

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 tamoxifeno

Fecha y versión del documento: 20 de noviembre de 2023, v.1

22 de noviembre de 2023, v.1.2

18 de diciembre de 2023, v1.3

22 de febrero de 2024, v1.4

11 de marzo de 2024, v1.5

19 de abril de 2024, v2

19 de junio de 2024, v2.1

1. Introducción

El tamoxifeno es un fármaco del grupo farmacoterapéutico de los antiestrógenos, con indicación en el tratamiento del cáncer de mama invasivo, en pacientes con alto riesgo de recaída después de la cirugía y la radiación. El tamoxifeno actúa a nivel tumoral principalmente previniendo la unión del estrógeno al receptor estrogénico¹.

El tamoxifeno experimenta un amplio metabolismo hepático primario y secundario por medio de enzimas del citocromo P450 a través de dos vías principales: N-desmetilación y 4-hidroxilación. Se considera que la vía metabólica predominante (responsable de más del 90% del metabolismo del fármaco) es la desmetilación mediada principalmente por la enzima CYP3A4, que transforma tamoxifeno a N-desmetil-tamoxifeno², seguida a continuación por una oxidación mediada por CYP2D6 a 4-hidroxi-N-desmetil-tamoxifeno (endoxifeno)³. Otra vía metabólica, considerada de menor relevancia es la hidroxilación, mediada principalmente por CYP2D6, pero también catalizada por CYP3A4 y CYP2C19, de tamoxifeno a 4-hidroxitamoxifeno (4HT) que, a su vez, puede metabolizarse a endoxifeno⁴.

Se considera que la hidroxilación del tamoxifeno o del N-desmetil-tamoxifeno permite bioactivar el tamoxifeno. Tanto el 4HT como el endoxifeno presentan una potencia antiestrogénica casi 100 veces mayor que el fármaco original⁵⁻⁷.

El tamoxifeno se administra por vía oral y, según ficha técnica, la posología diaria recomendada para adultos (incluyendo pacientes geriátricas) va de 20 a 40 mg diarios, administrados como 10 o 20 mg dos veces al día, o 20 mg una vez al día. Se establece una duración de tratamiento de al menos 5 años, aunque la duración total óptima de la terapia sigue pendiente de determinar¹.

Es posible que el tamoxifeno ya no sea el tratamiento de elección para este tipo de cáncer, ya que los pacientes generalmente presentan una mejor supervivencia, perfiles de efectos secundarios y cumplimiento con inhibidores de aromatasa como anastrozol⁸.

Se han establecido recomendaciones farmacogenéticas para tamoxifeno tanto por parte de agencias reguladoras como de consorcios de implementación de la farmacogenética. Además, aparecen anotaciones farmacogenéticas en fichas técnicas de este fármaco.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para el tamoxifeno han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. La agencia reguladora internacional HCSC establece una recomendación tamoxifeno-CYP2D6 con un nivel Test requerido, donde se establece que se requieren pruebas genéticas y señala que las personas con baja actividad de CYP2D6 (o que usan inhibidores de CYP2D6) pueden tener reducciones en las concentraciones plasmáticas del metabolito activo del tamoxifeno. Por su parte, las agencias reguladoras FDA y Swissmedic establecen una recomendación con nivel accionable, advirtiendo sobre los cambios en la actividad y eficacia de los metabolizadores lentos de CYP2D6 y, por tanto, a la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno. Por otra parte, la Agencia Española del Medicamento (AEMPS) incluye en la FT información farmacogenética tamoxifeno-CYP2D6, en la cual se indica que los polimorfismos del CYP2D6 pueden asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno, así como que los metabolizadores lentos pueden tener una respuesta reducida.



El tamoxifeno aparece asociado a un gen, *CYP2D6*, con un nivel de evidencia 1A por PharmGKB y Nivel A por CPIC (del inglés, *Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*)⁹. Las guías de implementación clínica CPIC⁹, DPGW (del inglés, *The Royal Dutch Pharmacists Association – Pharmacogenetics Working Group*)¹⁰, CPNDS (del inglés, *The Canadian Pharmacogenomics Network for Drug Safety*)¹¹ y RNPGx (*Réseau national de pharmacogénétique* (RNPGx))¹² recogen a su vez la recomendación de un fármaco alternativo y/o cambio de dosificación para metabolizadores lentos de *CYP2D6*.

Por último, existen ensayos clínicos que demuestran la relación tamoxifeno-*CYP2D6* y que los polimorfismos del *CYP2D6* pueden asociarse con la variabilidad en la respuesta clínica al tamoxifeno, así como que los metabolizadores lentos pueden tener una respuesta reducida.

El Grupo de Regulación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica (SEFF), tras evaluar la información disponible sobre tamoxifeno, decide asignar una recomendación de nivel accionable al quedar establecida la evidencia en relación fármaco-gen.

3. Fármaco incluido en la guía

- Tamoxifeno

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^{13–15}.

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 clínica¹⁶. 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 tamoxifeno¹⁷. Hasta la fecha, el *CYP2D6* se menciona en la ficha técnica de 72 medicamentos diferentes¹⁸. 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 ¹⁹.

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* ²⁰. 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) ²¹. 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 ^{22,23}. 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 ²². 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 de la enzima 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 genotipificar el amplicón a tiempo real ²⁴.

6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de CYP2D6

El gen *CYP2D6* es muy polimórfico, con más de 170 alelos descritos ²⁵. 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 <i>CYP2D6</i>
Metabolizador ultrarrápido (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)
Metabolizador normal (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)
Metabolizador intermedio (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)
Metabolizador lento (AG=0)	0	Individuo con dos alelos de pérdida completa de función o deleciónados (p. ej., *4/*4, *4/*5)

Actividad Global (AG), # # Actividad del alelo (AA)

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de CYP2D6

Existen publicadas diferentes guías de actuación en base al genotipo CYP2D6. La guía de dosificación del CPIC⁹ recomienda para personas metabolizadoras lentas e intermedias de CYP2D6 la prescripción de una terapia hormonal alternativa, como por ejemplo un inhibidor de la aromatasa (IA). Para estos mismos grupos metabolizadores, la guía recomienda prescribir IA, siempre que no estén contraindicados, y, en el caso concreto de mujeres premenopáusicas, añadir la prescripción de un supresor de la función ovárica. Cuando el uso de IAs esté contraindicado, recomiendan aumentar la dosis de tamoxifeno a 40mg/día.

La guía del grupo holandés DPWG¹⁰ recomienda, al igual que el CPIC, que en personas metabolizadoras lentas e intermedias se prescriban IA cuando no estén contraindicados. En caso de que el uso de IA esté contraindicado, recomiendan aumentar la dosis de tamoxifeno a 30-40mg/día. Igualmente, recomiendan monitorizar los niveles de endoxifeno cuando sea posible, especialmente cuando se administre una dosis de tamoxifeno superior a la habitual.

El grupo canadiense CPNDS¹¹ ha publicado unas directrices de práctica clínica sobre CYP2D6 para ayudar a la toma de decisiones terapéuticas en pacientes con cáncer de mama no metastásico con receptor estrogénico positivo. Este grupo tiene las mismas recomendaciones para personas metabolizadoras lentas e intermedias de CYP2D6 que la guía CPIC, pero hacen hincapié en el uso de paneles completos de genotipificación de CYP2D6 para orientar las decisiones terapéuticas. Por su parte, en Francia, el RNPGx afirma que no existe una recomendación para genotipificar CYP2D6 en pacientes que comienzan un régimen de tamoxifeno¹².

Teniendo en cuenta toda esta información los grupos de trabajo de las SEFF han establecido las recomendaciones expuestas en la Tabla 2

Tabla 2. Recomendación de dosificación de tamoxifeno en base al fenotipo metabólico de CYP2D6, inferido del genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido	Ejemplo: *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	>2.25	Riesgo de mayores niveles de endoxifeno	Iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada (tamoxifeno 20 mg/día) y evitar la prescripción concomitante de inhibidores moderados y fuertes de CYP2D6

Metabolizador normal	Ejemplo: *1/*10 *1/*41, *1/*9 *10/*41x3 *1/*1, *1/*2 *2x2/*10	$1.25 \leq AG \leq 2.25$	Niveles normales de endoxifeno	Iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada (tamoxifeno 20 mg/día) y evitar la prescripción concomitante de inhibidores moderados y fuertes de CYP2D6
Metabolizador intermedio	Ejemplo: *4/*10 *4/*41, *10/*10 *10/*41 *41/*41, *1/*5	$0 < AG < 1.25$	Menores niveles de endoxifeno y mayor riesgo de ineficacia del tratamiento	Considerar como alternativa la terapia hormonal como un inhibidor de la aromatasa (IA) en el caso de mujeres posmenopáusicas, o de un IA junto con supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas. Cuando los IA estén contraindicados, debe considerarse el uso de dosis de tamoxifeno elevadas (30-40 mg/día) y, si hay posibilidad, monitorizar la concentración de endoxifeno. Deberá evitarse la prescripción concomitante de fármacos inhibidores de CYP2D6
Metabolizador lento	Ejemplo: *3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	0	Menores niveles de endoxifeno y mayor riesgo de ineficacia del tratamiento	Considerar como alternativa la terapia hormonal como un inhibidor de la aromatasa (IA) en el caso de mujeres posmenopáusicas, o de un IA junto con supresión de la función ovárica en mujeres premenopáusicas. Cuando el uso de IA esté contraindicado, debe considerarse el uso de dosis de tamoxifeno elevadas (40 mg/día) y, si hay posibilidad, monitorizar la concentración de endoxifeno.

IA, inhibidor de aromatasa

8. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de *CYP2D6*

El tamoxifeno es un fármaco del grupo farmacoterapéutico de los antiestrógenos, con indicación en el **tratamiento del cáncer de mama invasivo**, en pacientes con alto riesgo de recaída después de la cirugía y la radioterapia. CYP2D6 es muy relevante en la transformación de tamoxifeno en endoxifeno, el cual es 100 veces más potente para realizar este cometido.

La utilización de *CYP2D6* como biomarcador farmacogenético para guiar el tratamiento con tamoxifeno permite identificar pacientes con genotipos que confieren un mayor riesgo de tener niveles infraterapéuticos de endoxifeno y por lo tanto de ineficacia en la prevención de recaída en cáncer de mama cuando se administran dosis estándar. De este modo, se emiten diferentes recomendaciones terapéuticas en base al genotipo de cada paciente, lo que aumenta la probabilidad de que el tratamiento sea eficaz.

Se debe tener en cuenta que, parte de la variabilidad en la eficacia 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 pacientes con genotipos intermedios o lentos.

Igualmente, hay que destacar que en pacientes en tratamiento con tamoxifeno hay que evitar la comedicación con inhibidores y/o sustratos de *CYP2D6* para evitar que de manera temporal una persona metabolizadora normal se comporte a efectos de metabolismo como metabolizadora intermedia o lenta.

Por tanto, la implementación de la genotipificación de *CYP2D6* previo al tratamiento con tamoxifeno, permite optimizar desde un inicio la terapia. Esto supone, por un lado, un beneficio para las pacientes, ya que permite realizar un manejo más eficaz de su enfermedad; y, por otro lado, se contribuye a la sostenibilidad del sistema sanitario español, al evitar costes innecesarios asociados a las posibles recaídas.

9. Conclusiones

El tamoxifeno es un fármaco antiestrogénico indicado en pacientes con **cáncer de mama** con elevado riesgo de recaída. El endoxifeno y el 4OH-tamoxifeno, frutos de la hidroxilación del tamoxifeno o del N-desmetil-tamoxifeno, presentan una potencia antiestrogénica casi 100 veces mayor que el fármaco original.

La enzima metabolizadora *CYP2D6* es clave en la formación de endoxifeno a partir de tamoxifeno. El gen que codifica para esta enzima presenta un gran polimorfismo genético, presentando alelos de función normal, de función reducida, de pérdida completa 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 del tratamiento en pacientes que metabolizan deficientemente el tamoxifeno. Los grupos de trabajo de la SEFF recomiendan el genotipificado de *CYP2D6* en pacientes que van a recibir tratamiento con tamoxifeno y emite la siguiente recomendación.

- En pacientes metabolizadoras intermedias de *CYP2D6* se debe considerar como alternativa la prescripción de terapia hormonal como un inhibidor de la aromatasa (IA). En el caso de mujeres premenopáusicas, considerar la prescripción de IA junto con supresión de la función ovárica. Cuando el uso de IA esté contraindicado, debe considerarse el uso de tamoxifeno a dosis elevadas (30-40 mg/día) y, si hay posibilidad, monitorizar la concentración de endoxifeno. Deberá evitarse la prescripción concomitante de fármacos que sean inhibidores de *CYP2D6*.
- En pacientes metabolizadoras lentas de *CYP2D6* se debe considerar como alternativa la terapia hormonal como un inhibidor de la aromatasa (IA) y, en el caso de mujeres premenopáusicas, un IA junto con supresión de la función ovárica. Cuando el uso de IA esté contraindicado, debe considerarse la prescripción de dosis elevadas de tamoxifeno (40 mg/día) y, si hay posibilidad, monitorizar la concentración de endoxifeno.

10. Referencias

1. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ministerio de Sanidad SS e I. *Ficha Técnica Del Medicamento (Tamoxifeno)*. https://cima.aemps.es/cima/pdfs/ft/63754/FT_63754.pdf.
2. Tseng E, Walsky RL, Luzietti RAJ, et al. Relative contributions of cytochrome CYP3A4 versus CYP3A5 for CYP3A-cleared drugs assessed in vitro using a CYP3A4-selective inactivator (CYP3cide). *Drug Metab Dispos*. 2014;42(7):1163-1173. doi:10.1124/dmd.114.057000
3. Desta Z, Ward BA, Soukhova N V, Flockhart DA. Comprehensive evaluation of tamoxifen sequential biotransformation by the human cytochrome P450 system in vitro: prominent roles for CYP3A and CYP2D6. *J Pharmacol Exp Ther*. 2004;310(3):1062-1075. doi:10.1124/jpet.104.065607
4. Mürdter TE, Schroth W, Bacchus-Gerybadze L, et al. Activity levels of tamoxifen metabolites at the estrogen receptor and the impact of genetic polymorphisms of phase I and II enzymes on their concentration levels in plasma. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):708-717. doi:10.1038/clpt.2011.27
5. Johnson MD, Zuo H, Lee K-H, et al. Pharmacological characterization of 4-hydroxy-N-desmethyl tamoxifen, a novel active metabolite of tamoxifen. *Breast Cancer Res Treat*. 2004;85(2):151-159. doi:10.1023/B:BREA.0000025406.31193.e8
6. Lim YC, Desta Z, Flockhart DA, Skaar TC. Endoxifen (4-hydroxy-N-desmethyl-tamoxifen) has anti-estrogenic effects in breast cancer cells with potency similar to 4-hydroxy-tamoxifen. *Cancer Chemother Pharmacol*. 2005;55(5):471-478. doi:10.1007/s00280-004-0926-7
7. Wu X, Hawse JR, Subramaniam M, Goetz MP, Ingle JN, Spelsberg TC. The tamoxifen metabolite, endoxifen, is a potent antiestrogen that targets estrogen receptor alpha for degradation in breast cancer cells. *Cancer Res*. 2009;69(5):1722-1727. doi:10.1158/0008-5472.CAN-08-3933
8. Bonanni B, Serrano D, Gandini S, et al. Randomized biomarker trial of anastrozole or low-dose tamoxifen or their combination in subjects with breast intraepithelial neoplasia. *Clin cancer Res an Off J Am Assoc Cancer Res*. 2009;15(22):7053-7060. doi:10.1158/1078-0432.CCR-09-1354
9. Goetz MP, Sangkuhl K, Guchelaar H-J, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2D6 and Tamoxifen Therapy. *Clin Pharmacol Ther*. 2018;103(5):770-777. doi:10.1002/cpt.1007
10. Swen JJ, Nijenhuis M, de Boer A, et al. Pharmacogenetics: from bench to byte--an update of guidelines. *Clin Pharmacol Ther*. 2011;89(5):662-673. doi:10.1038/clpt.2011.34
11. Drögemöller BI, Wright GEB, Shih J, et al. 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*. November 2018. doi:10.1007/s10549-018-5027-0
12. Picard N, Boyer J-C, Etienne-Grimaldi M-C, Barin-Le Guellec C, Thomas F, Loriot M-A. Traitements personnalisés grâce à la pharmacogénétique : niveaux de preuve et de recommandations du Réseau national de pharmacogénétique (RNPGx). *Thérapie*. 2017;72(2):175-183. doi:10.1016/j.therap.2016.09.007
13. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol*. 2004;369(1):23-37. doi:10.1007/s00210-003-0832-2
14. 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;45(6):889-904.
15. Heim MH, Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics*. 1992;14(1):49-58. doi:10.1016/s0888-7543(05)80282-4
16. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-141.

- doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
17. 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;11(11). doi:10.3390/genes11111295
 18. PharmGKB. PharmGKB CYP2D6 - Drug label Annotations. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/labelAnnotation>. Accessed September 5, 2023.
 19. PharmGKB. PharmGKB CYP2D6 - Clinical Guideline Annotations. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/clinicalAnnotation>. Accessed September 5, 2023.
 20. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry*. 2013;25(5):534-553. doi:10.3109/09540261.2013.825581
 21. Beoris M, Amos Wilson J, Garces JA, Lukowiak AA. CYP2D6 copy number distribution in the US population. *Pharmacogenet Genomics*. 2016;26(2):96-99. doi:10.1097/FPC.0000000000000188
 22. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):521-590. doi:10.1124/pr.58.3.6
 23. Zourková A, Hadasová E. Paroxetine-induced conversion of cytochrome P450 2D6 phenotype and occurrence of adverse effects. *Gen Physiol Biophys*. 2003;22(1):103-113.
 24. 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;17(6):740-748. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.06.007
 25. PharmGKB. PharmGKB - Gene CYP2D6. <https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>. Accessed September 5, 2023.

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

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

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

CPIC: <https://cpicpgx.org/>

11. Datos suplementarios

Figura Suplementaria 1. Ejemplos de variantes estructurales de *CYP2D6*.

https://seff.es/download/58/tamoxifeno/3388/figura-suplementaria-1_v2_19042024-3.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*.

https://seff.es/download/58/tamoxifeno/3387/tabla-suplementaria-1_cyp2d6-alelos_21-02-2024-3.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*. Se muestra 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/58/tamoxifeno/3386/tabla-suplementaria-2_cyp2d6-variantes_21-02-2024-3.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-diplotipos-y-fenotipos_v2.pdf

Anexo III. Terminología

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