



# **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 codeína y tramadol**

**Fecha y versión del documento:** 14 de agosto de 2023; versión 1.  
9 de octubre de 2023; versión 1.2; 21 de febrero de 2024 versión 1.3; 19 de abril de 2024 versión 2; 19 de junio de 2024 versión 2.1

## 1. Introducción

Los opioides son los fármacos más utilizados para el tratamiento del dolor agudo. Estos fármacos presentan una amplia variabilidad interindividual en su perfil analgésico y de seguridad. A excepción de la morfina, tapentadol y levorfanol (que sufren predominantemente glucuronidación), la mayoría de los agonistas opioides son metabolizados por CYP3A, CYP2B6 y CYP2D6. Tanto la codeína como el tramadol son metabolizados por CYP2D6 a metabolitos más activos.

Otros genes estudiados por su asociación con el efecto clínico y efectos adversos de los opioides son *OPRM1* y *COMT*.

**Existe evidencia sustancial que relaciona el genotipo CYP2D6 con la variabilidad en el efecto clínico y la toxicidad de codeína y tramadol. Para el resto de opioides y para otros genes las evidencias disponibles son limitadas.**

La codeína es un **profármaco opioide menor** con efecto antitusígeno de acción central y analgésico. Ejerce su efecto antitusígeno actuando directamente deprimiendo el centro de la tos a nivel medular; como analgésico, ejerce su acción a través de los receptores opioides  $\mu$ , aunque la codeína tiene una baja afinidad por estos receptores, y el **efecto analgésico se debe a su conversión a morfina** (con una afinidad 200 veces mayor por el receptor  $\mu$  que codeína).

La codeína, particularmente en combinación con otros analgésicos como paracetamol o ibuprofeno, ha mostrado efectividad en el dolor nociceptivo agudo. En España está autorizada bajo la indicación de tratamiento sintomático de la tos no productiva, así como analgésico para el **dolor moderado-fuerte en pacientes mayores de 12 años que no responden a analgesia del primer escalón de la OMS**. Sus formas de presentación más habituales son el jarabe o comprimidos orales, pudiendo o no estar asociada a algún otro analgésico (1).

La posología recomendada por Ficha Técnica para adultos en su indicación como analgésico va de 15 a 30 mg cada 6 horas; de no obtenerse el efecto deseado, se puede incrementar la dosis a 2 comprimidos por toma hasta un máximo de 6 comprimidos en 24 horas. La **duración total** del tratamiento **se debe limitar a 3 días** no excediendo la **dosis máxima recomendada de 240 mg de codeína diarios**, tanto en poblaciones pediátricas como adultas (1). En su indicación como analgésico **se administra frecuentemente a diferentes dosis en combinación con otros fármacos** (por ejemplo: paracetamol/codeína (500 mg de paracetamol/30 mg de codeína fosfato, hemihidrato (equivalente a 29,34 mg de fosfato de codeína)).

El **tramadol** es un analgésico opioide de acción central. Es un agonista puro, cuyos efectos analgésicos son mediados por receptores  $\mu$ . Otros mecanismos que contribuyen a su efecto analgésico son la inhibición de la recaptación neuronal de noradrenalina y serotonina; de esta manera, impide la transmisión del dolor a través de la médula. La metabolización de tramadol mediante O-desmetilación llevada a cabo por CYP2D6 da lugar a O-desmetiltramadol, metabolito farmacológicamente activo (con una afinidad por el receptor  $\mu$  700 veces superior). Los estudios realizados en animales han demostrado que O-desmetiltramadol es 2-4 veces más potente que el tramadol.

Está comercializado en España para el **tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y adolescentes mayores de 12 años**. Adolonta® solución oral y Adolonta® solución inyectable para perfusión están indicadas para el tratamiento del dolor moderado a intenso en adultos y niños a partir de 3 años (2).

La **posología** recomendada por Ficha Técnica para adultos y niños mayores de 12 años es de dosis iniciales de hidrocóloruro de tramadol de 50-100 mg (1 ó 2 cápsulas) seguida de 50 ó 100 mg cada 4-6 horas, **sin sobrepasar una dosis diaria de 400 mg**. Para niños a partir de 3 años de edad, la dosis única recomendada es de 1-2 mg de hidrocóloruro de tramadol por kg de peso corporal. Las dosis pueden repetirse si es necesario, de 3 a 4 veces al día (a intervalos de 6 a 8 horas). **No deben excederse dosis diarias de 8 mg de hidrocóloruro de tramadol por Kg de peso corporal o 400 mg de hidrocóloruro de tramadol (la opción que sea menor)** (2). Existen en el mercado combinaciones de tramadol con otros analgésicos a diferentes dosis (por ejemplo: PAZITAL 37,5 mg/325 mg contiene 37,5 mg de hidrocóloruro de tramadol y 325 mg de paracetamol (2).

## 2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para **codeína** han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Las **agencias reguladoras internacionales Swissmedic, FDA, HCSC y PMDAJ** establecen una **recomendación Codeína-CYP2D6 con un nivel Test accionable**, donde se indica que la codeína está contraindicada en pacientes con un fenotipo de “metabolizador ultrarrápido de CYP2D6”. Esto es debido a que los pacientes con este fenotipo pueden desarrollar niveles plasmáticos tóxicos de morfina (su metabolito activo metabolizado por la isoenzima hepática CYP2D6) con síntomas de sobredosis. Por otro lado, se indica que los metabolizadores lentos de CYP2D6 pueden experimentar una analgesia reducida o nula. Además, se hace una mención a los riesgos de lactancia en madres metabolizadoras ultrarrápidas en tratamiento con codeína, ya que aumentan los niveles de morfina en la leche materna.

La guía de implementación clínica **CPIC** recomienda el uso de **fármacos analgésicos alternativos** a la codeína en pacientes que sean **metabolizadores lentos o ultrarrápidos para CYP2D6** (3). A su vez, la guía **DPWG** hace recomendaciones de **ajuste de dosis en aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos** (4).

Por otra parte, la **AEMPS** presenta recomendaciones para la codeína en su ficha técnica recogiendo que: 1) Codeína está contraindicada en pacientes que se sepa que son metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6. 2) Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de la enzima CYP2D6, no se obtendrá un efecto terapéutico adecuado, debido a la ausencia de formación de morfina. Sin embargo, si el paciente es un metabolizador extensivo o ultrarrápido, existe un mayor riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad opioide, incluso a las dosis comúnmente prescritas. 3) Si el paciente es un metabolizador ultrarrápido de CYP2D6, pueden encontrarse en la leche materna niveles más altos del metabolito activo, morfina, y en muy raras ocasiones esto puede resultar en síntomas de toxicidad opioide en el bebé (1).

La codeína aparece asociada al gen **CYP2D6**, con el mayor nivel de evidencia (**Nivel 1A**) en las “**Clinical Annotation**” de **PharmGKB**. Por último, existen 5 ensayos clínicos, con información “accionable” en relación a la codeína y CYP2D6 (5-9).

Las recomendaciones farmacogenéticas para **tramadol** han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. Las agencias reguladoras internacionales **FDA y HCSC** establecen una **recomendación Tramadol-CYP2D6 con un nivel Test accionable**, donde se indica que los individuos que son metabolizadores ultrarrápidos de CYP2D6 convierten el tramadol en su metabolito activo más rápidamente que otras personas, y que incluso con los regímenes de dosificación indicados pueden sufrir una depresión respiratoria potencialmente mortal; estos individuos no deben utilizar tramadol. Además, se hace mención a que da lugar a mayores concentraciones de metabolitos activos en la leche materna, no recomendándose la lactancia



durante el tratamiento y estando contraindicado en niños menores de 12 años y en adolescentes tras amigdalectomía/adenoidectomía.

La guía de implementación clínica **CPIC recomienda el uso de fármacos analgésicos alternativos** al tramadol en pacientes que sean **metabolizadores lentos o ultrarrápidos a CYP2D6** (3). A su vez, la guía **DPWG hace recomendaciones de ajuste de dosis en aquellos pacientes metabolizadores ultrarrápidos** (4).

Por otra parte, la **AEMPS presenta recomendaciones para el tramadol en la ficha técnica** de sus formulaciones recogiendo que: 1) Si un paciente tiene deficiencia o carece completamente de la enzima CYP2D6, es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado, debido a la ausencia de formación de O-desmetiltramadol (molécula farmacológicamente activa). 2) Sin embargo, si el paciente es un metabolizador ultrarrápido, existe el riesgo de desarrollar efectos adversos de toxicidad por opioides, incluso a las dosis prescritas de forma habitual (2).

**El tramadol aparece asociado al gen CYP2D6, con el mayor nivel de evidencia (Nivel 1A) en las "Clinical Annotation" de PharmGKB.** Por último, existen resultados de 4 ensayos clínicos, con información "accionable" en relación a tramadol y CYP2D6 (5, 6, 9, 10).

### 3. Fármacos incluidos en la guía

- Codeína
- Tramadol

### 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 (11-13).

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. 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 (14). 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 (15). Hasta la fecha, el CYP2D6 se menciona en la ficha técnica de 72 medicamentos diferentes (16). 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 (17).

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* (18). 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) (19). 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, la actividad CYP2D6 puede ser inhibida 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 metabolizador normal para CYP2D6 se comporta como un metabolizador intermedio o lento. Este fenómeno generado por la interacción con el tratamiento farmacológico se conoce como fenocopia (20-21). 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 (20). 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:



- i) 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 función normal; **Tabla Suplementaria 1**). Si un alelo contiene múltiples copias de un gen funcional, la 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 genotipar el amplicón a tiempo real (22).

## 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) <sup>#</sup>	Ejemplos de diplotipos del gen CYP2D6
<b>Metabolizador ultrarrápido</b> (AG>2,25)	>2,25	Individuo con un alelo con dos o más copias de función normal, más un alelo de función normal (p. ej., *1/*1xN, *1/*2xN)
		Individuo con un alelo de función reducida (AA=0,5) y otro alelo con 2 o más copias de función normal (p. ej., *1xN/*17)
		Individuo con un alelo de pérdida completa de función y otro alelo con 3 o más copias de función normal (p. ej., *4/*1x3)
<b>Metabolizador normal</b> (1,25≤AG≤2,25)	2,25	Individuo con un alelo de función reducida (AA=0,25) y otro alelo con 2 copias de función normal (p. ej., *2x2/*10)
	2,0	Individuo con dos alelos de función normal (p. ej., *1/*1, *1/*2, *2/*2)
	1,75	Individuo con un 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 un alelo de función normal y un alelo de función reducida (AA=0,5) (p. ej., *1/*17)
	1,25	Individuo con un alelo de función normal y un alelo de función reducida (AA=0,25) (p. ej., *1/*10)
<b>Metabolizador intermedio</b> (0<AG<1,25)	1,0	Individuo con un 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 dos alelos de función reducida (AA=0,25) (p. ej., *10/*10)
		Individuo con un alelo de función reducida (AA=0,5) y un alelo de pérdida completa de función o deleciónado (p. ej., *5/*17)
	0,25	Individuo con un alelo de función reducida (AA=0,25) y un alelo de pérdida completa de función o deleciónado (p. ej., *4/*10, *5/*10)
<b>Metabolizador lento</b> (AG=0)	0	Individuo con dos alelos de pérdida completa de función o deleciónados (p. ej., *4/*4, *4/*5)

<sup>#</sup> Actividad Global (AG), <sup>##</sup> Actividad del alelo (AA)

## 6.2. Ensayos enzimáticos

No se utilizan



## 7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos del CYP2D6

### 7.1. Recomendaciones clínicas en base al genotipo de CYP2D6

En base a los diferentes fenotipos metabolizadores para CYP2D6, **se establecen unas directrices de dosificación orientadas a maximizar la eficacia y minimizar el riesgo de toxicidad del tratamiento (Tablas 2 y 3).**

La **ficha técnica** de ambos fármacos carece de recomendaciones específicas de ajuste de dosis en base al genotipo. La única recomendación que se establece en el caso de codeína es la contraindicación absoluta de administración en aquellos pacientes que sean metabolizadores ultrarrápidos (MU) conocidos. No se incluyen recomendaciones referentes a los fenotipos de metabolizadores intermedios (MI) o lentos (ML). En el caso de tramadol, la ficha técnica menciona que si un paciente presenta una deficiencia de CYP2D6 es posible que no se obtenga un efecto analgésico adecuado.

Es importante tener en cuenta que en la **indicación de codeína como antitusígeno**, es la propia **codeína** la que **actúa como principio activo principal, y no la morfina**. Por lo tanto, **en esta indicación, la actividad de CYP2D6 juega un papel menor en la obtención de eficacia, aunque si debe tenerse en cuenta a la hora de predecir toxicidad.**

Existen publicadas varias **guías de actuación para codeína y tramadol en base al genotipo de CYP2D6:**

- La **guía CPIC** (3) recomienda evitar el uso de codeína y tramadol en MU (por riesgo de toxicidad grave) y en ML (por posible disminución del efecto analgésico), y la administración de la dosis indicada en ficha técnica en MI y MN, puntualizando en MI, que en aquellos casos que no se obtenga la respuesta deseada y esté indicado el uso de opioides se debe considerar tratamiento alternativo.
- La guía del grupo de trabajo neerlandés en farmacogenética (**DPWG**) (4) cuentan con recomendaciones de actuación en base al genotipo para estos dos fármacos.

En esta guía señalan las situaciones en las que consideran **“beneficiosa” la realización del genotipificado anticipado** de CYP2D6 cuando va a administrarse **codeína:**

- Adultos con dosis >20 mg cada 6 h.
- Niños ≥12 años con dosis >10 mg cada 6 h.
- Pacientes con factores de riesgo adicionales (p. ej., medicación concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o alteración de la función renal).

En pacientes MU que cumplan alguno de estos criterios recomiendan evitar el uso de codeína, en caso contrario, de acuerdo a esta guía, no se requiere ninguna acción específica.

En MI que reciban codeína como analgésico recomiendan vigilar de manera activa la falta de eficacia y en caso de que esta ocurra incrementar la dosis o plantear un tratamiento alternativo (diferente a tramadol). En pacientes con fenotipo ML que reciban codeína como analgésico recomiendan administrar un tratamiento alternativo diferente a tramadol. En MI y ML que reciban codeína como antitusígeno indican que ninguna acción es requerida.

En esta guía resaltan que en mujeres en periodo de lactancia con fenotipo MU hay riesgo de toxicidad grave no solo para la madre sino también para el lactante; sin embargo, la codeína está contraindicada en mujeres en periodo de lactancia por lo que no debería administrarse en esta población.

En el caso de **tramadol**, la guía recomienda seleccionar un **tratamiento alternativo en MU**, y si esto no es posible administrar el **40% de la dosis estándar vigilando estrechamente la aparición de toxicidad**. En MI y ML recomiendan vigilar de manera activa la falta de eficacia y en caso de que esta ocurra incrementar la dosis o plantear un tratamiento alternativo (diferente a tramadol).

- El grupo canadiense de Red Farmacogenética para la Seguridad del Medicamento (**CPNDS**) (23), cuenta con recomendaciones para codeína en línea con las emitidas por el CPIC.

### 7.1.1. Recomendaciones para codeína:

En base a la literatura y guías disponibles, la SEFF emite las siguientes recomendaciones para el tratamiento con codeína (1, 3, 4):

- En aquellos pacientes con fenotipo metabolizador ultrarrápido que reciban **dosis de codeína superiores a 20 mg cada 6 horas en adultos o 10 mg cada 6 horas en población pediátrica** y/o si el paciente presenta **factores de riesgo adicionales** (p. ej., medicación concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o alteración de la función renal), se debe **evitar la administración de codeína** debido al elevado riesgo de toxicidad. En estos pacientes se debe evitar también el uso de tramadol, metabolizado por el CYP2D6. En pacientes con fenotipo MU que reciban codeína a **dosis ≤20 mg cada 6 h en adultos y ≤10 mg cada 6 h en población pediátrica** y que **no tengan factores de riesgo adicionales** podrían administrarse las **dosis indicadas en la ficha técnica vigilando de manera estrecha la aparición de toxicidad**. Esto puede ocurrir cuando se administran algunas combinaciones de codeína con otros analgésicos y en algunas formulaciones para la indicación como antitusígenos en solución oral que contienen dosis más bajas de codeína.
- En pacientes con fenotipo metabolizador normal e intermedio en los que se utiliza codeína con indicación analgésica la SEFF recomienda administrar las **dosis establecidas en la ficha técnica** del medicamento. En pacientes MI se debe vigilar la falta de eficacia y en caso de ocurrir utilizar un tratamiento alternativo.
- En pacientes con fenotipo metabolizador lento en los que se utiliza codeína con indicación analgésica la SEFF recomienda **evitar su administración** debido al riesgo de falta de eficacia.
- En pacientes con fenotipo metabolizador normal, intermedio y lento en los que se administra codeína como antitusígeno la SEFF recomienda administrar la **dosis indicada en la ficha técnica** del medicamento.

**Tabla 2.** Recomendación de dosificación de codeína en base al fenotipo de CYP2D6, inferido por genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido	Ejemplo: *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	>2.25	Aumento de la formación de morfina que conlleva un mayor	En adultos con <b>dosis &gt;20 mg cada 6 h</b> o <b>niños ≥12 años con dosis &gt;10 mg cada 6 h</b> y/o <b>pacientes con factores de riesgo adicionales</b> (p. ej., medicación concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o alteración de la

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
			riesgo de toxicidad.	función renal) se debe <b>evitar</b> el uso de codeína por su potencial <b>toxicidad grave</b> .  En caso de requerir tratamiento con opioides, considerar uno diferente a tramadol.  NOTA: Algunas combinaciones de codeína con otros analgésicos y algunas formulaciones para la indicación como antitusígeno pueden contener dosis bajas de codeína. En pacientes sin factores de riesgo adicionales que reciben codeína como antitusígeno a <b>dosis ≤20 mg cada 6 h en adultos y ≤10 mg cada 6 h en población pediátrica</b> podrían administrarse las dosis indicadas en la ficha técnica vigilando de manera estrecha la aparición de toxicidad.
<b>Metabolizador normal</b>	Ejemplo: *1/*10 *1/*41, *1/*9 *10/*41x3 *1/*1, *1/*2 *2x2/*10	$1.25 \leq AG \leq 2.25$	Formación de morfina esperada.	Prescripción de codeína en base a las recomendaciones especificadas en ficha técnica ajustadas a la edad y peso.
<b>Metabolizador intermedio</b>	Ejemplo: *4/*10 *4/*41, *10/*10 *10/*41 *41/*41, *1/*5	$0 < AG < 1.25$	Formación de morfina reducida	<u>INDICACIÓN COMO ANALGESICO:</u> Prescripción de codeína en base a las recomendaciones especificadas en ficha técnica ajustadas a la edad y peso. En ausencia de respuesta y requerimiento de la administración de un opioide, considerar la administración de otro opiáceo distinto del tramadol.  <u>INDICACIÓN COMO ANTITUSIGENO:</u> Prescripción en base a las recomendaciones especificadas de la ficha técnica.
<b>Metabolizador lento</b>	Ejemplos: *3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	0	Gran reducción de la formación de morfina que conlleva una disminución de la eficacia analgésica.	<u>INDICACIÓN COMO ANALGESICO:</u> Evitar el uso de codeína por la posibilidad de <b>falta de eficacia</b> . De ser necesario el tratamiento con opioides, considerar uno diferente a tramadol.  <u>INDICACIÓN COMO ANTITUSIGENO:</u> Prescripción en base a las recomendaciones especificadas de la ficha técnica.

### 7.1.2. Recomendaciones para tramadol:

En base a la literatura y guías disponibles, las SEFF emite las siguientes recomendaciones para el tratamiento con tramadol (2-4):

- En pacientes con fenotipo metabolizador ultrarrápido se debe **evitar la administración de tramadol** debido al elevado riesgo de toxicidad. En estos pacientes se debe evitar también el uso de codeína, que también es metabolizado por el CYP2D6. Si no fuera posible administrar un tratamiento alternativo, podría administrarse un 40% de la dosis estándar de tramadol vigilando de manera estrecha la aparición de toxicidad.
- En pacientes con fenotipo metabolizador normal e intermedio la SEFF recomienda administrar las **dosis establecidas en la ficha técnica** del medicamento. En pacientes MI se debe vigilar la falta de eficacia y en caso de ocurrir utilizar un tratamiento alternativo.
- En pacientes con fenotipo metabolizador lento la SEFF recomienda **evitar la administración de tramadol** debido al riesgo de falta de eficacia.

**Tabla 3.** Recomendación de dosificación de tramadol en base al fenotipo de CYP2D6, inferido por genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
<b>Metabolizador ultrarrápido</b>	Ejemplo: *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	>2.25	Aumento de la formación de O-desmetiltramadol (metabolito activo) que conlleva un mayor riesgo de toxicidad.	Evitar el uso de tramadol por su potencial <b>toxicidad grave</b> . En caso de requerir tratamiento con opioides, considerar uno diferente a tramadol.  Si no es posible administrar un tratamiento alternativo administrar un 40% de la dosis estándar de tramadol vigilando de manera estrecha la aparición de toxicidad.
<b>Metabolizador normal</b>	Ejemplo: *1/*10 *1/*41, *1/*9 *17/*41x3 *1/*1, *1/*2 *2x2/*10	$1.25 \leq AG \leq 2.25$	Formación de O-desmetiltramadol esperada.	Prescripción de tramadol en base a las recomendaciones especificadas en ficha técnica ajustadas a la edad y peso.
<b>Metabolizador intermedio</b>	Ejemplo: *4/*10 *4/*41,	$0 < AG < 1.25$	Formación de O-desmetiltramadol reducida	Prescripción de tramadol en base a las recomendaciones especificadas en ficha técnica ajustadas a la edad y peso. En

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
	*10/*10 *10/*41 *41/*41, *1/*5			ausencia de respuesta y requerimiento de la administración de un opioide, considerar la administración de un opiáceo distinto a la codeína.
<b>Metabolizador lento</b>	Ejemplos: *3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	0	Gran reducción de la formación de O-desmetiltramadol que conlleva una disminución de la eficacia analgésica.	Evitar el uso de tramadol por la posibilidad de <b>falta de eficacia</b> . De ser necesario el tratamiento con opioides, considerar uno diferente a codeína.

En aquellos casos en los que se recomienda administrar un **tratamiento alternativo**, las opciones incluirían analgésicos no opioides o si fuese necesario opioides que no se vean afectados por el fenotipo de CYP2D6; entre las posibles opciones se encuentran: morfina, hidromorfona y también la oxicodona, ya que, aunque se metaboliza por CYP2D6, su eficacia y seguridad parecen estar más relacionadas con la exposición a oxicodona que con sus metabolitos. En el caso de que se recomiende tratamiento alternativo a codeína en un paciente en el que se indica el fármaco como antitusígeno podría administrarse noscapina.

## 7.2 Otros biomarcadores: *OPRM1* y *COMT*

*OPRM1* Y *COMT* han sido estudiados por su potencial asociación con el efecto clínico y efectos adversos de los opioides (3).

### 7.2.1 *OPRM1*

Para *OPRM1*, el gen que **codifica el receptor opioide  $\mu_1$** , la variante más estudiada en relación a la respuesta a opioides es **rs1799971 (A118G)** y se asocia a una **expresión reducida del receptor**. Existe evidencia sobre la existencia de **pequeños incrementos en los requerimientos de dosis de morfina postoperatoria (~10%) en pacientes portadores de al menos una copia del alelo rs1799971 G**, pero la modificación en la dosis de morfina es tan mínima que no se considera clínicamente accionable.

#### **Recomendaciones en base al genotipo de *OPRM1*:**

Actualmente **la evidencia disponible no permite concluir que exista alteración de la respuesta analgésica de fármacos opioides en relación a la presencia de rs1799971 u otras variantes de *OPRM1***. Considerando los datos actualmente disponibles, la **SEFF** no recomienda hacer modificaciones en el tratamiento con opioides en base al genotipo de *OPRM1*.

### 7.2.2 COMT

La catecol O-metiltransferasa (COMT) es una de las varias **enzimas que degradan las catecolaminas** (tales como dopamina, adrenalina y noradrenalina), y es **clave en la regulación de la concentración** de catecolaminas, actuando como reguladora de la percepción del dolor. La variante **rs4680** (p.Val158Met) produce una **enzima con 3-4 veces menor actividad** para la metilación de dopamina.

#### **Recomendaciones en base al genotipo de COMT:**

**No existe evidencia** que soporte la asociación de esta variante con la aparición de reacciones adversas a opioides y hay datos no concurrentes sobre la asociación de esta variante con el efecto analgésico y los requerimientos de dosis. Para otras variables de **COMT** tampoco existen datos concluyentes. Considerando los datos actualmente disponibles, la **SEFF** no recomienda hacer modificaciones en el tratamiento con opioides en base al genotipo de **COMT**.

## **8. Beneficios de la implementación clínica de los fenotipos farmacogenéticos de CYP2D6**

Los opioides son fármacos ampliamente utilizados para controlar el dolor agudo y crónico. El efecto analgésico y el perfil de eventos adversos de estos medicamentos muestran una gran variabilidad entre pacientes y dificultan la gestión eficiente del dolor. Es necesario establecer estrategias que permitan administrar el fármaco que mejor se adapte a las características de cada paciente, incrementando la posibilidad de alivio del dolor sin que se genere toxicidad o dependencia.

La utilización de **CYP2D6** como biomarcador farmacogenético para guiar el tratamiento con codeína o tramadol permite identificar pacientes con genotipos que confieren un mayor riesgo de analgesia ineficaz cuando se administran dosis estándar (ML o MI) y aquellos con riesgo de presentar toxicidad (MU). De este modo, se emiten diferentes recomendaciones terapéuticas en base al genotipo del paciente, lo que aumenta la probabilidad de que el tratamiento sea eficaz y disminuye el riesgo de efectos adversos.

Diferentes estudios han demostrado la asociación entre el fenotipo farmacogenético de CYP2D6 y variables cinéticas y clínicas tras la administración de codeína y tramadol (24-28), y las recomendaciones de actuación en base al genotipo tienen un alto nivel de evidencia. A pesar de esto, se debe tener en cuenta, que parte de la variabilidad en la eficacia y toxicidad del tratamiento, es debida a otros factores diferentes al genotipo de CYP2D6, y que es posible que pacientes con genotipos normales desarrollen síntomas similares a los pacientes con genotipos ultrarrápidos.

Por lo tanto, la implementación del genotipificado de CYP2D6 previo al tratamiento con codeína o tramadol, permite optimizar desde un inicio la terapia con este tipo de fármacos. Esto supone, en primer lugar, un beneficio para el paciente, que obtiene un manejo más eficaz y seguro de su sintomatología, pero además, contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario español, ya que evita costes innecesarios asociados al manejo inadecuado de la clínica, efectos adversos o dependencia.

## 9. Conclusiones

La codeína y el tramadol son dos fármacos opioides autorizados para el tratamiento del dolor agudo moderado a intenso en adultos y adolescentes mayores de 12 años (el tramadol también se puede utilizar en niños mayores de 3 años). Ambos fármacos se metabolizan por la enzima CYP2D6 a metabolitos activos (morfina en el caso de la codeína y O-desmetiltramadol en el caso del tramadol), que son los principales responsables del efecto terapéutico.

El gen que codifica para esta enzima presenta un gran polimorfismo genético, presentando alelos de función normal, de función reducida, de pérdida de función o duplicaciones del gen, lo que da lugar a que los sujetos se puedan clasificar de acuerdo con su capacidad metabólica en metabolizadores normales, intermedios, lentos o ultrarrápidos.

En base a los diferentes fenotipos metabolizadores para CYP2D6, se establecen unas directrices de dosificación orientadas a maximizar la eficacia y minimizar el riesgo de toxicidad del tratamiento. La SEFF recomienda el genotipificado de *CYP2D6* en los pacientes que van a recibir tratamiento con codeína o tramadol y emite las siguientes recomendaciones:

- Para evitar el riesgo de toxicidad, en los **metabolizadores ultrarrápidos** se debe evitar el uso de tramadol o de codeína en dosis superiores a 20 mg cada 6 horas en adultos o 10 mg cada 6 horas en población pediátrica y/o si presentan factores de riesgo adicionales (p. ej., tratamiento concomitante con inhibidores de CYP3A4 y/o alteración de la función renal). Si no fuera posible administrar un tratamiento alternativo, podría administrarse un 40% de la dosis estándar de tramadol vigilando de manera estrecha la aparición de toxicidad.
- En los pacientes **metabolizadores normales e intermedios** se puede utilizar la codeína o el tramadol a las dosis establecidas en la ficha técnica, aunque en los intermedios se debe vigilar la falta de eficacia y en caso de ocurrir utilizar un tratamiento alternativo.
- En los pacientes **metabolizadores lentos** se debe evitar la administración de codeína o tramadol por el riesgo de falta de eficacia.

Como tratamiento alternativo se pueden utilizar analgésicos no opioides u opioides que no se vean afectados por el fenotipo de CYP2D6, como morfina, hidromorfona u oxicodona.

La codeína también está autorizada como antitusígeno, para lo que no necesita metabolizarse. Por lo tanto, en esta indicación, la actividad de CYP2D6 desempeña un papel menor en la obtención de eficacia, aunque sí debe tenerse en cuenta a la hora de predecir la toxicidad.

## 10. Referencias

1. AEMPS. Ficha técnica Codeisan. Consultada 14 agosto 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1778/FT\\_1778.html#5-propiedades-farmacol-gicas](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/1778/FT_1778.html#5-propiedades-farmacol-gicas)
2. AEMPS. Ficha técnica Adolonta. Consultada 14 agosto 2023. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59088/FT\\_59088.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/59088/FT_59088.html)
3. Crews KR, Monte AA, Huddart R, Caudle KE, Kharasch ED, Gaedigk A, Dunnenberger HM, Leeder JS, Callaghan JT, Samer CF, Klein TE, Haidar CE, Van Driest SL, Ruano G, Sangkuhl K, Cavallari LH, Müller



- DJ, Prows CA, Nagy M, Somogyi AA, Skaar TC. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium Guideline for CYP2D6, OPRM1, and COMT Genotypes and Select Opioid Therapy. *Clin Pharmacol Ther.* 2021 Oct;110(4):888-896. doi: 10.1002/cpt.2149. Epub 2021 Feb 9. PMID: 33387367; PMCID: PMC8249478.
4. Matic M, Nijenhuis M, Soree B, de Boer-Veger NJ, Buunk AM, Houwink EJJ, Mulder H, Rongen GAPJM, Weide JV, Wilffert B, Swen JJ, Guchelaar HJ, Deneer VHM, van Schaik RHN. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and opioids (codeine, tramadol and oxycodone). *Eur J Hum Genet.* 2022 Oct;30(10):1105-1113. doi: 10.1038/s41431-021-00920-y. Epub 2021 Jul 15. Erratum in: *Eur J Hum Genet.* 2021 Sep 27;: PMID: 34267337; PMCID: PMC9553935.
  5. Fulton CR, Zang Y, Desta Z, Rosenman MB, Holmes AM, Decker BS, Zhang Y, T Callaghan J, Pratt VM, Levy KD, Gufford BT, Dexter PR, Skaar TC, Eadon MT. Drug-gene and drug-drug interactions associated with tramadol and codeine therapy in the INGENIOUS trial. *Pharmacogenomics.* 2019 Apr;20(6):397-408. doi: 10.2217/pgs-2018-0205. Epub 2019 Feb 20. PMID: 30784356; PMCID: PMC6562829.
  6. Smith DM, Weitzel KW, Elsey AR, Langae T, Gong Y, Wake DT, Duong BQ, Hagen M, Harle CA, Mercado E, Nagoshi Y, Newsom K, Wright A, Rosenberg EI, Starostik P, Clare-Salzler MJ, Schmidt SO, Fillingim RB, Johnson JA, Cavallari LH. CYP2D6-guided opioid therapy improves pain control in CYP2D6 intermediate and poor metabolizers: a pragmatic clinical trial. *Genet Med.* 2019 Aug;21(8):1842-1850. doi: 10.1038/s41436-018-0431-8. Epub 2019 Jan 23. PMID: 30670877; PMCID: PMC6650382.
  7. Caraco Y, Sheller J, Wood AJ. Pharmacogenetic determination of the effects of codeine and prediction of drug interactions. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996 Sep;278(3):1165-74. PMID: 8819499.
  8. Carleton B, Poole R, Smith M, Leeder J, Ghannadan R, Ross C, Phillips M, Hayden M. Adverse drug reaction active surveillance: developing a national network in Canada's children's hospitals. *Pharmacoepidemiol Drug Saf.* 2009 Aug;18(8):713-21. doi: 10.1002/pds.1772. PMID: 19507171.
  9. Cavallari LH, Cicali E, Wiisanen K, Fillingim RB, Chakraborty H, Myers RA, Blake KV, Asiyanbola B, Baye JF, Bronson WH, Cook KJ, Elwood EN, Gray CF, Gong Y, Hines L, Kannry J, Kucher N, Lynch S, Nguyen KA, Obeng AO, Pratt VM, Prieto HA, Ramos M, Sadeghpour A, Singh R, Rosenman M, Starostik P, Thomas CD, Tillman E, Dexter PR, Horowitz CR, Orlando LA, Peterson JF, Skaar TC, Van Driest SL, Volpi S, Voora D, Parvataneni HK, Johnson JA; IGNITE Pragmatic Trials Network. Implementing a pragmatic clinical trial to tailor opioids for acute pain on behalf of the IGNITE ADOPT PGx investigators. *Clin Transl Sci.* 2022 Oct;15(10):2479-2492. doi: 10.1111/cts.13376. Epub 2022 Aug 4. PMID: 35899435; PMCID: PMC9579394.
  10. Wang G, Zhang H, He F, Fang X. Effect of the CYP2D6\*10 C188T polymorphism on postoperative tramadol analgesia in a Chinese population. *Eur J Clin Pharmacol.* 2006 Nov;62(11):927-31. doi: 10.1007/s00228-006-0191-2. Epub 2006 Sep 8. PMID: 16960721.
  11. 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. doi: 10.1007/s00210-003-0832-2. Epub 2003 Nov 15. PMID: 14618296.
  12. 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. PMID: 2574001; PMCID: PMC1683468.
  13. Heim MH, Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics.* 1992 Sep;14(1):49-58. doi: 10.1016/s0888-7543(05)80282-4. PMID: 1358797.
  14. 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. doi: 10.1016/j.pharmthera.2012.12.007. Epub 2013 Jan 16. PMID: 23333322.



15. 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):1295. doi: 10.3390/genes11111295. PMID: 33143137; PMCID: PMC7692531.
16. PharmGKB. PharmGKB CYP2D6 - Drug Label Annotations. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/labelAnnotation>.
17. PharmGKB. PharmGKB CYP2D6 - Clinical Guideline Annotations. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/clinicalAnnotation>.
18. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry*. 2013 Oct;25(5):534-53. doi: 10.3109/09540261.2013.825581. PMID: 24151800.
19. Beoris M, Amos Wilson J, Garces JA, Lukowiak AA. CYP2D6 copy number distribution in the US population. *Pharmacogenet Genomics*. 2016 Feb;26(2):96-9. doi: 10.1097/FPC.000000000000188. PMID: 26551314; PMCID: PMC4704658.
20. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006 Sep;58(3):521-90. doi: 10.1124/pr.58.3.6. PMID: 16968950.
21. 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. PMID: 12870705.
22. 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. doi: 10.1016/j.jmoldx.2015.06.007. Epub 2015 Sep 1. PMID: 26335396; PMCID: PMC4630174.
23. Madadi P, Amstutz U, Rieder M, Ito S, Fung V, Hwang S, Turgeon J, Michaud V, Koren G, Carleton BC; CPNDS Clinical Recommendations Group. Clinical practice guideline: CYP2D6 genotyping for safe and efficacious codeine therapy. *J Popul Ther Clin Pharmacol*. 2013;20(3):e369-96. Epub 2013 Nov 6. PMID: 24214521.
24. Stamer UM, Musshoff F, Kobilay M, Madea B, Hoefl A, Stuber F. Concentrations of tramadol and O-desmethyltramadol enantiomers in different CYP2D6 genotypes. *Clin Pharmacol Ther*. 2007 Jul;82(1):41-7. doi: 10.1038/sj.clpt.6100152. Epub 2007 Mar 14. PMID: 17361124.
25. Stamer UM, Lehnen K, Höthker F, Bayerer B, Wolf S, Hoefl A, Stuber F. Impact of CYP2D6 genotype on postoperative tramadol analgesia. *Pain*. 2003 Sep;105(1-2):231-8. doi: 10.1016/s0304-3959(03)00212-4. PMID: 14499440.
26. Kirchheiner J, Keulen JT, Bauer S, Roots I, Brockmüller J. Effects of the CYP2D6 gene duplication on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of tramadol. *J Clin Psychopharmacol*. 2008 Feb;28(1):78-83. doi: 10.1097/JCP.0b013e318160f827. PMID: 18204346.
27. Eckhardt K, Li S, Ammon S, Schänzle G, Mikus G, Eichelbaum M. Same incidence of adverse drug events after codeine administration irrespective of the genetically determined differences in morphine formation. *Pain*. 1998 May;76(1-2):27-33. doi: 10.1016/s0304-3959(98)00021-9. PMID: 9696456.
28. Mikus G, Trausch B, Rodewald C, Hofmann U, Richter K, Gramatté T, Eichelbaum M. Effect of codeine on gastrointestinal motility in relation to CYP2D6 phenotype. *Clin Pharmacol Ther*. 1997 Apr;61(4):459-66. doi: 10.1016/S0009-9236(97)90196-X. PMID: 9129563.

## PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

Ficha técnica: <https://cima.aemps.es/cima/publico/home.html>

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/56/codeina-y-tramadol-2d6/3384/figura-suplementaria-1\\_v2\\_19042024-2.pdf](https://seff.es/download/56/codeina-y-tramadol-2d6/3384/figura-suplementaria-1_v2_19042024-2.pdf)

### **Tabla Suplementaria 1. Definición de los alelos que recomienda testar la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos farmacogenéticos de CYP2D6.**

[https://seff.es/download/56/codeina-y-tramadol-2d6/3385/tabla-suplementaria-1\\_cyp2d6-alelos\\_21-02-2024-2.xlsx](https://seff.es/download/56/codeina-y-tramadol-2d6/3385/tabla-suplementaria-1_cyp2d6-alelos_21-02-2024-2.xlsx)

### **Tabla Suplementaria 2. Variantes asociadas a los alelos que recomienda testar la SEFF para una correcta asignación de los fenotipos farmacogenéticos de CYP2D6. Se muestran la localización de las variantes en distintos genomas de referencia, alteraciones a nivel de transcrito y proteína y frecuencias alélicas en distintas poblaciones.**

[https://seff.es/download/56/codeina-y-tramadol-2d6/3383/tabla-suplementaria-2\\_cyp2d6-variantes\\_21-02-2024-2.xlsx](https://seff.es/download/56/codeina-y-tramadol-2d6/3383/tabla-suplementaria-2_cyp2d6-variantes_21-02-2024-2.xlsx)

### **Anexo I. Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.**

[https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos\\_v2.pdf](https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf)

### **Anexo II. Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.**

[https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas\\_v5.pdf](https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3204/tecnologias-para-la-deteccion-de-variantes-farmacogeneticas_v5.pdf)

### **Anexo III. Terminología.**

[https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3477/estandarizacion-de-terminos-v3\\_05-06-2024.pdf](https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3477/estandarizacion-de-terminos-v3_05-06-2024.pdf)