



## ORIGINALES

Artículo bilingüe inglés/español

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

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

Luis Ramudo-Cela<sup>1,2</sup>, Fernando Bustó-Fernández<sup>1</sup>, María Outeda-Macías<sup>1</sup>, Silvia Antolín<sup>3</sup>, Lourdes Calvo-Martínez<sup>3</sup>, Isabel Martín-Herranz<sup>1</sup>

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

**Autor para correspondencia**

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

Correo electrónico:  
lramudocela@gmail.com

Recibido el 14 de junio de 2021;  
aceptado el 30 de julio de 2021.

DOI: 10.7399/fh.11762

**Cómo citar este trabajo**

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

**Resumen**

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

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

**Abstract**

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

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

**PALABRAS CLAVE**

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

**KEYWORDS**

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



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

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

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

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

## Introducción

La investigación farmacogenética, desde sus etapas iniciales, ha identificado numerosos genes relacionados con el metabolismo, transporte y la respuesta a los fármacos, y ha demostrado que muchas variantes genómicas en estos genes están asociadas con la variabilidad interindividual en la respuesta farmacológica. En los últimos años se han publicado guías de práctica clínica y otras fuentes de información clínica asistencial que han servido de base para establecer un conjunto de genes considerados clave o principales que albergan variantes clínicamente procesables, esto es, en los pacientes portadores de estas variantes deben realizarse ajustes de dosis o estrategias terapéuticas específicas<sup>1</sup>. Entre estos pares gen-fármaco se incluyen enzimas metabolizadoras (*CYP2C19* y *clopidogrel*<sup>2</sup>), transportadores (*SLCO1B1* y simvastatina<sup>3</sup>) y otras proteínas que intervienen en la respuesta (*RYR1* y anestésicos halogenados<sup>4</sup>).

Aunque los estudios de farmacogenética se implementan en cada vez más centros clínicos, la mayor parte de la variación genómica estudiada es común (es decir, frecuencia alélica > 1%)<sup>1,5</sup>. De hecho, la mayoría de las plataformas farmacogenómicas de alto rendimiento disponibles actualmente se centran principalmente en la variación común<sup>6</sup>. Sin embargo, diversos estudios basados en tecnologías de secuenciación masiva o de segunda generación (NGS, del inglés *next generation sequencing*) han puesto de manifiesto que existen variantes deletéreas raras (es decir, frecuencia alélica < 1%) y son, en conjunto, muy frecuentes tanto en las enzimas metabolizadoras de fármacos como en los genes que codifican proteínas diana farmacológicas. Se ha estimado que hasta el 17% de los individuos albergan una variante de este tipo<sup>6,7</sup>. Además, las variantes raras se han relacionado directamente con la variación en la respuesta a los fármacos más severa que las variantes comunes<sup>6</sup> y con reacciones adversas poco frecuentes<sup>8</sup>. Por lo tanto, es de gran interés incorporar a los procesos clínicos tecnologías que puedan identificar y gestionar la información de las variantes raras, además de la variación común ya conocida y descrita.

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

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

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

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

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

En nuestro centro hemos desarrollado una plataforma de farmacogenómica descrita y validada previamente<sup>13</sup> basada en tecnologías NGS para dar soporte a estudios asistenciales y de investigación clínica. Esta plataforma se ha diseñado con el objeto de estudiar genes y regiones farmacogenéticas clínicamente procesables de alta evidencia para su aplicación asistencial y, además de éstas, regiones genómicas relacionadas con líneas de investigación clínica que se desarrollan actualmente en nuestro centro, mejorando así el rendimiento y los procesos de trabajo de laboratorio de biología molecular.

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

## Métodos

### Diseño

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

### Estudio genético

Las regiones genómicas de interés clínico se capturaron utilizando una biblioteca de sondas de captura personalizada (SureSelect Target Enrichment Kit para el método de secuenciación multiplexada paired-end de Illumina, Agilent Technologies, Santa Clara, California) y se secuencian utilizando la plataforma HiSeq 1500 (Illumina, San Diego, California) siguiendo los protocolos de Illumina<sup>14,15</sup>. La profundidad de lectura (número de veces que una base fue secuenciada por lecturas independientes) de cada nucleótido de las regiones genómicas de interés definidas fue > 30x (media de 250x a 400x). La validación analítica de esta plataforma se ha

descrito previamente<sup>13</sup>. La biblioteca de sondas de captura permite secuenciar un total de 433.000 bases. Los genes y las regiones de interés evaluadas en este estudio corresponden a un subconjunto de todas las regiones genómicas incluidas en la biblioteca de sondas de captura.

## Selección de regiones genómicas candidatas de interés

Se seleccionaron un conjunto de regiones genómicas en 18 genes considerados clínicamente procesables (CACNA1S, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP3A5, CYP4F2, DPYD, F5, G6PD, HLA-A, HLA-B, NUDT15, RYR1, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1 y VKORC1) relacionados con la farmacogenómica descritos en las guías de práctica clínica CPIC (Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium)<sup>16</sup>, DPWG (Dutch Pharmacogenomics Working Group)<sup>17</sup> y CPNDS (Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety)<sup>18</sup>. Se desarrolló una estrategia de estudio mixta: a) Desarrollo de una base de datos propia alelo-variante para evaluación automática de las variantes genéticas y los alelos farmacogenómicos descritos en la literatura; esta base contiene 1.027 variantes y se desarrolló a partir de las bases de datos PharmVar<sup>9</sup>, PharmGKB<sup>20</sup> y de los proyectos de farmacogenómica GeT-RM<sup>21,23</sup>; b) estudio de variantes funcionales candidatas en regiones codificantes de los genes CACNA1S, CYP2B6, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, DPYD, NUDT15, RYR1, SLCO1B1, TPMT, UGT1A1 y VKORC1.

## Análisis bioinformático

El análisis de los datos de secuencias se llevó a cabo mediante un algoritmo bioinformático propio que incluye el demultiplexado de las muestras, así como todos los pasos necesarios para obtener un informe de variantes anotadas junto con su cobertura y los parámetros de calidad correspondientes, validado y descrito previamente<sup>13</sup>. La asignación de haplotipos se realizó con un algoritmo propio que utiliza tablas de traducción variante-alelo desarrolladas junto con los archivos de variantes (formato vcf) y datos de cobertura (formato cov) obtenidos de cada muestra<sup>13</sup>.

El análisis de variantes de tipo número de copias (CNVs) y variantes estructurales de CYP2D6 se realizó utilizando una estrategia de profundidad de cobertura comparativa, descrita y validada previamente<sup>13,24</sup>.

## Interpretación del genotipo

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

## Procesabilidad clínica

Se determinó a partir de las recomendaciones de prescripción descritas en las guías de práctica clínica CPIC, DPWG y CPNDS<sup>16-18</sup>, y se clasificó en tres categorías diferentes: "no procesable", "condicional", "procesable". La tabla 1 del Anexo incluye una descripción detallada de esta clasificación.

## Análisis de datos

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

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

## Aspectos ético-legales

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

## Resultados

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

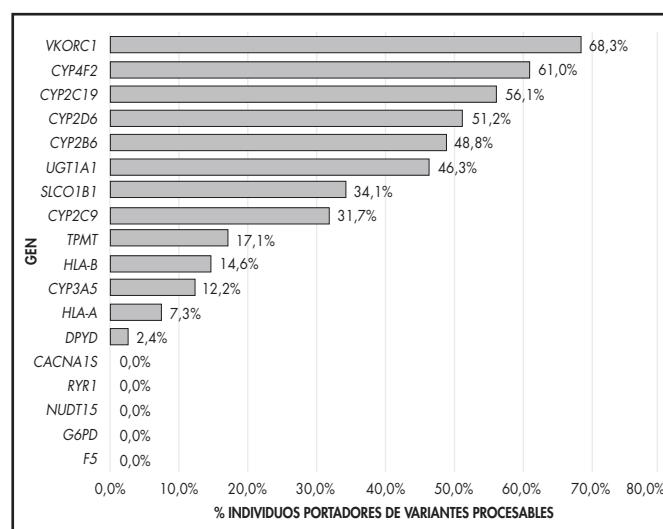
El proceso de secuenciación y análisis bioinformático de los 41 pacientes analizados identificó un total de 6.802 variantes en los genes en los que se disponía de datos de secuencia de regiones codificantes. Se localizaron 2.216 de estas variantes en los genes codificantes secuenciados completamente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

## Distribución de alelos farmacogenéticos clínicamente procesables en la población

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

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

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



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

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

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

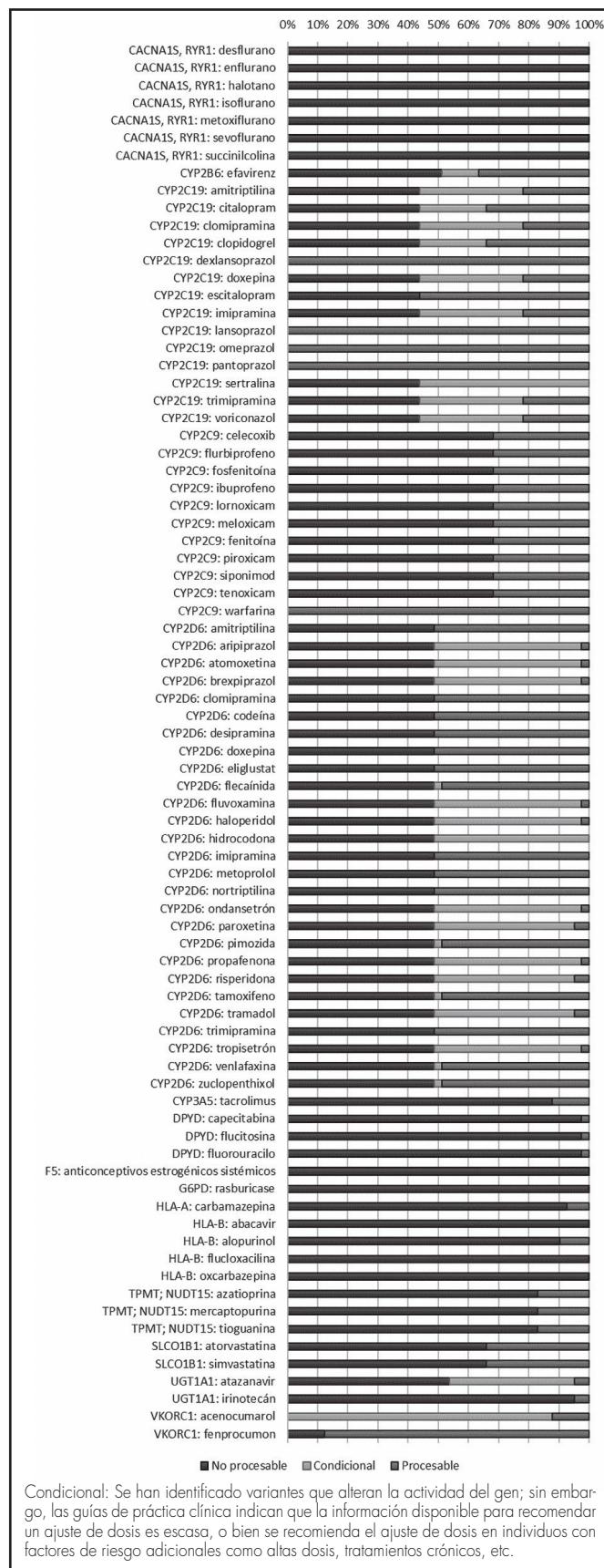
**Tabla 1.** Distribución de fenotipos farmacogenéticos en los genes analizados

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

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

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

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



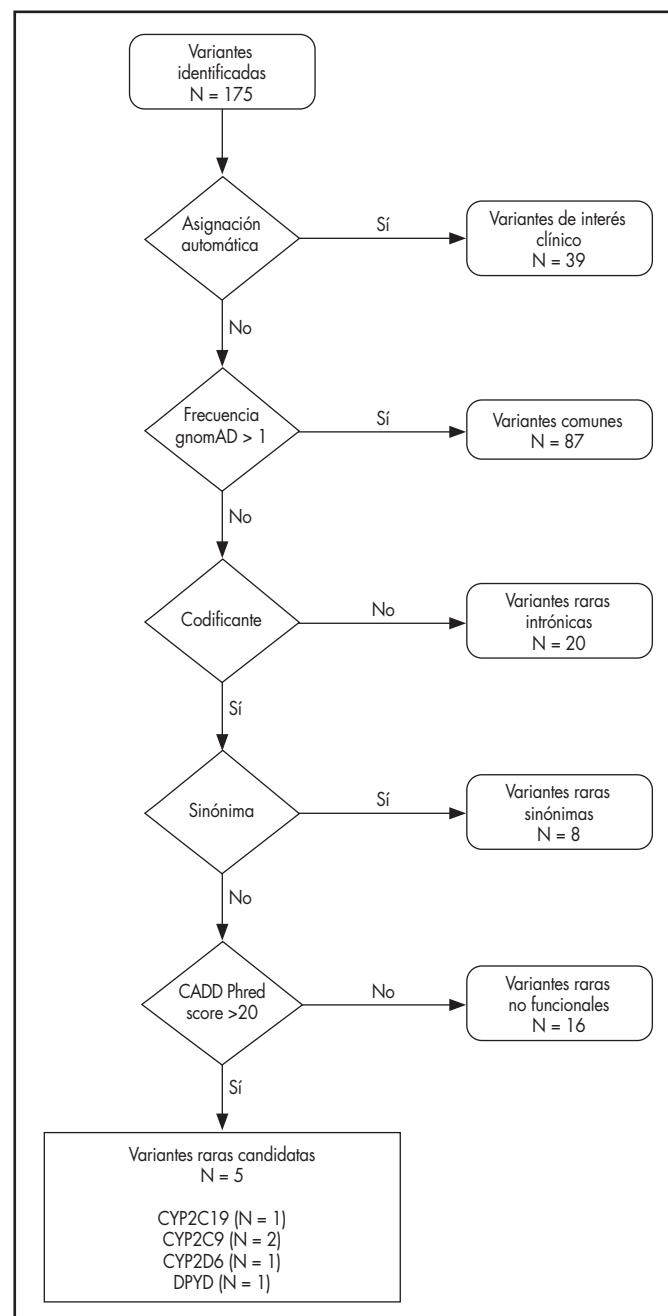
alguna variante genética identificada en la población. La figura 2 muestra la proporción de pacientes con variantes procesables en cada uno de los tratamientos incluidos en guías de práctica clínica.

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

### Variantes candidatas identificadas

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

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



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

## Discusión

Este artículo describe la prevalencia de variantes y alelos farmacogenéticos clínicamente procesables en los genes principales descritos en guías de práctica clínica y la prevalencia de nuevas variantes candidatas en estos mismos genes. El estudio se realizó empleando una plataforma farmacogenómica basada en tecnologías NGS de desarrollo propio que tiene el objetivo de dar soporte a estudios clínico-asistenciales, así como a estudios de investigación<sup>13</sup>. Se analizó una cohorte de 41 pacientes correspondiente a la población accesible de la que se disponía de los datos de secuenciación genómica realizados con esta plataforma. Los pacientes con diagnóstico de cáncer de mama al inicio del tratamiento con quimioterapia adyuvante y neoadyuvante pueden constituir población adecuada como prueba de concepto de implementación asistencial, ya que en estos pacientes el estudio genético se puede protocolizar junto con el resto de las pruebas diagnósticas, y los resultados obtenidos de estos biomarcadores genómicos pueden modificar el manejo terapéutico posterior.

Este estudio ha puesto de manifiesto que las variantes farmacogenéticas de interés clínico en los genes clave son altamente prevalentes, y la mayoría de los individuos de la población estudiada tienen múltiples variantes clínicamente procesables. Esta alta prevalencia se describe también en trabajos anteriores al nuestro, como el de Van Driest *et al.*, que identifica una variante en casi todos los individuos estudiados (98%)<sup>26</sup>. El trabajo de Bush *et al.* realizado en la cohorte eMERGE empleando una plataforma NGS de captura (PGRNseq) identifica una o más variantes procesables nivel A (CPIC) en un 96,19% de todas las muestras, con una mediana de dos variantes procesables por individuo<sup>27</sup>. Por otro lado, el trabajo de McInnes *et al.* realizado sobre la cohorte de pacientes del biobanco del Reino Unido (UK Biobank) empleando un abordaje de genoma completo identifica una variante en un 99,5% de los individuos con una media de 3,7 genes con variantes clínicamente procesables por individuo<sup>7</sup>.

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

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

variantes produzcan una reducción de la actividad del gen, y los pacientes portadores pueden beneficiarse de un seguimiento más estrecho al prescribir un fármaco cuya respuesta pueda verse afectada por la misma. Por otro lado, el trabajo de McInnes *et al.* identificó que el 17% de la población estudiada es portadora de al menos una variante deletérea en uno de los 14 genes analizados en el trabajo que no está recogida en las definiciones alélicas existentes<sup>7</sup>. En nuestra población de tamaño limitado, la frecuencia de variantes raras posiblemente deletéreas frente a las ya establecidas fue bajo (5 frente a 39), frente a trabajos previos que indican que este número asciende a la mitad de las variantes totales<sup>27</sup>. Por último, la variación genética rara puede ser la pieza clave necesaria para aplicar la información de genes más conservados biológicamente, por ejemplo, genes que codifican dianas farmacológicas, ya que, en muchos de estos genes, las únicas variantes que se identifican son raras<sup>29</sup>.

Nuestro trabajo es uno de los primeros que analizan los resultados de implementación de una plataforma de secuenciación NGS orientada específicamente hacia la farmacogenómica para dar soporte a actividades asistenciales y de investigación. Además de nuestro trabajo, la red PGRN (Pharmacogenomics Research Network) desarrolló una plataforma similar llamada PGRNseq de manera colaborativa entre varios centros estadounidenses incluidos en el proyecto de implementación de secuenciación farmacogenómica eMERGE-PGx<sup>1,27</sup>. Para el éxito de estos proyectos se hacen necesarios abordajes multicéntricos que permitan generar una base de conocimiento amplia. Esperamos que más centros puedan incorporarse a esta iniciativa y beneficiarse del uso de esta plataforma a nivel asistencial e investigador.

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

Las limitaciones principales de nuestro estudio son el escaso tamaño de muestra empleado y la ausencia de validación de los hallazgos genómicos identificados, ya sea mediante estudios funcionales moleculares *in vitro*, *ex vivo* o *in vivo*, así como la validación posterior de la correlación genotipo-fenotipo en los pacientes estudiados. Otra de las limitaciones de este trabajo es que no se ha recogido el tratamiento farmacológico que reciben o recibieron los pacientes y que podría estar afectado por los alelos farmacogenéticos identificados. Tampoco se ha realizado una intervención sobre la prescripción, ni se han recogido los resultados en salud para evaluar intervenciones terapéuticas a realizar y relevancia clínica de las mismas. Si bien no es uno de los objetivos del estudio y el impacto clínico de los alelos farmacogenéticos estudiados está bien descrito en la literatura, consideramos que es un dato interesante que aportaría información valiosa para validar clínicamente la plataforma. Se estima que aproximadamente un 24% de la población general recibe algún fármaco afectado por su genotipo<sup>7</sup>, pero esta prevalencia podría ser superior en pacientes con las características que tienen los incluidos en nuestro estudio.

## Financiación

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

## Agradecimientos

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

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

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

## Conflicto de interés

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

## Aportación a la literatura científica

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

## ANEXO 1

### Exposición de la selección del abordaje tecnológico

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Gen	Fenotipo	Genotipo	Núm. (%)
CYP2D6	<b>Metabolizador intermedio</b>	*10A/*5	1 (2,4)
		*1A/*3A	1 (2,4)
		*1A/*4A	6 (14,6)
		*1A/*5	2 (4,9)
		*2A/*4A	7 (17,1)
	<b>Metabolizador normal</b>	*2A/*5	1 (2,4)
		*4A/*41	1 (2,4)
		*1A/*1A	5 (12,2)
		*1A/*2A	9 (22)
		*1A/*41	2 (4,9)
CYP3A5	<b>Metabolizador pobre</b>	*2A/*41	1 (2,4)
		*2A/*9	1 (2,4)
	<b>Metabolizador ultrarrápido</b>	*2Ax2/*4A	2 (4,9)
		*6A/*5	1 (2,4)
		*1Ax2/*1A	1 (2,4)
CYP4F2	<b>Metabolizador intermedio</b>	*1A/*3C	5 (12,2)
		*3C/*3C	35 (85,4)
	<b>Metabolizador pobre</b>	*3C/*6	1 (2,4)
		*1/*3	10 (24,4)
		*2/*3	11 (26,8)
DPYD	<b>Metabolizador normal</b>	*3/*3	1 (2,4)
		*1/*1	16 (39)
	<b>Metabolizador pobre</b>	*2+3/*2+3	2 (4,9)
		*2+3/*3	1 (2,4)
		*1/c.1905+1G>A (*2A)	1 (2,4)
F5	<b>Negativo</b>	*1/*1	40 (97,6)
		No portador FVL	41 (100)
G6PD	<b>Actividad normal</b>	B (hemicigosis)	1 (2,4)
		B (homocigosis)	40 (97,6)
HLA-A	<b>Negativo</b>	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A= (rs1061235-A)	38 (92,7)
	<b>Positivo (HLA-A*31:01 het.)</b>	c.*66A= (rs1061235-A)/c.*66A>T (rs1061235-T) (*31:01)	3 (7,3)
HLA-B	<b>Negativo</b>	B*07:02:01/B*35:08:01	1 (2,4)
		B*07:02:01/B*37:01:01	1 (2,4)
		B*07:02:01/B*38:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*15:01:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*35:08:01	1 (2,4)
		B*08:01:01/B*44:02:01:01	1 (2,4)
		B*13:02:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*15:01:01:01/B*49:01:01	1 (2,4)
		B*15:16:01/B*44:03:01	1 (2,4)
		B*18:01:01:01/B*53:01:01	1 (2,4)
		B*35:01:01:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*35:01:01:01/B*18:01:01:01	1 (2,4)
		B*40:02:01/B*14:02:01	1 (2,4)
		B*40:02:01/B*55:01:01	2 (4,9)
		B*40:04/B*14:02:01	1 (2,4)

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

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

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

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

FVL: factor V de Leiden; het.: heterocigosis; HM: hipertermia maligna; hom.: homocigosis.

El alelo B en el gen G6PD corresponde al alelo de referencia salvaje o wildtype.

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOSES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
CYP2B6	NP_000758.1:p.[Leu238=]	NM_000767.4:c.714G>A	NC_000019.9:g.41515192G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	0,031	0,0891	0,3094	0,0891	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1:p.[Pro72=]	NM_000767.4:c.216G>C	NC_000019.9:g.41509950G>C	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	3,718	5,043	4,9602	5,0489	4	9,756097561	0	2,43902439	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Arg140Gln	NM_000767.4:c.419G>A	NC_000019.9:g.41510286G>A	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	20,9	0,3455	0,3428	0,3357	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Arg22Cys	NM_000767.4:c.64C>T	NC_000019.9:g.41497274C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,44	4,896	4,8301	4,8903	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Arg487Cys	NM_000767.4:c.1459C>T	NC_000019.9:g.41522715C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,31	9,0906	8,7843	8,9391	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Gln172His	NM_000767.4:c.516G>T	NC_000019.9:g.41512841G>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	27,319	27,0857	27,4879	14	34,14634146	1	2,43902439 9,756097561	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Gln21Leu	NM_000767.4:c.62A>T	NC_000019.9:g.41497272A>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,117	0,3857	0,4042	0,3846	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Lys262Arg	NM_000767.4:c.785A>G	NC_000019.9:g.41515263A>G	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	5,6317	14,7183	5,6317	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2B6	NP_000758.1:p.Lys61Thr	NM_000767.4:c.182A>C	NC_000019.9:g.41509916A>C	Coding_exon	Nonsynonymous	YES	NO	15,67	0,0017	0,0032	0,0017	20	48,7804878	5	12,19512195 18,29268293	
CYP2B6		NM_000767.4:c.1153C>T	NC_000019.9:g.41518570C>T	Intron		YES	NO	1,345	0,019	0,0163	0,019	20	48,7804878	5	12,19512195 18,29268293	
CYP2B6		NM_000767.4:c.1294<+53>T	NC_000019.9:g.41518773C>T	Intron		NO	NO	1,133	26,6997	31,6893	2	4,87804878	0	1,219512195		
CYP2B6		NM_000767.4:c.334<+34>T	NC_000019.9:g.41510102T>G	Intron		NO	NO	11,39	0,0009	0,3152	21	51,2195122	16	39,02439024 32,31707317		
CYP2B6		NM_000767.4:c.335<+14>C	NC_000019.9:g.41510188C>G	Intron		NO	NO	6,01	0,2709	0,2791	0,2641	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4:c.485<+1007>C	NC_000019.9:g.41511803C>G	Intron		NO	NO	9,023	28,318	29,1334	1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4:c.485<+18>T	NC_000019.9:g.41512792C>T	Intron		NO	NO	4,528	33,5284	33,1657	33,3375	21	51,2195122	16	39,02439024 32,31707317	
CYP2B6		NM_000767.4:c.646<+17>C	NC_000019.9:g.41515107C>T	Intron		NO	NO	4,245	1,8462	1,7689	2,0419	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2B6		NM_000767.4:c.822<+183>G	NC_000019.9:g.41515483G>A	Intron		NO	NO	2,561	68,8008	76,1581	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2B6		NM_000767.4:c.822<+404>T	NC_000019.9:g.41515340A>T	Intron		NO	NO	2,446			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2B6		NM_000767.4:c.822<+50>A	NC_000019.9:g.41515350G>A	Intron		NO	NO	5,156	1,3805	0,2056	1,3805	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2B6		NM_000767.4:c.823<+197>C	NC_000019.9:g.41515702T>C	Intron		NO	NO	1,759	66,5122	73,4824	6	14,63414634	0	3,658536585		
CYP2B6		NM_000767.4:c.827<+C	NC_000019.9:g.41497129T>C	Intron		NO	YES		1,6546	1,6374	14	34,14634146	0	8,536585366		
CYP2C19	NP_000760.1:p.[Pro227=]	NM_000769.2:c.681G>A	NC_000010.10:g.96541616G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	5,686	18,5627	17,4893	18,7069	14	34,14634146	0	8,536585366	
CYP2C19	NP_000760.1:p.[Pro33=]	NM_000769.2:c.997<+C	NC_000010.10:g.96522561T>C	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	0,096	7,8891	7,6424	7,9405	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2C19	NP_000760.1:p.[Val330=]	NM_000769.2:c.990C>T	NC_000010.10:g.96602622C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	7,62	18,3515	17,7101	18,501	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1:p.Arg125Hs	NM_000769.2:c.374G>A	NC_000010.10:g.96535189G>A	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	23	0,0297	0,0343	0,0297	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1:p.Gly92Asp	NM_000769.2:c.276G>C	NC_000010.10:g.96534922G>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,026	2,3597	2,2587	2,3019	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C19	NP_000760.1:p.Ile222Val	NM_000769.2:c.664A>G	NC_000010.10:g.96541599A>G	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,02			1	2,43902439	0	0,609756098		
CYP2C19	NP_000760.1:p.Val331Ile	NM_000769.2:c.991G>A	NC_000010.10:g.96602623G>A	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	6,2417	5,9734	6,1866	7	17,07317073	0	4,268292683	
CYP2C19		NM_000769.2:c.332<+23>A	NC_000010.10:g.96535124A>G	Intron		NO	NO	5,31	18,6267	17,9538	18,7942	7	17,07317073	3	7,317073171 7,926829268	
CYP2C19		NM_000769.2:c.806C>T	NC_000010.10:g.96521657C>T	Intron		NO	YES		20,5184	15,3155	13	31,70731707	0	7,926829268		
CYP2C19		NM_000769.2:c.820<+51>C	NC_000010.10:g.96580202C>G	Intron		NO	NO	1,805	18,6111	17,9388	18,7809	3	7,317073171	1	2,43902439 3,048780488	
CYP2C9	NP_000762.2:p.[Gly47s=]	NM_000771.3:c.1425A>T	NC_000010.10:g.96748737A>T	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	0,01	6,3769	6,1589	6,3181	29	70,73170732	0	17,68292683	
CYP2C9	NP_000762.2:p.Phe267=	NM_000771.3:c.801C>T	NC_000010.10:g.96709023C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	15,43	0,0812	0,0831	0,0811	2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2C9	NP_000762.2:p.Arg144Cys	NM_000771.3:c.430C>T	NC_000010.10:g.96702047C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	29,1	9,1435	9,0956	8,971	13	31,70731707	0	7,926829268	

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
CYP2C9	NP_000762.2:p.Ile359Leu	NM_000771.3:c.1075A>C	NC_000010.10:g.96741053A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	20,4	6,3706	6,1539	6,3104	0	1	2,43902439	1,219512195	
CYP2C9	NP_000762.2:p.Pro335Ser	NM_000771.3:c.97C>T	NC_000010.10:g.96698536C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	24,5				28	68,29268293	0	17,07317073	
CYP2C9	NP_000762.2:p.Val153Ala	NM_000771.3:c.458T>C	NC_000010.10:g.96702075T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	23,8	0,0049	0,0056	0,0049	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C9	NP_000762.2:p.Val5Ala	NM_000771.3:c.14T>C	NC_000010.10:g.96698453T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	13,63	0,0305	0,0273	0,0301	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C9		NM_000771.3:c.169-14G>C	NC_000010.10:g.96701601G>C	Intron		NO	NO	0,859	9,4384	9,4439	9,2589	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2C9		NM_000771.3:c.482-231A>T	NC_000010.10:g.96705223A>T	Intron		NO	NO	0,482		19,4066	14,4768	16	39,02439024	0	9,756097561	
CYP2C9		NM_000771.3:c.820-632A>C	NC_000010.10:g.96725535A>C	Intron		NO	NO	0,336		18,5248	16,3938	0	1	2,43902439	1,219512195	
CYP2C9		NM_000771.3:c.962-32T>C	NC_000010.10:g.96740908T>C	Intron		NO	NO	8,36	4,7688	4,5508	4,6612	18	43,90243902	10	24,3902439	23,17073171
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Gly176]=	NM_000106.5:c.528T>C	NC_000022.10:g.42524924A>G	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,044	28,1514	14,5047	28,1514	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[His232]=	NM_000106.5:c.696T>C	NC_000022.10:g.42524323A>G	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,006	0,7238	0,6731		19	46,34146341	0	11,58326585	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[His361]=	NM_000106.5:c.1083T>C	NC_000022.10:g.42523539A>G	Coding exon	Synonymous	NO	NO	2,934	1,0587	0,6735		19	46,34146341	0	11,58326585	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Phe112]=	NM_000106.5:c.336C>T	NC_000022.10:g.42525756G>A	Coding exon	Synonymous	NO	NO	4,543	7,7657	7,7645		0	1	2,43902439	1,219512195	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Phe219]=	NM_000106.5:c.657T>C	NC_000022.10:g.42524795A>G	Coding exon	Synonymous	YES	NO	0,002	34,3437	28,8157		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Pro267]=	NM_000106.5:c.801C>A	NC_000022.10:g.42524218G>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	5,175	1,0593	0,9592		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Pro325]=	NM_000106.5:c.975G>A	NC_000022.10:g.42523854C>T	Coding exon	Synonymous	YES	NO	12,86	0,3337	0,2929		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Ser401]=	NM_000106.5:c.1203G>A	NC_000022.10:g.42522965C>T	Coding exon	Synonymous	NO	NO	10,41	0,3912	0,4404		10	24,3902439	0	6,097560976	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Thr98]=	NM_000106.5:c.294C>G	NC_000022.10:g.42525798G>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	1,268	12,3687	11,4005	87,8645	16	39,02439024	0	9,756097561	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Val119]=	NM_000106.5:c.357G>A	NC_000022.10:g.42525183C>T	Coding exon	Synonymous	YES	NO	7,5	0,0009	0,0033	0,0009	16	39,02439024	0	9,756097561	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Val136]=	NM_000106.5:c.408C>G	NC_000022.10:g.42525132G>C	Coding exon	Synonymous	NO	NO	0,421	45,1474	44,843	55,0625	18	43,90243902	10	24,3902439	23,17073171
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Ala122Ser]	NM_000106.5:c.364G>T	NC_000022.10:g.42525176C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	6,612	0,0681	0,0724		11	26,82926829	0	6,707317073	
CYP2D6	NP_000097.3:p.[Arg259Gly]*2	NM_000106.5:c.775delA	NC_000022.10:g.42524244delT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	24,2	1,3082	1,247		2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Arg329Leu	NM_000106.5:c.986G>T	NC_000022.10:g.42523636C>A	Coding exon	Nonsynonymous	YES	NO	23,4	7,5641	2,8174		10	24,3902439	0	6,097560976	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Arg365His	NM_000106.5:c.1094G>A	NC_000022.10:g.42523528C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	35	12,1059	9,3852		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Asn141Ser	NM_000106.5:c.422A>G	NC_000022.10:g.42525118T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	15,79		0,0008		2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Cys296Arg	NM_000106.5:c.886T>C	NC_000022.10:g.42523943A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,042	65,6656	65,5519	65,6025	17	41,46341463	0	10,36583566	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Gln151Glu	NM_000106.5:c.451C>G	NC_000022.10:g.42525089G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,002	0,2392	0,2333	99,7663	1	2,43902439	0	6,09756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Glu216Ala	NM_000106.5:c.647A>C	NC_000022.10:g.42524805T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	12,96	0,0039	0,0032	0,0039	22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Gly212Glu	NM_000106.5:c.635G>A	NC_000022.10:g.42524817C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	0,7325	0,7045		10	24,3902439	0	6,097560976	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Gly373Ser	NM_000106.5:c.1117G>A	NC_000022.10:g.42523505C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	15,94	1,7085	0,3559	80,7692	28	68,29268293	0	17,07317073	
CYP2D6	NP_000097.3:p.His94Arg	NM_000106.5:c.281A>G	NC_000022.10:g.42525811T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	11,562	9,9999		22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Leu91Met	NM_000106.5:c.271C>A	NC_000022.10:g.42525821G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	23,1	11,3402	9,5161		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6	NP_000097.3:p.Lys81del	NM_000106.5:c.841_843delAAG	NC_000022.10:g.42524178_42524180delCTCT	Coding exon	Deletion	YES	YES	18,02	1,8972	1,5486		20	48,7804878	20	48,7804878	36,58536585
CYP2D6	NP_000097.3:p.Pro345Ser	NM_000106.5:c.100C>T	NC_000022.10:g.42526694G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	24,9	24,6687	20,6826		22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Thr486Ser	NM_000106.5:c.1457C>G	NC_000022.10:g.42522613G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	45,556	44,7491	54,6687	22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Trp152Gly*2	NM_000106.5:c.454delT	NC_000022.10:g.42520586delA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	23,5	0,7929	0,8049		22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Tyr355Cys	NM_000106.5:c.1064A>G	NC_000022.10:g.42523558T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	22,1	0,7697	0,2337	0,7697	22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Val11Met	NM_000106.5:c.31G>A	NC_000022.10:g.42526763C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	5,192	5,3012	3,9348		22	53,65833659	17	41,46341463	34,14634146
CYP2D6	NP_000097.3:p.Val370Ile	NM_000106.5:c.1108G>A	NC_000022.10:g.42523514C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	2,428	1,3867	0,1439	1,3867	16	39,02439024	12	29,26829268	24,3902439
CYP2D6	NP_000097.3:p.Val77Met	NM_000106.5:c.19G>A	NC_000022.10:g.42526775C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	NO	2,415	0,328	0,2351	0,3067	16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
CYP2D6		NM_000106.5:c.112C>T	NC_000022.10:g.42522464G>A	Intron		NO	NO			0,5889		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6		NM_000106.5:c.184C>T	NC_000022.10:g.42522392G>A	Intron		NO	NO			18,8933		1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6		NM_000106.5:c.227A>G	NC_000022.10:g.42522349T>C	Intron		NO	NO			0,1053	0,3395	4	9,756097561	0	2,43902439	
CYP2D6		NM_000106.5:c.264A>G	NC_000022.10:g.42522312T>C	Intron		NO	NO			71,749	76,0982	3	7,317073171	0	1,829268293	
CYP2D6		NM_000106.5:c.28G>T	NC_000022.10:g.42522550G>A	UTR		NO	NO	2,417	2,2075	1,5757	2,2075	28	68,29268293	0	17,07317073	
CYP2D6		NM_000106.5:c.1173+40C>A	NC_000022.10:g.42523409G>T	Intron		NO	NO	0,591	34,0283	33,3998	34,0282	1	2,43902439	0	0,609756098	
CYP2D6		NM_000106.5:c.1174T>C	NC_000022.10:g.42523003A>G	Intron		YES	NO	2,238	5,9767	37,7906		2	4,87804878	0	1,219512195	
CYP2D6		NM_000106.5:c.1316-20C>T	NC_000022.10:g.42522774G>A	Intron		NO	NO	0,842	0,277	0,1163	0,277	6	14,63414634	0	3,658536585	
CYP2D6		NM_000106.5:c.1589G>C	NC_000022.10:g.42523832C>G	Intron		NO	NO			79,6524	16,254	16	39,02439024	3	7,317073171	13,41463415
CYP2D6		NM_000106.5:c.1775A>G	NC_000022.10:g.42528568T>C	Intron		NO	NO			72,4672		12	29,26829268	2	4,87804878	9,756097561
CYP2D6		NM_000106.5:c.180+34C>G	NC_000022.10:g.42526580G>C	Intron		NO	NO	0,38	67,1945	66,5612	32,6762	3	7,317073171	0	1,829268293	
CYP2D6		NM_000106.5:c.180+41A>C	NC_000022.10:g.42526573T>G	Intron		NO	NO	1,108	65,6614	66,3199		12	29,26829268	2	4,87804878	9,756097561
CYP2D6		NM_000106.5:c.180+43G>C	NC_000022.10:g.42526571C>G	Intron		NO	NO	1,754	65,3955	66,3607		21	51,2195122	4	9,756097561	17,68292683

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
CYP2D6		NM_000106.5:c.180+47C>T	NC_000022.10:g.42526567G>A	Intron		NO	NO	0,227	64,926	66,3613		4	9,756097561		0	2,43902439
CYP2D6		NM_000106.5:c.181-1G>T	NC_000022.10:g.42529592C>A	Intron		NO	NO	1,647	47,3976	44,0387		12	29,26829268	26	63,41463415	39,02439024
CYP2D6		NM_000106.5:c.2183G>A	NC_000022.10:g.42528976C>T	Intron		NO	NO			21,9583	26,9369	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
CYP2D6		NM_000106.5:c.44_43insG	NC_000022.10:g.42526841_42526842insC	UTR		NO	NO	4,969	1,5689	1,4032		1	2,43902439		0	0,609756098
CYP2D6		NM_000106.5:c.505+32A>G	NC_000022.10:g.42525003T>C	Intron		NO	NO	5,149	0,2129	0,1292		7	17,07317073	2	4,87804878	6,707317073
CYP2D6		NM_000106.5:c.506-1G>A	NC_000022.10:g.42524947C>T	Intron		YES	YES	23	17,0761	13,8417		1	2,43902439		0	0,609756098
CYP2D6		NM_000106.5:c.506-29G>A	NC_000022.10:g.42524975C>T	Intron		NO	NO	6,845	3,6561	1,3377	3,6561	2	4,87804878		0	1,219512195
CYP2D6		NM_000106.5:c.506-36G>A	NC_000022.10:g.42524982C>T	Intron		NO	NO	6,256	3,6651	0,812	3,6651	2	4,87804878		0	1,219512195
CYP2D6		NM_000106.5:c.666+43C>T	NC_000022.10:g.42524743G>A	Intron		NO	NO	2,822	33,1398	29,4826	33,1398	7	17,07317073	2	4,87804878	6,707317073
CYP2D6		NM_000106.5:c.985+39G>A	NC_000022.10:g.42523805C>T	Intron		NO	YES	6,015	8,0816	7,8544		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
CYP3A5	NP_000768.1:p.[lys208]=	NM_000774.4:c.624G>A	NC_000007.13:g.99228353C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	9,935	1,1982	1,2956	1,3273	20	48,7804878	15	36,58536585	30,48780488
CYP3A5	NP_000768.1:p.Thr398Asn	NM_000774.4:c.1193C>A	NC_000007.13:g.99250236G>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,084	0,3535	0,3243		11	26,82926829		0	6,707317073
CYP3A5		NM_000774.4:c.219-237G>A	NC_000007.13:g.99270539C>T	Intron		NO	NO	3,375		26,3653		0	41	100	50	
CYP4F2	NP_001073.3:p.[His343]=	NM_001082.4:c.1029C>T	NC_000019.9:g.15996820G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	3,495	28,6405	28,2101	28,429	10	24,3902439		0	6,097560976
CYP4F2	NP_001073.3:p.[Pro55]=	NM_001082.4:c.165A>G	NC_000019.9:g.1600257T>C	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	0,007	16,8004	16,5553		3	7,317073171		0	1,829268293
CYP4F2	NP_001073.3:p.Gly185Val	NM_001082.4:c.554G>T	NC_000019.9:g.16001215C>A	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	23,2	4,7139	4,757		5	12,19512195		0	3,048780488
CYP4F2	NP_001073.3:p.Trp12Gly	NM_001082.4:c.347>G	NC_000019.9:g.1600388A>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	0,001	16,0631	15,7477		39	95,12195122	2	4,87804878	26,2195122
CYP4F2	NP_001073.3:p.Val433Met	NM_001082.4:c.1297G>A	NC_000019.9:g.15990431C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	26,1	27,2576	26,6086	27,1159	19	46,34146341	15	36,58536585	29,87804878
DYPD	NP_000101.2:p.[Phe632]=	NM_000110.3:c.1896T>C	NC_000001.10:g.97915624A>G	Coding_exon	Synonymous	YES	NO	0,005	4,6849	5,043	4,7058	3	7,317073171	38	92,68292683	48,17073171
DYPD	NP_000101.2:p.Arg29Cys	NM_000110.3:c.85C>T	NC_000001.10:g.98348885G>A	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	23,7	76,5172	76,602		12	29,26829268		0	7,317073171
DYPD	NP_000101.2:p.Ile543Val	NM_000110.3:c.1627A>G	NC_000001.10:g.97981395T>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	9,639	19,2959	19,5184		9	21,95121951	2	4,87804878	7,926829268
DYPD	NP_000101.2:p.Lys259Glu	NM_000110.3:c.775A>G	NC_000001.10:g.98144726T>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	23,4	1,0218	0,608	0,9753	7	17,07317073		0	4,268292683
DYPD	NP_000101.2:p.Met166Val	NM_000110.3:c.496A>G	NC_000001.10:g.98165091T>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	24,5	8,6366	8,585	8,5182	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
DYPD	NP_000101.2:p.Met406Ile	NM_000110.3:c.1218G>A	NC_000001.10:g.98039437C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	17,28	0,6046	0,6736	0,6646	15	36,58536585		0	9,146341463
DYPD	NP_000101.2:p.Ser534Asn	NM_000110.3:c.1601G>A	NC_000001.10:g.97981421C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	23,4	1,4159	1,4336		34	82,92682927		0	20,73170732
DYPD	NP_000101.2:p.Val732Ile	NM_000110.3:c.2194G>A	NC_000001.10:g.97770920C>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	25,9	4,6473	4,5309		1	2,43902439		0	0,609756098
DYPD		NM_000110.3:c.1129-15T>C	NC_000001.10:g.98039541A>G	Intron		NO	NO	5,766	10,4577	9,6922	10,2832	28	68,29268293	11	26,82926829	30,48780488
DYPD		NM_000110.3:c.1740+39C>T	NC_000001.10:g.97981243G>A	Intron		NO	NO	3,247	18,9927	18,8407	18,9222	13	31,70731707		0	7,926829268
DYPD		NM_000110.3:c.1740+40A>G	NC_000001.10:g.97981242T>C	Intron		NO	NO	1,556	66,0886	63,284		5	12,19512195		0	3,048780488
DYPD		NM_000110.3:c.1905+1G>A	NC_000001.10:g.97915614C>T	Intron		YES	YES	23,7	0,5229	0,5689		18	43,90243902		0	10,97560976
DYPD		NM_000110.3:c.2300+39G>A	NC_000001.10:g.97700589C>T	Intron		NO	NO	6,088	11,761	11,6491	11,6432	7	17,07317073		0	4,268292683
G6PD	NP_001035810.1:p.[Tyr437]=	NM_001042351.2:c.1311C>T	NC_000023.10:g.153760654G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	6,988	16,7207	16,3556		1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-A		NM_001242758.1:c.*66A>T	NC_000006.11:g.29913298A>T	UTR		NO	YES	10,48		4,7044	8,5064	7	17,07317073		0	4,268292683
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala15]=	NM_005514.7:c.45G>A	NC_000006.11:g.31324891C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	15,43	11,6352	9,1342		3	7,317073171	38	92,68292683	48,17073171
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala159]=	NM_005514.7:c.477C>G	NC_000006.11:g.31324086G>C	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	6,543	44,9056	48,8756	53,5536	6	14,63414634		0	3,658536585
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala16]=	NM_005514.7:c.48C>A	NC_000006.11:g.31324888G>T	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	2,301	25,0682	30,1801		2	4,87804878		0	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala206]=	NM_005514.7:c.518T>G	NC_000006.11:g.31323945A>C	Coding_exon	Synonymous	YES	YES	1,19	80,3351	84,5789		26	63,41463415	7	17,07317073	24,3902439
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala24]=	NM_005514.7:c.72C>T	NC_000006.11:g.31324864G>A	Coding_exon	Synonymous	YES	YES	10,39	2,3516	3,8903		40	95,56097561		0	24,3902439
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala5]=	NM_005514.7:c.15G>A	NC_000006.11:g.31324921C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	15,82	15,204	13,4031		9	21,95121951		0	5,487804878
HLA-B	NP_005505.2:p.[Ala95]=	NM_005514.7:c.285A>G	NC_000006.11:g.31324523T>C	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	6,396	4,0786	2,8874		1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.[Arg103]=	NM_005514.7:c.309G>C	NC_000006.11:g.31324499C>G	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	9,174	2,5521	3,0411	97,2402	15	36,58536585	4	9,756097561	14,02439024
HLA-B	NP_005505.2:p.[Arg180]=	NM_005514.7:c.540G>C	NC_000006.11:g.31324023C>G	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	8,168	0,0027	0,0009	0,6043	18	43,90243902	3	7,317073171	14,63414634
HLA-B	NP_005505.2:p.[Arg256]=	NM_005514.7:c.774A>G	NC_000006.11:g.31323215T>C	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	0,052	25,0375	6,727		9	21,95121951		0	5,487804878
HLA-B	NP_005505.2:p.[Arg59]=	NM_005514.7:c.175A>C	NC_000006.11:g.31324633T>G	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	9,514	0,1033	0,2354		21	51,2195122	1	2,43902439	14,02439024
HLA-B	NP_005505.2:p.[Arg68]=	NM_005514.7:c.204A>G	NC_000006.11:g.31324604T>C	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	6,274	13,0273	15,518	13,0273	23	56,09756098		0	14,02439024
HLA-B	NP_005505.2:p.[Asn151]=	NM_005514.7:c.453C>T	NC_000006.11:g.31324110G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	10,05	4,835	2,5737		20	48,7804878	16	39,02439024	31,70731707
HLA-B	NP_005505.2:p.[Asn198]=	NM_005514.7:c.594C>T	NC_000006.11:g.31323969G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	7,319	1,8941	0,9147		22	53,65853659	6	14,63414634	20,73170732
HLA-B	NP_005505.2:p.[Asp153]=	NM_005514.7:c.459C>T	NC_000006.11:g.31324104G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	15,07	22,1871	14,7826		18	43,90243902	19	46,34146341	34,14634146
HLA-B	NP_005505.2:p.[Asp262]=	NM_005514.7:c.786T>C	NC_000006.11:g.31323203A>G	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	0,172	7,3409	8,1132		2	4,87804878		0	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.[Gln78]=	NM_005514.7:c.234G>A	NC_000006.11:g.31324574C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	10,62	3,6213	2,4897	3,5743	5	12,19512195		0	3,048780488
HLA-B	NP_005505.2:p.[Glu288]=	NM_005514.7:c.864G>A	NC_000006.11:g.31323125C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	9,834	0,0049	0,0044		8	19,51219512	32	78,04878049	43,90243902
HLA-B	NP_005505.2:p.[Glu82]=	NM_005514.7:c.246G>A	NC_000006.11:g.31324562C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	12,07	10,5664	10,2713		20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HLA-B	NP_005505.2:p[Gly231=]	NM_005514.7:c.593t>c	NC_000006.11:g.31323296a>g	Coding exon	Synonymous	NO	YES	7,193	84,891	85,0889		15	36,58536585	4	9,756097561	14,02439024
HLA-B	NP_005505.2:p[Gly245=]	NM_005514.7:c.735c>g	NC_000006.11:g.31323254g>c	Coding exon	Synonymous	NO	YES	6,808	7,6505	0,9069	92,4079	5	12,19512195	0	3,04870488	
HLA-B	NP_005505.2:p[His137=]	NM_005514.7:c.411t>c	NC_000006.11:g.31324152a>b	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,062	3,7801	3,3778		5	12,19512195	0	3,04870488	
HLA-B	NP_005505.2:p[His212=]	NM_005514.7:c.636c>t	NC_000006.11:g.31323353g>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	1,129	39,6858	39,8976		39	95,12195122	2	4,87804878	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p[His287=]	NM_005514.7:c.861t>c	NC_000006.11:g.313232128a>b	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,162	17,3756	4,5488		33	80,48780488	7	17,07317073	28,65853659
HLA-B	NP_005505.2:p[Ile47=]	NM_005514.7:c.141c>t	NC_000006.11:g.31324667g>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	9,471	7,4514	5,7783		32	78,04870489	0	19,51219512	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ieu102=]	NM_005514.7:c.306g>t	NC_000006.11:g.31324502c>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	12,65	0	0		18	43,90243902	15	36,58536585	29,26829268
HLA-B	NP_005505.2:p[Leu119=]	NM_005514.7:c.357c>g	NC_000006.11:g.31324206g>c	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,613		92,1658		23	56,09756098	13	31,70731707	29,8704878
HLA-B	NP_005505.2:p[Leu119=]	NM_005514.7:c.357c>t	NC_000006.11:g.31324206g>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	2,647	7,1791	8,6844		34	82,92682927	0	20,73170732	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ilys145=]	NM_005514.7:c.435g>a	NC_000006.11:g.31324128c>t	Coding exon	Synonymous	NO	YES	10,74	8,2054	6,8021		9	21,95121951	0	5,487804878	
HLA-B	NP_005505.2:p[Pro129=]	NM_005514.7:c.387g>c	NC_000006.11:g.31324176c>g	Coding exon	Synonymous	NO	YES	10,76	7,7772	8,9058	92,228	19	46,34146341	19	34,75609756	
HLA-B	NP_005505.2:p[Pro291=]	NM_005514.7:c.873g>a	NC_000006.11:g.31323116c>t	Coding exon	Synonymous	NO	YES	12,46	4,7356	3,3684		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005505.2:p[Pro300=]	NM_005514.7:c.900g>a	NC_000006.11:g.31322996c>t	Coding exon	Synonymous	YES	YES	12,23	57,593	57,7534		12	29,26829268	1	2,43902439	8,53658366
HLA-B	NP_005505.2:p[Pro71=]	NM_005514.7:c.213g>c	NC_000006.11:g.31324595c>g	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,63	16,2895	16,1718	81,6462	19	46,34146341	12	29,26829268	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p[Pro74=]	NM_005514.7:c.222g>a	NC_000006.11:g.31324586c>t	Coding exon	Synonymous	NO	YES	14,2	29,0403	34,9386		20	48,7804878	5	12,19512195	18,29268293
HLA-B	NP_005505.2:p[Ser121=]	NM_005514.7:c.363c>t	NC_000006.11:g.31324200g>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	4,694	3,2343	3,3339		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p[Ser26=]	NM_005514.7:c.78c>t	NC_000006.11:g.31324730g>a	Coding exon	Synonymous	YES	YES	11,68	1,3664	0,386		6	14,63414634	33	80,48780488	43,90243902
HLA-B	NP_005505.2:p[Ser33=]	NM_005514.7:c.1008t>c	NC_000006.11:g.31322888a>b	Coding exon	Synonymous	YES	YES	4,089	77,1272	76,5535		1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ser48=]	NM_005514.7:c.144a>c	NC_000006.11:g.31324664t>g	Coding exon	Synonymous	NO	YES	8,045	12,6143	15,7518	13,0793	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr118=]	NM_005514.7:c.354c>t	NC_000006.11:g.31324209g>a	Coding exon	Synonymous	YES	YES	7,178	0			20	48,7804878	3	7,317073171	15,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr158=]	NM_005514.7:c.474c>t	NC_000006.11:g.31324089g>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	11,16	3,6372	2,2775		17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr162=]	NM_005514.7:c.486g>a	NC_000006.11:g.31324077c>t	Coding exon	Synonymous	NO	YES	13,48	1,5883	1,6212		40	97,56097561	1	2,43902439	25,6097561
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr162=]	NM_005514.7:c.486g>c	NC_000006.11:g.31324077c>g	Coding exon	Synonymous	NO	YES	10,69	38,6657	41,2848	59,7864	2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr252=]	NM_005514.7:c.756t>c	NC_000006.11:g.31323233a>b	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,035	44,5239	43,3704		13	31,70731707	0	7,926829268	
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr282=]	NM_005514.7:c.846a>b	NC_000006.11:g.31323143t>c	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,138	18,071	4,7174		15	36,58536585	0	9,146341463	
HLA-B	NP_005505.2:p[Thr55=]	NM_005514.7:c.165c>g	NC_000006.11:g.31324643g>c	Coding exon	Synonymous	NO	YES	8,619	37,883	42,6687	62,1316	16	39,02439024	0	9,756097561	
HLA-B	NP_005505.2:p[Tyr123=]	NM_005514.7:c.369c>t	NC_000006.11:g.31324194g>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	0,212	23,9087	33,508		15	36,58536585	0	9,146341463	
HLA-B	NP_005505.2:p[Val285=]	NM_005514.7:c.855a>b	NC_000006.11:g.31323134t>c	Coding exon	Synonymous	NO	YES	13,32	17,7441	3,9315		34	82,92682927	3	7,317073171	24,3902439
HLA-B	NP_005505.2:p[Val285=]	NM_005514.7:c.855a>t	NC_000006.11:g.31323134t>a	Coding exon	Synonymous	NO	YES	2,456	0,0442	0,0437	82,2117	18	43,90243902	0	10,97560976	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala15Gly]	NM_005514.7:c.44c>g	NC_000006.11:g.31324892g>c	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,314	39,9684	46,0736	57,8691	3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala182Thr]	NM_005514.7:c.544g>a	NC_000006.11:g.31324019c>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,22	0,2065	0,6119		5	12,19512195	0	3,04870488	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala223Val]	NM_005514.7:c.668c>t	NC_000006.11:g.31323321g>a	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,797	9,7979	9,6858		32	78,04870489	0	19,51219512	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala329Thr]	NM_005514.7:c.985g>a	NC_000006.11:g.31322911c>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,23	44,2739	43,5388		4	9,756097561	0	2,43902439	
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala65Thr]	NM_005514.7:c.193g>a	NC_000006.11:g.31324615c>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	13,89	9,9304	13,0787		20	48,7804878	3	7,317073171	15,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala93Thr]	NM_005514.7:c.277g>a	NC_000006.11:g.31324531c>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,739	70,371	76,0648		20	48,7804878	4	9,756097561	17,07317073
HLA-B	NP_005505.2:p[Ala95Thr]	NM_005514.7:c.283g>a	NC_000006.11:g.31324525c>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,07	0,0393	0,0016		7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg103]	NM_005514.7:c.308_309insAGA	NC_000006.11:g.31324499_313_24500insct	Coding exon	Insertion	NO	YES					16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg103Thrfs*49]	NM_005514.7:c.306_307insAC	NC_000006.11:g.31324501_313_24502insgt	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg106Alafs*45]	NM_005514.7:c.315deG	NC_000006.11:g.31324493deC	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,9	12,9825	9,353	12,9825	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg106Leu]	NM_005514.7:c.317G>t	NC_000006.11:g.31324491c>a	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,414	7,4281	6,2526		17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg155Ser]	NM_005514.7:c.463c>a	NC_000006.11:g.31324100g>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,954	41,3205	44,2724		17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg169Leu]	NM_005514.7:c.506g>t	NC_000006.11:g.31324057c>a	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25	1,9414	1,8143		28	68,29268293	6	14,63414634	24,3902439
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg180Aspfs*35]	NM_005514.7:c.537_538insGA	NC_000006.11:g.31324025_313_24026insfc	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	16,81	14,1501	14,679	17,614	2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg180Gln]	NM_005514.7:c.539G>a	NC_000006.11:g.31324024c>t	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,86	0,1175	0,1105		3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg180Glnfs*27]	NM_005514.7:c.539_540delGG	NC_000006.11:g.31324023_313_24024delcc	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,6	15,8133	14,2816	15,8133	11	26,82926829	30	73,17073171	43,29268293
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg180Gly]	NM_005514.7:c.538c>g	NC_000006.11:g.31324025_313_24026insfc	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,17		0,4825		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg180Leu]	NM_005514.7:c.539G>t	NC_000006.11:g.31324024c>a	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,935	50,2561	47,0553		4	9,756097561	0	2,43902439	
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg180Tfp]	NM_005514.7:c.538c>t	NC_000006.11:g.31324023g>a	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,206	19,6659	17,8451	22,5899	16	39,02439024	24	58,53585357	39,02439024
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg181Glufs*33]	NM_005514.7:c.540delG	NC_000006.11:g.31324024delc	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					22	53,65853659	14	34,14634146	30,870488
HLA-B	NP_005505.2:p[Arg243Trp]	NM_005514.7:c.727c>t	NC_000006.11:g.31323262g>a	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	29,5	7,5581	0,5349	7,5581	18	43,90243902	3	7,317073171	14,63414634

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HLA-B	NP_005505.2:p.Arg263Gly	NM_005514.7:c.787A>G	NC_000006.11:g.31323202T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,04	24,272	5,5489		18	43,90243902	6	14,63414634	18,29268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Arg86Gly	NM_005514.7:c.256C>G	NC_000006.11:g.31324552G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,669	3,2927	2,0834	3,5043	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn104Leu 105delInsMet	NM_005514.7:c.311_313delACC4497delGGT	NC_000006.11:g.31324495_3132	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	YES	8,006	14,6059	10,4071	14,6072	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn104Ile	NM_005514.7:c.311A>T	NC_000006.11:g.31324497T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,927	0,0056	0,0006	76,0583	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn104Serfs*46	NM_005514.7:c.311_314delACCT497delAGGT	NC_000006.11:g.31324494_31324	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	21,5	0,0013		0,0013	11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn104Thr	NM_005514.7:c.311A>C	NC_000006.11:g.31324497T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,825	6,929	4,7476		8	19,51219512	33	80,48780488	45,12195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn104Thrfs*34	NM_005514.7:c.311_312delAC24497delGT	NC_000006.11:g.31324496_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn104Thrfs*47	NM_005514.7:c.311delA	NC_000006.11:g.31324498delT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	9,509	3,2488	3,3109	3,4633	7	17,07317073	33	80,48780488	44,51219512
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn87Asp	NM_005514.7:c.259A>G	NC_000006.11:g.31324549T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	1,09	33,9071	35,5134		2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HLA-B	NP_005505.2:p.Asn87Lys	NM_005514.7:c.261G>G	NC_000006.11:g.31324547G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	12,57	34,0051	35,61	65,432	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp138Asn	NM_005514.7:c.412G>A	NC_000006.11:g.31324151C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,007	45,4023	45,9411		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp138His	NM_005514.7:c.412G>C	NC_000006.11:g.31324151C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,357	3,5677	3,6749	51,0258	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp201Asn	NM_005514.7:c.601G>A	NC_000006.11:g.31323982C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	21,1	0,0014		0,0231	32	78,04878049	1	2,43902439	20,73170732
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp201Glu	NM_005514.7:c.603C>G	NC_000006.11:g.31323980G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,014	57,6933	68,279	40,9375	35	85,36585366	2	4,87804878	23,7804878
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp201lysfs*14	NM_005514.7:c.600_601insAA23963insTT	NC_000006.11:g.31323962_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	24,9	0,0726	0,0183	0,0726	33	80,48780488	1	2,43902439	21,34146341
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp54Gly	NM_005514.7:c.161A>G	NC_000006.11:g.31324647T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,6	4,7592	3,6628	4,6675	35	85,36585366	2	4,87804878	23,7804878
HLA-B	NP_005505.2:p.Asp98Ter	NM_005514.7:c.292G>T	NC_000006.11:g.31324516C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,533	59,3112	61,8419		33	80,48780488	1	2,43902439	21,34146341
HLA-B	NP_005505.2:p.Cys349Ser	NM_005514.7:c.104G>C	NC_000006.11:g.31322303C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	0,001	52,4683	52,5197	47,2634	4	9,756097561	0	2,43902439	
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln120Glyfs*32	NM_005514.7:c.357_358insGG24206insCC	NC_000006.11:g.31324205_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	25,7	7,0835	8,4468	7,0835	10	24,3902439	31	75,6097561	43,90243902
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln56Leu	NM_005514.7:c.167A>T	NC_000006.11:g.31324641T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,1	10,1749	14,6787	89,3553	9	21,95121951	0	5,487804878	
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln89Arg	NM_005514.7:c.266A>G	NC_000006.11:g.31324542T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,645	3,8034	2,6479		17	41,46341463	5	12,19512195	16,46341463
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94*	NM_005514.7:c.280C>T	NC_000006.11:g.31324528G>A	Coding exon	Nonsense	NO	YES	0,7	0,001			22	53,65836359	6	14,63414634	20,73170732
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Argfs*4	NM_005514.7:c.281_282delAG24527delCT	NC_000006.11:g.31324526_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	18,5	23,9284	3,2512	23,9405	17	41,46341463	5	12,19512195	16,46341463
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Asnfs*58	NM_005514.7:c.279_280insAA24529insTT	NC_000006.11:g.31324528_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	14,16	70,5354	76,1003	73,59	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Asnfs*58	NM_005514.7:c.282G>C	NC_000006.11:g.31324526C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,392	0,1118	0,0125	71,3835	28	68,29268293	11	26,82926829	30,48780488
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94His	NM_005514.7:c.282G>C	NC_000006.11:g.31324525_313	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,8	69,6503	72,857	69,6503	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Hisfs*4	NM_005514.7:c.282_283delGG24526delCC	NC_000006.11:g.31324525_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,8	69,6503	72,857	69,6503	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Lys	NM_005514.7:c.280C>A	NC_000006.11:g.31324528G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,346	4,1499	3,7558		7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Pro	NM_005514.7:c.281A>C	NC_000006.11:g.31324527T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,561				20	48,7804878	3	7,317073171	15,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Gln94Serfs*58	NM_005514.7:c.279_280insTC24530insAG	NC_000006.11:g.31324529_313	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	14,16	4,0074	3,2488	4,1809	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu100Val	NM_005514.7:c.299A>T	NC_000006.11:g.31324509T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	11,74	1,2622	1,2118	98,5299	17	41,46341463	13	31,70731707	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu176Ala	NM_005514.7:c.527A>C	NC_000006.11:g.31324036T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,327	0,2216	0,1532		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu176Val	NM_005514.7:c.527A>T	NC_000006.11:g.31324036T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	41,6419	43,5173	58,1054	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu187Ala	NM_005514.7:c.560A>C	NC_000006.11:g.31324003T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	31,8706	32,8644	0,0339	32	78,04878049	4	9,756097561	24,3902439
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu187Gln	NM_005514.7:c.559G>C	NC_000006.11:g.31324004C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,16	37,7301	39,6141	30,077	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu187Lys	NM_005514.7:c.559G>A	NC_000006.11:g.31324004C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,834	31,973	32,8101		7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu187Val	NM_005514.7:c.560A>T	NC_000006.11:g.31324003T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,023	37,6498	39,5155	30,2167	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu197lys	NM_005514.7:c.589G>A	NC_000006.11:g.31323974C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,3	1,8855	1,1719		14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu204Gln	NM_005514.7:c.610G>C	NC_000006.11:g.31323953C>G	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	0,021	65,4	72,4059	33,7911	3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu299Lys	NM_005514.7:c.895G>A	NC_000006.11:g.31323094C>T	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	24,1	0,0182	0,0615		15	36,58536585	14	34,14634146	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu69Ala	NM_005514.7:c.206A>C	NC_000006.11:g.31324602T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,248	0,0065	0,0015		4	9,756097561	0	2,43902439	
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu69Argfs*8	NM_005514.7:c.204delA	NC_000006.11:g.31324604delT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	14,13	17,5781	19,0359	19,445	15	36,58536585	14	34,14634146	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu69Aspfs*30	NM_005514.7:c.206_207insC	NC_000006.11:g.31324601_31324602insG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,4	2,6037	3,1117	2,4883	27	65,85365854	3	7,317073171	20,12195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu69Aspfs*30	NM_005514.7:c.206_207insT	NC_000006.11:g.31324601_31324602insA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	22,4	2,6037	3,1117	2,4883	27	65,85365854	3	7,317073171	20,12195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu69Gln	NM_005514.7:c.205G>A	NC_000006.11:g.31324603C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,692	9,5995	15,1153	48,4824	13	31,70731707	6	14,63414634	15,24390244
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu69Val	NM_005514.7:c.206A>T	NC_000006.11:g.31324602T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,536	0,0033	0,0007		18	43,90243902	3	7,317073171	14,63414634

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HLA-B	NP_005505.2:p.Glu70Ala	NM_005514.7:c.209A>C	NC_000006.11:g.31324599T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	24,3	2,5646	2,9318		13	31,70731707		0	7,926829268
HLA-B	NP_005505.2:p.Gly107Alafs*33	NM_005514.7:c.319_320insCTCC489insGGAG	NC_000006.11:g.31324488_31324489insGG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	24,5	13,3328	10,7929		19	46,34146341	15	36,58536585	29,87804878
HLA-B	NP_005505.2:p.Gly107Alafs*45	NM_005514.7:c.319_320insCC	NC_000006.11:g.31324488_31324489insGG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	23,1	2,9093	3,419		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Gly107Arg	NM_005514.7:c.319G>C	NC_000006.11:g.31324489C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	5,228	7,2419	5,8869	87,6388	2	4,87804878		0	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.Gly107Cys	NM_005514.7:c.319G>T	NC_000006.11:g.31324489C>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,3	4,2489	4,4768		5	12,19512195	36	87,80487805	46,95121951
HLA-B	NP_005505.2:p.Gly107Ilefs*46	NM_005514.7:c.317_318insGATCG493insATCG	NC_000006.11:g.31324492_31324539insATCG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					40	97,56097561		0	24,3902439
HLA-B	NP_005505.2:p.His137Tyr	NM_005514.7:c.409C>T	NC_000006.11:g.31324154G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,003	27,3148	26,549		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Ile218Val	NM_005514.7:c.652A>G	NC_000006.11:g.31323337T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	23,29	23,3893		1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.Ile90_Tyr91_deletAsn	NM_005514.7:c.269_271delCT	NC_000006.11:g.31324537_31324539delAGA	Coding exon	Insertion/Deletion	NO	YES	11,3	3,8699	3,2439	15,7045	16	39,02439024	15	36,58536585	28,04878049
HLA-B	NP_005505.2:p.Ile90Asn	NM_005514.7:c.269T>A	NC_000006.11:g.31324539A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,003	0,0986	0,207	99,353	1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu105Argfs*46	NM_005514.7:c.314delT	NC_000006.11:g.31324494delA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	19,97	3,244	3,2546	6,5895	3	7,317073171		0	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu105del	NM_005514.7:c.314_316delTGC449delCAG	NC_000006.11:g.31324493_31324501delCAG	Coding exon	Deletion	NO	YES					13	31,70731707	28	68,29268293	42,07317073
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu105Pro	NM_005514.7:c.314T>C	NC_000006.11:g.31324494A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,2	0,0032	0,0006	28,8938	2	4,87804878		0	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu105Profs*33	NM_005514.7:c.314_315delTG	NC_000006.11:g.31324493_31324501delCA	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					5	12,19512195		0	3,048780488
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu105Val	NM_005514.7:c.313C>G	NC_000006.11:g.31324495G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	7,54	0,0014	0,0006	1,9518	12	29,26829268	2	4,87804878	9,756097561
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu119Arg	NM_005514.7:c.356T>G	NC_000006.11:g.31324207A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,6				20	48,7804878	16	39,02439024	31,70731707
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu119Ile	NM_005514.7:c.355C>A	NC_000006.11:g.31324208G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	24,1648	25,4092		3	7,317073171		0	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu119Phe	NM_005514.7:c.355C>T	NC_000006.11:g.31324208G>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,382	0			17	41,46341463	22	53,65853659	37,19512195
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu119Profs*19	NM_005514.7:c.354_355delCC4210delGG	NC_000006.11:g.31324209_31324210delGG	Coding exon	Frame Shift	YES	YES	23,4	7,3031	8,6855		26	63,41463415	3	7,317073171	19,51219512
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu119Serfs*32	NM_005514.7:c.355delC	NC_000006.11:g.31324210delG	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu17Val	NM_005514.7:c.49C>G	NC_000006.11:g.31324887G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,6	25,3964	30,3761	72,5647	26	63,41463415	2	4,87804878	18,29268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Leu2Arg	NM_005514.7:c.5T>G	NC_000006.11:g.31324931A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,401	59,0995	61,9014	60,3469	13	31,70731707		0	7,926829268
HLA-B	NP_005505.2:p.Lys202Alafs*5	NM_005514.7:c.604_605delAA23959delTT	NC_000006.11:g.31323958_31323959delTT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES	23,2	0,2112	0,0185	0,2112	13	31,70731707		0	7,926829268
HLA-B	NP_005505.2:p.Lys202Thr	NM_005514.7:c.605A>C	NC_000006.11:g.31323958T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,005	74,1991	81,5323		1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.Lys292Glu	NM_005514.7:c.874A>G	NC_000006.11:g.31323115T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	18,7265	5,9152		2	4,87804878		0	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.Met4Thr	NM_005514.7:c.11T>C	NC_000006.11:g.31324925A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,638	58,9501	61,9114		6	14,63414634		0	3,658536585
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser101Leu102insArg	NM_005514.7:c.303_304insAGA24505insTC	NC_000006.11:g.31324504_31324505insAGA24505insTC	Coding exon	Insertion	NO	YES					14	34,14634146		0	8,536585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser101Asn	NM_005514.7:c.302G>A	NC_000006.11:g.31324506C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,204	22,1306	20,6561		24	58,53658537	1	2,43902439	15,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser101Asnfs*51	NM_005514.7:c.301_302insAC24507insGT	NC_000006.11:g.31324506_31324507insAC24507insGT	Coding exon	Frame Shift	NO	YES					19	46,34146341	1	2,43902439	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser101Gly	NM_005514.7:c.301A>G	NC_000006.11:g.31324507T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,918	4,5549	3,7244		18	43,90243902		0	10,97560976
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser121Arg	NM_005514.7:c.363C>G	NC_000006.11:g.31324200G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,085	65,3352	70,9502	30,6883	5	12,19512195		0	3,048780488
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser121Asn	NM_005514.7:c.362G>A	NC_000006.11:g.31324201C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,004	3,1026	3,2685	2,1554	21	51,2195122		0	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser121Cys	NM_005514.7:c.361A>T	NC_000006.11:g.31324202T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	1,0155	1,4367	9,8779	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser121Thr	NM_005514.7:c.362G>C	NC_000006.11:g.31324201C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	6,9778	7,2488	87,43	7	17,07317073		0	4,268292683
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser14Trp	NM_005514.7:c.41C>G	NC_000006.11:g.31324895G>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	23,7	27,5617	33,5403	70,4301	2	4,87804878	1	2,43902439	2,43902439
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser28Phe	NM_005514.7:c.83C>T	NC_000006.11:g.31324725G>A	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	0,0883	0,128			9	21,95121951		0	5,487804878
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser35Ala	NM_005514.7:c.103T>G	NC_000006.11:g.31324705A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	1,503	56,4428	63,6734		18	43,90243902	4	9,756097561	15,85365854
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser48Ala	NM_005514.7:c.142T>G	NC_000006.11:g.31324666A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,21	46,7136	42,8675		24	58,53658537	7	17,07317073	23,17073171
HLA-B	NP_005505.2:p.Ser48Thr	NM_005514.7:c.142T>A	NC_000006.11:g.31324666A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,34	12,4078	16,3262	40,4096	20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HLA-B	NP_005505.2:p.Thr118Ile	NM_005514.7:c.353C>T	NC_000006.11:g.31324210G>A	Coding exon	Nonsynonymous	YES	YES	17,54	21,3299	23,0229		1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.Thr162Lys	NM_005514.7:c.485C>A	NC_000006.11:g.31324078G>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	13,4	6,451	4,1867		19	46,34146341	12	29,26829268	26,2195122
HLA-B	NP_005505.2:p.Trp191Ser	NM_005514.7:c.572G>C	NC_000006.11:g.31323991C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,923	9,7552	8,0324	90,2448	18	43,90243902	19	46,34146341	34,14634146
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr123Phe	NM_005514.7:c.368A>T	NC_000006.11:g.31324195T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,886	0,3753	0,4723	99,5325	23	56,09756098	4	9,756097561	18,90243902
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr123Ser	NM_005514.7:c.368A>C	NC_000006.11:g.31324195T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	14,75	0,091	0,4551	0,0011	2	4,87804878		0	1,219512195
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr140*	NM_005514.7:c.420C>A	NC_000006.11:g.31324143G>T	Coding exon	Nonsense	NO	YES	29,5	6,9791	5,5843		1	2,43902439		0	0,609756098
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Asp	NM_005514.7:c.418T>G	NC_000006.11:g.31324145A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	14,0091	12,3637	14,0091	22	53,65853659	6	14,63414634	20,73170732

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Phe	NM_005514.7:c.419A>T	NC_000006.11:g.31324144T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	20,1943	19,0754	20,3351	13	31,70731707	2	4,87804878	10,36585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr140Ser	NM_005514.7:c.419A>C	NC_000006.11:g.31324144T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,001	19,2367	22,2731	19,5806	1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr195His	NM_005514.7:c.583T>C	NC_000006.11:g.31323980A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	4,606	7,0066	7,5071		1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr33Asp	NM_005514.7:c.97T>G	NC_000006.11:g.31324711A>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,01	4,63	5,8449		8	19,51219512	0	4,87804878	
HLA-B	NP_005505.2:p.Tyr33His	NM_005514.7:c.97T>C	NC_000006.11:g.31324711A>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,027	16,8116	17,1135		20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HLA-B	NP_005505.2:p.Ty91*	NM_005514.7:c.273C>G	NC_000006.11:g.31324535G>C	Coding exon	Nonsense	NO	YES	35	0,001	0,0004	99,602	3	7,317073171	0		1,829268293
HLA-B	NP_005505.2:p.Ty91Lys92insMet	NM_005514.7:c.274_275instGA4535insCAT	NC_000006.11:g.31324534_3132	Coding exon	Insertion	NO	YES	7,12	3,8577	2,7891		15	36,58536585	3	7,317073171	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Ty91Asn	NM_005514.7:c.271T>A	NC_000006.11:g.31324537A>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,907	0,0011	0,0038	99,5942	2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005505.2:p.Ty91Cys	NM_005514.7:c.272A>G	NC_000006.11:g.31324536T>C	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	6,514	14,551	15,5791	36,6813	13	31,70731707	2	4,87804878	10,36585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Ty91Phe	NM_005514.7:c.272A>T	NC_000006.11:g.31324536T>A	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,641	29,4641	29,7045	18,8898	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005505.2:p.Ty91Ser	NM_005514.7:c.272A>C	NC_000006.11:g.31324536T>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	8,067	31,3427	34,5332	9,8243	13	31,70731707	2	4,87804878	10,36585366
HLA-B	NP_005505.2:p.Val127Leu	NM_005514.7:c.379G>C	NC_000006.11:g.31324184C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,011	4,683	10,0588	94,1052	9	21,95121951	6	14,63414634	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Val272Met	NM_005514.7:c.814G>A	NC_000006.11:g.31323175C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	25,7	0,0058	0,0011		9	21,95121951	6	14,63414634	12,80487805
HLA-B	NP_005505.2:p.Val306Ile	NM_005514.7:c.916G>A	NC_000006.11:g.31322980C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,039	44,7249	44,0241		6	14,63414634	0	3,658536585	
HLA-B	NP_005505.2:p.Val36Met	NM_005514.7:c.106G>A	NC_000006.11:g.31324702C>T	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	17,12	49,5751	57,0086		17	41,46341463	5	12,19512195	16,63414634
HLA-B	NP_005505.2:p.Val91Leu	NM_005514.7:c.25G>C	NC_000006.11:g.31324911C>G	Coding exon	Nonsynonymous	NO	YES	9,781	7,8903	9,3882	91,0713	3	7,317073171	38	92,68292683	48,17073171
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+27_*4+34delTGCGGTGG	NC_000006.11:g.31322224_313222	31delACCCACCA	Intron		NO	YES	3,004	4,2482	1,3615	4,4417	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+27delT	NC_000006.11:g.31322229delA		Intron		NO	YES	0,02	0,0011	0,0886	0,0011	5	12,19512195	0	3,04870488	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+27T>C	NC_000006.11:g.31322229A>G		Intron		NO	YES	0,159	19,4564	20,1396		12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+32_*4+3	NC_000006.11:g.31322221_31322	5delTGCC	Intron		NO	YES	3,238	14,2031	16,9559	20,8299	6	14,63414634	0	3,658536585	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+32_*4+42delTGCGGTCTG	NC_000006.11:g.31322215_313222	25delAGACCCGCCAC	Intron		NO	YES	3,12				17	41,46341463	5	12,19512195	16,63414634
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+32_*4+43delTGCGGTCTG	NC_000006.11:g.31322215_313222	26delAGACCCGCCACC	Intron		NO	YES					6	14,63414634	1	2,43902439	4,87804878
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+32delT	NC_000006.11:g.31322224delA		Intron		NO	YES	4,482	0,0945	0,5779	0,0945	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+32T>G	NC_000006.11:g.31322224A>C		Intron		NO	YES	3,848	8,0337	14,5852	8,3692	14	34,14634146	25	60,97560976	39,02439024
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+35delC	NC_000006.11:g.31322221delG		Intron		NO	YES	3,299	0,1394	2,2648		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+36G>A	NC_000006.11:g.31322220C>T		Intron		NO	YES	4,246	29,639	17,5763		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+39_*4+41delCTG	NC_000006.11:g.31322215_3132	2217delAGA	Intron		NO	YES	4,979	10,378	9,0655		10	24,3902439	2	4,87804878	8,536585366
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+39T>G	NC_000006.11:g.31322217A>C		Intron		NO	YES	0,744	11,7196			11	26,82926829	1	2,43902439	7,926829268
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+40_*4+42delCTG	NC_000006.11:g.31322214_3132	2216delCAG	Intron		NO	YES	4,552	0,0062	0,2049		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+41_*4+42delTG	NC_000006.11:g.31322214_313	2215delCA	Intron		NO	YES	4,577	10,0843	3,0674		9	21,95121951	0	5,487804878	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+41T>G	NC_000006.11:g.31322215A>C		Intron		NO	YES	1,314	0,0168	0,2244		1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005514.7:c.*4+45G>A	NC_000006.11:g.31322211C>T		Intron		NO	YES	3,632	0,0081	0,0014		9	21,95121951	32	78,04870484	44,51219512
HLA-B	NP_005514.7:c.1012+29G>A	NC_000006.11:g.31322855C>T		Intron		NO	YES	0,921	7,5948	7,4886		19	46,34146341	3	7,317073171	15,24390244
HLA-B	NP_005514.7:c.1013-17A>G	NC_000006.11:g.31322459T>C		Intron		NO	YES	15,15	26,5818	26,5702		10	24,3902439	0	6,097560976	
HLA-B	NP_005514.7:c.1013-28G>C	NC_000006.11:g.31322470C>G		Intron		NO	YES	0,535	84,6565	84,7442	15,2418	4	9,756097561	0	2,43902439	
HLA-B	NP_005514.7:c.1013-32C>T	NC_000006.11:g.31322474G>A		Intron		NO	YES	2,029	0,1195	0,1253	0,1171	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005514.7:c.1013-45C>T	NC_000006.11:g.31322487G>A		Intron		NO	YES	1,101	10,2244	10,1143		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005514.7:c.1045+15T>C	NC_000006.11:g.31322395A>G		Intron		NO	YES	7,58	9,9476	9,7782	9,8715	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B	NP_005514.7:c.1045+43A>C	NC_000006.11:g.31322367T>G		Intron		NO	YES	4,843	7,526	7,5566		12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HLA-B	NP_005514.7:c.1045+8G>A	NC_000006.11:g.31322402C>T		Intron		YES	YES	10,81	26,6203	26,5963		5	12,19512195	0	3,04870488	
HLA-B	NP_005514.7:c.1046-37C>A	NC_000006.11:g.31322340G>T		Intron		NO	YES	0,447	3,3586	3,3758		3	7,317073171	38	92,68292683	48,17073171
HLA-B	NP_005514.7:c.1046-37C>T	NC_000006.11:g.31322340G>A		Intron		NO	YES	1,072	7,7087	8,4443		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005514.7:c.18G>A	NC_000006.11:g.31324953C>T		UTR		NO	YES	2,871	59,8493	60,2889	60,9438	3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B	NP_005514.7:c.20G>A	NC_000006.11:g.31324955C>T		UTR		NO	YES	9,762	7,4508	5,791	7,673	7	17,07317073	0	4,268292683	
HLA-B	NP_005514.7:c.343+17C>T	NC_000006.11:g.31324448G>A		Intron		NO	YES	8,14	9,2551	8,4386		3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B	NP_005514.7:c.343+50T>G	NC_000006.11:g.31324415A>C		Intron		NO	YES	5,211	15,2245	15,1806		2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B	NP_005514.7:c.344-10C>G	NC_000006.11:g.31324229G>C		Intron		YES	YES	4,958	8,7411	10,4829	91,2589	21	51,2195122	14	34,14634146	29,87804878

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HIA-B		NM_0055147:c.344-16G>A	NC_000006.11:g.31324235C>T	Intron		NO	YES	9,304	1,9563	1,8634	1,9563	20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_0055147:c.344-24G>T	NC_000006.11:g.31324243C>A	Intron		NO	YES	9,475	4,0708	6,0333		11	26,82926829	28	68,29268293	40,85356584
HIA-B		NM_0055147:c.344-26delA	NC_000006.11:g.31324245delA	Intron		NO	YES	7,813	0,0316	0,0059	0,0316	11	26,82926829	28	68,29268293	40,85356584
HIA-B		NM_0055147:c.344-26t>G	NC_000006.11:g.31324245A>C	Intron		NO	YES	2,187	70,8559	79,3142	72,3828	12	29,26829268	1	2,43902439	8,536585366
HIA-B		NM_0055147:c.344-29_344-28insG	NC_000006.11:g.31324252_313 24253insC	Intron		NO	YES	5,185	29,8479	30,6508	29,8507	4	9,756097561		0	2,43902439
HIA-B		NM_0055147:c.344-36_344-35insGGGC	NC_000006.11:g.31324270_31324 271insCCCCG	Intron		NO	YES	2,12	0,0453	1,3438	0,0453	8	19,51219512		0	4,87804878
HIA-B		NM_0055147:c.344-42_344-41insGGGG	NC_000006.11:g.31324264_31324 265insCCCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_0055147:c.344-46_344-45insTGGGC	NC_000006.11:g.31324268_31324 269insAGCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195		0	3,04870488
HIA-B		NM_0055147:c.344-47_344-46insGGGG	NC_000006.11:g.31324269_31324 270insCCCC	Intron		NO	YES					5	12,19512195		0	3,04870488
HIA-B		NM_0055147:c.344-48_344-47insTCGGG	NC_000006.11:g.31324273_31324 274insCGACC	Intron		NO	YES					3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_0055147:c.344-8G>T	NC_000006.11:g.31324227C>A	Intron		YES	YES	9,536	16,2335	12,8601	16,2029	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.3G>A	NC_000006.11:g.31324938C>T	UTR		NO	YES	3,754	4,574	3,95	4,4083	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.620-40A>G	NC_000006.11:g.31323409T>C	Intron		NO	YES	2,821	84,6702	84,7984		5	12,19512195		0	3,04870488
HIA-B		NM_0055147:c.62043T>G	NC_000006.11:g.31323412A>C	Intron		NO	YES	9,442				4	9,756097561		0	2,43902439
HIA-B		NM_0055147:c.62045C>T	NC_000006.11:g.31323414G>A	Intron		NO	YES	3,456	2,5757	2,4822		1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_0055147:c.62047C>G	NC_000006.11:g.31323416G>C	Intron		NO	YES	0,817	9,1626	9,3164	90,9516	7	17,07317073	34	82,92682927	45,73170732
HIA-B		NM_0055147:c.6G>A	NC_000006.11:g.31324941C>T	UTR		NO	YES	7,363	1,8921	1,7678	1,9372	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.73+11_73+12insA	NC_000006.11:g.31324851_31 324852insT	Intron		NO	YES	8,95	1,4629	1,6387		3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_0055147:c.73+11_73+12insG	NC_000006.11:g.31324854_313 24855insC	Intron		NO	YES	8,95	37,1184	42,2209		2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.73+16G>C	NC_000006.11:g.31324847C>G	Intron		NO	YES	9,718	25,384	27,2645	26,0563	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.73+33C>T	NC_000006.11:g.31324830G>A	Intron		NO	YES	7,984	61,7311	65,8285	63,1271	4	9,756097561		0	2,43902439
HIA-B		NM_0055147:c.73+34C>G	NC_000006.11:g.31324829G>C	Intron		NO	YES	7,021	61,0417	64,3156	62,1829	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.73+43C>A	NC_000006.11:g.31324820G>T	Intron		NO	YES	3,93	3,9893	4,092	4,3354	21	51,2195122		0	12,80487805
HIA-B		NM_0055147:c.74-10_74-9insG	NC_000006.11:g.31324743_313 24744insCA	Intron		YES	YES	8,688	3,7915	2,9408	3,8248	40	9,756097561		0	24,3902439
HIA-B		NM_0055147:c.74-15C>A	NC_000006.11:g.31324749G>T	Intron		NO	YES	8,48	6,4129	1,2942	6,4129	38	92,68292683		0	23,17073171
HIA-B		NM_0055147:c.74-16C>T	NC_000006.11:g.31324750G>A	Intron		NO	YES	11,98	1,31	2,9103		9	21,95121951	2	4,87804878	7,926829268
HIA-B		NM_0055147:c.7422C>T	NC_000006.11:g.31324756G>A	Intron		NO	YES	13,91	4,2382	3,4719		3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_0055147:c.74-30G>T	NC_000006.11:g.31324764C>A	Intron		NO	YES	14,05	3,5534	3,3596		1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_0055147:c.74-34C>G	NC_000006.11:g.31324741delG	Intron		YES	YES	9,822		2,5959		26	63,41463415		0	15,85365854
HIA-B		NM_0055147:c.74-42G>T	NC_000006.11:g.31324776C>A	Intron		NO	YES	9,736	0,7512	0,1388	0,7512	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.74-7C>G	NC_000006.11:g.31324741G>C	Intron		YES	YES	15,47				1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_0055147:c.74-7C>T	NC_000006.11:g.31324741G>A	Intron		YES	YES	8,956	0,9247	0,1403	0,9247	5	12,19512195		0	3,04870488
HIA-B		NM_0055147:c.74-8_74-6delACC	NC_000006.11:g.31324741_3132 4743delGTG	Intron		YES	YES	7,955	3,6015	2,8825	3,6015	1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_0055147:c.74-8_74-7delAC	NC_000006.11:g.31324742_313 24743delTG	Intron		YES	YES					8	19,51219512		0	4,87804878
HIA-B		NM_0055147:c.74-8A>G	NC_000006.11:g.31324742T>C	Intron		YES	YES	6,55	81,8712	84,3621	82,3537	1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_0055147:c.74-8A>T	NC_000006.11:g.31324742T>A	Intron		YES	YES	11,09	0,0177	0,0092	0,0166	16	39,02439024	2	4,87804878	12,19512195
HIA-B		NM_0055147:c.74-8delA	NC_000006.11:g.31324742delT	Intron		YES	YES	6,414				20	48,7804878	2	4,87804878	14,63414634
HIA-B		NM_0055147:c.749-74-7delCACinsTG	NC_000006.11:g.31324741_31324 73delGTGinsCA	Intron		YES	YES					3	7,317073171		0	1,829268293
HIA-B		NM_0055147:c.749-74-9G>C	NC_000006.11:g.31324743G>C	Intron		YES	YES	7,618	0,8695	0,8713	98,789	2	4,87804878		0	1,219512195
HIA-B		NM_0055147:c.749C>T	NC_000006.11:g.31324743G>A	Intron		YES	YES	9,199	0,0014			1	2,43902439		0	0,609756098
HIA-B		NM_0055147:c.749delC	NC_000006.11:g.31324743delG	Intron		YES	YES	8,447				33	80,48780488		0	20,12195122
HIA-B		NM_0055147:c.895+22C>G	NC_000006.11:g.31323072G>C	Intron		NO	YES	2,2	0,0151	0,093	0,0151	6	14,63414634		0	3,658356585
HIA-B		NM_0055147:c.895+25A>G	NC_000006.11:g.313230697C>	Intron		NO	YES	5,464	0,6167	0,4186	0,6167	19	46,34146341	13	31,70731707	27,43902439
HIA-B		NM_0055147:c.895+27C>G	NC_000006.11:g.31323067G>C	Intron		NO	YES	5,848	0,6385	0,4195	0,6385	2	4,87804878		0	1,219512195

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_Dataset	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
HLA-B		NM_0055147:c.895+29C>G	NC_000006.11:g.31323065G>C	Intron		NO	YES	6,588	14,5771	13,9235	85,2636	0	1	2,43902439	1,219512195	
HLA-B		NM_0055147:c.895+44_895+45insTGAGCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.895+44_895+45insTGATCCCTCT	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCA	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.895+45_895+46insnsAAGTCCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGGACTTC	Intron		NO	YES	14,66	0,0643	0,0911	0,0643	13	31,70731707	1	2,43902439	9,146341463
HLA-B		NM_0055147:c.895+45_895+46insCAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTGC	Intron		NO	YES					6	14,63414634	0	3,658336585	
HLA-B		NM_0055147:c.895+45_895+46insTAGCCCTGCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGCAGGGTAC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.895+45_895+46insTAGCCCTCTG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGTAC	Intron		NO	YES					24	58,53658537	12	29,26829268	29,26829268
HLA-B		NM_0055147:c.895+46_895+47insCGCCCTCTGG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGGCC	Intron		NO	YES					19	46,34146341	9	21,95121951	22,56097561
HLA-B		NM_0055147:c.895+46G>A	NC_000006.11:g.31323048C>T	Intron		NO	YES	15,28		0,85		16	39,02439024	0	9,756097561	
HLA-B		NM_0055147:c.895+47_896+46ins46insTCCCTCTGGA	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGATCC	Intron		NO	YES			0,0004		3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B		NM_0055147:c.896-12C>T	NC_000006.11:g.31323012G>A	Intron		NO	YES	7,537	17,7809	17,903		1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.896-20A>G	NC_000006.11:g.31323020T>C	Intron		NO	YES	11,09	25,899	26,3527		1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.896-26_896-25insTGAGCTTGGAGCTAGGAGC	NC_000006.11:g.31323034_31323035insTCCAAGCCTCAAGCCTGTGACC	Intron		NO	YES					2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B		NM_0055147:c.896-27G>A	NC_000006.11:g.31323027C>T	Intron		NO	YES	12,6	1,3617	1,2155		1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.896-35G>A	NC_000006.11:g.31323035C>T	Intron		NO	YES	15,39				0	2	4,87804878	2,43902439	
HLA-B		NM_0055147:c.896-36A>C	NC_000006.11:g.31323036T>G	Intron		NO	YES	15,31		0,0019		1	2,43902439	1	2,43902439	1,829268293
HLA-B		NM_0055147:c.896-36A>T	NC_000006.11:g.31323036T>A	Intron		NO	YES	16,39				2	4,87804878	0	1,219512195	
HLA-B		NM_0055147:c.896-40_896-39insTGAGCCCTTC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGGCTCC	Intron		NO	YES	12,94	48,4352	48,1478	48,9402	1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.896-43_896-42insGTCTGGAGGCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGACGGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.896-44_896-43insATTCTGGAGCC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAATGGCTCC	Intron		NO	YES					1	2,43902439	0	0,609756098	
HLA-B		NM_0055147:c.896-45_896-44insACTCTGGAGC	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGTGCTCC	Intron		NO	YES					3	7,317073171	0	1,829268293	
HLA-B		NM_0055147:c.896-46_896-45insACCTCTGGAG	NC_000006.11:g.31323049_31323050insAGAAGGTCCTCC	Intron		NO	YES					16	39,02439024	1	2,43902439	10,97560976
NUDT15		NM_018283.3:c.7G>A	NC_000013.10:g.48619942G>A	UTR		NO	NO	0,33	6,624	6,7361	6,4937	29	70,73170732	0	17,68292683	
NUDT15		NM_018283.3:c.158+52_158+53insGGGGCGTGCAGAGG	NC_000013.10:g.48612092_48612093insGGGGCGTGCAGAGG	Intron		NO	NO	1,513	4,101	4,2305	4,1031	12	29,26829268	0	7,317073171	
SLCO1B1	NP_006437.3:p.[Leu191=]	NM_006446.4:c.571T>C	NC_000012.11:g.21331599T>C	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	0,006	52,6046	52,195	51,9758	1	2,43902439	0	0,609756098	
SLCO1B1	NP_006437.3:p.[Phe199=]	NM_006446.4:c.597C>T	NC_000012.11:g.21331625C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	12,16	38,5138	38,9939	38,6343	20	48,7804878	6	14,63414634	19,51219512
SLCO1B1	NP_006437.3:p.[Ser137=]	NM_006446.4:c.411G>A	NC_000012.11:g.21329761G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	6,028	11,2778	11,0057	11,0351	10	24,3902439	26	63,41463413	37,80487805
SLCO1B1	NP_006437.3:p.Asn130Asp	NM_006446.4:c.388A>G	NC_000012.11:g.21329738A>G	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	0,002	47,9486	47,9938		8	19,51219512	0	4,87804878	
SLCO1B1	NP_006437.3:p.Leu43Phe	NM_006446.4:c.1929A>C	NC_000012.11:g.21391976A>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	3,415	4,6322	4,5844	4,6241	20	48,7804878	12	29,26829268	26,82926829
SLCO1B1	NP_006437.3:p.Pro155Thr	NM_006446.4:c.463C>A	NC_000012.11:g.21329813C>A	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	2,73	11,6632	11,3856	11,4573	12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SLCO1B1	NP_006437.3:p.Val174Ala	NM_006446.4:c.521T>C	NC_000012.11:g.21331549T>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	22,9	12,9434	13,3191	12,7777	3	7,317073171	0	1,829268293	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1682+76_1747+38delAAAAAAAATATA	NC_000012.11:g.21373324_21375332delAAAAAAAATATA	Intron		YES	NO	13,09				5	12,19512195	0	3,048780488	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+26_1747+38delAAAAAAAATATA	NC_000012.11:g.21373324_21375332delAAAAAAAATATA	Intron		NO	NO					1	2,43902439	0	0,609756098	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+33A>T	NC_000012.11:g.21373331A>T	Intron		NO	NO	3,677				12	29,26829268	21	51,2195122	32,92682927
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+34_1747+42delATATATATA	NC_000012.11:g.21373332_21375332delATATATATA	Intron		NO	NO					29	70,73170732	6	14,63414634	25
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+37delATAT	NC_000012.11:g.21373333_21375333delATAT	Intron		NO	NO	9,537		0,0977		29	70,73170732	0	17,68292683	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+35_1747+39delATAT	NC_000012.11:g.21373333_21375337delATAT	Intron		NO	NO	9,339		0,014		1	2,43902439	0	0,609756098	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+35T>A	NC_000012.11:g.21373337A>T	Intron		NO	NO	8,75	14,5833	12,3148	14,8936	2	4,87804878	0	1,219512195	
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+39T>A	NC_000012.11:g.21373337T>A	Intron		NO	NO	7,347	0,2865	2,3016	0,2865	17	41,46341463	21	51,2195122	35,97560976

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

GENE	PROTEIN_NAME	CDNA_NAME	CHROMOSOMIC_NAME	GENE_ZONE	PROTEIN_TYPE	SPlicing_REGION	IN_DATASET	CADD_PHRED	EXAC_FREQ	GNOMAD_FREQ	DBSNP_FREQ	NUMBER_HETEROZYGOTES	HETEROZYGOTES_FREQ	NUMBER_HOMOZYGOTES	HOMOZYGOTES_FREQ	ALLELE_FREQ
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+41T>A	NC_000012.11:g.213753397A	Intron		NO	NO	3,377	0,5593			17	41,46341463	23	56,09756098	38,41463415
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+43T>A	NC_000012.11:g.21375341T>A	Intron		NO	NO	4,076	0,2046			16	39,02439024	21	51,2195122	35,36585366
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1747+9A>G	NC_000012.11:g.21375307A>G	Intron		YES	NO	11,87	5,2566	10,1819	4,5991	20	48,7804878	7	17,073170732	20,73170732
SLCO1B1		NM_006446.4:c.1865+4846T>C	NC_000012.11:g.21382619T>C	Intron		NO	NO	1,565		21,0258	21,9249	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359+24insA	NC_000012.11:g.21327666_213 27667insAA	Intron		NO	NO	9,211	40,0171	42,1978	5,758	17	41,46341463	2	4,87804878	12,80487805
SLCO1B1		NM_006446.4:c.359+23_359 +24insAA	NC_000012.11:g.21327666_213 27667insAA	Intron		NO	NO	9,108	9,0865	9,2002	44,9076	1	2,43902439		0	0,609756098
SLCO1B1		NM_006446.4:c.481+1G>T	NC_000012.11:g.21329832G>T	Intron		YES	NO	22,7	0,2889	0,2997	0,314	3	7,317073171		0	1,829268293
SLCO1B1		NM_006446.4:c.727+33C>T	NC_000012.11:g.21331987C>T	Intron		NO	NO	2,492	40,6972	40,4735	40,2466	2	4,87804878		0	1,219512195
SLCO1B1		NM_006446.4:c.910G>A	NC_000012.11:g.21283322G>A	Intron		NO	YES			6,3214	5,4713	14	34,14634146	1	2,43902439	9,756097561
TPMT	NP_000358.1:p.Ile158=>	NM_000367.3:c.474C>T	NC_000006.11:g.18139214G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	14,07	76,3337	76,3961	76,2927	22	53,65853659	14	34,14634146	30,48780488
TPMT	NP_000358.1:p.Ala154Thr	NM_000367.3:c.460G>A	NC_000006.11:g.18139228G>T	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,4	2,7492	2,7671						
TPMT	NP_000358.1:p.Ala80Pro	NM_000367.3:c.238G>C	NC_000006.11:g.18143955C>G	Coding_exon	Nonsynonymous	YES	YES	29,5	0,1381	0,1685	99,8586					
TPMT	NP_000358.1:p.Tyr240Cys	NM_000367.3:c.719A>G	NC_000006.11:g.18130918T>C	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	YES	28,3	3,6689	3,7185						
TPMT		NM_000367.3:c.141-10delT	NC_000006.11:g.18148166delA	Intron		YES	NO	0,451	40,6003	19,7605	0,138					
TPMT		NM_000367.3:c.233+35C>T	NC_000006.11:g.18148019G>A	Intron		NO	NO	4,774	52,0288	52,5022	52,0839					
TPMT		NM_000367.3:c.367-17delT	NC_000006.11:g.18139973delA	Intron		NO	NO	3,202	65,2649	58,4255	0,0057					
TPMT		NM_000367.3:c.367-23T>A	NC_000006.11:g.18139973A>T	Intron		NO	NO	0,019	1,3037	1,1009						
TPMT		NM_000367.3:c.367-27_367-26delAA	NC_000006.11:g.18139984_181 39985delTT	Intron		NO	NO	1,777	5,3655	5,6909	5,4753					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14delG	NC_000006.11:g.18134023delC	Intron		NO	NO	0,167	1,266	0,1178	1,266					
TPMT		NM_000367.3:c.580+14G>T	NC_000006.11:g.18134021C>A	Intron		NO	NO	1,345	61,1539	66,4879	61,0312					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27insT	NC_000006.11:g.18134020_181 34021insA	Intron		NO	NO	0,788	51,2875	55,8348	41,7252					
TPMT		NM_000367.3:c.580+26_580+27insT	NC_000006.11:g.18134020_181 34021insAA	Intron		NO	NO	0,726	6,3537	6,3233	51,3512					
UGT1A1	NP_000454.1:p.His203_Lys211delinsGln	NM_000463.2:c.609_632del	NC_000002.11:g.234669542_23 4669565del	Coding_exon	Insertion/Deletion	NO	NO									
UGT1A1	NP_000454.1:p.Thr168Ala	NM_000463.2:c.502A>G	NC_000002.11:g.234669435A>G	Coding_exon	Nonsynonymous	NO	NO	12,11	0,0008	0,0014	0,0008					
UGT1A1		NM_000463.2:c.*211T>C	NC_000002.11:g.234681416T>C	UTR		NO	NO	0,737		74,7718	75,2396					
UGT1A1		NM_000463.2:c.*339G>C	NC_000002.11:g.234681544G>C	UTR		NO	NO	0,051		81,2089	82,1086					
UGT1A1		NM_000463.2:c.*440G>C	NC_000002.11:g.234681645G>C	UTR		NO	NO	1,174		73,3231	74,5008					
UGT1A1		NM_000463.2:c.1352A>C	NC_000002.11:g.234667582A>C	Intron		NO	NO	2,587		51,6751						
UGT1A1		NM_000463.2:c.2951A>G	NC_000002.11:g.234665983A>G	Intron		NO	NO	5,241		35,4615						
UGT1A1		NM_000463.2:c.3152G>A	NC_000002.11:g.234665782G>A	Intron		NO	YES			29,971	30,2117					
UGT1A1		NM_000463.2:c.3275T>G	NC_000002.11:g.2346656597>G	Intron		NO	YES			54,8473						
UGT1A1		NM_000463.2:c.364C>T	NC_000002.11:g.234668570C>T	Intron		NO	NO	4,544		36,3619						
UGT1A1		NM_000463.2:c.40_39insTA	NC_000002.11:g.234668894_234 668895insTA	Intron		NO	YES	6,723		34,6576	32,528					
UGT1A1		NM_000463.2:c.41_40deltaT	NC_000002.11:g.234668893_234 668894deltaTA	Intron		NO	YES	7,661		2,2006						
UGT1A1		NM_000463.2:c.996+18C>T	NC_000002.11:g.2346675829C>T	Intron		NO	NO	5,081	1,1561	1,2209	1,2791					
UGT1A1		NM_000463.2:c.997-37T>C	NC_000002.11:g.234676458T>C	Intron		NO	NO	5,189	3,4911	3,7776	3,4873					
VKORC1	NP_076869.1:p.Arg12=>	NM_024006.5:c.36G>A	NC_000016.9:g.31106105C>T	Coding_exon	Synonymous	NO	NO	15,25	1,7664	1,5078	1,7148					
VKORC1	NP_076869.1:p.Ileu120=>	NM_024006.5:c.358C>T	NC_000016.9:g.31102589G>A	Coding_exon	Synonymous	NO	YES	11,89	1,9094	1,9988	2,0719					
VKORC1		NM_001311.1:c.284-6.2845insT	NC_000016.9:g.31104201_311 04202insA	Intron		YES	NO	6,408	14,9733	16,1791	31,3233					
VKORC1		NM_024006.5:c.1639G>A	NC_000016.9:g.31107689C>T	Intron		NO	YES			32,5975	35,5631					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+324T>G	NC_000016.9:g.31105544>C	Intron		NO	YES	0,371	19,1899	18,9878	18,7661					
VKORC1		NM_024006.5:c.173+525>T	NC_000016.9:g.31105353G>A	Intron		NO	YES	7,872		16,7808	9,365					
VKORC1		NM_024006.5:c.174-136C>T	NC_000016.9:g.31104878G>A	Intron		NO	YES	10,42		32,6143	35,5831					
VKORC1		NM_024006.5:c.1877A>G	NC_000016.9:g.3110727T>C	Intron		NO	YES			10,5002						
VKORC1		NM_024006.5:c.283+124G>C	NC_000016.9:g.31104509C>G	Intron		NO	YES	5,156		37,492	41,6334					
VKORC1		NM_024006.5:c.283+837T>C	NC_000016.9:g.31103796A>G	Intron		NO	YES	8,857		64,309	60,9625					
VKORC1		NM_024006.5:c.4931C>T	NC_000016.9:g.3110981G>A	Intron		NO	NO			57,5756	52,5559					

## Bibliografía

1. Krebs K, Milani L. Translating pharmacogenomics into clinical decisions: do not let the perfect be the enemy of the good. *Hum Genomics.* 2019;13(1):39. DOI: 10.1186/s40246-019-0229-z
2. Scott SA, Sangkuhl K, Stein CM, Hulot JS, Mega JL, Roden DM, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium guidelines for CYP2C19 genotype and clopidogrel therapy: 2013 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2013;94(3):317-23. DOI: 10.1038/cpt.2013.105
3. Ramsey LB, Johnson SG, Caudle KE, Haidar CE, Voora D, Wilke RA, et al. The clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline for SLCO1B1 and simvastatin-induced myopathy: 2014 update. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;96(4):423-8. DOI: 10.1038/cpt.2014.125
4. Gonsalves SG, Dirksen RT, Sangkuhl K, Pulk R, Alvarellos M, Vo T, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for the Use of Potent Volatile Anesthetic Agents and Succinylcholine in the Context of CYP1 or CACNA1A Genotypes. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(6):1338-44. DOI: 10.1002/cpt.1319. Erratum in: *Clin Pharmacol Ther.* 2019;106(6):1408.
5. Levy KD, Wu RR, Goto D, Ramos MA, Pratt VM, Hicks JK, et al. Translating pharmacogenetics from research to routine clinical practice – a survey of the IGNITE Network. *Transl Med Commun* [Internet]. 2020 [consultado 05/04/2021];5(1):7. Disponible en: <https://transmedcomms.biomedcentral.com/articles/10.1186/s41231-020-00057-y>
6. Van der Lee M, Kriek M, Guchelaar HJ, Swen JJ. Technologies for Pharmacogenomics: A Review. *Genes* [Basel]. 2020;11(12):1456. DOI: 10.3390/genes11121456
7. McInnes G, Lavertu A, Sangkuhl K, Klein TE, Whirl-Carrillo M, Altman RB. Pharmacogenetics at Scale: An Analysis of the UK Biobank. *Clin Pharmacol Ther.* 2021;109(6):1528-37. DOI: 10.1002/cpt.2122
8. Roden DM, McLeod HL, Relling MV, Williams MS, Mensah GA, Peterson JF, et al. Pharmacogenomics. *Lancet.* 2019;394(10197):521-32. DOI: 10.1016/S0140-6736(19)31276-0
9. Hovelson DH, Xue Z, Zawistowski M, Ehm MG, Harris EC, Stocker SL, et al. Characterization of ADME gene variation in 21 populations by exome sequencing. *Pharmacogenet Genomics.* 2017;27(3):89-100. DOI: 10.1097/PGC.0000000000000260
10. Yang W, Wu G, Broeckel U, Smith CA, Turner V, Haidar CE, et al. Comparison of genome sequencing and clinical genotyping for pharmacogenes. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(4):380-8. DOI: 10.1002/cpt.411
11. Gordon AS, Fulton RS, Qin X, Mardis ER, Nickerson DA, Scherer S. PGRNseq: a targeted capture sequencing panel for pharmacogenetic research and implementation. *Pharmacogenet Genomics.* 2016;26(4):161-8. DOI: 10.1097/PGC.0000000000000202
12. Suzuki O, Dong OM, Howard RM, Wiltshire T. Characterizing the pharmacogenome using molecular inversion probes for targeted next-generation sequencing. *Pharmacogenomics.* 2019;20(14):1005-20. DOI: 10.2217/pgs-2019-0057
13. Ramudo-Cela L, López-Martí JM, Colmeiro-Echeverría D, De-Uña-Iglesias D, Santomé-Collazo JL, Monserrat-Iglesias L. Development and validation of a next-generation sequencing panel for clinical pharmacogenetics. *Farm Hosp.* 2020;44(6):243-53. DOI: 10.7399/fh.11353
14. Agilent Technologies. SureSelectXT Target Enrichment System for Illumina Paired-End Multiplexed Sequencing Library [Internet]. 2019 [consultado 05/04/2021]. Disponible en: <https://www.agilent.com/cs/library/usermanuals/Public/G7530-90000.pdf>
15. Schwarze K, Buchanan J, Fermont JM, Dreau H, Tilley MW, Taylor JM, et al. The complete costs of genome sequencing: a microcosting study in cancer and rare diseases from a single center in the United Kingdom. *Genet Med.* 2020;22(1):85-94. DOI: 10.1038/s41436-019-06187
16. Relling MV, Klein TE. CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium of the Pharmacogenomics Research Network. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(3):464-7. DOI: 10.1038/cpt.2010.279
17. Swen JJ, Nijenhuis M, De Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte—an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011;89(5):662-73. DOI: 10.1038/cpt.2011.34
18. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, Monzon JG, Gelmon KA, Ross CJ, et al. CPNDS Clinical Recommendations Group. CYP2D6 as a treatment decision aid for ER-positive non-metastatic breast cancer patients: a systematic review with accompanying clinical practice guidelines. *Breast Cancer Res Treat.* 2019;173(3):521-32. DOI: 10.1007/s10549-018-5027-0
19. Gaedigk A, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Twist GP, Klein TE, Miller NA; PharmVar Steering Committee. The Evolution of PharmVar. *Clin Pharmacol Ther.* 2019;105(1):29-32. DOI: 10.1002/cpt.1275
20. Whirl-Carrillo M, McDonagh EM, Hebert JM, Gong L, Sangkuhl K, Thorn CF, et al. Pharmacogenomics knowledge for personalized medicine. *Clin Pharmacol Ther.* 2012;92(4):414-7. DOI: 10.1038/cpt.2012.96
21. Gaedigk A, Turner A, Everts RE, Scott SA, Aggarwal P, Broeckel U, et al. Characterization of Reference Materials for Genetic Testing of CYP2D6 Alleles: A GeTRM Collaborative Project. *J Mol Diagn.* 2019;21(6):1034-52. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2019.06.007
22. Pratt VM, Everts RE, Aggarwal P, Beyer BN, Broeckel U, Epstein-Baak R, et al. Characterization of 137 Genomic DNA Reference Materials for 28 Pharmacogenetic Genes: A GeTRM Collaborative Project. *J Mol Diagn.* 2016;18(1):109-23. DOI: 10.1016/j.jmoldx.2015.08.005
23. Pratt VM, Zehnbauer B, Wilson JA, Baak R, Babic N, Bettinotti M, et al. Characterization of 107 genomic DNA reference materials for CYP2D6, CYP2C19, CYP2C9, VKORC1, and UGT1A1: a GeTRM and Association for Molecular Pathology collaborative project. *J Mol Diagn.* 2010;12(6):835-46. DOI: 10.2353/jmoldx.2010.100090
24. De-Uña D. System and Method to Detect Structural Genetic Variants [Internet]. Spain: OEPM [Oficina Española de Patentes y Marcas]; ES2711163, 2019 [consultado 05/04/2021]. Disponible en: <http://consultas2.oepm.es/ceo/>
25. Caudle KE, Dunnenberger HM, Freimuth RR, Peterson JF, Burlison JD, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing terms for clinical pharmacogenetic test results: consensus terms from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC). *Genet Med.* 2017;19(2):215-23. DOI: 10.1038/gim.2016.87
26. Van Driest SL, Shi Y, Bowton EA, Schildcrout JS, Peterson JF, Pulley J, et al. Clinically actionable genotypes among 10,000 patients with preemptive pharmacogenomic testing. *Clin Pharmacol Ther.* 2014;95(4):423-31. DOI: 10.1038/cpt.2013.229
27. Bush WS, Crosslin DR, Owusu-Obeng A, Wallace J, Almoguera B, Basford MA, et al. Genetic variation among 82 pharmacogenes: The PGRNseq data from the eMERGE network. *Clin Pharmacol Ther.* 2016;100(2):160-9. DOI: 10.1002/cpt.350
28. Zhou Y, Mkrtchian S, Kumondai M, Hiratsuka M, Lauschke VM. An optimized prediction framework to assess the functional impact of pharmacogenetic variants. *Pharmacogenomics J.* 2019;19(2):115-26. DOI: 10.1038/s41397-018-0044-2
29. Ingelman-Sundberg M, Mkrtchian S, Zhou Y, Lauschke VM. Integrating rare genetic variants into pharmacogenetic drug response predictions. *Hum Genomics.* 2018;12(1):26. DOI: 10.1186/s40246-018-0157-3
30. Smith DM, Peshkin BN, Springfield TB, Brown RP, Hwang E, Kmiecik S, et al. Pharmacogenetics in Practice: Estimating the Clinical Actionability of Pharmacogenetic Testing in Perioperative and Ambulatory Settings. *Clin Transl Sci.* 2020;13(3):618-27. DOI: 10.1111/cts.12748