



Tarjeta Farmacogenética

La Personalización del

Ramón Cacabelos, Rocío Martínez-Bouza, Juan Carlos Carril, Lucía Fernández-Novoa, Ruth Llovo, Iván Carrera, Lola Corzo, Carmen Fraile, Iván Tellado, Adam McKay, Amanda Bello, Natalia Cacabelos, Valter Lombardi

Centro de Investigación Biomédica EuroEspes,
Instituto para Enfermedades del Sistema Nervioso Central y Medicina Genómica,
Cátedra EuroEspes de Biotecnología y Medicina Genómica,
Universidad Camilo José Cela
15165-Bergondo, Coruña

Introducción

Todo el mundo sabe que un mismo medicamento no hace el mismo efecto a todas las personas que lo consumen; y es de dominio público que la misma enfermedad en diferentes personas no responde de igual forma al mismo tratamiento farmacológico. Los factores que determinan la seguridad y eficacia de un medicamento son: (i) las características físico-químicas y farmacológicas del producto; (ii) las interacciones con otros fármacos; (iii) la edad y el sexo; (iv) las condiciones biológicas del paciente (función gastrointestinal, circulación sanguínea, otras enfermedades concomitantes); (v) el cumplimiento de

la pauta terapéutica establecida por el médico (una de las principales causas del fracaso terapéutico es la no *compliance*); (vi) diversos factores nutricionales (status nutricional); y (vii) el perfil genómico de cada paciente (factores genéticos asociados a la enfermedad, farmacogenética, farmacogenómica, nutrigenética).

La farmacogenética es una nueva disciplina médica a través de la cual podemos saber la influencia que tienen los genes sobre los fármacos y los efectos que los medicamentos ejercen sobre el genoma a la hora de tratar o prevenir una en-

EuroEspes

Tratamiento Farmacológico



fermedad. Los primeros estudios se realizaron en 1957, cuando Kalow y Stratton descubrieron que los pacientes con apnea succinilcolínica eran deficientes en succinilcolinesterasa. Por la misma época, Motulsky postuló que los factores hereditarios individuales podrían ser responsables de la eficacia y la toxicidad de los fármacos en cada persona. En 1959 Vogel acuñó el término de "Farmacogenética". En 1960, Evans estableció las bases del control genético de la acetilación de la isoniazida; y en 1962, Kalow publicó la primera monografía, formal y primitiva, sobre farmacogenética. Entre 1967 y 1973, Sjöqvist y

sus colaboradores postularon que el metabolismo de los antidepresivos tricíclicos se producía bajo control genético. Entre 1975 y 1979, Smith en Londres y Eichelbaum en Bonn descubrieron de forma independiente el polimorfismo debrisoquina/sparteína responsable de la oxidación de fármacos. En 1980, Weinshilbum y Sladek descubrieron el polimorfismo de la tiopurina-metiltransferasa; y en 1984, Küpfer y Wedlund caracterizaron el polimorfismo de la hidroxilación de mefenitoína. Las técnicas se depuraron a partir de 1985 con el descubrimiento de las técnicas de PCR. En 1987 se hizo pública la »

primera nomenclatura de la superfamilia CYP (Citocromo P-450); y entre 1988 y 1990, de la colaboración de González y Meyer, resultó la clonación del *CYP2D6* y la caracterización del defecto genético responsable del polimorfismo debrisoquina/sparteína. Ese mismo año, Heim y Meyer publicaron la técnica para caracterizar la primera variante alélica del *CYP2D6* con amplia repercusión en farmacogenética.

Desde un punto de vista didáctico, diferenciamos la farmacogenética y la farmacogenómica como conceptos complementarios, aunque en la práctica ambos términos definen procesos similares. Bajo esta dicotomía conceptual podría decirse que la farmacogenética trata del conocimiento de los genes responsables del metabolismo de los fármacos y cómo fármacos y genes interactúan entre sí, mientras la farmacogenómica trata de los genes que causan una enfermedad o contribuyen a su expresión fenotípica (manifestación clínica) y la forma de influir farmacológicamente sobre la expresión anómala de esos genes. En la práctica, a la hora de tratar un proceso patológico, desde una perspectiva genómica, tenemos que echar mano de ambos conceptos y manejarlos de forma simultánea; por ello, farmacogenética y farmacogenómica pueden utilizarse como términos similares, referidos a cómo las características hereditarias de las personas influyen, o son determinantes, en la respuesta a fármacos y cómo los fármacos afectan de forma diferenciada a cada persona, según su perfil genómico individual.

De los 25.000 genes funcionales que conforman el genoma humano, unos 1500 tendrían responsabilidad directa en el metabolismo de los fármacos que consumimos. De ellos, conocemos con cierta precisión unos 500 genes asociados al metabolismo y biotransformación de los 1200 fármacos de uso común en todo el mundo. Muchos de estos genes, cuando mutan pueden causar diferentes tipos de enfermedades. Conocemos, además, unos 5000 genes cuya alteración está vinculada, de forma causal, a la aparición de muchas enfermedades comunes; y unos 1000 genes más se asocian a enfermedades raras y/o letales en edades tempranas de la vida.

El ser humano está en contacto diario con más de 5 millones de sustancias potencialmente tóxicas (desde el humo del tabaco y la contaminación urbana hasta los tóxicos medioambientales, determinados alimen-

tos y pesticidas potencialmente letales). Nuestro organismo dispone de mecanismos genómicos, proteómicos y metabólicos para defenderse de esta toxicidad ambiental y química. Cuanto más perfecto sea nuestro genoma, mayor capacidad tendremos para protegernos contra los tóxicos con los que entremos en contacto. La presencia de un genoma defectuoso nos hace más vulnerables a la toxicidad medioambiental. Entre las sustancias de mayor consumo humano, para protegernos contra las enfermedades, están los fármacos de uso común, muchos de los cuales pueden ser adquiridos sin receta médica (en farmacias o a través de Internet). En los últimos 20 años se ha producido un incremento alarmante del uso de medicamentos en todos los sectores de la sociedad. La automedicación es una costumbre en aumento; y el libre acceso a la información que hoy facilita la globalización del conocimiento en Internet hace pensar que el consumo libre de medicamentos cada día irá adquiriendo mayor vigencia. Alarmante es el alto consumo de tóxicos y sustancias de abuso en jóvenes y adolescentes. Preocupante es el abuso de medicación psicótropa y polifarmacia en personas mayores. Se estima que más de un 30% de la población adulta, en países desarrollados, consume más de 3 medicamentos/día (6-9 medicamentos/día en ancianos); y más de un 25% de los ingresos hospitalarios de personas mayores en Europa y Estados Unidos son debidos a problemas relacionados con el abuso de fármacos.

La solución a esta grave problemática de consumo farmacéutico asienta en 3 pilas:

(i) educación; (ii) control estricto de la prescripción por parte de los médicos (y consecuente reducción del gasto farmacéutico); y (iii) conocimiento sobre la personalización del tratamiento farmacológico para que cada persona sepa lo que puede tomar y lo que no puede tomar ante cualquier necesidad. También existen medidas punitivas para reducir el abuso, como restringir la accesibilidad del público a puntos de venta, prohibir determinados medicamentos sin receta médica o el co-pago (que afecta al bolsillo).

Nosotros abogamos por el trinomio Educación-Control-Conocimiento, en línea con lo que deben ser las políticas de desarrollo en países avanzados con libre acceso a la información médica y farmacéutica. Esta política potencia la libertad y autonomía del ciudadano para saber cómo administrar su salud, y beneficia al médico en la medida en que un paciente culto siempre facilita la política facultativa y el cumplimiento estricto de la prescripción médica.

Para alcanzar este nivel de desarrollo, tanto los ciudadanos como los médicos, necesitamos nuevos instrumentos de ayuda que nos permitan personalizar el tratamiento y optimizar los recursos terapéuticos, reduciendo con ello los efectos secundarios de los fármacos y el gasto farmacéutico derivado de la ineficacia o la toxicidad inducida por un fármaco mal prescrito a un paciente, bien por la toxicidad intrínseca del fármaco o porque dicho paciente carece de la capacidad genómica y enzimática necesaria para procesar de forma idónea el fármaco en cuestión.



Fig. 1 ▲

Sustrato físico de la Tarjeta Farmacogenética Eurospes.

Hoy podemos alcanzar esta meta mediante el uso de la farmacogenética, que nos permite conocer el perfil genómico de las personas y su capacidad o incapacidad para asimilar, metabolizar y eliminar adecuadamente los fármacos de mayor consumo en nuestra sociedad. Con este objetivo, el Grupo EuroEspes, a través del Centro de Investigación Biomédica EuroEspes y de Euroespes Biotecnología, ha desarrollado la Tarjeta Farmacogenética EuroEspes, con la cual cada persona individual y los médicos que le puedan atender a lo largo de su vida van a disponer de la información genómica esencial para saber el tipo de medicamentos que esa persona puede tomar y el tipo de medicamentos que nunca debe tomar ante cualquier condición médica o quirúrgica a la que tenga que hacer frente a cualquier edad.

¿Qué es la Tarjeta Farmacogenética EuroEspes?

La Tarjeta Farmacogenética EuroEspes es un sustrato físico personalizado, con formato como el de una tarjeta de crédito (Fig. 1), en el que figuran los datos personales, perfil genotípico, perfil fenotípico y categorías de fármacos que, en base al perfil genómico individual, cada persona puede o no consumir. La tarjeta se acompaña de un informe digital (y físico, en papel) en el que figura una extensa lista de fármacos para que el usuario y su médico puedan identificar con facilidad los fármacos que el usuario puede tomar y aquellos que debe evitar cuando precise algún tipo de tratamiento farmacológico. La validez de la tarjeta es permanente, para toda la vida, y sus contenidos pueden ser actualizados cuando aparece un nuevo fármaco o cuando el paciente tiene que recibir un tratamiento crónico específico, como en el caso de pacientes con cáncer, SIDA, hipertensión, hipercolesterolemia, diabetes, enfermedades reumáticas, trastornos cardiovasculares (infarto de miocardio, arritmias, fibrilación auricular), trombosis, flebitis, ictus o enfermedades del sistema nervioso (depresión, ansiedad, esquizofrenia, psicosis, trastorno obsesivo-compulsivo, trastorno maniaco-depresivo, demencia, enfermedad de Alzheimer, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, etc). El usuario y su médico también podrán tener acceso a una base de datos personalizada mediante un código de acceso exclusivo de cada persona.

Perfil Genómico (Genotipo). El perfil genómico de base que incluye la Tarjeta está integrado por 4 genes de la familia CYP (Citocromo P-450) (*CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9*, *CYP3A4/5*) y el gen *VKORC1* (Tabla 1). Los cuatro primeros genes son responsables del metabolismo del 60-80% de los fármacos de mayor uso en el mundo. El *VKORC1* y el *CYP2C9* son fundamentales en el metabolismo de anticoagulantes. Este perfil genómico se obtiene por análisis estructural del ADN de cada persona, extraído de una muestra de sangre periférica, para identificar si las secuencias correspondientes a cada gen son normales o defectuosas. Las personas con una secuencia normal, en principio estarían en condiciones de metabolizar con normalidad los fármacos en el hígado o en otros tejidos donde se expresan las enzimas que son codificadas en el locus genómico correspondiente a cada gen. Aquellas personas portadoras de secuencias defectuosas son candidatas a tener problemas (a veces, serios) por

incapacidad para metabolizar adecuadamente determinados medicamentos de uso corriente, con el consecuente riesgo para su salud.

La estructura de estos genes, determina el fenotipo farmacogenético de cada persona.

Perfil Fenómico (Fenotipo). El perfil fenotípico de las personas es el resultado funcional de su perfil genómico. Dependiendo de que la estructura del gen sea normal o no, dará lugar a la formación de enzimas normales o defectuosas, que son las responsables del metabolismo de los fármacos. Como norma general se diferencian los siguientes fenotipos:

- **EM (Extensive Metabolizer): Metabolizador Normal:** Son aquellas personas cuyo gen es normal, codificando una enzima que funciona correctamente, con el consecuente buen metabolismo farmacológico para todos aquellos fár-

Tabla 1. Perfil Genómico y Fenómico que incluye la tarjeta EuroEspes

INFORMACIÓN TÉCNICA				RESULTADOS			PRECAUCIÓN
Gen	OMIM	Función	Polimorfismos	Genotipo	Fenotipo	Anomalía	Fármacos
<i>CYP2D6</i>	124030	Metabolismo Fármacos	alelo*3 (A2549del) alelo*4 (1846G>A) alelo*5 (Delección) alelo*6 (T1707del) *1x2 (Duplicación)	*1/*1	EM	NO	Analgésicos. Anticolinesterásicos. Antidepresivos. Antihistamínicos H ₂ . Antipsicóticos. Antirretrovirales. Cardiovasculares. Tamoxifeno. Timolol.
				*1/*3	IM	SI	
				*1/*4	IM	SI	
				*1/*5	IM	SI	
				*1/*6	IM	SI	
				*1xN/*1	UM	SI	
				*1xN/*3	EM	NO	
				*1xN/*4	EM	NO	
				*1xN/*5	EM	NO	
				*1xN/*6	EM	NO	
				*3/*3	PM	SI	
				*3/*4	PM	SI	
				*3/*5	PM	SI	
				*3/*6	PM	SI	
				*4/*4	PM	SI	
				*4/*5	PM	SI	
				*4/*6	PM	SI	
				*5/*5	PM	SI	
				*5/*6	PM	SI	
				*6/*6	PM	SI	
<i>CYP2C19</i>	124020	Metabolismo Fármacos	alelo*2 (G681A) alelo*5 (C1297T)	*1/*1	EM	NO	Antidepresivos. Antiepilepticos. Antihistamínicos H ₂ . Hipoglucemiantes
				*1/*2	IM	SI	
				*1/*5	IM	SI	
				*2/*2	PM	SI	
				*2/*5	PM	SI	
				*5/*5	PM	SI	
<i>CYP2C9</i>	601130	Metabolismo Fármacos	alelo*2 (C430T) alelo*3 (A1075C)	*1/*1	EM	NO	AINES. Anticoagulantes cumarínicos. Antihipertensivos. Hipoglucemiantes. Omeprazol. Valproico.
				*1/*2	IM	SI	
				*1/*3	IM	SI	
				*2/*2	PM	SI	
				*2/*3	PM	SI	
				*3/*3	PM	SI	
<i>CYP3A5</i>	605325	Metabolismo Fármacos	alelo*3 (A6986G)	*1/*1	RM	SI	Analgésicos. Antagonistas del Ca ²⁺ . Antibióticos. Anticolinesterásicos. Antidepresivos. Antihipertensivos. Antiepilepticos. Antineoplásicos. Antirretrovirales. Benzodiazepinas. Hipoglucemiantes. Hipolipemiantes. Hormonas y derivados. Psicofármacos.
				*1/*3	IM	SI	
				*3/*3	EM	NO	
<i>VKORC1</i>	608547	Coagulación sanguínea	G-1639A	A/A	MS	SI	Anticoagulantes cumarínicos
				G/A	MS*	SI	
				G/G	SN	NO	

macos que dependen de la actividad enzimática asociada a ese gen normal. En general, son personas que responden a los medicamentos con normalidad (tal como figura en el prospecto que por ley debe acompañar a cada medicamento ético). Estas personas, a dosis convencionales, no suelen tener problemas con los fármacos que usan, salvo los efectos indeseables intrínsecos a cada producto químico.

• **IM (Intermediate Metabolizer): Metabolizador Intermedio:** Son personas portadoras de un gen defectuoso, que da lugar a una enzima poco eficiente en el metabolismo de fármacos. Generalmente se trata de personas con defectos en uno de los dos alelos que conforman un gen (heredados de cada uno de sus progenitores, padre y madre). Los metabolizadores intermedios suelen metabolizar el fármaco con dificultad, con una reducción de la capacidad metabolizante de la enzima de un 20% a un 50%, aproximadamente. A dosis convencionales, al no metabolizar el medicamento correctamente, éste se acumula en sangre y puede dar lugar a efectos indeseables y toxicidad. En condiciones normales, estas personas deben recibir una dosis menor del medicamento en cuestión, un 25-50% menos de la dosis convencional, para conseguir el mismo efecto terapéutico que los EMs y evitar efectos indeseables serios. Los IMs tienen tendencia a desarrollar más efectos secundarios que los EMs.

• **PM (Poor Metabolizer): Metabolizadores Lentos o Pobres:** Son personas con un gen defectuoso, cuya mutación genera una enzima sin actividad metabolizadora de fármacos o que simplemente carecen de enzima, con lo cual cuando reciben un medicamento, éste no se metaboliza, se acumula en sangre y causa toxicidad con pequeñas dosis o con dosis convencionales. Las personas PM deben evitar todos aquellos fármacos que sean sustratos mayores o inhibidores de la enzima defectuosa o ausente. En estos casos, el médico debe buscar fármacos alternativos, que hagan el mismo efecto, pero que no se metabolicen a través de la enzima de la que carecen estas personas o cuya actividad sea insuficiente para el normal metabolismo del fármaco que debieran recibir para tratar una dolencia concreta.

• **UM (Ultra-Rapid Metabolizer): Metabolizador Ultra-Rápido:** Son personas cuyo gen está duplicado, triplicado o multiplicado, ocasionando una actividad enzimática excesiva. En estos casos, el fármaco, administrado a dosis convencionales, es destruido a gran velocidad, desapareciendo el efecto terapéutico, lo cual suele conducir a que el médico o el paciente incrementen la dosis para aliviar el síntoma (p.e. dolor); pero como el medicamento se destruye de forma exagerada, el aumento gradual de la dosis, en vez de mejorar el efecto, dispara la toxicidad de los metabolitos del producto farmacéutico, habitualmente con repercusiones deletéreas para la salud de la persona. Los pacientes UM suelen desarrollar efectos secundarios con mayor frecuencia que los PM, pero en cambio toleran mucho mejor los fármacos que los PM, aunque el fármaco haya perdido parte de su acción terapéutica. Para conseguir efectos favorables y reducir riesgos de toxicidad, el médico debe saber jugar discretamente con la dosis del fármaco, y en caso de duda, o ante la imposibilidad de conseguir el efecto terapéutico deseado, cambiar de fármaco y administrar un producto equivalente que se metabolice por una ruta enzimática adecuada (no mutante).

Fármacos. Existen cerca de 1500 fármacos (Tabla 2) reconocidos oficialmente por las agencias internacionales que aprueban los medicamentos (FDA americana, EMEA europea, Koseisho japonesa). Se diferencian

“Se estima que más de un 30% de la población adulta, en países desarrollados, consume más de 3 medicamentos/día y más de un 25% de los ingresos hospitalarios de personas mayores en Europa y Estados Unidos son debidos a problemas relacionados con el abuso de fármacos”

24 categorías de fármacos a nivel mundial. En la categoría 1 están unos 20 fármacos antihistamínicos; la categoría 2 está representada por 194 agentes anti-infecciosos contra bacterias, virus y otros parásitos; en la categoría 3 se incluyen 98 agentes anti-neoplásicos contra el cáncer (Tabla 3), la segunda causa más importante de muerte en los países ricos; la categoría 4 acoge a un grupo de 66 fármacos conocidos genéricamente como agentes autonómicos; en la categoría 5 hay 2 derivados de la sangre; en la categoría 6 se engloba a 47 fármacos reguladores de la coagulación y anti-trombóticos; en la categoría 7 están 188 fármacos de acción cardiovascular (Tabla 4) y creciente uso, debido a que las enfermedades cardiovasculares son la principal causa de muerte en los países desarrollados; en la categoría 8 hay 233 fármacos de acción sobre sistema nervioso central (Tabla 5), con gran predicamento y alto consumo internacional, teniendo en cuenta que las enfermedades del cerebro son la tercera causa de muerte en la población y la principal causa de discapacidad en personas mayores; en la categoría 9 se incluyen 20 agentes químicos para uso diagnóstico; en la categoría 10 hay 54 agentes reguladores del equilibrio hidroelectrolítico; en la categoría 11 se contemplan 14 enzimas; en la categoría 12, 56 agentes que actúan sobre el tracto respiratorio; en la categoría 13, 93 productos para el tratamiento de aquellas enfermedades que afectan a los ojos,

Tabla 2. Clasificación general de las principales categorías farmacéuticas

1. Fármacos anti-histamínicos (20)
2. Agentes anti-infecciosos (194)
3. Agentes antineoplásicos (98)
4. Fármacos autonómicos (66)
5. Derivados sanguíneos (2)
6. Fármacos reguladores de la coagulación y anti-trombóticos (47)
7. Fármacos cardiovasculares (188)
8. Agentes que actúan sobre el sistema nervioso central (233)
9. Agentes diagnósticos (20)
10. Agentes reguladores del equilibrio hidroelectrolítico (54)
11. Enzimas (14)
12. Agentes que actúan sobre el tracto respiratorio (56)
13. Preparados para el tratamiento de ojos, oídos, nariz y garganta (93)
14. Fármacos de acción gastrointestinal (57)
15. Compuestos de Oro (2)
16. Antagonistas de metales pesados (6)
17. Hormonas y derivados sintéticos (81)
18. Anestésicos locales (9)
19. Oxitócicos (6)
20. Sueros, toxoides y vacunas (44)
21. Agentes con acción en piel y mucosas (109)
22. Relajantes de músculo liso (8)
23. Vitaminas (19)
24. Miscelánea (otros agentes terapéuticos) (56)

a los oídos, a la nariz y a la garganta; en la categoría 14, 57 fármacos de acción gastro-intestinal; en la categoría 15, 2 compuestos de oro; en la categoría 16, 6 antagonistas de metales pesados; en la categoría 17, 81 productos hormonales y derivados sintéticos de hormonas; en la categoría 18, 9 anestésicos locales; en la categoría 19, 8 agentes oxióticos; en la categoría 20, 44 sueros, toxoides y vacunas; en la categoría 21, 109 productos con acción sobre la piel y las mucosas; en la categoría 22, 8 relajantes musculares con acción sobre la musculatura lisa; en la categoría 23, 19 vitaminas; y en la categoría 24, un conjunto variado de 56 productos de acción diversa.

La mayoría de estos fármacos, para desplegar su actividad terapéutica, una vez que son administrados por diferentes rutas (oral, cutánea, subcutánea, intramuscular, intravenosa, intratecal, nasal, etc), se absorben y entran en el torrente sanguíneo para luego alcanzar las dianas terapéuticas y/o pasar por el hígado, donde sufren un proceso de transformación química, lo cual permite su posterior eliminación. El metabolismo de los fármacos requiere de reacciones de las fases I y II. Las reacciones de fase I están mediadas por enzimas que causan oxidación, reducción e hidrólisis; y las reacciones de fase II suelen ser reacciones de conjugación causadas por enzimas que actúan por acetilación, glucuronidación, sulfatación y metilación. Una vez que se producen estas reacciones, gran parte de los fármacos están en condiciones de ser eliminados por distintas rutas, y algunos requieren ser metabolizados antes de actuar sobre la diana terapéutica. En las reacciones de fase I, que son las más frecuentes y relevantes en el metabolismo de muchos fármacos, los diversos productos farmacéuticos que consumimos actúan como sustratos de la enzima, la cual se activa y dispara las reacciones químicas de biotransformación y metabolización del fármaco; pero también pueden actuar inhibiendo o induciendo la actividad de otras enzimas sobre las que el fármaco no actúa como sustrato. Por eso, en la clasificación de los fármacos, cuando estudiamos su farmacogenética, solemos diferenciarlos en sustratos mayores, sustratos menores, inhibidores fuertes, inhibidores débiles o inductores.

Variantes. Modalidades especiales de Tarjeta Farmacogenética. La Tarjeta Farmacogenética EuroEspes, en su modalidad estándar, cubre el 60-80% de los fármacos de uso común en la población general. Sin embargo,

existen personas que requieren tratamientos crónicos, de larga duración, o tratamientos específicos, altamente tóxicos, como la quimioterapia contra el cáncer, o los agentes retrovirales contra el SIDA, que requieren conocer su perfil genómico para el tratamiento de una enfermedad concreta, con una categoría farmacológica determinada, o necesitan saber si un fármaco específico les va a resultar beneficioso o perjudicial. En estos casos, existen variantes ultra-personalizadas de la Tarjeta, adaptadas a las necesidades personales de cada ciudadano. Pongamos por caso, la circunstancia de una mujer con cáncer de mama a la que su oncólogo-ginecólogo le prescribe tamoxifeno (*Tabla 6*). Su perfil farmacogenético requeriría una tarjeta en la que se incluyesen todos los genes responsables del metabolismo del tamoxifeno (*Tabla 6*). De forma similar se pueden elaborar perfiles farmacogenéticos para personas que tienen que recibir quimioterapia con 5-fluorouracilo y oxaliplatino para el tratamiento de cáncer colorectal u otras modalidades oncológicas; o pacientes con trastornos crónicos del sistema nervioso que durante años deben consumir anti-depresivos, ansiolíticos, neurolépticos, anti-epilépticos, anti-parkinsonianos o cualquier modalidad de tratamiento farmacológico crónico de cualquier naturaleza frente a cualquier

enfermedad. La modalidad personalizada por patología es especialmente útil para aquellas personas que de forma crónica (o de por vida) tienen que consumir fármacos. En esta categoría tienen especial relevancia las personas con diabetes, hipertensión, cardiopatías, cáncer, enfermedades reumáticas y degenerativas, SIDA, y diversas enfermedades cerebrales.

Características de los genes CYP

Los genes CYP pertenecen a una superfamilia de genes (Citocromo P-450), integrada por más de 200 genes que están presentes en la mayoría de las especies, y que han ido evolucionando a lo largo de la escala filogenética para protegernos frente a tóxicos medioambientales y sustancias de cualquier naturaleza (incluidos algunos alimentos) potencialmente perjudiciales para la vida de los seres vivos. Estos genes codifican a enzimas oxido-reductasas que biotransforman las sustancias químicas que penetran en nuestro organismo, convirtiéndolas en metabolitos, aparentemente inocuos algunos, terapéuticos otros, o altamente tóxicos unos pocos, que ulteriormente se excretan por orina, heces o bilis.

Tabla 3. Agentes antineoplásicos

Abarelix	Erlotinib	Mitoxantrona Clorhidrato
Aldesleukina	Estramustina Fosfato Sódico	Nelarabina
Alentuzumab	Etopósido	Nilutamida
Arsénico Trióxido	Exemestano	Oxaliplatino
Asparaginasa	Floxuridina	Paclitaxel
Azacitidina	Fludarabina Fosfato	Panitumumab
Bevacizumab	Fluorouracilo	Pegaspargasa
Bexaroteno	Flutamida	Pemetrexed Disodio
Bicalutamida	Fulvestrant	Pentostatina
Bleomicina Sulfato	Gefitinib	Procabazina Clorhidrato
Bortezomib	Gemcitabina Clorhidrato	Rituximab
Busulfano	Gemtuzumab	Sorafenib Tosilato
Capecitabina	Goserelina Acetato	Streptozocina
Carboplatino	Histrelina Acetato	Sunitinib
Carmustina	Hidroxiurea	Tamoxifeno Citrato
Cetuximab	Ibritumomab	Temozolomida
Clorambucilo	Idarubicina Hidrocloruro	Temsilolimus
Cisplatino	Ifosfamida	Tenipósido
Cladribina	Imatinib Mesilato	Testolactona
Clofarabina	Interferon Alfa (Antineoplásico)	Tioguanina
Ciclofosfamida	Irinotecán	Tiotepa
Citarabina	Lapatinib Ditosilato	Topotecán Clorhidrato
Dacarbazina	Letrozol	Toremifeno Citrato
Dactinomicina	Leuprolide Acetato	Tositumomab
Dasatinib	Lomustina	Trastuzumab
Daunorubicina Citrato, Daunorubicina Clorhidrato	Mecloretamina Hidrocloruro	Tretinoína
Decitabina	Megestrol Acetato	Triptorelina Pamoato
Denileukina	Melfalán	Valrubicina
Docetaxel	Mercaptopurina	Vinblastina Sulfato
Doxorubicina Clorhidrato	Metotrexato, Metotrexato Sódico	Vincristina Sulfato
Epirubicina Clorhidrato	Mitomicina	Vinorelbina Tartrato
	Mitotano	Vorinostat

Los 4 genes CYP que forman el marco principal de la Tarjeta Farmacogenética EuroEspes, son los más importantes de la familia CYP (*Tabla 1*). Las enzimas codificadas en los genes *CYP2D6*, *CYP2C19*, *CYP2C9* y *CYP3A4/5* se encargan del metabolismo de la mayoría de las sustancias químicas que consumimos diariamente o de los tóxicos medioambientales con los que entramos en contacto en la vida diaria.

CYP2D6

(citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6)

El gen *CYP2D6* se localiza en el brazo largo del cromosoma 22 (22q13.2) (4.38 kb), se compone de 9 exones y codifica a una enzima de 497 aminoácidos (55.73 kDa), conocida como citocromo P450-2D6, debrisoquina 4-hidroxilasa, monooxigenasa microsomal o monooxigenasa xenobiótica. Esta enzima se expresa en cerebro, aparato digestivo (especialmente en el hígado), órganos del sistema inmune (bazo), y aparato reproductivo (glándulas mamarias, testículos), siendo muy abundante en los hepatocitos, donde ejerce su acción metabolizadora y desintoxicante. El gen *CYP2D6* normal da lugar a una enzima funcionante en personas con fenotipo EM (metabolizadores normales); pero se conocen más de 140 mutaciones o variantes alélicas, que codifican enzimas defectuosas, ocasionando diversos fenotipos disfuncionantes (IMs, PMs, UMs) (*Tabla 7*). Las 10 variantes más importantes del *CYP2D6* son: -100C>T, -1023C>T, -1659G>A, -1707delT, -1846G>A, -2549delA, -2613-2615delAGA, -2850C>T, -2988G>A, -3183G>A. Diferentes variantes alélicas se integran en una serie de haplo-

tipos mayores, cuyas frecuencias varían en las diferentes poblaciones del mundo. Los principales haplotipos del gen *CYP2D6* en la población mundial son los siguientes:

CYP2D6*1. Es el haplotipo normal en EMs.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 29-35%; Amerindios: 66%; Asiáticos Centro-Sur: 31%; Chinos: 23%; Colombianos: 39%; Asiáticos Este: 31%; Europeos: 34%; Europeos Caucásicos: 33-36%; Gaboneses: 32%; Ghaneses: 44%; Ibéricos (España+Portugal): 56-72%; Japoneses: 42-43%; Malayos: 36%; Mexicanos: 57%; Población de Oriente Medio: 35%; Indios Americanos: 60%; Norteaffricanos: 12%; Población de Oceanía: 72%; Africanos Subsaharianos: 24%; Tanzanos: 28-59%; Caucásicos Norteamericanos: 36-40%.

CYP2D6*2. *CYP2D6*2* (-2850C>T). Función enzimática reducida con relación a *CYP2D6*1*, pero con actividad funcional que da lugar a un fenotipo EM, junto con *CYP2D6*1*.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 18-27%; Amerindios: 19%; Asiáticos Centro-Sur: 29%; Chinos: 2%; Colombianos: 37%; Asiáticos Este: 16%; Europeos: 29%; Europeos Caucásicos: 22-33%; Gaboneses: 44%; Ghaneses: 11%; Ibéricos: 2%; Japoneses: 9-12%; Mexicanos: 23%; Población de Oriente Medio: 25%; Indios Americanos: 30%; Norteaffricanos: 28%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 33%; Tanzanos: 2%; Caucásicos Norteamericanos: 26-37%.

CYP2D6*3. *CYP2D6*3* (2549 del A) representa una mutación que ocasiona una enzima deficiente, carente de actividad, dando lugar a un fenotipo PM puro.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 0%; Amerindios: 0%; Asiáticos Centro-Sur: 0%; Chinos: 1%; Colombianos: 1.2%; Asiáticos Este: 0%; Etiópes: 0%; Europeos: 0%; Europeos Caucásicos: 1-4%; Ghaneses: 0%; Ibéricos: 2%; Inuits: 0%; Mexicanos: 1%; Población de Oriente Medio: 0%; Indios Americanos: 0%; Norteaffricanos: 0%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 0%; Tanzanos: 0%; Caucásicos Norteamericanos: 1-2%; Población de Zimbabue: 0%.

CYP2D6*4. *CYP2D6*4* (100C>T y 1846G>A) es el genotipo más común en los PMs caucásicos. Las personas portadoras de este genotipo carecen de enzima y están expuestas a una alta toxicidad con todos los medicamentos que se metabolizan por la ruta del *CYP2D6*.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 6-8%; Amerindios: 4-17%; Asiáticos Centro-Sur: 8%; Chinos: 1%; Colombianos: 19.4%; Asiáticos Este: 3%; Etiópes: 1%; Europeos: 17%; Europeos Caucásicos: 12-21%; Ghaneses: 7%; Ibéricos: 13%; Inuits: 8%; Japoneses: 1%; Malayos: 3%; Mexicanos: 10%; Población de Oriente Medio: 7%; Indios Americanos: 3%; Norteaffricanos: 12%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 3%; Tanzanos: 1%; Caucásicos Norteamericanos: 18-23%; Población de Zimbabue: 2-3%.

CYP2D6*5. *CYP2D6*5* es responsable de un haplotipo no-funcional debido a una delección total del gen. Este genotipo representa un 1-7% de todos los PMs.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 6-7%; Amerindios: 4%; Asiáticos Centro-Sur: 4%; Chinos: 6%; Colombianos: 0.8%; Asiáticos Este: 6%; Etiópes: 3%; Europeos: 3%; Europeos Caucásicos: 2-7%; Gaboneses: 1%; Ghaneses: 1%; Ibéricos: 3%; Japoneses: 5-6%; Malayos: 5%; Mexicanos: 2%; Población de Oriente Medio: 4%; Indios Americanos: 1%; Norteaffricanos: 3%; Oceanía: 1%; Africanos Subsaharianos: 6%; Tanzanos: 6%; Caucásicos Norteamericanos: 2-5%; Población de Zimbabue: 4%.

CYP2D6*6. *CYP2D6*6* (1707delT) es un haplotipo no-funcional debido a una mutación que trunca la estructura enzimática y la convierte en una proteína ineficaz. Esta mutación aparece fundamentalmente en poblaciones caucásicas y en los inuits.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 0%; Amerindios: 1%; Asiáticos Centro-Sur: 0%; Colombianos: 0%; Asiáticos Este: 0%; Europeos: 1%; Europeos Caucásicos: 1%; Ghaneses: 0%; Ibéricos: 3%; Inuits: 8%; Población de Oriente Medio: 1%; Indios Americanos: 0%; Norteaffricanos: 0%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 0%; Tanzanos: 0%; Caucásicos Norteamericanos: 1%.

“La Tarjeta Farmacogenética EuroEspes, en su modalidad estándar, cubre el 60-80% de los fármacos de uso común en la población general”

CYP2D6*9. *CYP2D6*9* (2613-2615delAGA) es un haplotipo disfuncional, con reducción de la actividad enzimática, debido a la delección de un aminoácido (Lys281) en la estructura proteica de la enzima. Esta variante representa un 1.5% de los alelos *CYP2D6*, con presencia prevalente en caucásicos europeos y norteamericanos, y en los malayos.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 0%; Amerindios: 0%; Asiáticos Centro-Sur: 0%; Asiáticos Este: 0%; Europeos: 3%; Europeos Caucásicos: 0-2%; Ghaneses: 0%; Malayos: 3%; Población de Oriente Medio: 0%; Indios Americanos: 0%; Norteafrikanos: 0%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 0%; Tanzanos: 0%; Caucásicos Norteamericanos: 2-3%; Población de Zimbabue: 0%.

CYP2D6*10. *CYP2D6*10* (100C>T) es un haplotipo disfuncional presente en poblaciones de ancestro asiático (japoneses y malayos). Los homocigotos se comportan como IMs, con actividad enzimática residual y mayor posibilidad de efectos secundarios, aunque este riesgo es notablemente menor que en los PMs y sustancialmente mayor que en los EMs.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 3-8%; Amerindios: 2-18%; Asiáticos Centro-Sur: 4%; Chinos: 5-7%; Asiáticos Este: 4%; Etiópes: 9%; Europeos: 3%; Europeos Caucásicos: 1-2%; Ghaneses: 3%; Ibéricos: 2-5%; Inuits: 2%; Japoneses: 38-41%; Malayos: 50%; Mexicanos: 7%; Población de Oriente Medio: 1%; Indios Americanos: 0%; Norteafrikanos: 0%; Población de Oceanía: 3%; Africanos Subsaharianos: 4%; Tanzanos: 4%; Caucásicos Norteamericanos: 2-8%; Población de Zimbabue: 0%.

CYP2D6*17. *CYP2D6*17* (2850C>T y 1023C>T) causa un fenotipo hipofuncionante. En ocasiones, cuando el genotipado de los CYPs no era frecuente, ni las técnicas estaban tan depuradas como ahora, el *CYP2D6*17* era confundido con el *CYP2D6*2*, especialmente en poblaciones africanas, donde su frecuencia es más prevalente. Este genotipo es responsable de un fenotipo IM.

Frecuencias poblacionales: Afro-Americanos: 15-23%; Asiáticos Centro-Sur: 0%; Colombianos: 1.7%; Asiáticos Este: 0%; Etiópes: 1%; Europeos: 0%; Europeos

Caucásicos: 0%; Gaboneses: 24%; Ghaneses: 28%; Malayos: 1%; Mexicanos: 1%; Población de Oriente Medio: 2%; Indios Americanos: 1%; Norteafrikanos: 8%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 12%; Tanzanos: 17%; Caucásicos Norteamericanos: 0%; Población de Zimbabue: 34%.

CYP2D6*29. *CYP2D6*29* (2850C>T, 1659G>A y 3183G>A) es un haplotipo hipofuncionante, que predomina en el África Subsahariana (7%), donde contribuye al fenotipo IM.

CYP2D6*41. *CYP2D6*41* (*CYP2D6* 2850C>T y *CYP2D6* 2988G>A) es otro haplotipo hipofuncionante, responsable de fenotipos IM.

Frecuencias poblacionales: Asiáticos Centro-Sur: 11%; Asiáticos Este: 2%; Europeos: 7%; Población de Oriente Medio: 17%; Indios Americanos: 0%; Norteafrikanos: 8%; Población de Oceanía: 0%; Africanos Subsaharianos: 3%.

CYP2D6-UM. *CYP2D6* UM es el término genérico para representar a aquellos genotipos *CYP2D6* con múltiples copias (2-13) del gen que causan un fenotipo UM (metabolizador ultra-rápido). Estas duplicaciones están presentes en diversos haplotipos *CYP2D6* (*CYP2D6*1*, *CYP2D6*2*, *CYP2D6*4*, *CYP2D6*10*, y *CYP2D6*41*) y generan enzimas funcionalmente deficientes, cuyos fenotipos UM presentan un metabolismo acelerado de los fármacos, lo cual hace que los medicamentos pierdan eficacia. Las personas portadores de fenotipos UM suelen tener bastantes problemas con los fármacos que se metabolizan vía *CYP2D6*. La toxicidad en los UMs procede del exceso de formación de metabolitos de los fármacos destruidos de forma exagerada por la hiperactividad enzimática resultante de la duplicidad del gen.

*Frecuencias poblacionales de haplotipos CYP2D6*1 y CYP2D6*2 combinados (Fenotipo UM):* Afro-Americanos: 1-5%; Amerindios: 3%; Asiáticos Centro-Sur: 1%; Chinos: 1%; Colombianos: 1.2%; Asiáticos Este: 12%; Europeos: 1%; Europeos Caucásicos: 2%; Gaboneses: 3%; Ibéricos: 5%; Población de Oriente Medio: 2%; Indios Americanos: 5%; Norteafrikanos: 7%; Población de Oceanía: 5%; Africanos Subsaharianos: 28%; Tanzanos: 14%; Caucásicos Norteamericanos: 1%.

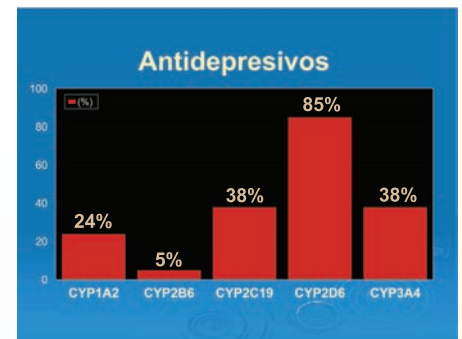


Fig 2 ▲
Porcentaje de Fármacos Antidepresivos que actúan como sustratos mayores de genes CYP

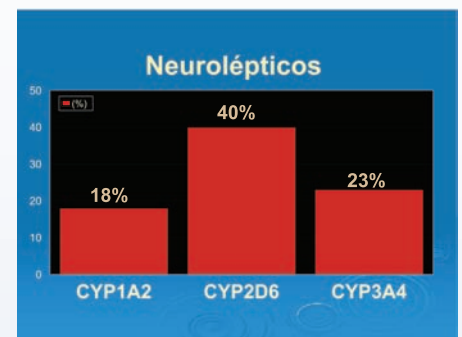


Fig 3 ▲
Porcentaje de Fármacos Neurolépticos que actúan como sustratos mayores de genes CYP

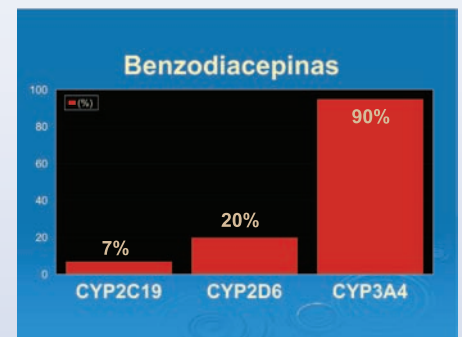


Fig 4 ▲
Porcentaje de Benzodiacepinas que actúan como sustratos mayores de genes CYP

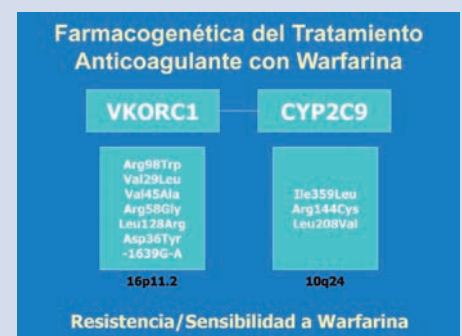


Fig 5 ▲
Polimorfismos de los genes *VKORC1* y *CYP2C9* asociados a la farmacogenética del tratamiento con agentes warfarínicos

Haplotipos asociados a Fenotipos Normales (EMs, Extensive metabolizers): Actividad enzimática normal: *CYP2D6**1, *CYP2D6**2, *CYP2D6**27, *CYP2D6**33, *CYP2D6**35, *CYP2D6**39, *CYP2D6**48.

Haplotipos asociados a Fenotipos Intermedios (IMs, Intermediate metabolizers): Actividad enzimática disminuida: *CYP2D6**9, *CYP2D6**10, *CYP2D6**17, *CYP2D6**29, *CYP2D6**41, *CYP2D6**49, *CYP2D6**50, *CYP2D6**51, *CYP2D6**55, *CYP2D6**59, *CYP2D6**72.

Haplotipos asociados a Fenotipos Lentos o Deficientes (PMs, Poor metabolizers): Sin actividad enzimática o con actividad mínima: *CYP2D6**3, *CYP2D6**4, *CYP2D6**5, *CYP2D6**6, *CYP2D6**11, *CYP2D6**12, *CYP2D6**13, *CYP2D6**14, *CYP2D6**15, *CYP2D6**16, *CYP2D6**18, *CYP2D6**19, *CYP2D6**20, *CYP2D6**21, *CYP2D6**36, *CYP2D6**38, *CYP2D6**40, *CYP2D6**42, *CYP2D6**44, *CYP2D6**47, *CYP2D6**51, *CYP2D6**56, *CYP2D6**57, *CYP2D6**62.

Haplotipos asociados a Fenotipos Ultra-Rápidos (UMs, Ultrarapid metabolizers): Actividad enzimática aumentada: *CYP2D6**1xN, *CYP2D6**2xN, *CYP2D6**35x2, *CYP2D6**53.

Distribución de Fenotipos CYP2D6 en España: EM, 59.51%; IM, 29.78%; PM, 4.46%; UM, 6.25%. En Europa existe un gradiente Sur-Norte de PMs, con una disminución gradual de la presencia de PMs, desde un 10% en latitudes Sur a un 2-3% en latitudes Norte. A medida que nos alejamos de África, disminuye la frecuencia de PMs en la población europea. Aproximadamente un 40% de la población española

puede ser susceptible de reacciones adversas a dosis convencionales de fármacos metabolizados vía *CYP2D6*; y un 10-15% (PMs+UMs) de la población es candidata a padecer efectos adversos serios por su condición de PM y UM.

Fármacos. Las diferentes variantes enzimáticas que se codifican en los polimorfismos del gen *CYP2D6* son responsables del metabolismo de multitud de fármacos (Tabla 8), de alto consumo en la población. Las categorías farmacéuticas más relevantes incluyen psicofármacos, anti-arrítmicos, β-bloqueantes, antidiabéticos, anti-hipertensivos, anti-epilépticos, retrovirales, etc. Muchos de estos fármacos actúan como sustratos y/o inhibidores, mientras que unos pocos pueden actuar como inductores. De especial importancia es el papel del *CYP2D6* en el metabolismo de muchos psicofármacos (antidepresivos, antipsicóticos, ansiolíticos). Un 85% de los antidepresivos (Fig 2), un 40% de los antipsicóticos y neurolepticos (Fig 3), y un 20% de las benzodiazepinas (Fig 4) se metabolizan vía *CYP2D6*. Gran parte de estos medicamentos se consumen de forma crónica. La prescripción y administración de estos fármacos de forma inadecuada, especialmente en IMs, PMs y UMs, puede acarrear efectos adversos muy importantes para la personas.

CYP2C19 (Citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 19)

El gen *CYP2C19* se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q24.1-q24.3), ocupando sus 9 exones unas 90.21 kb, en donde se codifica una proteína de 490 aminoácidos (55.93 kDa), conocida como S-mefenitoína 4-hidroxilasa, otra modalidad de monooxigenasa xenobiótica microsomal. Existen al menos 619 variantes polimórficas del gen *CYP2C19*, que dan lugar a enzimas funcionantes y formas enzimáticas mutadas, las cuales configuran los fenotipos EM, IM, PM y UM (Tabla 9). Esta enzima se expresa mayoritariamente en los hepatocitos del hígado, donde despliega su acción metabólica sobre un gran número de fármacos, agentes químicos diversos y sustancias xenobióticas, que actúan como sustratos, inhibidores e inductores de la enzima (Tabla 10). La mayoría de los inhibidores de la bomba de protones, de uso corriente como anti-ulcerosos, se metabolizan vía *CYP2C19*. Un

38% de los antidepresivos y un 7% de las benzodiazepinas actúan como sustratos mayores de *CYP2C19* (Fig 2-4). Especialmente importantes son los polimorfismos (SNP: Single Nucleotide Polymorphism) siguientes:

rs4244285. *CYP2C19**2. Actividad enzimática deficiente (PM), con metabolismo pobre para amitriptilina, carisoprodol, clobazam, clomipramina, ciclofosfamida, diazepam, doxepina, escitalopram, etizolam, gliclicida, lansoprazol, mefenitoína, mefobarbital, nelfinavir, omeprazol, pantoprazol, fenitoína, proguanil, quazepam, rabeprazol, sertralina, ácido valproico y zonisamida. También afecta la respuesta a clodipogrel y tamoxifeno.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 0.000-0.034, A/G: 0.217-0.333, G/G: 0.667-0.746; Asiáticos: A/A: 0.000-0.068, A/G: 0.432-0.511, G/G: 0.489-0.545; Europeos: A/A: 0.000-0.059, A/G: 0.130-0.207, G/G: 0.741-0.870.

rs4986893. *CYP2C19**3. PM. Los genotipos *2 y *3 representan el 99% de PMs en Asia y el 87% de PMs en blancos caucásicos.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/G: 0.000-0.949, G/G: 0.051-1.000; Asiáticos: A/A: 0.000-0.068, A/G: 0.067-0.932, G/G: 0.000-0.933; Europeos: G/G: 1.000.

rs28399504. *CYP2C19**4. PM.

Frecuencias alélicas poblacionales: Asiáticos: A/A: 0.989, A/G: 0.011; Internacional multiétnico: A/A: 0.995-0.996, A/G: 0.004-0.005; Norteamericanos: A/A: 1.000; Poblaciones del Pacífico: A/A: 0.989, A/G: 0.011.

rs56337013. *CYP2C19**5. Metabolismo pobre para clomipramina, mefenitoína y zonisamida.

rs58973490. *CYP2C19**11. Metabolismo pobre para cloroproganil.

rs6413468. *CYP2C19**10. Metabolismo pobre para clomipramina.

C-3402T (rs11188072) and C-806T (rs12248560): *CYP2C19**17. UMs.

Distribución genotípica y fenotípica en la población española: *CYP2C19**1/*1 (EM): 73.71%; *CYP2C19**1/*2 (IM): 25.12%;

“Un 5% de nuestra población puede sufrir reacciones especialmente tóxicas a anti-inflamatorios, que van desde hemorragias digestivas altas, a crisis hipertensivas, y trastornos de la función cerebral”

*CYP2C19**2/*2 (PM): 1.17%. Aproximadamente un 25% de la población española es susceptible de padecer efectos adversos a dosis convencionales de fármacos que se metabolizan vía *CYP2C19*.

CYP2C9

(citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9)

El gen *CYP2C9* se localiza en el brazo largo del cromosoma 10 (10q24), en proximidad al *CYP2C19*, ocupando unas 50.71 kb. Se compone de 9 exones que codifican una proteína de 490 aminoácidos (55.63 kDa), que se expresa en los hepatocitos del hígado, donde despliega su actividad enzimática. Esta monooxigenasa xenobiótica microsomal también es conocida como mefenitoína 4-hidroxilasa. Existen al menos 556 variantes polimórficas del *CYP2C9* que determinan la condición fenotípica de EM, IM, y PM en la población mundial (Tabla 11). Esta enzima es responsable del metabolismo de una gran cantidad de fármacos, sustancias químicas y agentes xenobióticos (Tabla 12), que actúan como sustratos, inhibidores o inductores, entre los que destacan casi todos los anti-inflamatorios no esteroideos, algunos agentes hipoglucemiantes, inhibidores de angiotensina II, anticoagulantes (warfarina) y otros muchos fármacos (Tabla 12). Especialmente relevantes son las variantes polimórficas siguientes:

rs1057910. *CYP2C9**3. PM.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 1.000, A/C: 0.000; Asiáticos: A/A: 0.911-0.933, A/C: 0.067-0.089; Europeos: A/A: 0.882-0.883, A/C: 0.117-0.118; Internacional multiétnico: A/A: 0.920, A/C: 0.080; Norteamericanos: A/A: 0.800-0.984, A/C: 0.016-0.200; Poblaciones del Pacífico: A/A: 0.957, A/C: 0.043.

rs1799853. *CYP2C9**2. PM.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: C/C: 1.000, C/T: 0.000; Asiáticos: C/C: 1.000, C/T: 0.000; Europeos: C/C: 0.792, C/T: 0.208; Internacional multiétnico: C/C: 0.868-0.889, C/T: 0.111-0.132; Norteamericanos: C/C: 0.742-0.870, C/T: 0.130-0.258; Poblaciones del Pacífico: C/C: 0.958, C/T: 0.042.

rs72558191. g.14262T>G; c.622T>G; p.Leu208Val. Sensibilidad a Warfarina.

rs72558187. g.8301T>C; c.269T>C; p.Leu90Pro. *CYP2C9**13. Metabolismo deficiente de glicizida y lornoxicam.

Distribución genotípica y fenotípica en la población española: *CYP2C9**1/*1 (EM): 60.87%; *CYP2C9**1/*2 (IM): 23.98%; *CYP2C9**1/*3 (IM): 10.18%; *CYP2C9**2/*2 (PM): 2.55%; *CYP2C9**2/*3 (PM): 2.16%; *CYP2C9**3/*3 (PM): 0.26%. Aproximadamente un 40% de la población española es susceptible de reacciones adversas importantes a dosis convencionales de fármacos que se metabolizan vía *CYP2C9*. Especialmente importante es el caso de los consumidores de anti-inflamatorios no esteroideos (AINEs) y anticoagulantes. Un 5% de nuestra población puede sufrir reacciones especialmente tóxicas a anti-inflamatorios, que van desde hemorragias digestivas altas a crisis hipertensivas, y trastornos de la función cerebral. Es aconsejable que toda persona que tenga que recibir un tratamiento crónico con AINEs conozca su condición *CYP2C9* para el ajuste adecuado de dosis y/o búsqueda de tratamientos alternativos, si se trata de un PM. De igual modo, toda persona que sea sometida a tratamiento crónico con anticoagulantes (Warfarina) debiera ser conocedora de su capacidad metabolizante, tanto para ajuste de dosis como para control de su INR.

CYP3A4

(citocromo P450, familia 3, subfamilia A, polipéptido 4)

El gen *CYP3A4* se localiza, junto con el *CYP3A5*, en el brazo largo del cromosoma 7 (7q21.1), donde ocupa unas 27.2 kb. Está compuesto por 13 exones que codifican una proteína de 503 aminoácidos (57.34 kDa), que se expresa en hígado, intestino y próstata de forma prevalente. Existen al menos 442 variantes polimórficas de este locus (Tabla 13), cuyo enzima, conocida como nifedipino-oxidasa o P450-steroido-inducible, es activa sobre un extenso número de fármacos, sustancias químicas diversas y agentes xenobióticos (Tabla 14). Se dice que la *CYP3A4* sola metaboliza más fármacos que la *CYP2D6*, *CYP2C19* y *CYP2C9* juntas, por lo que se la considera una enzima de vital importancia en el metabolismo de muchos fármacos. Un 38% de antidepresivos, un 23% de neurolépticos y un 90% de las benzodiacepinas se

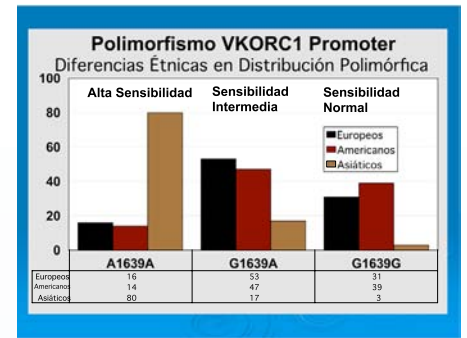
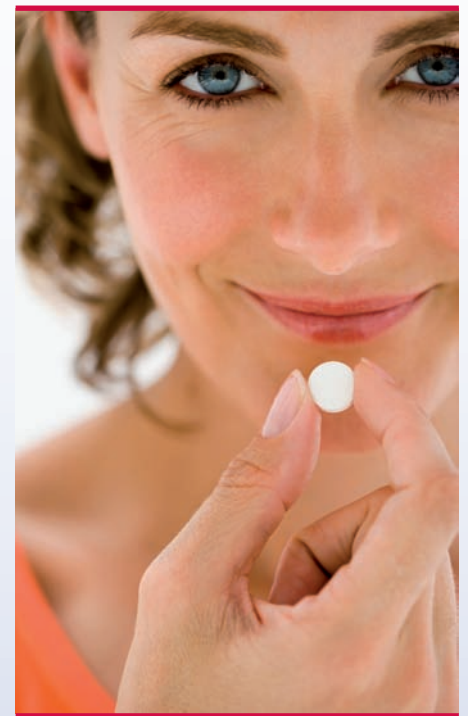


Fig 6 ▲

Frecuencias de genotipos *VKORC1* asociados con sensibilidad/resistencia a Warfarina en europeos, americanos y asiáticos



“En España, sólo un 21% de la población es metabolizadora normal de Warfarina, lo cual indica que un 80% de los pacientes tratados necesitan un riguroso ajuste de su INR para evitar accidentes hemorrágicos o tromboembólicos”

metabolizan vía *CYP3A4* (Fig. 2-4). Los polimorfismos con mayor relevancia clínica son los siguientes:

rs28371763. g.162886A>T; c.*948A>T.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 1.000; A/T: 0.000; Asiáticos: A/A: 1.000; A/T: 0.000; Europeos: A/A: 0.864; A/T: 0.136; Multiétnicos: A/A: 0.971; A/T: 0.029; Norteamericanos: A/A: 0.955-1.000; A/T: 0.000-0.045; Poblaciones del Pacífico: A/A: 0.958; A/T: 0.042.

rs4986907. g.150267G>A; c.485G>A; p.Arg162Gln.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/G: 0.000-0.083; G/G: 0.917-1.000; Asiáticos: A/G: 0.000; G/G: 1.000; Europeos: A/G: 0.000; G/G: 1.000; Multiétnicos: A/G: 0.020-0.026; G/G: 0.974-0.980; Norteamericanos: A/G: 0.000-0.067; G/G: 0.933-1.000; Poblaciones del Pacífico: A/G: 0.000; G/G: 1.000.

CYP3A4*1A: Genotipo Normal (EM).

CYP3A4*1B: -392A>G; *CYP3A4-V*

CYP3A4*2: 15713T>C; S222P

CYP3A4*3: 23171T>C; M445T

CYP3A4*4: 13871A>G; I118V

CYP3A4*5: 15702C>G; P218R

CYP3A4*6: 17661_17662insA; 277

Frameshift

CYP3A4*7: 6004G>A; G56D

CYP3A4*8: 13908G>A; R130Q. PM

CYP3A4*9: 14292G>A; V170I

CYP3A4*10: 14304G>C; D174H

CYP3A4*11: 21867C>T; T363M. PM

CYP3A4*12: 21896C>T; L373F. PM

CYP3A4*13: 22026C>T; P416L. PM

CYP3A4*14: 44 T>C; L15P

CYP3A4*15A: 14269G>A; R162Q

CYP3A4*15B: -845_-844insATGGAGTGA;

-392A>G; 14269G>A; R162Q

CYP3A4*16A: 15603C>G; T185S. PM

CYP3A4*16B: 15603C>G; 20230G>A;

T185S. PM

CYP3A4*17: 15615T>C; F189S. PM

CYP3A4*18A: 20070T>C; L293P. UM

CYP3A4*18B: 20070T>C; 20230G>A; L293P

CYP3A4*19: 23237C>T; 20230G>A; P467S

CYP3A4*20: 25889_25890insA; 488

Frameshift

Distribución genotípica y fenotípica en la población española: *CYP3A4*1/*1* (UM):

1.36%; *CYP3A4*1/*3* (IM): 15.89%;

*CYP3A4*3/*3* (EM): 82.75%. Aproxima-

damente un 15-18% de la población española es susceptible de padecer reacciones adversas importantes a dosis convencionales de fármacos que se metabolizan vía *CYP3A4/5*.

VKORC1

(vitamina K complejo epóxido reductasa, subunidad 1)

El gen *VKORC1* se localiza en el brazo corto del cromosoma 16 (16p11.2), donde ocupa un espacio de 5 kb. Se compone de 3 exones, que codifican una proteína de 163 aminoácidos (18.23 kDa) que se expresa en corazón, páncreas, glándulas salivales y hueso. Mutaciones en este gen dan lugar al déficit combinado de vitamina K, a casos de resistencia o hipersensibilidad a cumarínicos y warfarínicos, y cuadros de coagulopatías. Existen al menos 52 variantes polimórficas del gen *VKORC1*. Los polimorfismos con mayor relevancia clínica son:

rs9923231. g.22420768C>T. G3673A, o -1639 G>A. Polimorfismo presente en el promotor del gen; responsable de la hipersensibilidad a warfarina.

Frecuencias alélicas poblacionales: Europeos: C/C: 0.318, C/T: 0.500, T/T: 0.182; Norteamericanos: C/C: 0.750, C/T: 0.250, T/T: 0.000.

rs9934438. c.174-136G>C; c.173+1000G>C; g.22417957G>A. C6484T, o 1173C>T. SNP en el primer intrón del *VKORC1* asociado a fenotipo de baja dosis de warfarina.

Frecuencias alélicas poblacionales: Asiáticos: A/A: 0.917, A/G: 0.083, G/G: 0.000; Europeos: A/A: 0.208-0.227, A/G: 0.500, G/G: 0.273-0.292; Norteamericanos: A/A: 0.000, A/G: 0.261-0.286, G/G: 0.714-0.739.

rs7294. c.*134G>A; c.*237G>A; g.22415400C>T. G9041A, o 3730 G>A. Asociado a requerimientos de altas dosis de warfarina.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 0.267, A/G: 0.483, G/G: 0.250; Asiáticos: A/A: 0.000, A/G: 0.100-0.205, G/G: 0.795-0.900; Europeos: A/A: 0.083-0.087, A/G: 0.478-0.583, G/G: 0.333-0.435; Norteamericanos: A/A: 0.167-0.182, A/G: 0.500-0.542, G/G: 0.292-0.318.

Tabla 6. Tarjeta Farmacogenética para pacientes a tratamiento crónico con Tamoxifeno.

Gen	Nombre	Locus	OMIM
<i>ABCB1</i>	ATP-binding cassette, sub-family B (MDR/TAP), member 1	7q21.12.	171050
<i>ABCC2</i>	ATP-binding cassette, sub-family C (CFTR/MP), member 2	10q24	601107
<i>BCAR1</i>	breast cancer antiestrogen resistance 1	16q22-q23	602941
<i>BRCA1</i>	breast cancer 1, early onset	17q21	113705
<i>CDK1</i>	cyclin-dependent kinase 1	10q21.1	116940
<i>CYP2A6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily A, polypeptide 6	19q13.2	122720
<i>CYP2B6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily B, polypeptide 6	19q13.2	123930
<i>CYP2C8</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 8	10q23.33	601129
<i>CYP2C9</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 9	10q24	601130
<i>CYP2C19</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily C, polypeptide 19	10q24.1-q24.3	124020
<i>CYP2D6</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily D, polypeptide 6	22q13.2	124030
<i>CYP2E1</i>	cytochrome P450, family 2, subfamily E, polypeptide 1	10q24.3-qter	124040
<i>CYP3A4</i>	cytochrome P450, family 3 subfamily A, polypeptide 4	7q21.1	124010
<i>ERBB2</i>	v-erb-b2 erythroblastic leukemia viral oncogene homolog 2, neuro/glioblastoma derived oncogene homolog (avian)	17q21.1	164870
<i>ESR1</i>	estrogen receptor 1	6q25.1	133430
<i>ESR2</i>	estrogen receptor 2 (ER beta)	14q23.2	601663
<i>FM01</i>	flavin containing monooxygenase 1	1q23-q25	136130
<i>HOBX13</i>	homeobox B13	17q21.2	604607
<i>IL17RB</i>	interleukin 17 receptor B	3p21.1	605458
<i>KRAS</i>	v-Ki-ras2 Kirsten rat sarcoma viral oncogene homolog	12p12.1	190070
<i>MTTP</i>	microsomal triglyceride transfer protein	4q24	157147
<i>RRAS2</i>	related RAS viral (r-ras) oncogene homolog 2	11p15.2	600098
<i>SULT1A1</i>	sulfotransferase family, cytosolic, 1A, phenol-preferring, member 1	16p12.1	171150
<i>TP53</i>	tumor protein p53	17p13.1	191170
<i>UGT1A4</i>	UDP glucuronosyltransferase 1 family, polypeptide A4	2q37	606429

rs7200749. c.358C>T; c.248C>T;
g.Pro83Leu; g.22415668G>A.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 0.017-0.033, A/G: 0.333-0.339, G/G: 0.633-0.644; Asiáticos: A/A: 0.000, A/G: 0.000, G/G: 1.000; Europeos: A/A: 0.000, A/G: 0.000, G/G: 1.000; Norteamericanos: A/A: 0.000-0.045, A/G: 0.050-0.318, G/G: 0.636-0.950.

rs2359612. c.283+837G>T; c.174-1133G>T;
g.22416875A>G.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 0.000, A/G: 0.250-0.280, G/G: 0.720-0.750; Asiáticos: A/A: 0.778-0.909, A/G: 0.091-0.222, G/G: 0.000; Europeos: A/A: 0.226-0.227, A/G: 0.283-0.455, G/G: 0.318-0.491; Norteamericanos: A/A: 0.065-0.263, A/G: 0.258-0.456, G/G: 0.281-0.677.

rs8050894. c.283+124G>C; c.173+1369G>C;
g.22417588C>G.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: C/C: 0.545-0.550, C/G: 0.400-0.450, G/G: 0.000-0.055; Asiáticos: C/C: 0.000-0.200, C/G: 0.111-0.800, G/G: 0.000-0.889; Europeos: C/C: 0.304-0.450, C/G: 0.478-0.550, G/G: 0.000-0.217; Norteamericanos: C/C: 0.288-0.625, C/G: 0.375-0.458, G/G: 0.000-0.254.

rs17708472. c.173+525G>C;
g.22418432G>A.

Frecuencias alélicas poblacionales: Africanos: A/A: 0.000, A/G: 0.050, G/G: 0.950; Asiáticos: A/A: 0.000, A/G: 0.000-0.042, G/G: 0.958-1.000; Europeos: A/A: 0.042-0.051, A/G: 0.333-0.390, G/G: 0.559-0.625; Norteamericanos: A/A: 0.000, A/G: 0.097-0.217, G/G: 0.783-0.903.

rs28940302. c.85G>T; p.Val29Leu;
p.Val29Leu; g.22419045C>A. Resistencia a Warfarina.

rs28940303. c.134T>C; p.Val45Ala;
g.22418996A>G. Resistencia a Warfarina.

rs28940304. g.338A>G; c.172A>G;
p.Arg58Gly; g.22418958T>C. Resistencia a Warfarina.

Leu128Arg: Resistencia a Warfarina.

El gen *VKORC1* se ha incorporado en la Tarjeta Farmacogenética EuroEspes por el creciente uso de agentes anticoagulantes orales a nivel internacional, tanto Acenocumarol (Sintrom), predominante en nuestro medio, como Warfarina (Aldocumar), en otros países. Los dos genes de mayor relevancia en el metabolismo de warfarina son el *CYP2C9* y el *VKORC1* (Fig. 5). La sensibilidad a anticoagulantes orales

“Una forma de disminuir el riesgo de hemorragias o trombos en las personas sensibles/resistentes sería determinando el perfil bigénico (*CYP2C9+VKORC1*) de todos los pacientes antes de someterles a tratamiento con anticoagulantes orales”

les también depende de otros genes (p.e. *GGCX*: gamma-glutamyl carboxilasa). Las variantes *VKORC1* explican un 25-30% de la variación en requerimiento de dosis de warfarina. Las variantes *CYP2C9* explicarían un 10-15%. Un 5% de la variabilidad interindividual en la respuesta a warfarina y en cambios en el INR depende del gen *GGCX*, especialmente del genotipo 8016G>A (R325Q).

Existe una gran variabilidad en las diferentes poblaciones del mundo en cuanto a la sensibilidad individual al tratamiento con warfarina (Fig. 6). Un 80% de los asiáticos tienen una alta sensibilidad a warfarina y sólo un 3% tiene sensibilidad normal. Un 31% de los europeos presentan una sensibilidad normal a warfarina (Fig. 6). En España, cuando analizamos la sensibilidad a warfarina, integrando polimorfismos del cluster bigénico *CYP2C9+VKORC1*, comprobamos que sólo un 21% de la población es metabolizadora normal de Warfarina, lo cual indica que un 80% de los pacientes tratados necesitan un riguroso ajuste de su INR para evitar accidentes hemorrágicos o tromboembólicos. Una forma de disminuir el riesgo de hemorragias o trombos en las personas sensibles/resistentes sería determinando el perfil bigénico (*CYP2C9+VKORC1*) de todos los pacientes antes de someterles a tratamiento con anticoagulantes orales. ■

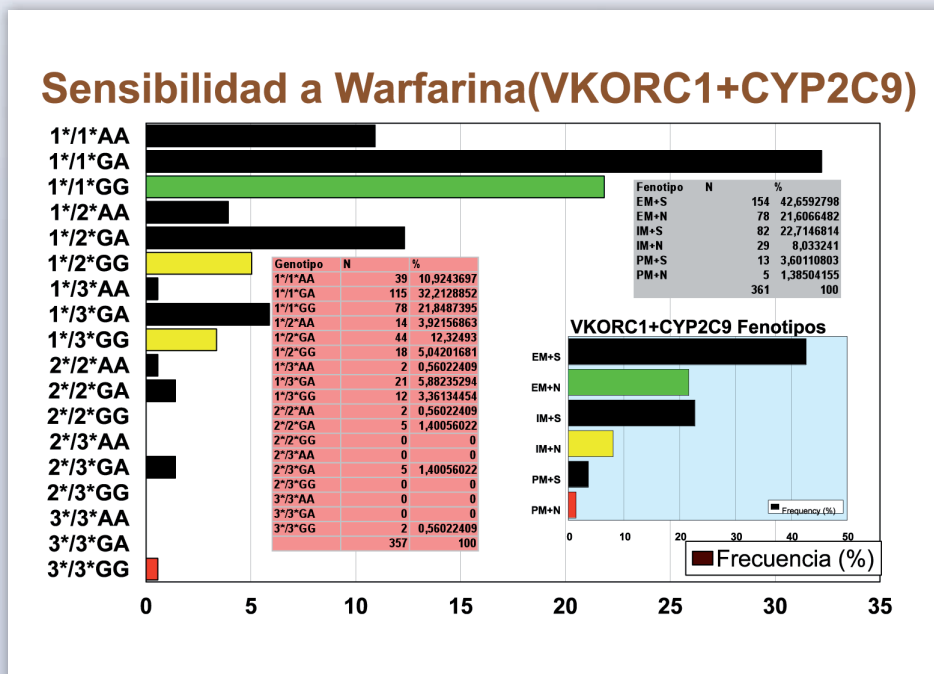


Fig. 7 ▲

Distribución de frecuencias digénicas (*VKORC1+CYP2C9*) asociadas a la sensibilidad/resistencia a Warfarina en la población española

“Estamos al comienzo de una época en la que la administración de fármacos y el tratamiento farmacológico de múltiples enfermedades tienen que personalizarse, puesto que todos sabemos que un mismo medicamento no funciona igual en cualquier persona”



Ramón Cacabelos
rcacabelos@gen-t.es

Conclusiones

La Farmacogenética abre un nuevo horizonte en el uso adecuado de fármacos. La accesibilidad al conocimiento de nuestro genoma es un salto cualitativo y cuantitativo sin precedentes en la capacidad de las personas para predecir riesgos, incorporarse a programas preventivos eficaces que retrasen o eviten la aparición de enfermedades, y afrontar con seguridad y eficacia la toma necesaria de medicamentos cuando son víctimas de una enfermedad o de un percance físico o mental que deteriora la salud. Hasta ahora era imposible disponer de instrumentos fiables para optimizar el consumo de fármacos, salvo la experimentación por ensayo y error. Gracias a las nuevas tecnologías y al progreso en el conocimiento del genoma humano hemos podido avanzar en el entendimiento de cómo nuestro genoma influye en el éxito o fracaso de un tratamiento. Hoy conocemos unos 500 genes (de los más de 1000 que aún quedan por caracterizar) que son determinantes en el grado de eficacia o toxicidad de los más de 1200 fármacos aprobados en la farmacopea internacional. Estamos al comienzo de una época en la que la administración de fármacos y el tratamiento farmacológico de múltiples enfermedades tienen que personalizarse, puesto que todos sabemos que un mismo medicamento no funciona igual en cualquier persona. Para poder avanzar en la personalización del uso de fármacos hacen falta instrumentos que ayuden al médico que prescribe, al farmacéutico que vende y al usuario que consume a elegir de forma precisa el producto adecuado en la dosis idónea para conseguir el efecto beneficioso deseado y evitar efectos adversos que pongan en peligro la salud de quien tiene que ser tratado farmacológicamente. Esta tarea no va a ser fácil porque, como toda idea innovadora, encontrará no pocos obstáculos hasta que su implementación sea universal y plenamente efectiva.

La Tarjeta Farmacogenética EuroEspes es un instrumento pionero para conseguir este fin. Aunque la disponibilidad de una Tarjeta Farmacogenética EuroEspes es recomendable para cualquier persona, pues todos somos susceptibles de requerir tratamiento farmacológico en algún momento de nuestra vida, este instrumento es especialmente útil en aquellas personas que requieren de tratamiento continuado por padecer enfermedades crónicas. La Tarjeta es útil para el médico que tiene que prescribir y para el ciudadano que tiene que consumir el producto farmacéutico. Al médico se le facilita enormemente su labor cuando dispone de una información fidedigna sobre el genoma de su paciente a la hora de tener que elegir el medicamento idóneo en la dosis óptima para conseguir el efecto beneficioso deseado y evitar efectos secundarios. Para las personas es fundamental conocer los medicamentos que pueden consumir y los que deben evitar, tanto por lo que se refiere a medicamentos de libre prescripción, que no requieren receta médica, como aquellos medicamentos

que ha venido consumiendo de forma habitual sin conocer el beneficio o perjuicio que el consumo crónico de fármacos les puede ocasionar. Aproximadamente un 15-20% de los personas deben tener especial cuidado con la anestesia cuando tienen que someterse a una intervención quirúrgica. Los anestelistas son buenos conocedores de esta situación que, en ocasiones, les crea problemas periquirúrgicos y post-quirúrgicos. Muy relevante es también el uso de medicamentos para el dolor, tanto después de la cirugía, como el consumo crónico y anárquico de analgésicos y anti-inflamatorios para paliar cualquier situación que cause dolor físico o somático. Igualmente importante es la Tarjeta para los farmacéuticos, que cada vez tienen que enfrentarse con mayor frecuencia a la situación de prescribir fármacos a los clientes que demandan su ayuda. El papel educativo del farmacéutico es cada vez más importante, en la medida en que muchos medicamentos han sido excluidos de las listas financiadas por la seguridad social y ante el creciente acceso de los ciudadanos a puntos de venta para adquirir medicamentos para usos diversos, desde abortivos o potenciadores de la capacidad viril, hasta anti-inflamatorios, antitúxicos y antibióticos.

En la cúpula de la pirámide informativa de la farmacogenética está la industria farmacéutica. Entre las nuevas recomendaciones de la FDA y otras agencias reguladoras del desarrollo y uso de medicamentos está el que todo nuevo fármaco que desarrolle la industria debe llevar información farmacogenética. En un futuro no muy lejano, este requerimiento será incorporado por ley a los prospectos de los medicamentos para que médicos y usuarios conozcan las rutas metabólicas de los fármacos y el tipo de persona que, en base a su perfil genómico, se puede beneficiar o no del consumo de un producto farmacéutico concreto.

Estamos ante un importante reto en la optimización de nuestros recursos terapéuticos. La Tarjeta Farmacogenética EuroEspes es el primer instrumento de ayuda farmacogenética que se pone a disposición de los ciudadanos y de los médicos en nuestro país. Sus ventajas son obvias, tanto para el usuario como para el médico y el farmacéutico; pero también hay que tener en mente el beneficio que su uso podría reportar al ahorro en gasto farmacéutico en una situación de crisis económica como la que nos afecta en estos momentos. Mediante la utilización de este recurso farmacogenético, orientado fundamentalmente a la optimización del tratamiento farmacológico (seguridad y eficacia, mejorar el resultado de la intervención terapéutica y reducir efectos adversos), estaríamos en condiciones de reducir el gasto farmacéutico en un 10-15% en el tratamiento de enfermedades comunes y entre un 18% y un 32% en el tratamiento de enfermedades complejas que requieren tratamientos de alto coste y conllevan riesgos de alta toxicidad. ■

Referencias Bibliográficas:

Cacabelos R (Ed). World Guide for Drug Use and Pharmacogenomics. EuroEspes Publishing, Coruña (2010).

TRATAMIENTO PERSONALIZADO



**Dar el fármaco adecuado, en la dosis óptima,
para mejorar eficacia y evitar efectos adversos**

Pídanos cita:



**+34 902 154 476
+34 981 780 505**

Más información:



**www.euroespes.com
info@euroespes.com**

Centro Médico EuroEspes:
Santa Marta de Babio s/n, 15165 Bergondo, La Coruña

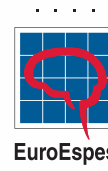


Tabla 4. Fármacos cardiovasculares (188)

7.1. Terapia cardíaca (37)	Colestipol	Clorotiazida	Nesiritida
7.2. Agentes Modificadores de Lípidos (15)	Colestiramina Resina	Hidroclorotiazida	Nicardipino
7.3. Antihipertensivos (65)	7.2.2. Inhibidores de la Absorción del Colesterol (1)	Metoclopramida	Nimodipino
7.4. Vasodilatadores (22)	Ezetimiba	Politiázida	Papaverina
7.5. Agentes Esclerosantes (2)	7.2.3. Fibratos (2)	7.3.6.6. Diuréticos Tiazídicos-Like (3)	Treprostinil
7.6. Agentes α -Bloqueantes (5)	Fenofibrato	Clortalidona	Verapamilo
7.7. Agentes β -Bloqueantes (13)	Gemfibrozilo	Indapamida	
7.8. Antagonistas del Calcio (9)	7.2.4. Inhibidores de HMG-CoA Reductasa (7)	Metolazona	7.5. Agentes Esclerosantes (2)
7.9. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (20)	Atorvastatina	7.3.6.7. Otros Diuréticos (1)	Morrato Sódico
7.1. Terapia cardíaca (37)	Fluvastatina	Teofilinas	Talco
7.1.1. Antiarrítmicos (30)	Lovastatin	7.3.7. Inhibidores Adrenérgicos Periféricos (1)	7.6. Agentes α -Bloqueantes (5)
7.1.2. Cardiotónicos (6)	Pravastatina	Rauwolfia (Alcaloides)	Carvedilol
7.1.3. Otros Fármacos Cardiovasculares (1)	Rosuvastatina	7.3.8. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (6)	Doxazosina
7.1.1.1. Antiarrítmicos (30)	Simvastatina	7.3.8.1. Inhibidores ECA (2)	Labetalol
7.1.1.1.1. Antiarrítmicos Clase Ia (3)	Otros inhibidores de HMG-CoA Reductasa	7.3.8.2. Antagonistas del Receptor Angiotensina II (2)	Prazosina
7.1.1.1.2. Antiarrítmicos Clase Ib (3)	7.2.5. Otros agentes Modificadores de Lípidos (2)	7.3.8.3. Mineralcorticoides, Antagonistas del Receptor Aldosterona (2)	Terazosina
7.1.1.1.3. Antiarrítmicos Clase Ic (3)	Ácido Omega-3	7.3.8.4. Inhibidores ECA (2)	7.7. Agentes β -Bloqueantes (13)
7.1.1.1.4. Antiarrítmicos Clase II (12)	Niacina	Enalaprilato/Enalapril Maleato	Acebutolol
7.1.1.1.5. Antiarrítmicos Clase III (4)	7.3. Antihipertensivos (65)	Perindopril Erbumina	Atenolol
7.1.1.1.6. Antiarrítmicos Clase IV (3)	7.3.1. Agentes Bloqueantes α -Adrenérgicos (2)	7.3.8.2. Antagonistas del Receptor Angiotensina II (2)	Betaxolol
7.1.1.1.7. Otros Antiarrítmicos (2)	7.3.2. Agentes Bloqueantes β -Adrenérgicos (4)	Olmesartán	Bisoprolol
7.1.1.1.1. Antiarrítmicos Clase Ia (3)	7.3.3. Antagonistas del Calcio (2)	Telmisartán	Carvedilol
7.1.1.1.1.1. Disopiramida	7.3.4. α -Agonistas Centrales (3)	7.3.8.3. Mineralcorticoides, Antagonistas del Receptor Aldosterona (2)	Esmolol
7.1.1.1.1.2. Procainamida	7.3.5. Vasodiladores Directos (4)	Eplerenone	Labetalol
7.1.1.1.1.3. Quinidina Gluconato, Quinidina Sulfato	7.3.6. Diuréticos (20)	Espironolactona	Metoprolol Succinato, Metoprolol Tartrato
7.1.1.1.2. Antiarrítmicos Clase Ib (3)	7.3.7. Inhibidores Adrenérgicos Periféricos (1)	7.3.9. Otros Antihipertensivos (23)	Nadolol
7.1.1.1.2.1. Fenitoina, Fenitoina Sódica	7.3.8. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (6)	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Pinidolol
7.1.1.1.2.2. Lidocaina	7.3.9. Otros Antihipertensivos (23)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Propranolol
7.1.1.1.2.3. Mexiletina	7.3.1. Agentes Bloqueantes α -Adrenérgicos (2)	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Sotalol
7.1.1.1.3. Antiarrítmicos Clase Ic (3)	Labetalol	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Timolol
7.1.1.1.3.1. Encainida	Prazosin	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	7.8. Antagonistas del Calcio (9)
7.1.1.1.3.2. Flecaína	7.3.2. Agentes Bloqueantes β -Adrenérgicos (4)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	7.8.1. Dihidropiridinas (7)
7.1.1.1.3.3. Propafenona	Atenolol	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	7.8.2. Otros Antagonistas del Calcio (2)
7.1.1.1.4. Antiarrítmicos Clase II (12)	Esmolol	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	7.8.1.1. Dihidropiridinas (7)
7.1.1.1.4.1. Acebutolol	Labetalol	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Amlodipino Besilato
7.1.1.1.4.2. Atenolol	Metoprolol Succinato, Metoprolol Tartrato	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Felodipino
7.1.1.1.4.3. Betaxolol	7.3.3. Antagonistas del Calcio (2)	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Isradipino
7.1.1.1.4.4. Bisoprolol	Diltiazem	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Nicardipino
7.1.1.1.4.5. Carvedilol	Verapamilo	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Nifedipino
7.1.1.1.4.6. Esmolol	7.3.4. α -Agonistas Centrales (3)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Nimodipino
7.1.1.1.4.7. Labetalol	Clonidina	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Nisoldipino
7.1.1.1.4.8. Metoprolol Succinato, Metoprolol Tartrato	Guanabenz Acetato	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	7.8.2. Otros Antagonistas del Calcio (2)
7.1.1.1.4.9. Pinidolol	Metildopa	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Diltiazem
7.1.1.1.4.10. Propranolol	7.3.5. Vasodiladores Directos (4)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Verapamilo
7.1.1.1.4.11. Sotalol	Diazóxido	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	7.9. Inhibidores del Sistema Renina-Angiotensina-Aldosterona (20)
7.1.1.1.4.12. Timolol	Hidralazina	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	7.9.1. Inhibidores ECA (10)
7.1.1.1.5. Antiarrítmicos Clase III (4)	Minoxidil	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Benazepril
7.1.1.1.5.1. Amiodarona	Nitroglicerato Sódico	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Captopril
7.1.1.1.5.2. Dofetilida	7.3.6. Diuréticos (20)	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Enalapril Maleato
7.1.1.1.5.3. Ibutilida Fumarato	7.3.6.1. Inhibidores de Anhidrasa Carbónica (1)	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Fosinopril Sódico
7.1.1.1.5.4. Sotalol	7.3.6.2. Diuréticos que actúan sobre el Asa de Henle (4)	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Lisinopril
7.1.1.1.6. Antiarrítmicos Clase IV (3)	7.3.6.3. Diuréticos Osmóticos (2)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Moexipril
7.1.1.1.6.1. Adenosina	7.3.6.4. Diuréticos Ahoradores de Potasio (4)	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Perindopril
7.1.1.1.6.2. Diltiazem	7.3.6.5. Diuréticos Tiazídicos (5)	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Quinapril
7.1.1.1.6.3. Verapamilo	7.3.6.6. Diuréticos Tiazídicos-Like (3)	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Ramipril
7.1.1.1.7. Antiarrítmicos, Miscelánea (2)	7.3.6.7. Otros Diuréticos (1)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Trandolapril
7.1.1.1.7.1. Digoxina	7.3.6.1. Inhibidores de Anhidrasa Carbónica (1)	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	7.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)
7.1.1.1.7.2. Glucósidos Cardíacos	Acetazolamida, Acetazolamida Sódica (EENT)	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Candesartán
7.1.4. Cardiotónicos (6)	7.3.6.2. Diuréticos que actúan sobre el Asa de Henle (4)	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Eprosartán
7.1.4.1. Digoxina	Bumetanida	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Irbesartán
7.1.4.2. Dobutamina Clorhidrato	Ácido Etacrínico	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Losartán
7.1.4.3. Dopamina Clorhidrato	Furosemida	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Olmesartán
7.1.4.4. Glucósidos Cardíacos	Torsemida	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Telmisartán
7.1.4.5. Inamrinone Lactato	7.3.6.3. Diuréticos Osmóticos (2)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	Valsartán
7.1.4.6. Milrinone Lactato	Manitol (Diurético)	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	7.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas de los Receptores Aldosterona) (2)
7.1.5. Otros Fármacos Cardiovasculares (1)	Urea	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	Eplerenona
7.1.5.1. Ranolazina	7.3.6.4. Diuréticos Ahoradores de Potasio (4)	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	Espironolactona
7.2. Agentes Modificadores de Lípidos (15)	Amilorida	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	7.9.4. Inhibidores de la Renina (1)
7.2.1. Quelantes de Ácidos Biliares (3)	Eplerenone	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	Aliskiren
7.2.2. Inhibidores de la Absorción del Colesterol (1)	Spironolactona	7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	
7.2.3. Fibratos (2)	Triamtereno	7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	
7.2.4. Inhibidores de HMG-CoA Reductasa (7)	7.3.6.5. Diuréticos Tiazídicos (5)	7.3.9.2. Antagonistas de Angiotensina II (7)	
7.2.5. Otros Agentes Modificadores de Lípidos (2)	Bendroflumetazida	7.3.9.3. Mineralcorticoides (Antagonistas del Receptor Aldosterona) (2)	
7.2.5.1. Quelantes de Ácidos Biliares (3)		7.3.9.4. Inhibidores de la Renina (1)	
7.2.5.1.1. Colesevelam		7.3.9.1. Inhibidores ECA (10)	

Tabla 5. Agentes con acción sobre sistema nervioso central (233)

8.1. Anestésicos Generales (4)	8.4.4. Succinimidas (2)	Clozapina	Sales de Litio
8.2. Analgésicos y Antipiréticos (46)	8.4.5. Otros Anticonvulsivos (14)	Olanzapina	Valproato Sódico, Ácido Valproico, Divalproex Sódico
8.3. Antagonistas Opiáceos (3)	8.4.1. Barbitúricos (4)	Paliperidona	8.9. Antimigrañosos (14)
8.4. Anticonvulsivos (29)	Fenobarbital, Fenobarbital Sódico (Anticonvulsivo)	Quetiapina Fumarato	8.9.1. Agonistas Selectivos de Serotonina (7)
8.5. Agentes Psicoterapéuticos (46)	Mefobarbital (Anticonvulsivo)	Risperidona	8.9.2. Otros Antimigrañosos (7)
8.6. Agentes Anorexigénicos y Estimulantes Respiratorios y Cerebrales (17)	Methohexital Sódico	Ziprasidona	8.9.1. Agonistas Selectivos de Serotonina (7)
8.7. Ansiolíticos, Sedantes, e Hipnóticos (34)	Primidona	8.5.2.2. Butirofenonas (1)	Almotriptan
8.8. Antimaniacos (3)	8.4.2. Benzodiazepinas (5)	Haloperidol, Haloperidol Decanoato, Haloperidol Lactato	Eletriptan
8.9. Antimigrañosos (14)	Clonazepam	8.5.2.3. Fenotiazinas (7)	Frovatriptan
8.10. Antiparkinsonianos (15)	Clorazepato Dipotásico	Clorpromazina, Clorpromazina Clorhidrato	Naratriptan
8.11. Agentes Anti-demenia (16)	Diazepam	Flufenazina Decanoato, Flufenazina Clorhidrato	Rizatriptan Benzoato
8.12. Otros Fármacos del Sistema Nervioso Central (6)	Lorazepam	Trifluoperazina	Sumatriptan, Sumatriptan Succinato
8.1. Anestésicos Generales (4)	Otras Benzodiazepinas	Perfenazina	Zolmitriptan
8.1.1. Barbitúricos (2)	8.4.3. Hidantoína (3)	Prochlorperazina, Prochlorperazina Edisilato, Prochlorperazina Maleato	8.9.2. Otros Antimigrañosos (7)
8.1.2. Otros anestésicos generales (2)	Etotoína	Tioridazina, Tioridazina Clorhidrato	Cafeína; Cafeína e inyección de Benzoato sódico;
8.1.1. Barbitúricos (2)	Fosfenitoína Sódica	Trifluoperazina	Ketoprofeno
Methohexital Sódico	Fenitoína, Fenitoína Sódica	Otras Fenotiazinas	Propranolol
Tiopental	8.4.4. Succinimidas (2)	8.5.2.4. Tioxantenos (1)	Timolol
8.1.2. Otros anestésicos generales (2)	Etosuximida	Tiotixeno	Topiramato
Etomidato	Metsuximida	8.5.2.5. Otros Antipsicóticos (3)	Valproato Sódico, Ácido Valproico, Divalproex Sódico
Propofol	8.4.5. Otros Anticonvulsivos (14)	Loxapina Succinato	Otros agonistas opiáceos
8.2. Analgésicos y Antipiréticos (46)	Acetazolamida, Acetazolamida Sódica (EENT)	Molindona	8.10. Antiparkinsonianos (15)
8.2.1. Antiinflamatorios no Esteroides (22)	Carbamazepina	Pimozida	8.10.1. Adamantanos (1)
8.2.2. Agonistas Opiáceos (15)	Felbamato	8.6. Agentes Anorexigénicos y Estimulantes Respiratorios y Cerebrales (17)	8.10.2. Anticolinérgicos (4)
8.2.3. Agonistas Opiáceos Parciales (4)	Gabapentina	8.6.1. Anfetaminas (7)	8.10.3. Inhibidores de Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) (1)
8.2.4. Otros Analgésicos y Antipiréticos (5)	Inhibidores de Anhidrasa Carbónica (EENT)	Anfetamina (7)	8.10.4. Precusores Dopaminérgicos (2)
8.2.1. Antiinflamatorios no Esteroides (22)	Lamotrigina	Anfetamina Aspartato, Anfetamina Sulfato	8.10.5. Agonistas de Dopamina (5)
8.2.1.1. Inhibidores de Ciclooxigenasa (COX-2) (1)	Levetiracetam	Benzfetamina	8.10.6. Inhibidores MAOB (2)
8.2.1.2. Salicilatos (3)	Oxcarbazepina	Dexmetilfenidato	8.10.1. Adamantanos (1)
8.2.1.3. Otros Antiinflamatorios no Esteroides (18)	Pregabalina	Dextroanfetamina	Amantadina
8.2.1.1. Inhibidores de Ciclooxigenasa (COX-2) (1)	Sulfato de Magnesio	Lisdexanfetamina	8.10.2. Anticolinérgicos (4)
Celecoxib	Tiagabina	Metanfetamina	Benzotropina
8.2.1.2. Salicilatos (3)	Topiramato	Otras Anfetaminas	Biperideno
Aspirina	Valproato Sódico, Ácido Valproico, Divalproex Sódico	8.6.2. Otros Anorexigénicos y Otros Estimulantes Respiratorios y Cerebrales (10)	Prociclidina
Salsalato	Zonisamida	8.6.1. Anfetaminas (7)	Trihexifenidil
Otros Salicilatos	8.5. Agentes Psicoterapéuticos (46)	Anfetamina Aspartato, Anfetamina Sulfato	8.10.3. Inhibidores de Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) (1)
8.2.1.3. Otros Antiinflamatorios no Esteroides (18)	8.5.1. Antidepresivos (27)	Benzfetamina	Tolcapone
Ácido Mefenámico	8.5.2. Antipsicóticos (19)	Dexmetilfenidato	8.10.4. Precusores Dopaminérgicos (2)
Diclofenaco Sódico, Diclofenaco Potásico	8.5.1. Inhibidores MAO (4)	Dextroanfetamina	Carbidopa
Diffunisal	8.5.1.1. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina y Noradrenalina (2)	Lisdexanfetamina	Levodopa
Etodolaco	8.5.1.2. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina (6)	Metanfetamina	8.10.5. Agonistas de Dopamina (5)
Fenoprofeno Cálcico	8.5.1.4. Moduladores Serotonina (2)	Otras Anfetaminas	8.10.5.1. Agonistas Ergoloides del Receptor Dopaminérgico (2)
Flurbiprofeno Sódico	8.5.1.5. Tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de Noradrenalina (11)	8.7. Agentes Anorexigénicos y Otros Estimulantes Respiratorios y Cerebrales (10)	Bromocriptina
Ibuprofeno	8.5.1.6. Otros Antidepresivos (2)	Amoníaco	Pergolida
Indometacina	8.5.1.1. Inhibidores MAO (4)	Cafeína; Cafeína e inyección Benzoato Sódico	8.10.5.2. Agonistas No Ergoloides del Receptor Dopaminérgico (3)
Ketoprofeno	Fenelzina Sulfato	Dietilpropion Clorhidrato	Apomorfina
Ketorolac	Rasagilina	Doxapram	Pramipexol
Meclofenamato	Selegilina	Fendimetrazina	Ropinolol
Meloxicam	Tranilcipromina Sulfato	Fentermina	8.10.6. Inhibidores MAOB (2)
Nabumetona	Duloxetina	Metifenidato	Rasagilina
Naproxeno, Naproxeno Sódico	Venlafaxina	Modafinil	Selegilina
Oxaprozina	8.5.1.2. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina y Noradrenalina (2)	Sibutramina	8.11. Agentes Anti-demenia (16)
Piroxicam	8.5.1.3. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina (6)	Teofilinas	8.11.1. Inhibidores de Acetilcolinesterasa (4)
Sulindac	8.5.1.4. Moduladores Serotonina (2)	8.7.1. Barbitúricos (7)	8.11.2. Nootrópicos (2)
Tolmetina Sódica	8.5.1.5. Tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de Noradrenalina (11)	Amobarbital, Amobarbital Sódico	8.11.3. Neuroprotectores (2)
8.2.2. Agonistas Opiáceos (15)	8.5.1.6. Otros Antidepresivos (2)	Butobarbital	8.11.4. Agentes Vasoactivos (4)
Codeína, Codeína Fosfato, Codeína Sulfato (Analgésico)	8.5.1.1. Inhibidores MAO (4)	Fenobarbital, Fenobarbital Sódico (Sedante)	8.11.5. Inmunotrofinas (2)
Fentanilo	Fenelzina Sulfato	Mefobarbital (Sedante)	8.11.6. Compuestos Anti-aterogénicos (1)
Hidrocodona Bitartrato (Analgésico)	Rasagilina	Pentobarbital, Pentobarbital Sódico	8.11.7. Otros agentes Anti-demenia (1)
Hidromorfona	Selegilina	Secobarbital, Secobarbital Sódico	8.11.1. Inhibidores de Acetilcolinesterasa (4)
Levorfanol Tartrato	Tranilcipromina Sulfato	Otros Barbitúricos	Donepezilo
Meperidina	8.5.1.2. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina y Noradrenalina (2)	8.7.2. Benzodiazepinas (14)	Galantamina
Metadona	8.5.1.3. Inhibidores Selectivos de la recaptación de Serotonina (6)	Alprazolam	Rivastigmina
Morfina Sulfato	8.5.1.4. Moduladores Serotonina (2)	Clordiazepóxido, Clordiazepóxido Clorhidrato	Tacrina
Opio	8.5.1.5. Tricíclicos y otros inhibidores de la recaptación de Noradrenalina (11)	Clonazepam	8.11.2. Nootrópicos (2)
Oxicodona, Oxycodona Hidrocloruro, Oxycodona Teretallato	8.5.1.6. Otros Antidepresivos (2)	Clorazepato	Piracetam
Oximorfona Clorhidrato	8.5.2. Antipsicóticos (19)	Diazepam	<i>Ginkgo biloba</i>
Propoxifeno Hidrocloruro, Propoxifeno Napsilato	8.5.2.1. Antipsicóticos Atípicos (7)	Estazolam	8.11.3. Neuroprotectores (2)
Sufentanilo Citrato	8.5.2.2. Butirofenonas (1)	Flurazepam	CDP-Colina
Tramadol	8.5.2.3. Fenotiazinas (7)	Lorazepam	Hidrigina
Otros Agonistas Opiáceos	8.5.2.4. Tioxantenos (1)	Midazolam	8.11.4. Agentes Vasoactivos (4)
8.2.3. Agonistas Opiáceos Parciales (4)	8.5.2.5. Otros Antipsicóticos (3)	Oxazepam	Cinarizina
Buprenorfina	8.5.2.1. Antipsicóticos Atípicos (7)	Quazepam	Nimodipino
Butorfanol Tartrato	Aripiprazol	Temazepam	Nicergolina
Nalbufina	8.5.2.2. Butirofenonas (1)	Triazolam	Vinopocetina
Pentazocina Hidrocloruro, Pentazocina Lactato	8.5.2.3. Fenotiazinas (7)	Otras Benzodiazepinas	8.11.5. Inmunotrofinas (2)
8.2.4. Otros Analgésicos y Antipiréticos (5)	8.5.2.4. Tioxantenos (1)	8.7.3. Otros Ansiolíticos, Sedantes e Hipnóticos (13)	Anapso
Acetaminofén (Paracetamol)	8.5.2.5. Otros Antipsicóticos (3)	Buspirona	Cerebrolsin
Gabapentina	8.5.2.1. Antipsicóticos Atípicos (7)	Cloral	8.11.6. Compuestos Anti-aterogénicos (1)
Salicilamida	8.5.2.2. Butirofenonas (1)	Dexmedetomidina	Sardilipina
Tiosalicilato Sódico	8.5.2.3. Fenotiazinas (7)	Difenhidramina	8.11.7. Otros agentes Anti-demenia (1)
Ziconotida	8.5.2.4. Tioxantenos (1)	Droperidol	Memantina
8.3. Antagonistas Opiáceos (3)	8.5.2.5. Otros Antipsicóticos (3)	Eszopiclona	8.12. Otros Fármacos del Sistema Nervioso Central (6)
Nalmefena	8.5.2.1. Antipsicóticos Atípicos (7)	Hidroxyzina Clorhidrato	Acamprosato
Naloxona	8.5.2.2. Butirofenonas (1)	Meprobamato	Atomoxetina
Naltrexona	8.5.2.3. Fenotiazinas (7)	Prometazina Clorhidrato (Antiemético/Sedante)	Entacapon
8.4. Anticonvulsivos (29)	8.5.2.4. Tioxantenos (1)	Propofol	Flumazenil
8.4.1. Barbitúricos (4)	8.5.2.5. Otros Antipsicóticos (3)	Ramelteon	Riluzol
8.4.2. Benzodiazepinas (5)	8.5.2.1. Antipsicóticos Atípicos (7)	Zaleplon	Oxibato Sódico
8.4.3. Hidantoína (3)	Aripiprazol	Zolpidem	
		Carbamazepina	

Tabla 7. Variantes alélicas, haplotipos y nomenclatura internacional del gen *CYP2D6*

Alelo	Proteína	Cambio Nucleotídico	Nombre	Efecto	Actividad Enzimática	
					<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
<i>CYP2D6*1</i>	CYP2D6.1	Ninguno	Wild-type		Normal	Normal
<i>CYP2D6*1B</i>	CYP2D6.1	3828G>A			Normal (d, s)	
<i>CYP2D6*1C</i>	CYP2D6.1	1978C>T	M4		Normal (s)	
<i>CYP2D6*1D</i>	CYP2D6.1	2575C>A	M5			
<i>CYP2D6*1E</i>	CYP2D6.1	1869T>C				
<i>CYP2D6*1XN</i>	CYP2D6.1			N genes activos	Alta	
<i>CYP2D6*2^a</i>	CYP2D6.2	-1584C>G; -1235A>G; -740C>T; -678G>A; <i>CYP2D7</i> conversión en intron 1; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C	CYP2D6L	R296C; S486T	Normal (dx,d,s)	Normal (b, dx)
<i>CYP2D6*2B</i>	CYP2D6.2	1039C>T; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C		R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2C</i>	CYP2D6.2	1661G>C; 2470T>C; 2850C>T; 4180G>C		R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2D</i>	CYP2D6.2	2850C>T; 4180G>C	M10	R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2E</i>	CYP2D6.2	997C>G; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C	M12	R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2F</i>	CYP2D6.2	1661G>C; 1724C>T; 2850C>T; 4180G>C	M14	R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2G</i>	CYP2D6.2	1661G>C; 2470T>C; 2575C>A; 2850C>T; 4180G>C	M16	R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2H</i>	CYP2D6.2	1661G>C; 2480C>T; 2850C>T; 4180G>C	M17	R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2J</i>		Ver <i>CYP2D6*59</i>				
<i>CYP2D6*2K</i>	CYP2D6.2	1661G>C; 2850C>T; 4115C>T; 4180G>C	M21	R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2L</i> (antes <i>CYP2D6*41B</i>)	CYP2D6.2	-1584C; -1298G>A; -1235A>G; -740C>T; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1513C>T; 1661G>C; 1757C>T; 2850C>T; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C		R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2M</i>	CYP2D6.2	-1584C; -1237_-1236insAA; -1235A>G; -750_-749delGA; -740C>T; -678G>A; <i>CYP2D7</i> conversión en intron 1; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1661G>C; 2850C>T; 2988G; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C; 4481G>A		R296C; S486T		
<i>CYP2D6*2xN</i> (N=2, 3, 4, 5 o 13)	CYP2D6.2	1661G>C; 2850C>T; 4180G>C		R296C; S486T; N genes activos	Alta (d)	
<i>CYP2D6*3^a</i>		2549delA	CYP2D6A	259Frameshift	Ninguna (d, s)	Ninguna (b)
<i>CYP2D6*3B</i>		1749A>G; 2549delA		N166D; 259Frameshift		
<i>CYP2D6*4^a</i>		100C>T; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 4180G>C	CYP2D6B	P34S; L91M; H94R; defecto splicing; S486T	Ninguna (d, s)	Ninguna (b)
<i>CYP2D6*4B</i>		100C>T; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1846G>A; 4180G>C	CYP2D6B	P34S; L91M; H94R; defecto splicing; S486T	Ninguna (d, s)	Ninguna (b)
<i>CYP2D6*4C</i>		100C>T; 1661G>C; 1846G>A; 3887T>C; 4180G>C	K29-1	P34S; defecto splicing; L421P; S486T	Ninguna	
<i>CYP2D6*4D</i>		100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 1846G>A; 4180G>C		P34S; defecto splicing; S486T	Ninguna (dx)	
<i>CYP2D6*4E</i>		100C>T; 1661G>C; 1846G>A; 4180G>C		P34S; defecto splicing; S486T		
<i>CYP2D6*4F</i>		100C>T; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 1858C>T; 4180G>C		P34S; L91M; H94R; defecto splicing; R173C; S486T		
<i>CYP2D6*4G</i>		100C>T; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 2938C>T; 4180G>C		P34S; L91M; H94R; defecto splicing; P325L; S486T		
<i>CYP2D6*4H</i>		100C>T; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 3877G>C; 4180G>C		P34S; L91M; H94R; defecto splicing; E418Q; S486T		
<i>CYP2D6*4J</i>		100C>T; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A		P34S; L91M; H94R; defecto splicing		
<i>CYP2D6*4K</i>		100C>T; 1661G>C; 1846G>A; 2850C>T; 4180G>C		P34S; defecto splicing; R296C; S486T	Ninguna	
<i>CYP2D6*4L</i>		100C>T; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 4180G>C		P34S; defecto splicing; S486T		
<i>CYP2D6*4M</i>		-1235A>G; 746C>G; 843T>G 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 2097A>G; 3384A>C; 3582A>G; 4401C>T		L91M; H94R; defecto splicing		
<i>CYP2D6*4N</i> Encontrado en duplicación genética		-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 974C>A; 984A>G; 997C>G; 1661G>C; 1846G>A; 2097A>G; 3384A>C; 3582A>G; conversión a <i>CYP2D7</i> en exon 9; 4180G>C; 4401C>T		P34S; L91M; H94R; defecto splicing; P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T		
<i>CYP2D6*4X2</i>					Ninguna	
<i>CYP2D6*5</i>		<i>CYP2D6</i> delección	CYP2D6D	<i>CYP2D6</i> delección	Ninguna (d, s)	
<i>CYP2D6*6</i>		1707delT	CYP2D6T	118Frameshift	Ninguna (d, dx)	
<i>CYP2D6*6B</i>		1707delT; 1976G>A		118Frameshift	Ninguna (s, d)	
<i>CYP2D6*6C</i>		1707delT; 1976G>A; 4180G>C		118Frameshift	Ninguna (s)	
<i>CYP2D6*6D</i>		1707delT; 3288G>A		118Frameshift		
<i>CYP2D6*7</i>	CYP2D6.7	2935A>C	CYP2D6E	H324P	Ninguna (s)	
<i>CYP2D6*8</i>		1661G>C; 1758G>T; 2850C>T; 4180G>C	CYP2D6G	G169X	Ninguna (d, s)	
<i>CYP2D6*9</i>	CYP2D6.9	2615_2617delAAG	CYP2D6C	K281del	Baja (b,s,d)	Baja (b,s,d)
<i>CYP2D6*10</i>	CYP2D6.10	100C>T; 1661G>C; 4180G>C	CYP2D6J	P34S; S486T	Baja (s)	Baja (b, dx)
<i>CYP2D6*10B</i>	CYP2D6.10	-1426C>T; -1237_-1236insAA; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 4180G>C	CYP2D6Ch1	P34S; S486T	Baja (d)	Baja(b)
<i>CYP2D6*10C</i>	CYP2D6*36					
<i>CYP2D6*10D</i>	CYP2D6.10	100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 4180G>C, <i>CYP2D7</i> -3'-flanking region		P34S; S486T		
<i>CYP2D6*10X2</i>	CYP2D6.10				Baja (dx)	

Alelo	Proteína	Cambio Nucleotídico	Nombre	Efecto	Actividad Enzimática	
					<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
CYP2D6*11		883G>C; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C	CYP2D6F	Defecto splicing; R296C; S486T	Ninguna (s)	
CYP2D6*12	CYP2D6.12	124G>A; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C		G42R; R296C; S486T	Ninguna (s)	
CYP2D6*13		CYP2D7P/CYP2D6 híbrido: Exon 1 CYP2D7, exones 2-9 CYP2D6		Frameshift	Ninguna (dx)	
CYP2D6*14 ^a	CYP2D6.14A	100C>T; 1758G>A; 2850C>T; 4180G>C		P34S; G169R; R296C; S486T	Ninguna (d)	Ninguna (b, dx)
CYP2D6*14B	CYP2D6.14B	intron 1 conversión con CYP2D7 (214-245); 1661G>C; 1758G>A; 2850C>T; 4180G>C		G169R; R296C; S486T		Baja (b)
CYP2D6*15		137_138insT		46Frameshift	Ninguna (d, dx)	
CYP2D6*16		CYP2D7P/CYP2D6 híbrido: Exones 1-7 CYP2D7P, exones 8-9 CYP2D6	CYP2D6D2	Frameshift	Ninguna (d)	
CYP2D6*17	CYP2D6.17	1023C>T; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C	CYP2D6Z	T107I; R296C; S486T	Baja (d)	Baja (b)
CYP2D6*17XN	CYP2D6.17					
CYP2D6*18	CYP2D6.18	4125_4133dupGTGCCCACT	CYP2D6(J9)	468_470dupVPT	Ninguna (s)	Baja (b, dx)
CYP2D6*19		1661G>C; 2539_2542delAACT; 2850C>T; 4180G>C		255Frameshift	Ninguna	
CYP2D6*20		1661G>C; 1973_1974insG; 1978C>T; 1979T>C; 2850C>T; 4180G>C		211Frameshift	Ninguna (m)	
CYP2D6*21		-1584C>G; -1426C>T; -1258_-1257insAAAAA; -1235A>G; -740C>T; -678G>A; -629A>G; 214G>C; 221C>A; 223C>G; 227T>C; 310G>T; 601delC; 1661G>C; 2573_2574insC; 2850C>T; 3584G>A; 4180G>C		267Frameshift	Ninguna	
CYP2D6*21B		-1584C>G; -1235A>G; -740C>T; -678G>A; intron 1 conversión con CYP2D7 (214-245); 1661G>C; 2573_2574insC; 2850C>T; 4180G>C		267Frameshift	Ninguna	
CYP2D6*22	CYP2D6.22	82C>T	M2	R28C		
CYP2D6*23	CYP2D6.23	957C>T	M3	A85V		
CYP2D6*24	CYP2D6.24	2853A>C	M6	I297L		
CYP2D6*25	CYP2D6.25	3198C>G	M7	R343G		
CYP2D6*26	CYP2D6.26	3277T>C	M8	I369T		
CYP2D6*27	CYP2D6.27	3853G>A	M9	E410K		Normal (b, dx)
CYP2D6*28	CYP2D6.28	19G>A; 1661G>C; 1704C>G; 2850C>T; 4180G>C	M11	V7M; Q151E; R296C; S486T		
CYP2D6*29	CYP2D6.29	1659G>A; 1661G>C; 2850C>T; 3183G>A; 4180G>C	M13	V136M; R296C; V338M; S486T	Baja	Baja
CYP2D6*30	CYP2D6.30	1661G>C; 1863_1864insTTTCGCCCC; 2850C>T; 4180G>C	M15	174_175insFRP; R296C; S486T		
CYP2D6*31	CYP2D6.31	-1770G>A; -1584C>G; -1253A>G; -740C>T; -678G>A; CYP2D7 conversión en intron 1; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1661G>C; 2850C>T; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4042G>A; 4180G>C; 4481G>A	M20	R296C; R440H; S486T		
CYP2D6*32	CYP2D6.32	1661G>C; 2850C>T; 3853G>A; 4180G>C	M19	R296C; E410K; S486T		
CYP2D6*33	CYP2D6.33	2483G>T	CYP2D6*1C	A237S	Normal (s)	
CYP2D6*34	CYP2D6.34	2850C>T	CYP2D6*1D	R296C		
CYP2D6*35	CYP2D6.35	-1584C>G; 31G>A; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C	CYP2D6*2B	V11M; R296C; S486T	Normal (s)	
CYP2D6*35X2	CYP2D6.35	31G>A; 1661G>C; 2850C>T; 4180G>C		V11M; R296C; S486T	Alta	
CYP2D6*36 Dupl. o tandem	CYP2D6.36	-1426C>T; -1237_-1236insA; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 1039C>T; 1661G>C; conversión a CYP2D7 en exon 9; 4180G>C	CYP2D6Ch2	P34S; P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T	Insignificante (d)	Insignificante (b)
CYP2D6*36	CYP2D6.36	-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 310G>T; 843T>G; 1039C>T; 1661G>C; 2097A>G; 3384A>C; 3582A>G; conversión a CYP2D7 en exon 9; 4180G>C		P34S; P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T	Insignificante (d)	Insignificante (b, dx)
CYP2D6*37	CYP2D6.37	100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 1943G>A; 4180G>C	CYP2D6*10D	P34S; R201H; S486T		
CYP2D6*38		2587_2590delGACT	N2	271Frameshift	Ninguna	
CYP2D6*39	CYP2D6.39	1661G>C; 4180G>C		S486T		Normal (b, dx)
CYP2D6*40	CYP2D6.40	1023C>T; 1661G>C; 1863_1864ins(TTT CGC CCC)2; 2850C>T; 4180G>C		T107I; 174_175ins(FRP)2; R296C; S486T	Ninguna (dx)	
CYP2D6*41	CYP2D6.2	-1584C; -1235A>G; -740C>T; -678G>A; CYP2D7 conversión en intron 1; 1661G>C; 2850C>T; 2988G>A; 4180G>C		R296C; defecto splicing; S486T	Baja (s)	Baja
CYP2D6*42	CYP2D6.42	-1584C; 1661G>C; 2850C>T; 3259_3260insGT; 4180G>C		R296C; 365Frameshift	Ninguna (dx)	
CYP2D6*43	CYP2D6.43	77G>A	M1	R26H		
CYP2D6*44	CYP2D6.44	82C>T; 2950G>C		Defecto splicing	Ninguna	
CYP2D6*45 ^a	CYP2D6.45	-1601_-1600GA>TT; -1584C; -1238_-1237delAA; -1094_-1093insA; -1011T>C; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1661G>C; 1716G>A; 2129A>C; 2575C>A; 2661G>A; 2850C>T; 3254T>C; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C		E155K; R296C; S486T		
CYP2D6*45B	CYP2D6.45	-1584C; -1543G>A; -1298G>A; -1235A>G; -1094_-1093insA; -740C>T; -695_-692delTTGTG; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1661G>C; 1716G>A; 2575C>A; 2661G>A; 2850C>T; 3254T>C; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C		E155K; R296C; S486T		
CYP2D6*46	CYP2D6.46	-1584C; -1543G>A; -1298G>A; -1235A>G; -740C>T; 77G>A; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1661G>C; 1716G>A; 2575C>A; 2661G>A; 2850C>T; 3030G>G/A; 3254T>C; 3384A>C; 3491G>A; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C		R26H; E155K; R296C; S486T		
CYP2D6*47	CYP2D6.47	-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 73C>T; 100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 4180G>C		R25W; P34S; S486T		Insignificante (b, dx)
CYP2D6*48	CYP2D6.48	972C>T		A90V		Normal (b, dx)
CYP2D6*49	CYP2D6.49	-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 1039C>T; 1611T>A; 1661G>C; 4180G>C		P34S; F120I; S486T		Baja (b, dx)
CYP2D6*50	CYP2D6.50	1720A>C		E156A		Baja (b, dx)

Alelo	Proteína	Cambio Nucleotídico	Nombre	Efecto	Actividad Enzimática	
					<i>In vivo</i>	<i>In vitro</i>
CYP2D6*51	CYP2D6.51	-1584C>G; -1235A>G; -740C>T; -678G>A; CYP2D7 conversión en intron 1; 1661G>C; 2850C>T; 3172A>C; 4180G>C		R296C; E334A; S486T		Insignificante (b, dx)
CYP2D6*52	CYP2D6.52	-1426C>T; -1245_-1244insGA; -1235A>G; -1028T>C; -1000G>A; -377A>G; 100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 3877G>A; 4180G>C; 4388C>T; 4401C>T		P34S; E418K		
CYP2D6*53	CYP2D6.53	1598A>G; 1611T>A; 1617G>T		F120I; A122S		Alta (b, dx)
CYP2D6*54	CYP2D6.54	100C>T; 1039C>T; 1661G>C; 2556C>T; 4180G>C		P34S; T261I; S486T		Baja (b, dx)
CYP2D6*55	CYP2D6.55	1661G>C; 2850C>T; 3790C>T; 3835A>C; 4180G>C		R296C; K404Q; S486T		Baja (b, dx)
CYP2D6*56		-1584C>G; -1235A>G; -740C>T; -678G>A; CYP2D7 conversión en intron 1; 1661G>C; 2850C>T; 3201C>T; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C		R296C; R344X		Ninguna
CYP2D6*56B		-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 310G>T; 843T>G; 1039C>T; 1661G>C; 2097A>G; 3201C>T; 3384A>C; 3582A>G; 4180G>C		P34S; R344X		
CYP2D6*57 conjuntamente con CYP2D6*10	CYP2D6.57	100C>T; 310G>T; 843T>G; 887C>T; 1039C>T; 1661G>C; 3384A>C; 3582A>G; conversión a CYP2D7 en exon 9; 4180G>C		P34S; R62W; P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T		Insignificante (b, dx)
CYP2D6*58	CYP2D6.58	-1426C>T; -1235A>G; -740C>T; conversión CYP2D7 en intron 1; 310G>T; 843T>G; 1023C>T; 1661G>T; 1863_1864insTTTCGCCCC; 2850C>T; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C		T107I; 174_175insFRP; R296C; S486T		
CYP2D6*59	CYP2D6.2	1661G>C; 2291G>A; 2850C>T; 2939G>A; 4180G>C		R296C; S486T		Baja
CYP2D6*60	CYP2D6.60	18887insTA; 2303C>T		S183X		
CYP2D6*61	CYP2D6.61	conversión a CYP2D7 en exon 9		P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T		
CYP2D6*62	CYP2D6.62	4044C>T		R441C		Ninguna
CYP2D6*63	CYP2D6.63	2850C>T; conversión a CYP2D7 en exon 9		R296C; P469A; T470A; H478S; G479A; F481V; A482S; S486T		
CYP2D6*64	CYP2D6.64	-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 310G>T; 843T>G; 1023C>T; 1661G>C; 2097A>G; 3384A>C; 3582A>G; 4180G>C; 4401C>T; 4722T>G		P34S; T107I; S486T		
CYP2D6*65	CYP2D6.65	100C>T; 310G>T; 843T>G; 1661G>C; 2850C>T; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C; 4481G>A		P34S; R296C; S486T		
CYP2D6*66	CYP2D6.66	Híbrido CYP2D7P/CYP2D6: Exones 1-6 CYP2D7, exones 7-9 CYP2D6		Frameshift		
CYP2D6*67	CYP2D6.67	Híbrido CYP2D7P/CYP2D6: Exones 1-5 CYP2D7, exones 6-9 CYP2D6		Frameshift		
CYP2D6*68						
CYP2D6*69		-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 310G>T; 746C>G; 843T>G; 1062A>G; 1661G>C; 2850C>T; 2988G>A; 3384A>C; 3584G>A; 3790C>T; 4180G>C; 4401C>T; 4481G>A		P34S; R296C; defecto splicing; S486T	Baja	
CYP2D6*70	CYP2D6.70	-175G>A; 310G>T; 843T>G; 1608G>A; 1659G>A; 1661G>C; 3183G>A; 3384A>C; 4180G>C; 4722T>G		V119M; V136M; V338M; S486T		
CYP2D6*71	CYP2D6.71	-1584C>G; 125G>A; 1494 T>C		G42E		
CYP2D6*72	CYP2D6.72	-1426C>T; -1235A>G; -1000G>A; 100C>T; 310G>T; 843T>G; 1039C>T; 1661G>C; 2097A>G; 3318G>A; 3384A>C; 3582A>G; 4180G>C; 4401C>T		P34S; E383K; S486T		Baja
CYP2D6*73						
CYP2D6*74						
CYP2D6*75	CYP2D6.75	4045G>T		R441H		
Otros SNP [Haplotipo por determinar]						
		-98C>T; -43insG; 1923C>T; 1998T>C; 2303C>T; 2663G>A; 2760T>A; 3408T>C; 3435C>A; 4172C>T				
		4155C>T		H478Y		
		1707T>G/C/A		W152G/R/R		
		1847G>A		G169E		
		CYP2D7 conversión en intron 4 (2050-2392)				
		2466T>C		L231P		
		2606G>A*	E278K			
		2610A>T*	M279K			
		1621 G>T		R123L		
		4057 G>A		G445E		

Alelo	Proteína	Cambio nucleotídico		Nombre	Efecto	Actividad enzimática	
		cDNA	Gen			In vivo	In vitro
CYP2C19*4		1A>G; 99C>T; 991A>G	1A>G; 99C>T; 80161A>G	m3	GTG iniciación; I331V	Ninguna	
CYP2C19*5A	CYP2C19.5A	1297C>T	90033C>T	m4	R433W	Ninguna	Ninguna
CYP2C19*5B	CYP2C19.5B	99C>T; 991A>G; 1297C>T	99C>T; 80161A>G; 90033C>T		I331V; R433W	Ninguna	
CYP2C19*6	CYP2C19.6	99C>T; 395G>A; 991A>G	99C>T; 12748G>A; 80161A>G	m5	R132Q; I331V	Ninguna	Ninguna
CYP2C19*7			19294T>A		Defecto splicing	Ninguna	
CYP2C19*8	CYP2C19.8	358T>C	12711T>C		W120R	Ninguna	Baja
CYP2C19*9	CYP2C19.9	99C>T; 431G>A; 991A>G	99C>T; 12784G>A; 80161A>G		R144H; I331V		Baja
CYP2C19*10	CYP2C19.10	99C>T; 680C>T; 991A>G	99C>T; 19153C>T; 80161A>G		P227L; I331V		Baja
CYP2C19*11	CYP2C19.11	99C>T; 449G>A; 991A>G	99C>T; 12802G>A; 80161A>G		R150H; I331V		
CYP2C19*12	CYP2C19.12	99C>T; 991A>G; 1473A>C	99C>T; 80161A>G; 90209A>C		I331V; X491C; 26 extra aa		Inestable
CYP2C19*13	CYP2C19.13	991A>G; 1228C>T	80161A>G; 87290C>T		I331V; R410C		
CYP2C19*14	CYP2C19.14	50T>C; 99C>T; 991A>G	50T>C; 99C>T; 80161A>G		L17P; I331V		
CYP2C19*15	CYP2C19.15	55A>C; 991A>G	55A>C; 80161A>G		I19L; I331V		
CYP2C19*16	CYP2C19.16	1324C>T; 681G>A	90060C>T		R442C		
CYP2C19*17	CYP2C19.1	99C>T; 991A>G	-3402C>T; -1041A>G; -806C>T; 99C>T; 80161A>G		I331V	Alta	Transcrip. alta
CYP2C19*18	CYP2C19.18	99C>T; 986G>A; 991A>G	99C>T; 80156G>A; 80161A>G; 87106T>C		R329H; I331V		
CYP2C19*19	CYP2C19.19	99C>T; 151A>G; 991A>G	99C>T; 151A>G; 80161A>G; 87106T>C		S51G; I331V		
CYP2C19*20	Ver CYP2C19*3B						
CYP2C19*21	Ver CYP2C19*2C						
CYP2C19*22	CYP2C19.22	557G>C; 991A>G	17869G>C; 80161A>G		R186P; I331V		
CYP2C19*23	CYP2C19.23	99C>T; 271G>C; 991A>G	99C>T; 12455G>C; 80161A>G		G91R; I331V		
CYP2C19*24	CYP2C19.24	99C>T; 991A>G; 1004G>A; 1197A>G	99C>T; 80161A>G; 80174G>A; 87259A>G		I331V; R335Q		
CYP2C19*25	CYP2C19.25	99C>T; 991A>G; 1344C>G	99C>T; 80161A>G; 90080C>G		I331V; F448L		
Otros SNP [Haplotipo por determinar]							
		221T>C; 502T>C; 636G>T/C/A; 337G>A; 905C>G			M74T; F168L; W212C/C/X; V113I; T302R		

Tabla 10. Fármacos, productos químicos y agentes xenobióticos relacionados con la actividad metabólica de enzimas codificadas en el gen CYP2C19.

Lista General
1-(4-[4-[(2S,4R)-4-(2,4-difluorofenil)-4-[(1H-1,2,4-triazol-1-yl)methyl]-1,3-dioxolan-2-yl)methoxy]fenil)piperazin-1-yl]fenil)-3-(propan-2-yl)imidazolidin-2-ona; 1,1,1-Tricloro-2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etano; 1,2,4-Trihidroxi-9,10-antracenediona; 1,4-Naftoquinona; 1,7-Dimetilxantina; 1-Fenilazo-2-naftol; 1-Naftol; 3-(2-[4-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-piperazinil]etil)5,6-dimetoxi-1-(4-imidazolilmetil)-1H-indazol dihidrocloruro 3,5 hidrato; 3-Keto-desogestrel; 4-(N-metil-N-nitrosamino)-1-(3-piridil)-1-butanona; 4-Hidroxiciclofosfamida; 4-Hidroximefenitoína; 4-Ipomeanol; 4-Nitrofenol; 5-(4-(3-(4-Ciclohexil-2-propilfenoxi)propoxi)fenil)-1,3-oxazolidina-2,4-diona; 7-Etoxi-4-trifluorometilcumarina; 9-(4'-Aminofenil)-9H-pirido(3,4-b)indol; 10,11-Dihidro-10-hidroxicarbamazepina; Abciximab; Acenocumarol; Ácido alfa-linoléico; Ácido araquidónico; Ácido carmínico; Ácido cinámico; Ácido eicosapentaenoico; Ácido esteárico; Ácido linoleico; Ácido palmítico; Ácido ursólico; Ácido valproico; Ácidos docosahexaenoicos; Agonistas muscarínicos; Alizarina; Alprazolam; Ambrisentán; Aminoglutetímida; Amiodarona; Amitriptilina; Amoxicilina; Amprenavir; Anilina; Ansiolíticos; Antidepresivos; Antipsicóticos; Apomorfina; Aprepitant; Arformoterol; Armodafinilo; Aspirina; Atomoxetina; Atorvastatina; Atovacuna; Avasimiba; Azelastina; Barnidipino; Bendidamina; Benidipino; Benzodiazepinas; Benzotropina; beta-Naftoflavona; Bortezomib; Bosentán; Bufuralol; Bupivacaína; Buprenorfina; Cafeína; Canabidiol; Carbamazepina; Carbofurano; Carisoprodol; Carvedilol; Celsior; Cerivastatina; Ciclodextrinas; Ciclofosfamida; Cicloguanil; Ciclosporina; Cilostazol; Cimetidina; Cisaprida; Citalopram; Claritromicina; Clobazam; Clomipramina; Clodogrel; Clorocicloguanil; Clorodifenilo; Cloroguanida; Clorpirifos; Clorproguanil; Clorpromazina; Clotrimazol; Clozapina; Colecalciferol; Compuestos organofosforados; Dapsona; Dasatinib; Debrisoquina; Delavirdina; Desipramina; Desmetilclobazam; Desogestrel; Dexametasona; Dextrometorfano; Diazepam; Diazinón; Diclofenaco; Difenhidramina; Dihidrometistatina; Diltioarb; Doxazosina; Doxepina; Efavirenz; Enfuvirtida; Eptifibatida; Escitalopram; Esomeprazol; Estazolam; Estradiol; Estradiol-17β-3-metil éter; Estrógenos; Etililestradiol; Etizolam; Etotolna; Etravirina; Extractos vegetales; Famotidina; Felbamato; Fenciclidina; Fenitoína; Fenobarbital; Fenofibrato; Flavocoxid; Fluconazol; Flufenazina; Flunitrazepam; Fluorouracilo; Fluoxetina; Fluvastatina; Fluvoxamina; Formoterol; Fosamprenavir; Fosfenitoína; Gefitinib; Gemfibrozilo; <i>Ginkgo biloba L.</i> ; Gliburida; Gliclazida; Gliplizida; Glucocorticoides; Haloperidol; Hexobarbital; Ibuprofeno; Ifosfamida; Imatinib; Imipramina; Indinavir; Indometacina; Inhibidores de la bomba de protones; Irinotecán; Isoniazida; Ketoconazol; Lansoprazol; Lapatinib; Leflunomida; Letrozol; Levonorgestrel; Loratadina; Losartán; Lovastatina; Maprotilina; Mefenitoína; Mefobarbital; Melatonina; Meperidina; Mepirodipina; Meprobamato; Metadona; Metiltestosterona; Metimazol; Metistatina; Metoprolol; Metoxicloro; Metoxsalén; Metsuximida; Miconazol; Midazolam; Moclobemida; Modafinilo; N-(3-cloro-4-morfolin-4-yl)fenil-N'-hidroxilimida formamida; N-(4-ciano-benzo(b)tiófeno-2-carbonil)guanidina; N,N-Dietil-m-toluamida (DEET); N-3-benzilnirvanol; Nabumetona; N-desmetilclobazam; Nelfinavir; N-etil-3-toluamida; Nevirapina; Nicardipino; Nicotina; NADP; Nilutamida; Noretindrona; Norgestimato; Norharman; Nortriptilina; Olanzapina; Olivacina; Omeprazol; Orfenadrina; Oxcarbazepina; Pacitaxel; Pantoprazol; Paratol; Paroxetina; Pentamidina; Perfenazina; Pimozida; Pioglitazona; Pireno; PLD118; Posaconazol; Pramlukast; Prasugrel; Pravastatina; Prazicuantel; Prednisona; Probenecid; Progesterona; Proguanil; Propofol; Propanolol; Quazepam; Quinina; R-138727; R-95913; Rabeprazol; Raloxifeno; Ranitidina; Rifampina; Ritonavir; Romidepsina; Rosuvastatina; Saquinavir; Selegilina; Sertralina; Sildenafil; Simvastatina; Sitaxentán; Stipripentol; Sulconazol; Tacrolímus; Talidomida; Tamoxifeno; Telmisartán; Temazepam; Teofilina; Terbinafina; Testosterona; Tetraclorodibenzodioxina; Tetrahidrocanabinol; Ticlopidina; Tienopiridinas; Tinidazol; Tioridazina; Tiotepe; Tirofiban; Tolbutamida; Tolterodina; Topiramato; Toremifeno; Torsemida; Tranilicpromina; trans-1,2-Dihidro-1,2-naftalenodiol; Tretinoína; Trimipramina; Troglitazona; Valeriana; Valsartán; Venlafaxina; Voriconazol; Warfarina; Xenobióticos; Zafirlukast; Zidovudina; Zolpidem; Zonisamida.
Sustratos
Acenocumarol; Ácido valproico; Ambrisentán; Amiodarona; Amitriptilina; Aprepitant; Arformoterol; Atomoxetina; Atovacuna; Azelastina; Bendidamina; Bortezomib; Bupivacaína; Carisoprodol; Carvedilol; Ciclofosfamida; Cilostazol; Cisaprida; Citalopram; Clobazam; Clomipramina; Clodogrel; Clozapina; Dapsona; Dextrometorfano; Diazepam; Diclofenaco; Difenhidramina; Doxazosina; Doxepina; Escitalopram; Esomeprazol; Estradiol; Estrógenos; Etravirina; Fenitoína; Fenobarbital; Fluoxetina; Formoterol; Fosfenitoína; Gliclazida; Ibuprofeno; Ifosfamida; Imatinib; Imipramina; Indometacina; Lansoprazol; Lapatinib; Leflunomida; Levonorgestrel; Mefobarbital; Meperidina; Meprobamato; Metadona; Metiltestosterona; Metoprolol; Metsuximida; Midazolam; Moclobemida; Nabumetona; Nelfinavir; Nicotina; Nilutamida; Nortriptilina; Omeprazol; Pantoprazol; Pentamidina; Perfenazina; Progesterona; Proguanil; Propanolol; Propofol; Quazepam; Quinina; Rabeprazol; Ranitidina; Selegilina; Sertralina; Talidomida; Temazepam; Terbinafina; Testosterona; Tioridazina; Tolbutamida; Tolterodina; Trimipramina; Venlafaxina; Voriconazol; Warfarina; Zidovudina; Zolpidem; Zonisamida.
Inhibidores
Ácido valproico; Amiodarona; Amitriptilina; Amprenavir; Apomorfina; Aprepitant; Armodafinilo; Azelastina; Bortezomib; Buprenorfina; Cimetidina; Citalopram; Clotrimazol; Clozapina; Colecalciferol; Delavirdina; Diazepam; Efavirenz; Esomeprazol; Etotolna; Felbamato; Fenofibrato; Fluconazol; Fluoxetina; Fluvoxamina; Fosamprenavir; Gefitinib; Gemfibrozilo; Ibuprofeno; Imipramina; Indinavir; Indometacina; Isoniazida; Ketoconazol; Lansoprazol; Letrozol; Loratadina; Losartán; Mefobarbital; Metimazol; Metoxsalén; Metsuximida; Miconazol; Moclobemida; Modafinilo; Nelfinavir; Nicardipino; Nilutamida; Olanzapina; Omeprazol; Orfenadrina; Oxcarbazepina; Paroxetina; Pentamidina; Pimozida; Pioglitazona; Probenecid; Progesterona; Propofol; Rabeprazol; Rifampina; Ritonavir; Rosiglitazona; Saquinavir; Selegilina; Sertralina; Sildenafil; Sitaxentán; Sulconazol; Telmisartán; Ticlopidina; Topiramato; Torsemida; Tranilicpromina; Voriconazol; Warfarina; Zafirlukast.
Inductores
Aminoglutetímida; Bosentán; Carbamazepina; Fenitoína; Fosfenitoína; Noretindrona; Prednisona; Valeriana.

Tabla 11. Variantes alélicas, haplotipos y nomenclatura internacional del gen *CYP2C9*

Alelo	Proteína	Cambio nucleotídico		Efecto	Actividad enzimática	
		cDNA	Gen		In vivo	In vitro
<i>CYP2C9*1A</i>	CYP2C9.1	Ninguno	Ninguno		Normal	Normal
<i>CYP2C9*1B</i> Probable	CYP2C9.1		-2665_-2664delTG, -1188T>C			
<i>CYP2C9*1C</i> Probable	CYP2C9.1		-1188T>C			
<i>CYP2C9*1D</i> Probable	CYP2C9.1		-2665_-2664delTG			
<i>CYP2C9*2A</i> Probable	CYP2C9.2	430C>T	-1188T>C, -1096A>G; -620G>T; -485T>A; -484C>A; 3608C>T	R144C		Baja
<i>CYP2C9*2B</i> Probable	CYP2C9.2	430C>T	-2665_-2664delTG, -1188T>C; -1096A>G; -620G>T; -485T>A; -484C>A; 3608C>T	R144C		Baja
<i>CYP2C9*2C</i> Probable	CYP2C9.2	430C>T	-1096A>G; -620G>T; -485T>A; -484C>A; 3608C>T	R144C		Baja
<i>CYP2C9*3A</i> Probable	CYP2C9.3	1075A>C	-1911T>C; -1885C>G; -1537G>A; -981G>A; 42614A>C	I359L	Baja	Baja
<i>CYP2C9*3B</i> Probable	CYP2C9.3	1075A>C	-1911T>C; -1885C>G; -1537G>A; -1188T>C; -981G>A; 42614A>C	I359L	Baja	Baja
<i>CYP2C9*4</i>	CYP2C9.4	1076T>C	42615T>C	I359T		
<i>CYP2C9*5</i>	CYP2C9.5	1080C>G	42619C>G	D360E	Baja	Baja
<i>CYP2C9*6</i>		818delA	10601delA	273 Frameshift	Ninguna	
<i>CYP2C9*7</i>	CYP2C9.7	55C>A	55C>A	L19I		
<i>CYP2C9*8</i>	CYP2C9.8	449G>A	3627G>A	R150H	Baja	Alta
<i>CYP2C9*9</i>	CYP2C9.9	752A>G	10535A>G	H251R		
<i>CYP2C9*10</i>	CYP2C9.10	815A>G	10598A>G	E272G		
<i>CYP2C9*11A</i> Probable	CYP2C9.11	1003C>T	42542C>T	R335W	Baja	Baja
<i>CYP2C9*11B</i> Probable	CYP2C9.11	1003C>T	-2665_-2664delTG; -1188T>C; 42542C>T	R335W		Baja
<i>CYP2C9*12</i>	CYP2C9.12	1465C>T	50338C>T	P489S		Baja
<i>CYP2C9*13</i>	CYP2C9.13	269T>C	3276T>C	L90P	Baja	Baja
<i>CYP2C9*14</i>	CYP2C9.14	374G>A	3552G>A	R125H		Baja
<i>CYP2C9*15</i>	CYP2C9.15	485C>A	9100C>A (-1188T>C no descartable)	S162X		Ninguna
<i>CYP2C9*16</i>	CYP2C9.16	895A>G	-1188T>C; 33497A>G	T299A		Baja
<i>CYP2C9*17</i>	CYP2C9.17	1144C>T	42683C>T	P382S		
<i>CYP2C9*18</i>	CYP2C9.18	1075A>C; 1190A>C; 1425A>T	-1911T>C; -1885C>G; -1537G>A; -1188T>C; -981G>A; 42614A>C; 47391A>C; 50298A>T	I359L; D397A		Baja
<i>CYP2C9*19</i>	CYP2C9.19	1362G>C	-1188T>C; 50235G>C	Q454H		
<i>CYP2C9*20</i>	CYP2C9.20	208G>C	-1188T>C; 3215G>C	G70R		
<i>CYP2C9*21</i>	CYP2C9.21	89C>T	89C>T	P30L		
<i>CYP2C9*22</i>	CYP2C9.22	121A>G	121A>G	N41D		
<i>CYP2C9*23</i>	CYP2C9.23	226G>A	3233G>A	V76M		
<i>CYP2C9*24</i>	CYP2C9.24	1060G>A; 430C>T	42599G>A	E354K		
<i>CYP2C9*25</i>	CYP2C9.25	353_362delAGAAATGGAA	3531_3540delAGAAATGGAA	118 Frameshift		Ninguna
<i>CYP2C9*26</i> Probable	CYP2C9.26	389C>G	1565C>T; -1188T>C; 3567C>G; 3856G>A; 8763C>T; 9032G>C; 10311A>G; 33349A>G; 50056A>T	T130R		Baja
<i>CYP2C9*27</i> Probable	CYP2C9.27	449G>T	-3089G>A; -2665_-2664delTG; -1188T>C; 3627G>T; 3898C>T; 47639C>T; 50056A>T	R150L		
<i>CYP2C9*28</i>	CYP2C9.28	641A>T	9256A>T	Q214L		Baja
<i>CYP2C9*29</i> Probable	CYP2C9.29	835C>A	251T>C; 3411T>C; 33437C>A; 33658A>G; 50056A>T	P279T		
<i>CYP2C9*30</i>	CYP2C9.30	1429G>A	50302G>A	A477T		Baja
<i>CYP2C9*31</i>	CYP2C9.31	980T>C	42519T>C	I327T		
<i>CYP2C9*32</i>	CYP2C9.32	1468G>T	50341G>T	V490F		
<i>CYP2C9*33</i>	CYP2C9.33	395G>A	3573G>A	R132Q		Baja
<i>CYP2C9*34</i>	CYP2C9.34	1004G>A	42543G>A	R335Q		
Otros SNP [Haplotipo por determinar]						
96C>G; 251T>C; 2191T>A; 2340G>A; 2638G>T; 2737T>C; 3162G>C; 3235G>A; 3898C>T; 3924T>C; 4033A>G; 4157C>T; 4309A>G; 4628T>A; 4670G>T; 9032G>C; 9069G>A; 10682T>C; 10787G>A; 10814G>T; 33658A>G; 42469T>C; 42726C>T; 47545A>T; 47593T>C; 50053G>A; 50066G>A; 50081G>C; 50434C>T; 50454C>G; 50566A>G; 50658A>G; 50742T>A; 52104C>A; 52175T>C; 52236C>T; 52319G>C; 53194insTGACAT; 53403C>T; 53498delT; 53538G>C; 53557T>C; -8897C>A; -8553C>A; -8422A>G; -8416T>G; -7419A>G; -7336G>A; -5813A>G; -5661C>A; -5146G>C; -5143A>C; -5140A>T; -4877G>A; -4302C>T; -3597A>G; -3579G>A; -3360T>C			49C>A	L17I		
			47439T>C	L413P		
			42612A>G	Y358C		
			50294A>G	N474S		
		8C>A		S3Y		
		1078G>A		D360N		

Tabla 12. Fármacos, productos químicos y agentes xenobióticos relacionados con la actividad metabólica de enzimas codificadas en el gen *CYP2C9*.

Lista General							
1-(2-Metil-4-metoxifenil)-4-((2-hidroxietil)amino)-6-trifluorometoxi-2,3-dihidropirrol(3,2-c)quinolina; 1-(4-(4-(4-(2,4-Difluorofenil)-4-(1H-1,2,4-triazol-1-ilmethyl)-1,3-dioxolan-2-il)metoxi)fenil)piperazin-1-il)fenil)-3-(1-metiletil)-2-imidazolidinona; 1,1,1-Tricloro-2-(4-hidroxifenil)-2-(4-metoxifenil)etano; 1,4-Naftoquinona; 1,7-Dimetilxantina; 1-Aminobenzotriazol; 1-Fenilazo-2-naftol; 1-Naftol; 2-(1-Hexiloxietil)-2-devinil pirofeoforbida; 3-(2-(4-(3-Cloro-2-metilfenil)-1-piperazinil)etil)5,6-dimetoxi-1-(4-imidazolilmetil)-1H-indazol dihidrocloruro 3.5 hidrato; 3-Keto-desogestrel; 4-((4-Bromofenil)-(etoximino)metil)-1'-(2,4-dimetil-3-piridinil)carbonil)-4'-metil-1,4'-bipiperidino N-óxido; 4-Hidroxiciclofosfamida; 4'-Hidroxiciclofenaco; 4-Hidroxoalproato; 5-(4-(3-(4-Ciclohexil-2-propilfenoxi)propoxi)fenil)-1,3-oxazolidino-2,4-diona; 5-Hidroxiálproato; 8-Fenilteofilina; 9-(4'-Aminofenil)-9H-pirido(3,4-b)indol; Aceclofenaco; Acenocumamol; Acetaminofén; Acetona; Acetonitrilo; Ácido 2-propil-4-pentenoico; Ácido alfa-linoléico; Ácido araquidónico; Ácido cinámico; Ácido clófbico; Ácido eicosapentaenoico; Ácido esteárico; Ácido láurico; Ácido linoleico; Ácido mefenámico; Ácido palmítico; Ácido valproico; Ácidos docosahexaenoicos; AINES; Alosetrón; Ambrisentan; Amiodarona; Amitriptilina; Amlodipino; Amodiaquina; Amprenavir; Anastrozol; Anilina; Apocartena; Apomorfina; Aprepitant; Aspirina; Atazanavir; Atenolol; Atorvastatina; Avasimibe; Azelastina; Barnidipino; Benidipino; Benzbromarona; beta-Caroteno; beta-Naftoflavona; Bilirrubina; Bortezomib; Bosentan; Bufuralol; Bupropión; Cadmio; Cafeína; Canabidiol; Candesartán; Capecitabina; Carbamazepina; Carvedilol; Celecoxib; Celsior; Cerivastatina; Ciclodextrinas; Ciclofosfamida; Ciclosporina; Cimetidina; Cisaprida; Cisplatino; Clomipramina; Clodogrel; Cloramfenicol; Clorproguanil; Clorpromazina; Clorpropamida; Clotrimazol; Clozapina; Colchicina; Colecalciferol; Cotrimoxazol; Cumarina; Curcumina; Dapsona; Debrisoquina; Delavirdina; Desipramina; Desogestrel; Dexametasona; Dexmedetomidina; Dextrometorfano; Diazepam; Diazinón; Diccianil; Diclofenaco; Difenhidramina; Dihidrometistina; Diltiazem; Disulfiram; Dolasetrón; Dorzolamida; Doxepina; Dronabinol; Efavirenz; Entacapona; Eprosartán; Estazolam; Estradiol; Estrógenos conjugados; Etinilestradiol; Etodolaco; Etopósido; Etravirina; Extracto de <i>Ginkgo biloba</i> 761; Extractos vegetales; Felodipino; Fenciclidina; Fenilbutazona; Fenitoína; Fenobarbital; Fenofibrato; Fenprocoumona; Flavocoxid; Fluconazol; Flufenazina; Fluorouracilo; Fluoxetina; Flurbiprofeno; Fluvastatina; Fluvoxamina; Formoterol; Fosamprenavir; Fosfenitoína; Gefitinib; Gemfibrozilo; Gilburida; Glicazida; Glimepirida; Glipizida; Griseofulvina; Haloperidol; Halotano; Hidroximetiltolbutamida; Hiperforina; <i>Hipericum perforatum</i> L; Hipoglucemiantes; Ibuprofeno; Ifosfamida; Imatinib; Indinavir; Indometacina; Irbesartán; Irinotecán; Isoniazida; Isotretinoína; Itraconazol; Ketamina; Ketobemidona; Ketoconazol; Ketoprofeno; Lansoprazol; Leflunomida; Lidocaina; Lornoxicam; Losartán; Lovastatina; Lumiracoxib; Mandipino; Mefenitoína; Mefobarbital; Meloxicam; Memantina; Mepirodipina; Metadona; Metilttestosterona; Metimazol; Metistina; Metoxsalén; Metronidazol; Miconazol; Midazolam; Mirtazapina; Modafinilo; Montelukast; N-(3-cloro-4-morfolin-4-il) fenil-N'-hidroxiimido formamida; Naproxeno; Nateglinida; Nelfinavir; Nevirapina; Nicardipino; Nicotina; Nicotinamida NADP; Nifedipino; Norharman; Olanzapina; Olivacina; Olmesartán; Omeprazol; Ondansetrón; Orfenadrina; Pacitaxel; Pantoprazol; Paratión; Paroxetina; Perazina; Perfenazina; Pioglitazona; Pireno; Pirimetamina; Piroxicam; Pitavastatina; PLD118; Pramlukast; Prasugrel; Pravastatina; Primidona; Progesterona; Propofol; Propoxifeno; Quinidina; Quinina; Rifampina; Rifapentina; Ritonavir; Romidepsina; Rosiglitazona; Rosuvastatina; Saquinavir; Secobarbital; Selegilina; Sertralina; Sildenafil; Silibina; Simvastatina; Sitaxentán; Sorafenib; Sulconazol; Sulfadiazina; Sulfametoxazol; Sulfisoxazol; Sulfonilurea; Tamoxifeno; Telmisartán; Temazepam; Tenipósido; Tenoxicam; Teofilina; Terbinafina; Testosterona; Tetraclorodibenzodioxina; Tetracloruro de carbono; Tetrahidrocannabinol; Ticlopidina; Ticirafeno; Tioracalina; Tioridazina; Tiotepa; Tizanidina; Tolbutamida; Tolterodina; Torasemida; Tranilcipromina; trans-1,2-Dihidro-1,2-naftalenediol; Tretinoína; Triazolam; Trimetoprima; Troglitazona; Valsartán; Venlafaxina; Verapamilo; Voriconazol; Warfarina; Xenobióticos; Zafirlukast; Zidovudina; Zileuton; Zolpidem; Zopiclona.							
Sustratos							
Aceclofenaco; Acenocumamol; Acetaminofén; Ácido mefenámico; Ácido valproico; Alosetrón; Ambrisentan; Amitriptilina; Amodiaquina; Amprenavir; Apomorfina; Aspirina; Bortezomib; Bosentan; Bupropión; Cafeína; Candesartán; Carvedilol; Celecoxib; Ciclofosfamida; Cisaprida; Clorpropamida; Clozapina; Dapsona; Dextrometorfano; Diazepam; Diclofenaco; Difenhidramina; Diltiazem; Disulfiram; Efavirenz; Entacapona; Eprosartán; Etopósido; Felodipino; Fenofibrato; Flavocoxid; Fluconazol; Flufenazina; Fluorouracilo; Fluoxetina; Flurbiprofeno; Fluvastatina; Formoterol; Fosamprenavir; Fosfenitoína; Gilburida; Glicazida; Glimepirida; Glipizida; Halotano; Ibuprofeno; Ifosfamida; Imatinib; Indometacina; Irbesartán; Isotretinoína; Ketamina; Lansoprazol; Lidocaina; Lornoxicam; Losartán; Mefobarbital; Meloxicam; Memantina; Mepirodipina; Metadona; Metilttestosterona; Metimazol; Metistina; Metoxsalén; Metronidazol; Miconazol; Midazolam; Mirtazapina; Modafinilo; Montelukast; N-(3-cloro-4-morfolin-4-il) fenil-N'-hidroxiimido formamida; Naproxeno; Nateglinida; Nelfinavir; Nevirapina; Nicardipino; Nicotina; Nicotinamida NADP; Nifedipino; Norharman; Olanzapina; Olivacina; Olmesartán; Omeprazol; Ondansetrón; Orfenadrina; Pacitaxel; Pantoprazol; Paratión; Paroxetina; Perazina; Perfenazina; Pioglitazona; Pireno; Pirimetamina; Piroxicam; Pitavastatina; PLD118; Pramlukast; Prasugrel; Pravastatina; Primidona; Progesterona; Propofol; Propoxifeno; Quinidina; Quinina; Rifampina; Rifapentina; Ritonavir; Romidepsina; Rosiglitazona; Rosuvastatina; Saquinavir; Secobarbital; Selegilina; Sertralina; Sildenafil; Silibina; Simvastatina; Sitaxentán; Sorafenib; Sulconazol; Sulfadiazina; Sulfametoxazol; Sulfisoxazol; Sulfonilurea; Tamoxifeno; Telmisartán; Temazepam; Tenipósido; Tenoxicam; Teofilina; Terbinafina; Testosterona; Tetraclorodibenzodioxina; Tetracloruro de carbono; Tetrahidrocannabinol; Ticlopidina; Ticirafeno; Tioracalina; Tioridazina; Tiotepa; Tizanidina; Tolbutamida; Tolterodina; Torasemida; Tranilcipromina; trans-1,2-Dihidro-1,2-naftalenediol; Tretinoína; Triazolam; Trimetoprima; Troglitazona; Valsartán; Venlafaxina; Verapamilo; Voriconazol; Warfarina; Zafirlukast; Zidovudina; Zileuton; Zolpidem; Zopiclona.							
Inhibidores							
Ácido mefenámico; Ácido valproico; Amiodarona; Amitriptilina; Amlodipino; Anastrozol; Aprepitant; Atazanavir; Azelastina; Bortezomib; Candesartán; Capecitabina; Ciclosporina; Cimetidina; Clodogrel; Cloramfenicol; Clotrimazol; Clozapina; Colecalciferol; Delavirdina; Dexmedetomidina; Diclofenaco; Diltiazem; Disulfiram; Efavirenz; Entacapona; Eprosartán; Etopósido; Felodipino; Fenofibrato; Flavocoxid; Fluconazol; Flufenazina; Fluorouracilo; Fluoxetina; Flurbiprofeno; Fluvastatina; Fluvoxamina; Gemfibrozilo; Imatinib; Indinavir; Indometacina; Irbesartán; Isoniazida; Ketoconazol; Ketoprofeno; Lansoprazol; Leflunomida; Losartán; Lovastatina; Meloxicam; Memantina; Metimazol; Metoxsalén; Metronidazol; Miconazol; Midazolam; Modafinilo; Montelukast; Nateglinida; Nelfinavir; Nicardipino; Nifedipino; Olanzapina; Omeprazol; Ondansetrón; Orfenadrina; Pantoprazol; Paroxetina; Pioglitazona; Pirimetamina; Piroxicam; Pravastatina; Progesterona; Propofol; Propoxifeno; Quinidina; Quinina; Ritonavir; Rosiglitazona; Saquinavir; Selegilina; Sertralina; Sildenafil; Simvastatina; Sitaxentán; Sorafenib; Sulconazol; Sulfadiazina; Sulfisoxazol; Tamoxifeno; Telmisartán; Temazepam; Tenoxicam; Teofilina; Terbinafina; Testosterona; Tolbutamida; Tolterodina; Torasemida; Tretinoína; Trimetoprima; Venlafaxina; Verapamilo; Voriconazol; Warfarina; Zafirlukast; Zidovudina; Zileuton; Zolpidem; Zopiclona.							
Inductores							
Aprepitant; Bosentan; Carbamazepina; Ciclofosfamida; Colchicina; Dexametasona; Fenitoína; Fenobarbital; Fosfenitoína; Griseofulvina; <i>Hipericum perforatum</i> L; Ifosfamida; Primidona; Rifampina; Rifapentina; Ritonavir; Secobarbital.							

Tabla 13. Variantes alélicas, haplotipos y nomenclatura internacional del gen *CYP3A4*

Alelo	Proteína	Cambio nucleotídico		Nombre	Efecto	Actividad enzimática	
		cDNA	Gen			In vivo	In vitro
CYP3A4*1A	CYP3A4.1	Ninguno	Ninguno	Wild-type		Normal	Normal
CYP3A4*1B	CYP3A4.1		-392A>G	CYP3A4-V			
CYP3A4*1C	CYP3A4.1		-444T>G				
CYP3A4*1D	CYP3A4.1		-62C>A				
CYP3A4*1E	CYP3A4.1		-369T>A				
CYP3A4*1F	CYP3A4.1		-747C>G				
CYP3A4*1G	CYP3A4.1		20230G>A				
CYP3A4*1H	CYP3A4.1		20230G>A; 26206C>A				
CYP3A4*1J	CYP3A4.1		6077A>G				
CYP3A4*1K	CYP3A4.1		-655A>G				
CYP3A4*1L	CYP3A4.1		-630A>G				
CYP3A4*1M	CYP3A4.1		-156C>A				
CYP3A4*1N	CYP3A4.1		14200T>G				
CYP3A4*1P	CYP3A4.1		15727G>A				
CYP3A4*1Q	CYP3A4.1		15809T>C				
CYP3A4*1R	CYP3A4.1		16775A>G				
CYP3A4*1S	CYP3A4.1		17815_17816delAT				
CYP3A4*1T	CYP3A4.1		26013T>C				
CYP3A4*2	CYP3A4.2	664T>C	15713T>C		S222P		
CYP3A4*3	CYP3A4.3	1334T>C	23171T>C		M445T		
CYP3A4*4	CYP3A4.4	352A>G	13871A>G		I118V		
CYP3A4*5	CYP3A4.5	653C>G	15702C>G		P218R		
CYP3A4*6		830_831insA	17661_17662insA		277Frameshift		
CYP3A4*7	CYP3A4.7	167G>A	6004G>A		G56D		

Continúa ▶

Alelo	Proteína	Cambio nucleotídico		Nombre	Efecto	Actividad enzimática	
		cDNA	Gen			In vivo	In vitro
CYP3A4*8	CYP3A4.8	389G>A	13908G>A		R130Q		Baja
CYP3A4*9	CYP3A4.9	508G>A	14292G>A		V170I		
CYP3A4*10	CYP3A4.10	520G>C	14304G>C		D174H		
CYP3A4*11	CYP3A4.11	1088C>T	21867C>T		T363M		Baja
CYP3A4*12	CYP3A4.12	1117C>T	21896C>T		L373F		Baja
CYP3A4*13	CYP3A4.13	1247C>T	22026C>T		P416L		Baja
CYP3A4*14	CYP3A4.14	44T>C	44 T>C		L15P		
CYP3A4*15A	CYP3A4.15	485G>A	14269G>A		R162Q		
CYP3A4*15B	CYP3A4.15	485G>A	-845_-844insATGGAGTGA; -392A>G; 14269G>A		R162Q		
CYP3A4*16A	CYP3A4.16	554C>G	15603C>G		T185S		Baja
CYP3A4*16B	CYP3A4.16	554C>G	15603C>G; 20230G>A		T185S		Baja
CYP3A4*17	CYP3A4.17	566T>C	15615T>C		F189S		Baja
CYP3A4*18A	CYP3A4.18	878T>C	20070T>C		L293P	Baja (m)	Alta (t; c; e)
CYP3A4*18B	CYP3A4.18	878T>C	20070T>C; 20230G>A		L293P		
CYP3A4*19	CYP3A4.19	1399C>T	23237C>T; 20230G>A		P467S		
CYP3A4*20		1461_1462insA	25889_25890insA		488Frameshift		Ninguna
			6152G>A; 15837T>A; 17128T>G; 17186C>T; 17292C>T; 23081C>T; 25853G>A; 26084T>C; 26418C>T; 26530T>C; 26707delT; 26888A>T				
			23197_23198insA		453Frameshift		
			11451A>G		K96E		
			16898T>G		S252A		
			23130T>C		I431T		
			15575T>G		F176V		
			15717T>G		I223R		

Tabla 14. Fármacos, productos químicos y agentes xenobióticos relacionados con la actividad metabólica de enzimas codificadas en el gen CYP3A4.

Lista General

3,4-Metilendioxiacetanfetamina; 6,7-Dihidroxibergamotina; Acetaminofén; Acetazolamida; Ácido valproico y derivados; Agentes antineoplásicos; Albendazol; Alfentanilo; Alfuzosina; Aliskiren; Almotriptán; Alosetrón; Alprazolam; Ambrisentán; Amifostina; Aminoilina; Aminoglutetimida; Amiodarona; Amitriptilina; Amlodipino; Amprenavir; Anastrozol; Anfetamina; Antihistamínicos; Antagonistas del Calcio; Anti-Retrovirales; Anti-Proteínasícos; Antraciclina; Apomorfina; Aprepitant; Argatroban; Aripiprazol; Armodafinilo; Asparaginasa; Astemizol; Atazanavir; Atorvastatina; Atovacuna; Azelastina; Azetazolamida; Azitromicina; Beclometasona; Bencidamina; Benzfetamina; Benzodiazepinas; Betametasona; Bexaroteno; Bezafibrato; Bisoprolol; Bortezomib; Bosentan; Brinzolamida; Bromazepam; Bromocriptina; Brotizolam; Budesónida; Bupivacaína; Buprenorfina; Bupropión; Buspirona; Busulfano; Cafeína; Camomila; Carbamazepina; Carboplatino; Carvedilol; Celecoxib; Cerivastatina; Cetirizina; Cevimeline; Ciclesonida; Ciclobenzaprina; Ciclofosfamida; Ciclosporina; Cilostazol; Cimetidina; Cinacalcet; Ciprofloxacino; Cisaprida; Citalopram; Citarabina; Claritromicina; Clemastina; Clobazam; Clomipramina; Clonazepam; Clodogrel; Cloramfenicol; Clorazepato; Clordiazepóxido; Clorfeniramina; Cloroquina; Clorpromazina; Cloroxazona; Clotrimazol; Clozapina; Cocaína; Codeína; Colchicina; Conivaptán; Cortisona; Cumarina; Danazol; Dantroleno; Dapsona; Darifenacina; Darunavir; Dasatínib; Daunorubicina; Debrisoquina; Delavirdina; Desipramina; Dexametasona; Dexmedetomidina; Dextrometorfano; Diazepam; Diclofenaco; Dicloxacilina; Digoxina; Dihidroergotamina; Diltiazem; Dipirone; Disopiramide; Disulfiram; Docetaxel; Dofetilide; Dolasetrón; Domperidona; Donepezilo; Dorzolamida; Doxazosina; Doxepina; Doxiciclina; Doxorubicina; Dutasterida; Ebastina; Echinacea; Efavirenz; Eletriptán; Enalapril; Entacapon; Epipodofilotoxina; Eplerenona; Ergoloides mesilato; Ergonovina; Ergotamina; Eritromicina; Erlotinib; Escitalopram; Esomeprazol; Espiramicina; Estatinas; Estazolam; Estradiol; Estrógenos conjugados; Estropipato; Eszopiclone; Etonogestrel; Etopósido; Etoricoxib; Etosuximida; Etravirina; Exemestano; Felbamato; Felodipino; Fenciclidina; Fenitoína; Fenobarbital; Fenofibrato; Fentanilo; Fexofenadina; Finasterida; Flavocoxid; Flucloxacilina; Fluconazol; Flufenazina; Flunisolida; Fluoxetina; Flurazepam; Flutamide; Fluticasona; Fluvastatina; Fluvoxamina; Fosamprenavir; Galantamina; Gefitinib; Gemfibrozilo; Gilburida; Glucocorticoides; Granisetrón; Griseofulvina; Haloperidol; Halotano; Hesperidina; Hidralazina; Hidrocodona; Hidrocortisona; Hidromorfona; *Hipericum perforatum* L; Ifosfamida; Imatinib; Imipramina; Indinavir; Interferón alfa; Irbesartán; Irinotecán; Isoniazida; Isosorbida dinitrato; Isosorbida mononitrato; Isotretinoína; Isradipino; Itraconazol; Ivabradina; Ivermectina; Ketamina; Ketoconazol; Lacidipino; Lansoprazol; Lapatínib; Letrozol; Leucovorina; Levobupivacaína; Levonorgestrel; Lidocaína; Lisinopril; Lisurida; Lomustina; Loperamida; Lopinavir; Loprazolam; Loratadina; Lormetazepam; Losartán; Lovastatina; Maraviroc; Medroxiprogesterona; Mefenitoína; Mefloquina; Meloxicam; Meperidina; Mepivacaína; Mercaptopurina; Metadona; Metilergonovina; Metilprednisolona; Metiltestosterona; Metimazol; Metisergida; Metotrexato; Metoxsalén; Metronidazol; Micafungina; Miconazol; Midazolam; Mifepristona; Mirtazapina; Mitoxantrona; Modafinilo; Montelukast; Moricizina; Moxifloxacino; Nabumetona; Nafcilina; Naringenina; Naringina; Nateglinida; Nefazodona; Nelfinavir; Neurolepticos; Nevirapino; Nicardipino; Nicotina; Nifedipino; Nimodipino; Nisoldipino; Nitrendipino; Noretindrona; Norfloxacino; Nortriptilina; Olanzapina; Omeprazol; Ondansetrón; Orfenadina; Oxcarbazepina; Oxibutina; Oxidodona; Paliperidona; Pantoprazol; Paricalcitol; Paroxetina; Pentamidina; Pentobarbital; Perfenazina; Pergolida; Pericazina; Pimecrolimus; Pimozida; Pioglitazona; Pipitazona; Pitavastatina; Posaconazol; Pravastatina; Prazicuantel; Prednisolona; Prednisona; Primaquina; Primidona; Progesterona; Proguanil; Propafenona; Propanolol; Propofol; Propoxifeno; Psicofármacos; Quazepam; Quetiapina; Quinidina; Quinina; Quinupristina; Rabepirazol; Raloxifeno; Ramelteon; Ranolazina; Reboxetina; Repaglinida; Retapamulina; Ribavirina; Rifabutina; Rifampina; Rifapentina; Rifaximina; Risperidona; Ritonavir; Ropinirol; Ropivacaína; Rosuvastatina; Salmeterol; Saquinavir; Selegilina; Sertralina; Sevoflurano; Sibutramina; Sildenafil; Simvastatina; Sirolimus; Sitagliptina; Sitaxentán; Solifenacina; Sorafenib; Sufentanilo; Sulconazol; Sulfadiazina; Sunitinib; Tacrolimus; Tadalafil; Tamoxifeno; Tamsulosina; Telitromicina; Temazepam; Temsirolimus; Tenipósido; Teofilina; Terbinafina; Testosterona; Tetraciclina; Tetrahydrocannabinol; Tiagabina; Ticlopidina; Tinidazol; Tiotepa; Tiotropio; Tipranavir; Tizanidina; Tolbutamida; Tolterodina; Topiramato; Topotecan; Toremifeno; Tramadol; Tranilcipromina; Trazodona; Triazolam; Trimetoprima; Trimipramina; Valeriana; Vardenafilo; Venlafaxina; Verapamilo; Vinblastina; Vincristina; Vinorelbina; Voriconazol; Warfarina; Xenobióticos; Yohimbina; Zafirlukast; Zaleplón; Zidovudina; Zileuton; Ziprasidona; Zolpidem; Zonisamida; Zopiclona; Zumo de pomelo.

Sustratos

Acetaminofén; Albendazol; Alfentanilo; Alfuzosina; Aliskiren; Almotriptán; Alosetrón; Alprazolam; Ambrisentán; Aminoilina; Amiodarona; Amitriptilina; Amlodipino; Amprenavir; Apomorfina; Aprepitant; Argatroban; Aripiprazol; Armodafinilo; Astemizol; Atazanavir; Atorvastatina; Atovacuna; Azelastina; Azitromicina; Beclometasona; Bencidamina; Benzfetamina; Bexaroteno; Bezafibrato; Bisoprolol; Bortezomib; Bosentan; Brinzolamida; Bromazepam; Bromocriptina; Brotizolam; Budesónida; Bupivacaína; Buprenorfina; Bupropión; Buspirona; Busulfano; Cafeína; Carbamazepina; Carvedilol; Celecoxib; Cetirizina; Cevimeline; Clordiazepóxido; Clorfeniramina; Ciclesonida; Ciclobenzaprina; Ciclofosfamida; Ciclosporina; Cilostazol; Cinacalcet; Cisaprida; Citalopram; Claritromicina; Clobazam; Clomipramina; Clonazepam; Clodogrel; Cloramfenicol; Clorazepato; Cloroquina; Clorpromazina; Cloroxazona; Clozapina; Cocaína; Codeína; Colchicina; Conivaptán; Cortisona; Dantroleno; Dapsona; Darifenacina; Darunavir; Dasatínib; Delavirdina; Dexametasona; Dextrometorfano; Diazepam; Diclofenaco; Digoxina; Dihidroergotamina; Diltiazem; Disulfiram; Docetaxel; Dofetilide; Dolasetrón; Domperidona; Donepezilo; Dorzolamida; Doxazosina; Doxepina; Doxorubicina; Dutasterida; Ebastina; Echinacea; Efavirenz; Eletriptán; Enalapril; Eplerenona; Ergoloides mesilato; Ergonovina; Ergotamina; Eritromicina; Erlotinib; Escitalopram; Esomeprazol; Espiramicina; Estazolam; Estradiol; Estrógenos conjugados; Estropipato; Eszopiclone; Etonogestrel; Etopósido; Etoricoxib; Etosuximida; Etravirina; Exemestano; Felbamato; Felodipino; Fenitoína; Fenofibrato; Fentanilo; Fexofenadina; Finasterida; Flunisolida; Fluoxetina; Flurazepam; Flutamide; Fluticasona; Fluvastatina; Galantamina; Gefitinib; Gemfibrozilo; Granisetrón; Haloperidol; Halotano; Hidrocodona; Hidrocortisona; Hidromorfona; Ifosfamida; Imatinib; Imipramina; Indinavir; Irinotecán; Isosorbida dinitrato; Isotretinoína; Isradipino; Itraconazol; Ivabradina; Ivermectina; Ketamina; Ketoconazol; Lacidipino; Lansoprazol; Lapatínib; Letrozol; Leucovorina; Levobupivacaína; Levonorgestrel; Lidocaína; Lisinopril; Lisurida; Loperamida; Lopinavir; Loprazolam; Loratadina; Lormetazepam; Losartán; Lovastatina; Maraviroc; Medroxiprogesterona; Mefloquina; Meloxicam; Meperidina; Mepivacaína; Metadona; Metilergonovina; Metilprednisolona; Metiltestosterona; Metisergida; Micafungina; Miconazol; Midazolam; Mifepristona; Mirtazapina; Modafinilo; Montelukast; Moricizina; Nabumetona; Nateglinida; Nefazodona; Nelfinavir; Nevirapino; Nicardipino; Nicotina; Nifedipino; Nimodipino; Nisoldipino; Nitrendipino; Noretindrona; Nortriptilina; Olanzapina; Omeprazol; Ondansetrón; Orfenadina; Oxibutina; Oxidodona; Paliperidona; Pantoprazol; Paricalcitol; Paroxetina; Pentamidina; Pentobarbital; Perfenazina; Pergolida; Pericazina; Pimecrolimus; Pimozida; Pioglitazona; Pipitazona; Pitavastatina; Posaconazol; Pravastatina; Prazicuantel; Prednisolona; Prednisona; Primaquina; Primidona; Progesterona; Proguanil; Propafenona; Propanolol; Propofol; Quazepam; Quetiapina; Quinidina; Quinina; Rabepirazol; Raloxifeno; Ramelteon; Ranolazina; Reboxetina; Repaglinida; Retapamulina; Ribavirina; Rifabutina; Rifampina; Rifapentina; Rifaximina; Risperidona; Ritonavir; Ropinirol; Ropivacaína; Rosuvastatina; Salmeterol; Saquinavir; Selegilina; Sertralina; Sevoflurano; Sibutramina; Sildenafil; Simvastatina; Sirolimus; Sitagliptina; Sitaxentán; Solifenacina; Sorafenib; Sufentanilo; Sulfadiazina; Sunitinib; Tacrolimus; Tadalafil; Tamoxifeno; Tamsulosina; Telitromicina; Temazepam; Temsirolimus; Tenipósido; Teofilina; Terbinafina; Testosterona; Tetraciclina; Tiagabina; Ticlopidina; Tinidazol; Tiotepa; Tiotropio; Tipranavir; Tizanidina; Tolbutamida; Tolterodina; Topiramato; Topotecan; Toremifeno; Tramadol; Tranilcipromina; Trazodona; Triazolam; Trimetoprima; Trimipramina; Valeriana; Vardenafilo; Venlafaxina; Verapamilo; Vinblastina; Vincristina; Vinorelbina; Voriconazol; Warfarina; Yohimbina; Zafirlukast; Zaleplón; Zidovudina; Zileuton; Ziprasidona; Zolpidem; Zonisamida; Zopiclona.

Continúa ►

Inhibidores

Acetaminofén; Acetazolamida; Ácido valproico; Amiodarona; Amlodipino; Amprenavir; Anastrozol; Anfetamina; Apomorfina; Aprepitant; Atazanavir; Atorvastatina; Azelastina; Azitromicina; Betametasona; Bortezomib; Bromocriptina; Cafeína; Ciclofosfamida; Ciclosporina; Cimetidina; Ciprofloxacino; Cisaprida; Claritromicina; Clemastina; Cloramfenicol; Clorzoxazona; Clotrimazol; Clozapina; Cocaína; Conivaptán; Danazol; Darifenacina; Dasatinib; Delavirdina; Desipramina; Dexmedetomidina; Diazepam; Diclofenaco; Dihidroergotamina; Diltiazem; Disulfiram; Docetaxel; Doxorubicina; Efavirenz; Entacapona; Eritromicina; Etopósido; Felodipino; Fentanilo; Flavocoxid; Fluconazol; Fluoxetina; Fluvastatina; Fluvoxamina; Gliburida; Haloperidol; Hidralazina; Ifosfamida; Imatinib; Indinavir; Irbesartán; Isoniazida; Isradipino; Itraconazol; Ketoconazol; Lansoprazol; Lidocaina; Lomustina; Losartán; Lovastatina; Mefloquina; Metadona; Metilprednisolona; Metimazol; Metoxsalén; Metronidazol; Miconazol; Midazolam; Mifepristona; Mirtazapina; Mitoxantrona; Modafinilo; Nefazodona; Nevirapino; Nicardipino; Nifedipino; Nisoldipino; Nitrendipino; Norfloxacin; Olanzapina; Omeprazol; Orfenadrina; Oxibutinina; Pantoprazol; Paroxetina; Pentamidina; Pilocarpina; Pimozida; Posaconazol; Pravastatina; Prednisolona; Primaquina; Progesterona; Propofol; Propoxifeno; Quinidina; Quinina; Quinupristina; Rabeprazol; Ranolazina; Reboxetina; Risperidona; Ritonavir; Saquinavir; Selegilina; Sertralina; Sildenafil; Sirolimús; Sitaxentán; Sulconazol; Tacrolimús; Tamoxifeno; Telitromicina; Temsirolimús; Tenipósido; Testosterona; Tetraciclina; Ticlopidina; Tranilcipromina; Trazodona; Venlafaxina; Verapamilo; Vinblastina; Vincristina; Vinorelbina; Voriconazol; Zafirlukast; Ziprasidona.

Inductores

Aminoglutetimida; Aprepitant; Armodafinilo; Bexaroteno; Bosentán; Carbamazepina; Colchicina; Dexametasona; Dicloxacilina; Dipirona; Efavirenz; Estradiol; Estrógenos conjugados; Etravirina; Fenitoína; Fenobarbital; Flucloxacilina; Griseofulvina; *Hipericum perforatum* L.; Medroxiprogesterona; Modafinilo; Moricizina; Nafcilina; Nevirapino; Oxcarbazepina; Paclitaxel; Pentobarbital; Pioglitazona; Prednisona; Primidona; Rifabutina; Rifampina; Rifapentina; Rifaximina; Ritonavir; Terbinafina; Topiramato; Valeriana.

CENTRO DE OJOS DE LA CORUÑA

Av. Fernández Latorre, 120 Bajo 2
15006 La Coruña
TLF. 981 16 80 12
FAX 981 29 50 00

DIRECTORES

Dr. Carlos Méndez Vázquez
Dr. José Antonio Saavedra Pazos



www.centrodeojoslc.com

SERVICIO DE URGENCIAS
Tlf. 981 16 80 12

- ❖ UNIDAD DE SEGMENTO ANTERIOR
(cirugía de cataratas, córnea, superficie ocular.)
- ❖ UNIDAD DE RETINA Y VÍTREO MÉDICO-QUIRÚRGICA.
- ❖ UNIDAD DE GLAUCOMA. Diagnóstico precoz. Láser
- ❖ UNIDAD DE CIRUGÍA PLÁSTICA: PÁRPADOS Y ANEJOS.
- ❖ UNIDAD DE OFTALMOLOGIA INFANTIL.
- ❖ CIRUGÍA REFRACTIVA (miopía, hipemetr, astig.) LASIK.
- ❖ UNIDAD DE BAJA VISIÓN.
- ❖ OPTOMETRÍA Y CONTACTOLOGÍA.

EQUIPO MÉDICO

Dr. Carlos Antón Suanzes.
Dr. Pablo Carnota Méndez.
Dr. Rafael Mercado Cabral.
Dra. María Sanz Piury.
Dra. Rosario Touriño Peralba.
Dr. Carlos Torres.
Dr. Carlos Lavia.
Dra. Ángeles Cortés.