto asociados a reacciones adversas como a falta de eficacia en estos cinco pacientes:

Paciente 1: Se reportaron gran cantidad de complicaciones clínicas que podrían coincidir con el inicio de la prescripción farmacológica de los siguientes tratamientos:

- Ácido valproico: Mala respuesta, persistencia de crisis. RAM posiblemente asociadas: vómitos, epigastalgia y cambio del ritmo deposicional de tipo diarreico.
- Lacosamida: Mala respuesta, persistencia de crisis. RAM posiblemente asociadas: caída de pelo y desconexión con el medio o falta de atención.
- Perampanel: Mala respuesta, persistencia de crisis. RAM posiblemente asociadas: inestabilidad de la marcha y falta de equilibrio.
- Levetiracetam: Falta de eficacia, persistencia de crisis. No RAM descritas.
- Clonazepam: Falta de eficacia, persistencia de crisis. No RAM descritas.
- Escitalopram: Mala respuesta, persistencia de crisis. RAM dudosamente asociadas: inestabilidad/mareo.

Paciente 2: Existe únicamente una reacción adversa y una disminución de eficacia detectadas:

- Ácido valproico: Falta de eficacia, persisten las crisis. No RAM descritas
- Levetiracetam: Mala respuesta, persistencia de crisis. RAM posiblemente asociadas: agresividad.

Paciente 3: Se han recopilado dos efectos adversos en tratamientos reguladores del estado de ánimo:

- Lisdexanfetamina: Buena respuesta inicial con incremento del foco de atención, pero respuesta negativa a los 6 meses del inicio. RAM posiblemente asociadas: alteraciones de conducta, alucinaciones, insomnio, disforia, desconexión con el medio.
- Aripiprazol: Mala respuesta. RAM posiblemente asociadas: desconexión con el medio, somnolencia, apatía.

Paciente 5: Reportada falta de eficacia, es decir, aparición de crisis epilépticas ante intento de reducción de dosis con tratamiento anticonvulsivo (ácido valproico).

Paciente 6: Detectada falta de eficacia con dosis terapéutica inicial de levetiracetam (existencia de crisis a pesar de tratamiento) que supuso el incremento de la pauta tanto en frecuencia como en cantidad de dosis.

Indicaciones farmacogenéticas

Con el objetivo de valorar la posible utilidad del análisis farmacogenético en pacientes con síndrome PACS1, se llevó a cabo una revisión de las indicaciones farmacogenéticas asociadas a los fármacos recogidos en el apartado anterior. En total, se evaluaron 26 fármacos de los cuales el 65,4% se relacionaban con la clínica del sistema nervioso: manejo de déficit intelectual, crisis epilépticas, alteraciones del estado de ánimo o trastornos del comportamiento, entre otros.

De todos los fármacos analizados, el 61,5% presentaban información farmacogenética registrada en la base de datos *PharmGKB*. Además, en el 23% de ellos se identificó un nivel de evidencia 1A asociado a un gen específico, lo que indica que existen recomendaciones clínicas claras, recogidas en las fichas técnicas oficiales del medicamento por organismos reguladores como la EMA o la FDA (Tabla 8 y 9).

Tabla 8. Información farmacogenética recopilada en PharmGKB sobre los tratamientos farmacológicos prescritos en pacientes con síndrome PACS1.

	PharmGKB	Guías clínicas (CPIC)	Ficha técnica (FDA/EMA)	Nivel de evidencia (PharmGKB)
SISTEMA NERVIOSO				
Clobazam	Sí	Sí	Accionable/ Nd	3
Clonazepam	No	No	No	No
Lacosamida	Sí	No	Sin utilidad clínica	No
Fenobarbital	Sí	No	No	3
Ácido valproico	Sí	Sí	Pruebas requeridas/ Nd	3
Perampanel	No	No	No	No
Cannabidiol	No	No	No	No
Levetiracetam	Sí	No	No	3
Oxcarbazepina	Sí	Sí	Recomendado/ Nd	1A
Risperidona	Sí	Sí	No significativo/ =	1A
Metilfenidato	Sí	Sí	No	3
Aripiprazol	Sí	Sí	Accionable/=	1A
Guanfacina	No	No	No	No
Atomoxetina	Sí	Sí	Accionable/Nd	1A
Lisdexanfetamina	No	No	No	No
Escitalopram	Sí	Sí	Accionable/Nd	1A
Melatonina	No	No	No	No
SISTEMA DIGESTIVO				
Omeprazol	Sí	Sí	Informativa/Nd	1A
Macrogol	Sí	Sí	Accionable/Nd	No
Lactulosa	No	No	No	No
SISTEMA ENDOCRINO				
Levotiroxina	Sí	No	No	No
Somatropina	Sí	No	No	3
SISTEMA HEMATOPOYÉTICO				
Ácido Fólico	Sí	Sí	No	3
Hierro ferroso	No	No	No	No
SISTEMA INMUNOLÓGICO				
Azitromicina	No	No	No	No
Montelukast	No	No	No	3

Nd: no disponible; =: misma indicación

Tabla 9. Información acerca de los genes sobre los que existen una serie de recomendaciones en las guías clínicas u organismos reguladores y en función del nivel de evidencia

	Gen según CPIC/HCSC	Gen según FDA/EMA	Genes según nivel de evidencia
SISTEMA NERVIOSO			
Clobazam	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>
Clonazepam	No	No	No
Lacosamida	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	No
Fenobarbital	No	No	<i>ABCB1, CYP1A1</i>
Ácido valproico	<i>POLG, OCT</i>	<i>POLG, OCT</i>	<i>ANKK1, COL1A1, CYP1A1, CYP2C9</i>
Perampanel	No	No	No
Cannabidiol	No	No	No
Levetiracetam	No	No	<i>HLA-A</i>
Oxcarbazepina	<i>HLA-A, HLA-B</i>	<i>HLA-B</i>	<i>HLA-B</i>
Risperidona	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>
Metilfenidato	No	No	<i>ABCB1, ADGRL3, CYP2D6</i>
Aripiprazol	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>
Guanfacina	No	No	No
Atomoxetina	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>	<i>CYP2D6</i>
Lisdexanfetamina	No	No	No
Escitalopram	<i>CYP2C19, SLC6A4, HTR2A</i>	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>
SISTEMA DIGESTIVO			
Omeprazol	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>
Macrogol	<i>CYP2C19</i>	<i>CYP2C19</i>	No
Lactulosa	No	No	No
SISTEMA ENDOCRINO			
Levotiroxina	No	No	No
Somatropina	No	No	<i>CDK4, COL1A1</i>
SISTEMA HEMATOPOYÉTICO			
Ácido Fólico	No	No	<i>MTHFR, MTR, TLR4</i>
Hierro ferroso	No	No	No
SISTEMA INMUNOLÓGICO			
Azitromicina	No	No	No
Montelukast	No	No	<i>ABCC1, CYP2C8</i>

A continuación, se describen los 6 tratamientos prescritos en pacientes con síndrome PACS1 que cuentan con información farmacogenética de nivel 1A y/o información accionable o de uso recomendado en ficha técnica del medicamento:

Oxcarbazepina→ Antiepiléptico que presenta un nivel de evidencia 1A para el gen *HLA-B*. La existencia de heterocigosis u homocigosis para el alelo *HLA-B*15:02*, asocia un riesgo elevado de padecer Síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) o Necrólisis Epidérmica Tóxica (NET) tras la prescripción del fármaco. La ficha técnica recomienda realizar el genotipado en pacientes que van a recibir prescripción farmacológica de este antiepiléptico, a fin de detectar si son portadores de uno o dos alelos de *HLA-B*. Este alelo suele tener una frecuencia irrelevante en personas de ascendencia europea (<1%), encontrándose entre el 2-25% en la población china, tailandesa y malasia.

Risperidona→ Neuroléptico, cuyo nivel de evidencia es 1A para el gen *CYP2D6*. Este citocromo es el responsable de la metabolización del fármaco, el cual pasa a 9-hidroxi-risperidona (metabolito activo). La FDA establece que fármacos inductores de *CYP3A4* como carbamazepina, pueden disminuir la concentración plasmática de risperidona, mientras que fármacos inhibidores de *CYP2D6* como fluoxetina o paroxetina, pueden incrementar sus niveles en plasma. En metabolizadores rápidos, existe mayor cantidad de 9-hidroxi-risperidona y menor concentración de risperidona que en metabolizadores lentos y como la fracción activa del fármaco se debe a la unión de estos metabolitos, la farmacocinética de ambos grupos es semejante. Sin embargo, el DPWG aconseja pautar un fármaco alternativo o ajustar la dosis en metabolizadores ultrarrápidos, por la posibilidad de fracaso terapéutico. Los metabolizadores lentos se encuentran en un 6-8% de la población caucásica y en un porcentaje disminuido de población asiática.

Aripiprazol→ Neuroléptico con nivel de evidencia 1A para el gen *CYP2D6*. La ficha técnica emitida por EMA, establece que la posología tanto inicialmente como en el mantenimiento debe ser unos 300 mg si los pacientes son metabolizadores lentos (*CYP2D6*10* y *CYP2D6*41*). Sin embargo, la combinación de este fármaco con inhibidores potentes del *CYP3A4*, debe asociar una disminución de dosis de 100 mg, es decir, pauta de 200 mg, por la posibilidad de acumulación del fármaco.

Atomoxetina→ Psicoléptico que posee un nivel de evidencia 1A para el gen *CYP2D6*. La guía de dosificación de CPIC recomienda determinar los niveles plasmáticos del fármaco ante ausencia de respuesta y reacciones adversas farmacológicas tras 14 días post-administración, puesto que la eficacia y seguridad farmacológicas pueden verse alteradas por la existencia de polimorfismos del Citocromo P450 (*CYP2D6*). Por otro lado, la FDA aconseja ajustar la dosis en pacientes metabolizadores lentos o que son tratados de forma concomitante con inhibidores potentes de *CYP2D6* como paroxetina, fluoxetina y quinidina. Estos pacientes presentan con mayor frecuencia reacciones adversas que los metabolizadores rápidos: insomnio, estreñimiento, disminución de peso, entre otras.

Escitalopram→ Psicoanaléptico con nivel de evidencia 1A para el gen *CYP2C19*. Según la CPIC, ante la presencia de un metabolizador ultrarrápido (disminución de concentración plasmática y, por ende, de beneficio), es preferible el uso de otra alternativa clínica no metabolizable por este citocromo o el incremento de dosis de mantenimiento. Ante casos de metabolizadores lentos,

se debe considerar un fármaco no metabolizado por CYP2C19, dosis inicial más disminuida, ajuste de dosis o disminución a la mitad de dosis en el mantenimiento, a fin de reducir la aparición de efectos secundarios.

Omeprazol→ Inhibidor de la bomba de protones que presenta un nivel de evidencia 1A para el gen *CYP2C19*. Las anotaciones recogidas en CPIC aconsejan incremento de dosis inicial y monitorización en casos de metabolizadores ultrarrápidos (dos alelos *CYP2C19*1*), siendo recomendable la disminución de la dosis diaria de un 50% en metabolizadores lentos (dos alelos *CYP2C19*2* y **3*) o intermedios, por la existencia de niveles sistémicos elevados. Según la FDA, un 3% de los caucásicos y un 20% de los asiáticos son metabolizadores lentos de este citocromo. Además, recoge una serie de precauciones a la hora de la prescripción farmacológica, siendo destacable la recomendación de evitar el tratamiento concomitante de omeprazol con clopidogrel, puesto que este último requiere activación hepática mediada por CYP2C19, lo cual puede producir reducción del efecto antiplaquetario (25).

DISCUSIÓN

El síndrome PACS1, también conocido como síndrome de Schuurs-Hoeijmakers, es una entidad clínica poco frecuente caracterizada por discapacidad intelectual, alteraciones del lenguaje y del comportamiento, dismorfias craneofaciales y malformaciones congénitas. A través de este estudio, se ha llevado a cabo un análisis detallado de las manifestaciones clínicas y de los tratamientos farmacológicos empleados en una cohorte española de pacientes, integrando por primera vez una evaluación farmacogenética de las terapias administradas.

Las manifestaciones clínicas identificadas en nuestra cohorte fueron comparadas con las descritas en dos cohortes previamente publicadas. La afectación neurológica destaca como el rasgo más prevalente, con discapacidad intelectual presente en el 100 % de los casos de nuestra muestra, en concordancia con los estudios de Tenorio-Castaño et al. (14) y Pagano et al. (26). Asimismo, la incidencia de crisis epilépticas supera el 50 % en las tres cohortes comparadas.

En contraposición, el retraso del lenguaje, presenta un porcentaje de afectados del 100% en la cohorte estudiada, el cual difiere en aproximadamente un 30% con las otras dos cohortes descritas. Cabe destacar que las alteraciones conductuales y/o emocionales, se presentan en un 70% de individuos de la cohorte estudiada, a diferencia del porcentaje de afectados en los otros dos grupos: un 41% en la cohorte italiana y un 7% en el estudio de Tenorio-Castaño et al.

Otras alteraciones clínicas como estreñimiento, miopía o defecto cardíaco congénito, presentan una prevalencia superior en nuestra cohorte en comparación a las previamente descritas. Este hecho podría relacionarse con un fenotipado más detallado y con diferencias en el seguimiento clínico.

Desde el punto de vista terapéutico, los datos obtenidos durante el V Congreso Nacional Científico-Familiar del Síndrome PACS1 permitieron una actualización precisa sobre la farmacoterapia empleada. Aunque el 90 % de los pacientes había recibido tratamiento farmacológico, se evidenció una amplia variabilidad en las pautas terapéuticas, oscilando entre monoterapia y tratamientos combinados, sin una base clara de eficacia ni de seguridad establecida.

Los fármacos más utilizados fueron los anticonvulsivos (66,6 %) y los reguladores del estado de ánimo o del comportamiento (55,5 %). En el ámbito gastrointestinal, el estreñimiento y el reflujo gastroesofágico se trataron en el 44,4 % y 22,2 % de los casos, respectivamente. Solo dos pacientes presentaron alteraciones hormonales, requiriendo terapia sustitutiva.

Este tipo de fármacos son un elemento clave en otras enfermedades del neurodesarrollo como el síndrome de Cornelia de Lange, cuyo espectro abarca desde sintomatología más leve, hasta clínica más severa. Como se refiere al inicio de este trabajo, en un primer momento, los pacientes PACS1 se clasificaban dentro de esta enfermedad por la concordancia fenotípica y clínica existente entre ambas. Es por ello, que la pauta farmacológica de antiepilépticos y tratamientos gastrointestinales (la sintomatología digestiva es la principal complicación en los pacientes con síndrome de Cornelia), podrían solaparse en las dos enfermedades. Esta hipótesis se corrobora gracias al trabajo de fin de grado sobre el análisis farmacogenético de Cornelia de

Lange, presentado el año pasado por un alumno de medicina en la Universidad de Zaragoza, en el cual, se describe el uso de este tipo de terapias para mejorar los síntomas referidos por los pacientes (29, 30).

En relación a las pautas farmacológicas observadas en el síndrome PACS1, se detectó una notable variabilidad en la respuesta terapéutica, incluyendo varios casos con reacciones adversas importantes asociadas. Un ejemplo notorio fue el de una paciente tratada con hasta ocho fármacos anticonvulsivos distintos para el control de crisis epilépticas, situación que supuso la aparición de efectos adversos de tres de los tratamientos empleados: ácido valproico (vómitos, epigastralgia), lacosamida (hipoatención) y perampanel (inestabilidad de la marcha). Otra RAM detectada en un paciente distinto fue el incremento de agresividad tras el inicio de la pauta anticonvulsiva con levetiracetam.

En la esfera psiquiátrica, se reportaron casos de efectos adversos clínicamente significativos relacionados con escitalopram (inestabilidad postural), aripiprazol (aislamiento social y somnolencia excesiva) y lisdexanfetamina (irritabilidad, alucinaciones, insomnio y desconexión con el medio).

El conjunto de complicaciones nombradas se encuentra reflejado en la ficha técnica de cada uno de estos principios activos, corroborando la posibilidad de aparición al iniciar la pauta farmacológica, sin olvidar la probable implicación del perfil genético de cada paciente. Por lo tanto, la variabilidad en la respuesta y la presencia de reacciones adversas en varios casos, respaldan la necesidad de estrategias más personalizadas.

Adicionalmente, nuestro trabajo incorpora información farmacogenética. Esta disciplina tiene como objetivo reducir el número de reacciones adversas asociadas a tratamientos farmacológicos, complicaciones que suponen el 6-7% de hospitalizaciones, las cuales se correlacionan con variantes alélicas existentes en los individuos (el 95% de la población es portadora de al menos una variable). Este hecho ha supuesto una evolución favorable que permite la realización de pruebas preterapéuticas monogénicas ante una prescripción farmacológica *de novo*, favoreciendo el desarrollo de una terapia personalizada más segura y eficaz (31).

Diversas investigaciones realizadas en otras enfermedades raras, hacen especial hincapié en la implantación de pruebas farmacogenéticas. De este modo, en un estudio acerca del síndrome de Prader Willi, se ha visto que los fármacos psicótrópos empleados se beneficiarían de test preterapéuticos, ante la posible variabilidad de respuesta farmacológica relacionada con el gen que regula el citocromo P450, el cual metaboliza el principio activo (32,33).

Por otro lado, en un estudio de la enfermedad de Gaucher, el empleo de eliglustat, fármaco inhibidor específico de la glucosilceramida sintasa que evita la síntesis y el acúmulo de sustancia grasa en el organismo, eliminado por el *CYP2D6*, puede alterar la concentración del fármaco en función del genotipo de los pacientes, de ahí la indicación establecida por FDA y EMA de implantar un análisis genético en los pacientes afectados por la enfermedad (34).

Más del 60% de los principios activos empleados en los pacientes con síndrome PACS1 cuentan con evidencia farmacogenética recogida en PharmGKB, y al menos seis de ellos, poseen un nivel de evidencia 1A (oxcarbazepina, risperidona, atomoxetina, aripiprazol, escitalopram y omeprazol). Esto refuerza la utilidad potencial del genotipado previo a la prescripción farmacológica en estos pacientes. Estudios anteriores en poblaciones generales ya habían demostrado la relevancia del *CYP2D6* y *CYP2C19* en la metabolización de antidepresivos, antipsicóticos y anticonvulsivos (ajuste de dosis superior, disminución de complicaciones y efecto más óptimo en el organismo), pero este es el primer estudio que aplica este conocimiento a la cohorte PACS1 (35).

Sumado a esto, se determinó que algunos efectos adversos reportados por los pacientes como somnolencia, inestabilidad motora o desconexión emocional, podrían correlacionarse con perfiles genéticos metabolizadores lentos o ultrarrápidos, según lo descrito en guías del CPIC. Este hallazgo plantea la hipótesis de que parte de los fallos terapéuticos o eventos adversos podrían haberse evitado mediante la aplicación de pruebas farmacogenéticas.

Como datos farmacogenéticos destacables, podemos comentar la posibilidad de SSJ o NET en pacientes tratados con oxcarbazepina, portadores de un alelo o dos de HLA-B*15:02; la recomendación de la FDA de evitar la combinación de risperidona (metabolización mediante *CYP2D6*) con un inductor o inhibidor de *CYP3A4* como carbamazepina o fluoxetina, puesto que se puede alterar la concentración del fármaco en el organismo; el consejo de las guías de dosificación de CPIC para atomoxetina de establecer los niveles plasmáticos del tratamiento tras dos semanas de pauta y así, valorar las posibles fluctuaciones de respuesta terapéutica ante la existencia de polimorfismos para el gen *CYP2D6*; la anotación aportada por la CPIC sobre escitalopram de cambiar el principio activo en casos de metabolizadores ultrarrápidos de *CYP2C19*; y la precaución recogida por la FDA basada en no combinar el IBP con clopidogrel, puesto que ambos compuestos utilizan la misma vía metabólica de *CYP2C19* y se puede reducir el efecto del antiagregante plaquetario.

Otra contribución de este estudio es la descripción de un caso de una paciente con una variante diferente a la clásica c.607C>T. Se trata de la paciente P8, que era portadora de la variante c.608G>T. La paciente no presentó dismorfias faciales ni manifestaciones clínicas hasta el momento, por lo que no había requerido tratamiento farmacológico. Este hallazgo, aunque anecdótico por el momento, podría sugerir una posible correlación genotipo-fenotipo que debería ser explorada en futuras investigaciones.

En conjunto, los resultados de este trabajo respaldan la necesidad de una medicina personalizada en el tratamiento del síndrome PACS1. La integración de la farmacogenética mediante un panel genético con *CYP2D6* y *CYP2C19* permitiría una selección más adecuada de fármacos, evitando reacciones adversas y mejorando la eficacia terapéutica. Este trabajo representa un primer paso hacia la integración de la farmacogenética en el abordaje clínico del síndrome PACS1. Los hallazgos obtenidos permiten nuevas vías de investigación y respaldan la necesidad de estudios multicéntricos y colaborativos que incluyan el análisis genético funcional de los pacientes y su relación con la respuesta terapéutica.

Limitaciones del estudio:

- Tamaño muestral reducido relacionado con el diagnóstico complejo de la enfermedad.
- Información terapéutica ofrecida por las entrevistas con los tutores legales, hecho que dificulta conocer datos relevantes de cada paciente, posible sesgo de recuerdo.
- No existencia de genotipado de los pacientes
- Escasez de literatura sobre síndrome PACS1, complicando la posibilidad de comparativa con estudios previos.

CONCLUSIONES

El desarrollo de este estudio descriptivo nos ha permitido obtener una serie de conclusiones relevantes sobre el síndrome PACS1:

1. En consonancia con estudios previos, los pacientes con síndrome PACS1 incluidos en la colección C.0007152 presentan un fenotipo característico y un amplio espectro de manifestaciones clínicas, entre las que destacan la discapacidad intelectual, las convulsiones y las alteraciones conductuales y/o emocionales.
2. La epilepsia constituye la manifestación clínica que con mayor frecuencia requiere tratamiento farmacológico, observándose en el 66,7 % de los pacientes. Le siguen las alteraciones del comportamiento (55,5 %) y las patologías intestinales, como el estreñimiento (44,4 %) y el reflujo gastroesofágico (22,2 %).
3. Más del 60% de los fármacos prescritos en esta población cuentan con información farmacogenética, y seis de ellos (oxcarbazepina, risperidona, aripiprazol, atomoxetina, escitalopram y omeprazol) presentan el máximo nivel de evidencia para los genes *CYP2D6*, *CYP2C19* y *HLA-B*.
4. En el 55,5% de los pacientes se observaron efectos adversos y variabilidad en la respuesta terapéutica, lo que subraya la importancia de individualizar la selección del tratamiento y el ajuste de dosis.
5. La farmacogenética podría mejorar la seguridad y eficacia del tratamiento en el síndrome PACS1. Este estudio establece una base sólida para futuras investigaciones prospectivas y promueve la incorporación de la medicina personalizada en el manejo de enfermedades raras.

BIBLIOGRAFÍA

1. Schuurs-Hoeijmakers JH, Landsverk ML, Foulds N, Kukulich MK, Gavrilova RH, Greville-Heygate S, Hanson-Kahn A, Bernstein JA, Glass J, Chitayat D, Burrow TA, Husami A, Collins K, Wusik K, van der Aa N, Kooy F, Brown KT, Gadzicki D, Kini U, Alvarez S, Fernández-Jaén A, McGehee F, Selby K, Tarailo-Graovac M, Van Allen M, van Karnebeek CD, Stavropoulos DJ, Marshall CR, Merico D, Gregor A, Zweier C, Hopkin RJ, Chu YW, Chung BH, de Vries BB, Devriendt K, Hurler ME, Brunner HG; DDD study. Clinical delineation of the PACS1-related syndrome--Report on 19 patients. *Am J Med Genet A*. 2016 Mar;170(3):670-5. doi: 10.1002/ajmg.a.37476.
2. Moller-Hansen A, Hejla D, Lee HK, Lyles JB, Yang Y, Chen K, Li WL, Thomas G, Boerkoel CF. Do PACS1 variants impeding adaptor protein binding predispose to syndromic intellectual disability? *Am J Med Genet A*. 2023 Aug;191(8):2181-2187. doi: 10.1002/ajmg.a.63232.
3. Latorre-Pellicer A, Trujillano L, Del Rincón J, Peña-Marco M, Gil-Salvador M, Lucia-Campos C, Arnedo M, Puisac B, Ramos FJ, Ayerza-Casas A, Pié J. Heart Disease Characterization and Myocardial Strain Analysis in Patients with PACS1 Neurodevelopmental Disorder. *J Clin Med*. 2023 Jun 14;12(12):4052. doi: 10.3390/jcm12124052.
4. Arnedo M, Ascaso Á, Latorre-Pellicer A, Lucia-Campos C, Gil-Salvador M, Ayerza-Casas A, Pablo MJ, Gómez-Puertas P, Ramos FJ, Bueno-Lozano G, Pié J, Puisac B. Molecular Basis of the Schuurs-Hoeijmakers Syndrome: What We Know about the Gene and the PACS-1 Protein and Novel Therapeutic Approaches. *Int J Mol Sci*. 2022 Aug 25;23(17):9649. doi: 10.3390/ijms23179649.
5. Byrd DT, Han ZC, Piggott CA, Jin Y. PACS-1 variant protein is aberrantly localized in *Caenorhabditis elegans* model of PACS1/PACS2 syndromes. *Genetics*. 2024 Oct 7;228(2):iyae118. doi: 10.1093/genetics/iyae118.
6. Rylaarsdam L, Rakotomamonjy J, Pope E, Guemez-Gamboa A. iPSC-derived models of PACS1 syndrome reveal transcriptional and functional deficits in neuron activity. *Nat Commun*. 2024 Jan 27;15(1):827. doi: 10.1038/s41467-024-44989-7.
7. Bruno LP, Doddato G, Baldassarri M, Rizzo CL, Resciniti S, Bruttini M, Mirjam L, Zguro K, Furini S, Mencarelli MA, Renieri A, Ariani F. Expanding the clinical spectrum associated with the PACS1 p.Arg203Trp mutational hot-spot: Two additional Italian patients. *Am J Med Genet A*. 2023 Jan;191(1):284-288. doi: 10.1002/ajmg.a.62984.
8. Villar-Pazos S, Thomas L, Yang Y, Chen K, Lyles JB, Deitch BJ, Ochaba J, Ling K, Powers B, Gingras S, Kordasiewicz HB, Grubisha MJ, Huang YH, Thomas G. Neural deficits in a mouse model of PACS1 syndrome are corrected with PACS1- or HDAC6-targeting therapy. *Nat Commun*. 2023 Oct 17;14(1):6547. doi: 10.1038/s41467-023-42176-8.
9. Le S, Menacho C, Prigione A. Balancing neuronal activity to fight neurodevelopmental disorders. *Trends Neurosci*. 2024 Apr;47(4):241-242. doi: 10.1016/j.tins.2024.03.002.
10. Lucena PH, Nonaka C, Armani-Franceschi G, Carneiro P, Sales H, Lucena M, Bandeira ID, Solano B, Lucena R. A Novel PACS1 Variant Associated With Schuurs-Hoeijmakers Syndrome Phenotype in an Indigenous Descendant in Brazil: A Case Report. *Cureus*. 2022 Oct 19;14(10):e30486. doi: 10.7759/cureus.30486.

11. Abdulqader SA, Wli WA, Qaryaqos SH. Schuurs-Hoeijmakers syndrome in a patient from Iraq - Kirkuk. *Clin Case Rep.* 2021 Oct 4;9(10): e04897. doi: 10.1002/ccr3.4897.
12. Lusk L, Smith S, Martin C, Taylor C, Chung W. *PACS1* Neurodevelopmental Disorder. 2020 Jul 16. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*[®] [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025.
13. Schuurs-Hoeijmakers JH, Oh EC, Vissers LE, Swinkels ME, Gilissen C, Willemsen MA, Holvoet M, Steehouwer M, Veltman JA, de Vries BB, van Bokhoven H, de Brouwer AP, Katsanis N, Devriendt K, Brunner HG. Recurrent de novo mutations in *PACS1* cause defective cranial-neural-crest migration and define a recognizable intellectual-disability syndrome. *Am J Hum Genet.* 2012 Dec 7;91(6):1122-7. doi: 10.1016/j.ajhg.2012.10.013.
14. Tenorio-Castaño J, Morte B, Nevado J, Martínez-Glez V, Santos-Simarro F, García-Miñaur S, Palomares-Bralo M, Pacio-Míguez M, Gómez B, Arias P, Alcochea A, Carrión J, Arias P, Almoguera B, López-Grondona F, Lorda-Sanchez I, Galán-Gómez E, Valenzuela I, Méndez Perez MP, Cuscó I, Barros F, Pié J, Ramos S, Ramos FJ, Kuechler A, Tizzano E, Ayuso C, Kaiser FJ, Pérez-Jurado LA, Carracedo Á, The ENoD-Ciberer Consortium, The Side Consortium, Lapunzina P. Schuurs-Hoeijmakers Syndrome (*PACS1* Neurodevelopmental Disorder): Seven Novel Patients and a Review. *Genes (Basel).* 2021 May 13;12(5):738. doi: 10.3390/genes12050738.
15. Miyake N, Ozasa S, Mabe H, Kimura S, Shiina M, Imagawa E, Miyatake S, Nakashima M, Mizuguchi T, Takata A, Ogata K, Matsumoto N. A novel missense mutation affecting the same amino acid as the recurrent *PACS1* mutation in Schuurs-Hoeijmakers syndrome. *Clin Genet.* 2018 Apr;93(4):929-930. doi: 10.1111/cge.13105.
16. Seto MT, Bertoli-Avella AM, Cheung KW, Chan KY, Yeung KS, Fung JL, Beetz C, Bauer P, Luk HM, Lo IF, Lee CP, Chung BH, Kan AS. Prenatal and postnatal diagnosis of Schuurs-Hoeijmakers syndrome: Case series and review of the literature. *Am J Med Genet A.* 2021 Feb;185(2):384-389. doi: 10.1002/ajmg.a.61964.
17. Liu Y, Ding H, Yan T, Liu L, Yu L, Huang Y, Li F, Zeng Y, Huang W, Zhang Y, Yin A. A Novel Multi-Exon Deletion of *PACS1* in a Three-Generation Pedigree: Supplements to *PACS1* Neurodevelopmental Disorder Spectrum. *Front Genet.* 2021 Jul 23; 12:690216. doi: 10.3389/fgene.2021.690216.
18. Rylaarsdam L, Reddy T, Guemez-Gamboa A. In search of a cure: *PACS1* Research Foundation as a model of rare disease therapy development. *Trends Genet.* 2022 Feb;38(2):109-112. doi: 10.1016/j.tig.2021.10.010.
19. Fundación Instituto Roche. Informes Anticipando: Farmacogenómica: el camino hacia la personalización del tratamiento [Internet]. Madrid: Fundación Instituto Roche; 2021 [citado 2025 may 4]. Disponible en: <https://www.institutoroche.es>
20. Sessa F, Magdy T, Sukasem C, Patrinos GP. Editorial: Brief research reports in pharmacogenetics and pharmacogenomics: 2022. *Front Pharmacol.* 2023 Mar 3;14:1172265. doi: 10.3389/fphar.2023.1172265.
21. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, Van Driest SL. Pharmacogenomics. *Lancet.* 2019 Aug 10;394(10197):521-532. doi: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0.

22. Amaro-Álvarez L, Cordero-Ramos J, Calleja-Hernández MÁ. Exploring the impact of pharmacogenetics on personalized medicine: A systematic review. *Farm Hosp.* 2024 Nov-Dec;48(6):299-309. English, Spanish. doi: 10.1016/j.farma.2023.12.004.
23. Abad-Santos F, Aliño SF, Borobia AM, García-Martín E, Gassó P, Maroñas O, Agúndez JAG. Developments in pharmacogenetics, pharmacogenomics, and personalized medicine. *Pharmacol Res.* 2024 Feb; 200:107061. doi: 10.1016/j.phrs.2024.107061.
24. Gargano MA, Matentzoglou N, Coleman B, Addo-Lartey EB, Anagnostopoulos AV, Anderton J, et al. The Human Phenotype Ontology in 2024: phenotypes around the world. *Nucleic Acids Res.* 2024 Jan 5;52(D1): D1333–D1346. doi:10.1093/nar/gkad1005.
25. Whirl-Carrillo M, Huddart R, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, Whaley R, Klein TE. An evidence-based framework for evaluating pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Sep;110(3):563-572. doi:10.1002/cpt.2350.
26. Pagano S, Lopercolo D, De Falco A, Meossi C, Satolli S, Pasquariello R, Trovato R, Tessa A, Casalini C, Pfanner L, Astrea G, Battini R, Santorelli FM. Expanding the Clinical Spectrum Associated with the Recurrent Arg203Trp Variant in *PACS1*: An Italian Cohort Study. *Genes (Basel).* 2025 Feb 16;16(2):227. doi: 10.3390/genes16020227.
27. Asociación Española de PACS1. *Asociación Española del Síndrome PACS1* [Internet]. Sant Cugat del Vallès: Asociación Española de PACS1. Disponible en: <https://pacs1.es/>
28. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA) [Internet]. Madrid: AEMPS; Disponible en: <https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html>
29. Deardorff MA, Noon SE, Krantz ID. Cornelia de Lange Syndrome. 2005 Sep 16 [updated 2020 Oct 15]. In: Adam MP, Feldman J, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Amemiya A, editors. *GeneReviews*® [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2025. PMID: 20301283.
30. Mallada Abellán J. Evaluación de la implementación de un análisis farmacogenético como herramienta de precisión en individuos con síndrome Cornelia de Lange [TFG]. Zaragoza: Universidad de Zaragoza; 2024.
31. Mosch R, van der Lee M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Pharmacogenetic Panel Testing: A Review of Current Practice and Potential for Clinical Implementation. *Annu Rev Pharmacol Toxicol.* 2025 Jan;65(1):91-109. doi: 10.1146/annurev-pharmtox-061724-080935.
32. Godler DE, Butler MG. Special Issue: Genetics of Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel).* 2021 Sep 16;12(9):1429. doi: 10.3390/genes12091429.
33. Forster J, Duis J, Butler MG. Pharmacogenetic Testing of Cytochrome P450 Drug Metabolizing Enzymes in a Case Series of Patients with Prader-Willi Syndrome. *Genes (Basel).* 2021 Jan 24;12(2):152. doi: 10.3390/genes12020152.
34. Becquemont L. Type 1 Gaucher disease (CYP2D6-eliglustat). *Therapie.* 2017 Apr;72(2):323-326. doi: 10.1016/j.therap.2016.09.019.
35. Milosavljevic F, Bukvic N, Pavlovic Z, Miljevic C, Pešic V, Molden E, Ingelman-Sundberg M, Leucht S, Jukic MM. Association of CYP2C19 and CYP2D6 Poor and Intermediate Metabolizer Status With Antidepressant and Antipsychotic Exposure: A Systematic Review and Meta-analysis. *JAMA Psychiatry.* 2021 Mar 1;78(3):270-280. doi: 10.1001/jamapsychiatry.2020.3643.

ANEXOS

Anexo 1. Hoja de tratamientos diseñada para los pacientes con Síndrome PACS1



ESTUDIO MOLECULAR DEL SINDROME PACS1

Facultad de Medicina – Universidad de Zaragoza

HOJA DE TRATAMIENTOS

Nombre y apellidos del paciente:

Instrucciones para las familias:

- Rellenar con todos los tratamientos que lleven en la actualidad o que recuerden que ha llevado su hijo/a.
- Si no recuerdan a qué edad inició o terminó el tratamiento, responder con la duración aproximada del mismo en la casilla correspondiente.

	Tratamiento	Edad inicio	Edad fin	Duración aproximada	Respuesta (1-no respuesta, 3- mejoría moderada, 5- mejor de lo esperado)	Efectos adversos SI/NO (especificar)
Neuropsiquiatría	Comportamiento/ estado de ánimo					
	-					
	-					
	-					
	Convulsiones					
	-					
	-					
	-					
	Otros					
	-					
Aparato digestivo	Sondas de alimentación enteral (sonda nasogástrica, tubo de gastrostomía...)					
	-					
	-					
	-					
	Otros (reflujo gastroesofágico...)					

	-					
	-					
Endocrinología	Hormona del crecimiento (hGH):					
	Otros					
	-					
Dispositivos de apoyo	Ortopédicos (AFOs, prótesis...):					
	-					
	-					
	Audífonos, implante coclear, gafas...					
	-					
	-					
	-					
	Ayudas a la movilidad (andador, silla de ruedas...):					
Cardiología	-					
	-					
Nefrología/ urología	-					
	-					
Otros	-					
	-					
	-					
	-					
	-					

