



Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *CYP2D6* y la prescripción de atomoxetina

Fecha y versión del documento: 9 de octubre de 2023; versión 2.4
21 de febrero de 2024; versión 2.5
19 de abril; versión 3
19 de junio; versión 3.1



1. Introducción

La atomoxetina es un fármaco utilizado para el tratamiento del trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos. Es un inhibidor potente y altamente selectivo del transportador presináptico de la noradrenalina. No actúa directamente sobre los transportadores de serotonina o dopamina. Además, presenta una mínima afinidad sobre otros receptores noradrenérgicos o sobre otros transportadores de neurotransmisores o receptores (1).

La atomoxetina tiene dos metabolitos oxidativos principales: la 4-hidroxiatomoxetina y la N-desmetilatomoxetina. Este fármaco se biotransforma principalmente a través del citocromo P450 2D6 (CYP2D6). Los individuos con actividad reducida de CYP2D6 (metabolizadores lentos; ML) representan alrededor de un 7% en la población caucásica y presentan concentraciones de atomoxetina en plasma más elevadas que las personas con actividad metabólica normal. Para los ML, los valores del área bajo la curva (AUC) son aproximadamente 10 veces mayores que los de los metabolizadores rápidos (MR), y la concentración plasmática máxima es aproximadamente 5 veces mayor. El principal metabolito oxidativo formado es la 4-hidroxiatomoxetina, que rápidamente forma el glucurónido. La semivida media de eliminación de la atomoxetina tras su administración oral es de 3,6 horas en MR y de 21 horas en ML. Se excreta principalmente como el O-glucurónido de la 4-hidroxiatomoxetina, principalmente en la orina (1).

La atomoxetina es un fármaco no exento de efectos adversos. Los más habituales son la cefalea, el dolor abdominal, la disminución del apetito, las náuseas y vómitos, la somnolencia, la disfunción eréctil, así como incrementos en la frecuencia cardíaca y en la presión arterial sistólica y diastólica (1,2).

Por ello se recomienda realizar pruebas de genotipificado de forma rutinaria en pacientes con fenotipos metabolizadores intermedios (MI) y lentos (ML) candidatos a recibir tratamientos con atomoxetina para guiar el tratamiento evitando riesgo de toxicidad, así como cuando haya fracaso terapéutico en pacientes con fenotipos metabolizadores normales (MN) y ultrarrápidos (MU), a través de un control y ajuste de dosificación de la terapia.

2. Marco regulatorio

El Grupo de Trabajo de Regulación de la SEFF tras evaluar la evidencia que relaciona genes y medicamentos, establece que la atomoxetina es un fármaco prioritario para realizar análisis farmacogenéticos. A nivel internacional, la atomoxetina aparece asociada al gen *CYP2D6* con un nivel de evidencia 1A por PharmGKB (del inglés, *The Pharmacogenomics Knowledge Base*; <https://www.pharmgkb.org/chemical/PA134688071>) y Nivel A por CPIC (del inglés, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*; <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>), presentando anotaciones o recomendaciones clínicas respaldadas por publicaciones científicas.



Las recomendaciones farmacogenéticas para la atomoxetina han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Las agencias reguladoras internacionales FDA (del inglés, *US Food and Drug Administration*) (3), HCSC (del inglés, *Health Canada - Santé Canada*) (4), PMDA (del inglés, *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, Japan) (5) y Swissmedic (6), establecen una recomendación atomoxetina-CYP2D6 con un nivel accionable. Indican que se debe tener precaución en personas en tratamiento con atomoxetina que sean ML para CYP2D6 o en tratamiento con inhibidores de CYP2D6, ya que pueden presentar mayor riesgo de reacciones adversas, por lo que en estos casos puede considerarse el ajuste de dosis.

Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) incluye en la ficha técnica información farmacogenética atomoxetina-CYP2D6 (1). En esta se indica que los pacientes ML para CYP2D6 tienen una exposición a atomoxetina varias veces aumentada si se compara con pacientes con una enzima funcional y, por lo tanto, un riesgo mayor de presentar reacciones adversas. Para aquellos pacientes en los que se conozca que su fenotipo es de ML, puede considerarse una dosis de inicio menor y un escalado de dosis más lento (1). Las guías de implementación clínica CPIC (7) y DPWG (del inglés, *Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group*)(8) recogen a su vez las recomendaciones para MU y ML del CYP2D6. En el caso de MU, indican que hay que estar alerta a la eficacia reducida de atomoxetina o seleccionar un fármaco alternativo como medida de precaución. En el caso de ML, indican que hay que estar alerta a los efectos adversos, pudiendo considerarse un ajuste de dosis.

Por último, se han realizado trabajos y ensayos clínicos robustos que demuestran la relación entre los niveles plasmáticos y la presencia de reacciones adversas en ML, registrados en la bibliografía de la guía CPIC (7).

3. Fármaco

- Atomoxetina

4. Genes implicados

CYP2D6: Citocromo P450 familia 2 subfamilia D miembro 6.

- HGNC: 2625.
- NCBI Entrez Gene: 1565.
- Ensembl: ENSG00000100197.
- OMIM®: 124030.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P10635.

El gen *CYP2D6* se encuentra en el cromosoma 22q13.1 y pertenece a la subfamilia *CYP2D*. Esta subfamilia está compuesta por dos pseudogenes (*CYP2D7* y *CYP2D8*) y por el gen funcional *CYP2D6*, que codifica para el citocromo del mismo nombre. El locus *CYP2D* abarca una región de aproximadamente 45 kb. Los genes *CYP2D*

poseen 9 exones y 8 intrones, pero son *CYP2D6* y *CYP2D7* los que presentan mayor homología en su secuencia (8–10).

El citocromo CYP2D6 es una proteína compuesta por 497 aminoácidos. Tiene un sitio activo relativamente flexible que permite la unión con gran especificidad a un gran número de sustratos de distintos tamaños. Se expresa principalmente en el hígado, pero también en otros tejidos como el cerebro y los pulmones (11). Esta enzima representa el 5% de los citocromos presentes a nivel hepático y está involucrada en el metabolismo de aproximadamente el 20% de fármacos prescritos normalmente en la clínica (12). Entre los fármacos metabolizados por este citocromo están: antidepresivos (p. ej., fluoxetina, nortriptilina, paroxetina), antipsicóticos (p. ej., haloperidol, risperidona), antihipertensivos (p. ej., metoprolol, bisoprolol), analgésicos (p. ej., codeína, tramadol, etilmorfina) y el agente antitumoral tamoxifeno (13). Hasta la fecha, el CYP2D6 se menciona en la ficha técnica de 72 medicamentos diferentes (14). Además, hasta la fecha, la relevancia clínica de CYP2D6 ha sido revisada por comités de farmacogenómica para al menos 48 fármacos y se han redactado recomendaciones prácticas basadas en CYP2D6 para 26 fármacos (15).

El gen *CYP2D6* es muy polimórfico y su complejidad genética contribuye de manera importante a su variación funcional. Las variantes genéticas en este gen abarcan desde variantes de un solo nucleótido (*SNVs*), a pequeñas inserciones y deleciones (*indels*), hasta variantes estructurales que implican la ganancia o pérdida del número de copias del gen (deleciones del gen completo, duplicaciones o multiplicaciones del gen) e híbridos entre el gen *CYP2D6* y el pseudogen *CYP2D7* (16,17). Aunque lo más frecuente es tener 2 copias del gen *CYP2D6*, una parte de la población presenta un número diferente de copias (p. ej., una única copia o tres copias) (18). La [Figura Suplementaria 1](#) muestra algunos ejemplos de este tipo de alteraciones estructurales.

A diferencia de otros CYPs involucrados en la metabolización de fármacos, el *CYP2D6* codifica una enzima no inducible. Por otra parte, el *CYP2D6* puede ser inhibido por diversos fármacos, lo que puede causar interacciones farmacológicas. De esta forma, el tratamiento con un medicamento inhibidor de CYP2D6 junto con un sustrato de la misma enzima puede alterar el fenotipo del paciente. En esta situación, la mayor parte de la actividad CYP2D6 está siendo inhibida por un fármaco de confusión, y un individuo que genéticamente se clasifica como MN para CYP2D6 se comporta como un MI o un ML. Este fenómeno generado por la interacción con el tratamiento farmacológico se conoce como fenocopia (19,20). Un fenotipo relacionado puede ocurrir con la dosificación crónica de un fármaco metabolizado por CYP2D6, en el que un sustrato de CYP2D6 puede inhibir su propio metabolismo con el tiempo, a medida que la concentración del fármaco se acerca al estado estacionario (19). Por ello, la terapia con sustratos de CYP2D6 puede ser compleja, no solo debido a la variación genética, sino también debido a las interacciones farmacológicas.

5. Genotipificado de *CYP2D6*

El gen *CYP2D6* además de presentar variantes tipo *SNVs* e indel, presenta reordenamientos genómicos que incluyen tanto cambios estructurales, como variaciones en el número de copias del gen, que pueden ir desde deleciones a duplicaciones del gen entero ([Figura Suplementaria 1](#)). Cabe destacar que hay alelos del



CYP2D6 de función normal con una nomenclatura distinta al alelo *1 (p. ej., *2 y *35). También existen alelos de pérdida completa de función comunes en la población (p. ej., *4) o menos frecuentes (p. ej., *3 y *6). Con respecto a los reordenamientos genómicos, estos son debidos a la presencia de zonas con una elevada homología en esta región del cromosoma 22 que favorecen la formación de cambios estructurales. El tipo de variantes estructurales incluyen:

- ii) deleciones del gen completo (*5)
- ii) alelos con dos o más copias idénticas del CYP2D6 de actividad normal (p. ej., *1xN, *2xN), de actividad reducida (p. ej., *41xN, *10xN) o de pérdida completa de función (p. ej., *4xN)
- iii) híbridos con el pseudogen CYP2D7, la mayor parte asociados a pérdida completa de función (p. ej., *13, *36) pero algunos de función reducida (p. ej., *10.003) o incierta (p. ej., *61, *63)
- iv) alelos con repeticiones no idénticas formadas por híbridos con el pseudogen CYP2D7 y alelos de actividad reducida o pérdida completa de función (p. ej. *68+*4)

Las **Tablas Suplementarias 1 y 2** muestran los alelos y las variantes que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT_MIA) de la SEFF recomienda determinar para establecer el fenotipo metabólico de CYP2D6 basado en la genética. En lo que se refiere a la genética del CYP2D6, es importante resaltar que la ausencia de las variantes indicadas en las **Tablas Suplementarias 1 y 2** no garantiza una actividad enzimática normal. Aunque las variantes descritas en este documento son hasta la fecha las más relevantes para explicar la actividad de esta enzima en la población, también podría haber otras variantes menos frecuentes asociadas a una actividad alterada. Además, es importante recordar que pueden existir interacciones farmacológicas que inhiban la actividad de la enzima CYP2D6.

5.1. Definición de alelos y variantes a determinar en el gen CYP2D6

La **Tabla Suplementaria 1** muestra cómo a partir de las distintas variantes genéticas se definen los alelos del CYP2D6 asociados a diferente actividad de esta enzima. Las distintas variantes genéticas, junto con sus frecuencias alélicas en distintas poblaciones, se recogen en la **Tabla Suplementaria 2**. El proceso de asignación de alelos y definición de fenotipos viene descrito en el Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos (**Anexo II**). También se ha elaborado un documento con la estandarización de terminología farmacogenética sobre la funcionalidad de alelos (**Anexo III**).

El GdT_MIA de la SEFF considera **imprescindible** incluir la determinación de al menos los alelos indicados en la **Tabla Suplementaria 1**, en la columna "RECOMENDACIÓN GdT_MIA SEFF" (columna E) para la correcta estimación de los distintos fenotipos metabólicos, inferidos a partir del genotipo de CYP2D6. Adicionalmente, consideramos que es **recomendable** determinar otros alelos que modifican la actividad CYP2D6 y que se indican en la misma columna de esa tabla.

Esta recomendación de alelos imprescindibles/recomendables se basa en una combinación entre la frecuencia alélica poblacional y el nivel de evidencia clínica disponible en la actualidad. Es esperable que esta clasificación pueda cambiar con el tiempo, a medida que se avance en el conocimiento del gen.



5.2. Definición de la Actividad Global (AG) y la puntuación de Actividad del Alelo (AA)

La combinación de alelos del *CYP2D6* se utiliza para determinar el diplotipo de un paciente. A cada alelo se le asigna una puntuación de actividad (AA, actividad del alelo; del inglés *allelic score*) que oscila entre 0 y 1 (p. ej., 0 para la pérdida completa de función; 0,25 o 0,5 para función reducida y 1 para la función normal; **Tabla Suplementaria 1**). Si un alelo contiene múltiples copias de un gen funcional, el AA se multiplica por el número de copias presentes.

La actividad global (AG) de la enzima *CYP2D6* es la suma de los valores de AA asignados a cada alelo, que normalmente oscila entre 0 y 3, pero puede superar el 3 en algunos casos. La AG de la enzima *CYP2D6* puede traducirse en un sistema de clasificación de fenotipos basados en la genética (**Tabla 1**).

5.3. Tecnologías genéticas

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en el gen *CYP2D6*. Éstas incluyen métodos basados en genotipificado (p. ej., PCR a tiempo real con sondas específicas, paneles o arrays de SNPs) y en métodos basados en secuenciación (p. ej., Sanger o secuenciación masiva). Es importante recordar que la determinación genética ha de incluir la detección del número de copias y de otras posibles variantes estructurales (p.ej., utilizando secuenciación masiva de lecturas largas “*long read sequencing*”, PCR a tiempo real con sondas específicas o MLPA). En el **Anexo I**, se describen con más detalle las distintas formas para poder realizar las determinaciones genéticas.

Adicionalmente, cabe resaltar que, en el caso de llevar a cabo un ensayo de detección de número de copias mediante PCR a tiempo real, se recomienda hacer un ensayo en la región 5' del *CYP2D6* y otro en el exón 9. Adicionalmente, un ensayo en regiones intermedias (intrón 2 o 6) ayuda a definir mejor el alelo. Para determinar qué copia del *CYP2D6* está duplicada (por ejemplo $*1/*4x2$ versus $*1x2/*4$), habría que valorar la utilización de técnicas que permiten determinar qué alelo está duplicado y cuál no. Una solución a este problema puede ser usar una long-range PCR (XL-PCR) para amplificar la hebra duplicada y genotipificar el amplicón a tiempo real (21).

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de *CYP2D6*

El gen *CYP2D6* es muy polimórfico, con más de 170 alelos descritos (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>). Se establecen cuatro fenotipos metabólicos: metabolizador ultrarrápido (MU), normal (MN), intermedio (MI) y lento (ML) (**Tabla 1**), basados en el genotipo (ver apartado 5.2).

Como se ha mencionado arriba, se ha elaborado un documento con la estandarización de terminología farmacogenética sobre la funcionalidad de alelos y los fenotipos farmacogenéticos que puede consultarse en el **Anexo III**.

Tabla 1. Definición de los fenotipos metabólicos de la enzima CYP2D6 basados en el genotipo y la actividad global

Fenotipos metabólicos CYP2D6 basados en el genotipo	Actividad Global (AG) [#]	Ejemplos de diplotipos del gen CYP2D6
Metabolizador ultrarrápido (AG>2,25)	>2,25	Individuo con alelo con dos o más copias de función normal, más un alelo de función normal (p. ej., *1/*1xN, *1/*2xN)
		Individuo con 1 alelo de función reducida (AA ^{##} =0,5) y otro alelo con 2 o más copias de función normal (p. ej., *1xN/*17)
		Individuo con 1 alelo de pérdida completa de función y otro alelo con 3 o más copias de función normal (p. ej., *4/*1x3)
Metabolizador normal (1,25≤AG≤2,25)	2,25	Individuo con el alelo de función reducida (AA=0,25) y otro alelo con 2 copias de función normal (p. ej., *2x2/*10)
	2,0	Individuo con 2 alelos de función normal (p. ej., *1/*1, *1/*2, *2/*2)
	1,75	Individuo con 1 alelo de función reducida (AA=0,25) y otro alelo con 3 copias de función reducida (AA=0,5) (p. ej., *10/*17x3)
	1,5	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 alelo de función reducida (AA=0,5) (p. ej., *1/*17)
	1,25	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 alelo de función reducida (AA=0,25) (p. ej., *1/*10)
Metabolizador intermedio (0<AG<1,25)	1,0	Individuo con 1 alelo de función normal y un alelo de pérdida completa de función o deleciónado (AA=0) (p. ej., *1/*4, *1/*5)
	0,75	Individuo con un alelo de función reducida (AA=0,25) y otro de función reducida (AA=0,5) (p. ej., *10/*17)
	0,5	Individuo con 2 alelos de función reducida (AA=0,25) (p. ej., *10/*10)
		Individuo con 1 alelo de función reducida (AA=0,5) y 1 alelo de pérdida completa de función o deleciónado (p. ej., *5/*17)
	0,25	Individuo con 1 alelo de función reducida (AA=0,25) y 1 alelo de pérdida completa de función o deleciónado (p. ej., *4/*10, *5/*10)
Metabolizador lento (AG=0)	0	Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función o deleciónados (p. ej., *4/*4, *4/*5)

[#] Actividad Global (AG), ^{##} Actividad del alelo (AA)

6.2. Ensayos enzimáticos

No se utilizan.



7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos del CYP2D6

Las recomendaciones de dosificación en pacientes pediátricos y adultos para prevenir la ineficacia y/o toxicidad asociada a la atomoxetina del Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT_RC) de la SEFF se resumen en la **Tabla 2** y están en línea con las guías del CPIC (7) y del DPWG (8), y de la ficha técnica del fármaco (1).

Las recomendaciones clínicas para la atomoxetina se establecen en base al fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo de CYP2D6 determinado antes de iniciar el tratamiento. En los casos de falta de respuesta clínica a las dos semanas del inicio del tratamiento se recomienda determinar la concentración plasmática máxima (C_{max}) media. Si ésta es inferior a 200 ng/mL, se recomienda incrementar la dosis proporcionalmente hasta alcanzar 400 ng/mL, dentro del rango terapéutico de 200–1000 ng/mL (22).

Cabe destacar, que el uso concomitante con fármacos inhibidores de CYP2D6, como son los antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS; p. ej., fluoxetina, paroxetina) quinidina o terbinafina, puede aumentar la exposición a atomoxetina (de 3 a 4 veces la C_{max}), por lo que en estos casos puede ser necesario un escalado de dosis más lento y una dosis final menor de atomoxetina (1).

Tabla 2. Recomendación de dosificación de atomoxetina en base al fenotipo de CYP2D6 inferido del genotipo

Fenotipo	Genotipo (ejemplos)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido	Ejemplos: *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	>2,25	Riesgo de inefectividad con dosis estándar	En pacientes pediátricos (hasta 70 kg de peso) se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar de 0.5 mg/kg/día e incrementar a 1.2 mg/kg/día a partir de 7 días si no se observa respuesta. En pacientes pediátricos con más de 70 kg de peso o adultos se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar de 40 mg/día e incrementar a 80-100 mg/día a partir de 7 días si no se observa respuesta. Si después de dos semanas no se observa respuesta ni efectos secundarios y la Cmax (1-2 h tras la administración de la dosis) es <200 ng/ml, se recomienda incrementar la dosis hasta alcanzar 400 ng/ml, monitorizando la posible aparición de efectos secundarios.
Metabolizador normal	Ejemplos: *1/*10, *1/*41, *1/*9, *17/*41x3, *1/*1, *1/*2, *2x2/*10	$1,25 \leq AG \leq 2,25$		
Metabolizador intermedio	Ejemplos: *4/*10, *4/*41, *10/*10, *10/*41, *41/*41, *1/*5	$0 < AG < 1,25$	Riesgo de toxicidad con dosis estándar	En pacientes pediátricos (hasta 70 kg de peso) se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar de 0.5 mg/kg/día. Si al cabo de 2 semanas no se observa respuesta ni efectos secundarios y la Cmax (2-4 h tras la administración de la dosis, para MI; 4 h para ML) es <200 ng/ml, se recomienda incrementar la dosis hasta alcanzar 400 ng/ml, siempre que no se observen efectos secundarios. En pacientes pediátricos con más de 70 kg de peso o adultos se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar de 40 mg/día e incrementar hasta 80 mg/día a partir de las 2 semanas si no se observa respuesta ni efectos secundarios. Si la respuesta es inadecuada, se recomienda incrementar la dosis hasta conseguir una Cmax (2-4 h tras la administración de la dosis) de 400 ng/ml, siempre que no se observen efectos secundarios.
Metabolizador lento	Ejemplos: *3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	0		

8. Beneficios de la implementación clínica

El beneficio potencial de la utilización del genotipo de *CYP2D6* para guiar la dosificación de atomoxetina es conocer de antemano aquellos pacientes que tienen más probabilidades de fracasar al tratamiento estándar (p. ej., los MU) o de tener efectos adversos (p. ej., los ML). Se ha descrito que los pacientes MU suelen requerir dosis superiores a la estándar, por lo que ser conocedores de este hecho puede ayudar a comprender mejor una falta de respuesta a las dosis estándar.

Sin embargo, las guías del CPIC y del DPWG no recomiendan cambios en la dosis inicial de atomoxetina en función del genotipo del *CYP2D6*. Sólo recomiendan, en los casos de falta de respuesta, obtener la concentración pico de atomoxetina, y en el caso de que ésta sea < 200 ng/mL, aumentar la dosis para alcanzar 400 ng/mL. Respecto a la ficha técnica, se recomienda empezar con una dosis menor de atomoxetina y un escalado de dosis más lento en los pacientes ML de *CYP2D6*, aunque no especifica la dosis. La ficha técnica no establece ninguna recomendación de dosis para los MU.

Considerando la forma de dosificar este fármaco, con una escalada de dosis que se basa en la respuesta clínica y la tolerancia al tratamiento, los beneficios de la implementación clínica del genotipo de *CYP2D6* se prevén reducidos. Por otro lado, hay que tener en cuenta que en la mayoría de centros de nuestro país no existe la posibilidad de determinar niveles plasmáticos de atomoxetina. Sin embargo, inferir el perfil metabolizador del paciente en base al genotipo del *CYP2D6* nos puede ayudar a entender mejor la respuesta/toxicidad a la atomoxetina observada en cada paciente, y a decidir un tratamiento alternativo cuando se considere oportuno. Como, por ejemplo, en los pacientes ML, para evitar la aparición de posibles efectos adversos relevantes.

9. Conclusiones

La atomoxetina es un fármaco indicado en el tratamiento de TDAH en niños a partir de los 6 años, en adolescentes y en adultos. Actúa inhibiendo de forma selectiva al transportador presináptico de la noradrenalina. La mejora en los síntomas generalmente se obtiene a partir de la cuarta semana del inicio del tratamiento (23,24), aunque hay variabilidad en la eficacia (25). Este fármaco se metaboliza principalmente por el *CYP2D6*, por lo que la actividad de este citocromo tiene efectos sobre la eficacia y seguridad del fármaco (26), y también modifica su concentración plasmática, de manera que la C_{max} se alcanza de 1 a 2 h después de la dosificación en MU y MN, de 2 a 4 horas en MI y a las 4 horas aproximadamente en ML (27).

La información de prescripción indicada en la ficha técnica (1) para la atomoxetina se basa en el peso corporal para niños y adolescentes (hasta 70 kg), y recomienda una escalada de dosis hasta alcanzar respuesta. Establece que la dosis inicial recomendada en pacientes pediátricos hasta 70 kg de peso es de 0,5 mg/kg/día, que se puede aumentar a una dosis de mantenimiento de 1,2 mg/kg/día (a partir de un mínimo de 7 días en Europa, y un mínimo de 3 días en EEUU). Para niños y adolescentes con más de 70 kg y adultos, se indica una dosis de inicio de 40 mg/día, y un aumento de dosis hasta 80-100 mg/día según respuesta. Como criterio

farmacogenético, solo indica una dosis de inicio menor y un escalado de dosis más lento para los ML para CYP2D6, aunque sin especificar la dosis.

El GdT_RC de la SEFF va más allá de la ficha técnica y establece recomendaciones de ajuste de dosis en base al genotipo-fenotipo. Para ello recoge las indicaciones de las guías de CPIC (7) y DPWG (8). El objetivo es optimizar la dosis de atomoxetina para reducir los efectos secundarios en pacientes con actividad de CYP2D6 disminuida (ML y MI) y evitar la ineficacia del fármaco en pacientes con actividad aumentada de CYP2D6 (MU). Así pues, el GdT_RC de la SEFF recomienda monitorizar los niveles plasmáticos de atomoxetina en aquellos pacientes que, al cabo de dos semanas de iniciar el tratamiento, no presenten respuesta ni efectos secundarios, y ajustar la dosis del fármaco en función de la C_{max} .

No obstante, cabe mencionar que la atomoxetina es un fármaco poco utilizado. Se utiliza principalmente como segunda elección en casos de TDAH con ansiedad que no han respondido a metilfenidato. Además, la metodología para determinar los niveles plasmáticos de atomoxetina no está implementada de rutina en la mayoría de nuestros centros hospitalarios.

Estos hechos probablemente comportarán que, en la práctica clínica real, una vez se determine el genotipo y/o fenotipo de cada paciente, se utilice el fármaco cuando no haya contraindicaciones en las pruebas farmacogenéticas (MN y MU), o se utilice otro fármaco alternativo no metabolizado por el CYP2D6 cuando haya un riesgo de toxicidad a dosis estándar (ML).

10. Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad SS e I. Ficha Técnica del Medicamento (Atomoxetina) [Internet]. [cited 2023 Jun 20]. Available from: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/67660/FT_67660.pdf
2. Shefner JM. Atomoxetine: Drug Information. Waltham, MA: Wolters Kluwer; 2023.
3. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104827>. Annotation of FDA Label for atomoxetine and CYP2D6.
4. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166127633>. Annotation of HCSC Label for atomoxetine and CYP2D6.
5. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166123528>. Annotation of PMDA Label for atomoxetine and CYP2D6.
6. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166184111>. Annotation of Swissmedic Label for atomoxetine and CYP2D6.
7. Brown JT, Bishop JR, Sangkuhl K, Nurmi EL, Mueller DJ, Dinh JC, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for Cytochrome P450 (CYP)2D6 Genotype and Atomoxetine Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2019 Jul;106(1):94–102.
8. Nijenhuis M, Soree B, Jama WOM, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Guchelaar HJ, et al. Dutch pharmacogenetics working group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction of CYP2D6 and COMT with atomoxetine and methylphenidate. *Eur J Hum Genet.* 2022 Dec 12;

9. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, Grandia L, Maitland-van der Zee AH, Mulder H, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther.* 2011 May;89(5):662–73.
10. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.* 2004 Jan;369(1):23–37.
11. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet.* 1989 Dec;45(6):889–904.
12. Heim MH, Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics.* 1992 Sep;14(1):49–58.
13. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel).* 2020 Oct 30;11(11).
14. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/labelAnnotation>. PharmGKB CYP2D6 - Drug Label Annotations.
15. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/clinicalAnnotation>. PharmGKB CYP2D6 - Clinical Guideline Annotations.
16. Anzenbacherová E, Berka K, Otyepka M, Anzenbacher P. Structural properties of CYP2D6: requirements for substrates and inhibitors. In: *CYP2D6: Genetics, Pharmacology and Clinical Relevance*. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2014. p. 68–78.
17. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther.* 2013 Apr;138(1):103–41.
18. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry.* 2013 Oct;25(5):534–53.
19. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev.* 2006 Sep;58(3):521–90.
20. Zourková A, Hadasová E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys.* 2003 Mar;22(1):103–13.
21. Gaedigk A, Riffel AK, Leeder JS. CYP2D6 Haplotype Determination Using Long Range Allele-Specific Amplification: Resolution of a Complex Genotype and a Discordant Genotype Involving the CYP2D6*59 Allele. *J Mol Diagn.* 2015 Nov;17(6):740–8.
22. Hiemke C, Bergemann N, Clement HW, Conca A, Deckert J, Domschke K, et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017. *Pharmacopsychiatry.* 2018 Jan;51(1–02):e1.
23. Savill NC, Buitelaar JK, Anand E, Day KA, Treuer T, Upadhyaya HP, et al. The efficacy of atomoxetine for the treatment of children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a comprehensive review of over a decade of clinical research. *CNS Drugs.* 2015 Feb;29(2):131–51.
24. Cutler AJ, Mattingly GW, Jain R, O’Neal W. Current and future nonstimulants in the treatment of pediatric ADHD: monoamine reuptake inhibitors, receptor modulators, and multimodal agents. *CNS Spectr.* 2022 Apr;27(2):199–207.
25. Schwartz S, Correll CU. Efficacy and safety of atomoxetine in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: results from a comprehensive meta-analysis and metaregression. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2014 Feb;53(2):174–87.
26. Michelson D, Read HA, Ruff DD, Witcher J, Zhang S, McCracken J. CYP2D6 and clinical response to atomoxetine in children and adolescents with ADHD. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* 2007 Feb;46(2):242–51.

27. Brown JT, Abdel-Rahman SM, van Haandel L, Gaedigk A, Lin YS, Leeder JS. Single dose, CYP2D6 genotype-stratified pharmacokinetic study of atomoxetine in children with ADHD. Clin Pharmacol Ther. 2016 Jun;99(6):642–50.

Páginas web de referencia

PharmVar: <https://www.pharmvar.org/>

CPIC: <https://cpicpgx.org/genes-drugs/>

PharmGKB: <https://www.pharmgkb.org/>

11. Datos suplementarios

Figura Suplementaria 1. Ejemplos de variantes estructurales de CYP2D6

https://seff.es/download/55/atomoxetina-2d6/3380/figura-suplementaria-1_v2_19042024.pdf

Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2D6 basados en el genotipo.

https://seff.es/download/55/atomoxetina-2d6/3381/tabla-suplementaria-1_cyp2d6-alelos_21-02-2024.xlsx

Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar el GdT_MIA de la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos metabólicos de CYP2D6 basados en el genotipo.

https://seff.es/download/55/atomoxetina-2d6/3381/tabla-suplementaria-1_cyp2d6-alelos_21-02-2024.xlsx

Anexo I. Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf

Anexo II. Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplo-tipos-y-fenotipos_v2.pdf

Anexo III. Terminología.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3477/estandarizacion-de-terminos-v3_05-06-2024.pdf