

# **Estrategia de Implementación de la Sociedad Española de Farmacogenética y Farmacogenómica: Recomendaciones de los Grupos de Trabajo para el gen *CYP2C19* y la prescripción de inhibidores de la bomba de protones**

## **Fecha y versión del documento:**

27 de julio de 2023, versión 1; 1 de septiembre de 2023, versión 2; 6 de septiembre de 2023, versión 2.1; 9 de octubre de 2023, versión 2.2; 27 de noviembre de 2023, versión 2.3; 15 de febrero de 2024, versión 2.4; 21 de febrero de 2024, versión 2.5; 30 de abril de 2024, versión 2.6; 6 de mayo de 2024, versión 3; 26 de junio de 2024; versión 3.1

## 1. Introducción

El omeprazol, principal fármaco del grupo de Inhibidores de la Bomba de Protones (IBPs), es una mezcla racémica de dos enantiómeros activos que reduce la secreción de ácido gástrico a través de un mecanismo altamente selectivo. Es un inhibidor específico de la bomba de hidrogeniones en la célula parietal gástrica, aunque para llegar a este lugar de acción ha de ser absorbido en el intestino delgado. El omeprazol es una base débil, que se concentra y pasa a la forma activa en el medio extremadamente ácido de los canalículos intracelulares de la célula parietal, inhibiendo en ellos a la enzima  $H^+/K^+$ -ATPasa, es decir, la bomba de protones. Este efecto en el paso final del proceso de formación del ácido gástrico es dosis dependiente y proporciona una inhibición altamente eficaz tanto de la secreción ácida basal como de la secreción ácida estimulada, independientemente del estímulo. Todos los efectos farmacodinámicos observados pueden explicarse por el efecto del omeprazol sobre la secreción ácida (1). Además del omeprazol, el más utilizado, existen otros 5 IBPs con eficacias equivalentes a dosis comparables, 4 de ellos autorizados y comercializados en España: esomeprazol, lansoprazol, rabeprazol y pantoprazol

## 2. Marco regulatorio

De acuerdo con el grupo de trabajo (GdT) de Regulación de la SEFF, existe información farmacogenética tanto para omeprazol como para el resto de IBPs respecto a *CYP2C19* por parte de las diferentes agencias reguladoras. En el caso del omeprazol **FDA** (*Food and Drug Administration*, EE.UU.) y **Swissmedic** lo clasifican con un **nivel accionable**; y **PMDA** (*Pharmaceuticals and Medical Devices Agency*, Japan) y **HCSC** (*Health Canada - Santé Canada*, Canadá) con un **nivel informativo**. La **AEMPS** (*Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios*) aporta también la siguiente información:

- a) **AEMPS**. El omeprazol es un inhibidor moderado de *CYP2C19*, su principal enzima metabolizadora. Por lo tanto, puede disminuir el metabolismo de principios activos concomitantes también metabolizados por *CYP2C19* y aumentar la exposición sistémica a esas sustancias. Algunos ejemplos de este tipo de fármacos son la D-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína.

El omeprazol es metabolizado completamente por el sistema CYP450. La mayor parte de su metabolismo depende del citocromo polimórfico *CYP2C19*, responsable de la formación de hidroxioimeprazol, el principal metabolito en plasma. El resto depende de otra isoforma específica, *CYP3A4*, responsable de la formación de la sulfona de omeprazol. Como consecuencia de la gran afinidad del omeprazol por *CYP2C19*, existe la posibilidad de inhibición competitiva y de interacciones metabólicas fármaco-fármaco con otros sustratos para el *CYP2C19*. Sin embargo, dada la escasa afinidad por *CYP3A4*, el omeprazol no tiene potencial para inhibir el metabolismo de otros sustratos del *CYP3A4*. Además, el omeprazol carece de efecto inhibitorio sobre el resto de las enzimas CYP. Aproximadamente el 3% de la población caucásica y el 15-20% de las poblaciones asiáticas carecen de una enzima *CYP2C19* funcional, por lo que se les denomina metabolizadores lentos. Es probable que en estas personas el metabolismo del omeprazol esté catalizado principalmente por *CYP3A4*. Tras la administración repetida una vez al día de 20 mg de omeprazol, el área bajo la curva (AUC) media fue de 5 a 10 veces mayor en los metabolizadores lentos que en los sujetos que tenían una enzima *CYP2C19* funcional (metabolizadores normales). Las concentraciones plasmáticas máximas medias también fueron entre 3 y 5 veces superiores. Estos datos no tienen implicaciones para la posología del omeprazol. También indicar que, como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel, estando contraindicado con nelfinavir. Además, se indica también la

influencia en los niveles de la D-warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína. Se requiere ajuste de dosis en concomitancia con voriconazol o la hierba de San Juan.

- b) **FDA.** Señala que CYP2C19 está involucrado en el metabolismo del medicamento y que los metabolizadores lentos tienen una mayor exposición sistémica al omeprazol, seguido de los metabolizadores intermedios y luego, los metabolizadores normales.
- El alelo *CYP2C19\*1* es de función normal mientras que los alelos *CYP2C19\*2* y *\*3* son de pérdida completa de función.
  - Hay otros alelos asociados con una función enzimática reducida o nula.
  - Los pacientes que portan dos alelos de función normal son **metabolizadores normales** y los que portan dos alelos de pérdida completa de función son **metabolizadores lentos**. En metabolizadores normales, el omeprazol es metabolizado principalmente por CYP2C19. La exposición sistémica al omeprazol varía con el estado del metabolismo del paciente: metabolizadores lentos > metabolizadores intermedios > metabolizadores normales. Aproximadamente el 3% de los caucásicos y el 15-20% de los asiáticos son metabolizadores lentos del CYP2C19.
- c) **Swissmedic.** Afirma que CYP2C19 está involucrado en el metabolismo del fármaco, y que los metabolizadores lentos tienen una mayor exposición sistémica al omeprazol que la de los metabolizadores normales. Coincide en el resto de observaciones con la FDA.
- d) **PMDA.** Establece que el metabolismo más lento del fármaco en los metabolizadores lentos del CYP2C19 es similar al observado con otros inhibidores de la bomba de protones. Los datos de poblaciones no japonesas han demostrado que los principales metabolitos plasmáticos después de la dosificación oral de omeprazol en personas sanas adultas son omeprazol sulfona e hidroxioimeprazol, que tienen muy poca o ninguna actividad antisecretora gástrica. Los ensayos *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que los derivados hidroxilo y sulfona del omeprazol son metabolizados por CYP2C19 y CYP3A4, respectivamente, y que el aclaramiento metabólico de omeprazol como hidroxilo es 4 veces mayor que como sulfona. Se conocen variantes genéticas en *CYP2C19*, y la frecuencia informada de metabolizadores lentos es del 13 al 20% en la ascendencia mongol, que incluye a los japoneses, y del 3 al 4% en los caucásicos. El metabolismo del omeprazol en los metabolizadores lentos es similar al observado con otros inhibidores de la bomba de protones.
- e) **HCSC.** Establece que los metabolizadores lentos del CYP2C19 tienen concentraciones plasmáticas más altas del fármaco en comparación con los metabolizadores normales. Sin embargo, la monografía también señala que esto no tiene ninguna implicación en la dosificación de omeprazol. Añade que en los metabolizadores lentos, se espera que el metabolismo de omeprazol sea catalizado por CYP3A4.

En cuanto al resto de IBPs en relación a la enzima CYP2C19, la **FDA** otorga un **nivel accionable** y **Swissmedic informativo** para **pantoprazol**; **lansoprazol** tiene **nivel accionable** por **Swissmedic** mientras que la **FDA** no considera que se cumplan los criterios necesarios para dar una valoración, sin embargo, para su R-enantiómero, **dexlansoprazol**, tanto **FDA** como **HCSC** y **Swissmedic** dan un **nivel accionable**. Para **rabeprazol**, tanto **FDA** como **HCSC**, **PMDA** y **Swissmedic** conceden un **nivel accionable**. Por último, en el caso del **esomeprazol** (S-enantiomero del omeprazol), la **FDA** lo considera **accionable**, mientras que **EMA** y **HCSC** **informativo**.

### 3. Fármacos incluidos en la guía

- Omeprazol, Pantoprazol, Lansoprazol, Esomeprazol, Dexlansoprazol y Rabeprazol

### 4. Genes implicados

**CYP2C19:** Citocromo P450 familia 2 subfamilia C miembro 19.

- HGNC: 2621.
- NCBI Entrez Gene: 1557.
- Ensembl: ENSG00000165841.
- OMIM®: 124020.
- UniProtKB/Swiss-Prot: P33261.

La proteína CYP2C19 está compuesta por 490 aminoácidos. Se expresa principalmente en el hígado pero también puede encontrarse, en menores niveles, en el intestino delgado (1). La expresión constitutiva de CYP2C19 está mediada en gran medida por factores nucleares hepáticos 4 alfa (HNF4alpha, *HNF4A*) y 3 gamma (HNF3gamma, *FOXA3*) (2-4). La activación transcripcional está mediada por los receptores nucleares sensibles a fármacos CAR (*NR1I3*), PXR (*NR1I2*) y GRalfa (*NR3C1*) (5, 6), sugiriendo regulación por hormonas endógenas. Los estudios de expresión *in vitro* han demostrado recientemente que el factor de transcripción GATA-4 también regula al alza la actividad transcripcional de CYP2C19 al unirse a dos elementos promotores específicos de GATA (7). También se ha podido constatar, una actividad reducida de CYP2C19 entre las mujeres que usan anticonceptivos orales esteroideos, a través de la unión del receptor alfa de estrógeno, activado por ligando, a un sitio específico en el promotor de CYP2C19 (8).

La enzima CYP2C19 puede ser inducida por fármacos como la rifampicina, ritonavir, nelfinavir, hiperforina, hierba de San Juan, dexametasona y artemisinina (9). Ciertos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (por ej. fluoxetina, fluvoxamina) (10, 11) y los propios inhibidores de la bomba de protones (por ej. omeprazol y lansoprazol) (12-14) tienen un efecto inhibitor sobre CYP2C19, lo que puede causar interacciones farmacológicas con fármacos metabolizados por CYP2C19 coadministrados (15, 16).

### 5. Genotipificado de CYP2C19

El gen CYP2C19 es polimórfico, con más de 49 variantes alélicas descritas (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2C19>). La presencia de diferentes variantes alélicas en CYP2C19 puede dar lugar a una actividad metabólica inferior a la normal que puede llegar a ser nula, pero también a una actividad metabólica superior. CYP2C19\*2 y CYP2C19\*3 son los alelos más comunes asociados a un metabolismo lento de los fármacos. Por el contrario, CYP2C19\*17 provoca un aumento de la expresión génica, una actividad enzimática superior y metabolismo rápido de los fármacos.

Las **Tablas Suplementarias 1 y 2** muestran los alelos y variantes del gen CYP2C19 que el Grupo de Trabajo de Metodología e Interpretación Analítica (GdT\_MIA) de la SEFF recomienda genotipificar para determinar de forma correcta el fenotipo metabólico de CYP2C19. Además, estas tablas también incluyen su efecto en la actividad enzimática de la proteína, posición en el genoma, las alteraciones asociadas en cDNA y proteína, así como las frecuencias alélicas en distintas poblaciones, incluida la española.

GdTSEFF-recomendaciones: CYP2C19 – omeprazol, pantoprazol y lansoprazol

Por otra parte, es importante resaltar que la ausencia de estas variantes no garantiza una actividad enzimática de CYP2C19 normal. Aunque las variantes descritas en este documento son, hasta la fecha, las más relevantes para explicar el déficit de esta enzima en la población, también podría haber otras variantes en CYP2C19 de muy baja frecuencia asociadas a una actividad alterada.

### 5.1. Definición de alelos y variantes a testar en el gen CYP2C19

El criterio empleado para determinar qué alelos de CYP2C19 se recomienda genotipificar se basa en: i) el impacto funcional de los mismos y ii) su prevalencia en la población.

Conviene resaltar que el alelo CYP2C19\*38 (SNP asociado: rs3758581) se considera como alelo de referencia ya que coincide con la secuencia de referencia de CYP2C19 en el genoma humano. La secuencia de referencia RefSeq para CYP2C19 (LRG\_584 / NG\_008384.3) tiene g.80161A, mientras que otros alelos, incluido el CYP2C19\*1, tienen g.80161G. Por ello, el alelo CYP2C19\*1 se define con el cambio p.I331V, mientras que el alelo CYP2C19\*38 no tiene ningún cambio de aminoácido.

El GdT\_MIA de la SEFF considera **imprescindible** que para la correcta estimación de los distintos fenotipos metabólicos de CYP2C19 se determinen al menos los siguientes alelos del gen CYP2C19:

- **CYP2C19\*2** - pérdida completa de función (SNPs asociados: rs12769205 y rs4244285)
- **CYP2C19\*3** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs4986893)
- **CYP2C19\*4** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs28399504)
- **CYP2C19\*35** - pérdida completa de función (SNP asociado: rs12769205)
- **CYP2C19\*17** - función aumentada (SNP asociado: rs12248560)

El alelo CYP2C19\*4 presenta la variante c.1A>G (rs28399504) que altera la primera metionina de la proteína (p.M1V) y es un alelo de baja frecuencia en población caucásica (MAF 0,25%). Hay que tener en cuenta que CYP2C19\*4 también puede incluir la variante de la región 5' rs12248560 y que esta variante define al alelo CYP2C19\*17 (en este caso, asociada a un aumento de función). Aunque hay evidencia limitada para el alelo CYP2C19\*4, los datos existentes indicarían que el resultado final sería una pérdida completa de función, independientemente de la presencia o ausencia de la variante rs12248560.

Adicionalmente, basándonos en los datos de CPIC, PharmVar y PharmGKB, el GdT\_MIA de la SEFF también recomienda que, además de los cinco alelos arriba mencionados, siempre que sea posible, se determinen diversos alelos con evidencia moderada o limitada, como por ejemplo **CYP2C19\*5** o **CYP2C19\*6**. El alelo CYP2C19\*5 se asocia con una evidencia moderada a una pérdida completa de función, pero es un alelo muy poco frecuente en la población (MAF<0,00001). Hay que tener en cuenta que el alelo CYP2C19\*2 se define por la presencia de dos variantes (rs12769205 y rs4244285, siendo este último el tag SNP), mientras que el alelo \*35 se define sólo con la presencia de la variante rs12769205. Por ello hay que ser conscientes de este evento a la hora de seleccionar las variantes para la correcta genotipificación de los individuos. Para más información, consultar [Tablas Suplementarias 1 y 2](#).

Para más información sobre el proceso de definición de alelos e inferencia fenotípica, puede consultar el [Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos \(Anexo I\)](#).

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en CYP2C19 arriba descritas, éstas incluyen métodos basados en genotipificado (por ej., paneles o arrays de SNPs) y métodos basados en

secuenciación (por ej., Sanger o secuenciación masiva). Puede consultar el documento de [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) donde se describen distintas formas para realizar las determinaciones genéticas ([Anexo II](#)).

Para variantes trialélicas (por ej., rs28399504; g.94762706A>T; g.94762706A>G) hay que tener en cuenta si el tipo de ensayo utilizado para su determinación permite identificar todos los posibles alelos (por ej., secuenciación Sanger) o sólo dos de las alternativas de acuerdo con el diseño de las sondas empleadas (por ej., ensayos de discriminación alélica tipo sondas Taqman®).

Hay que resaltar que la secuenciación (Sanger o NGS), a diferencia de los métodos de genotipificado, permiten el descubrimiento de variantes nuevas en el gen, algunas pudiendo ser variantes de pérdida de función (por ej., *nonsense*, mutación sin sentido) pero también variantes de significado desconocido (*variants of unknown significance*, VUS, por ej., variantes que conllevan un cambio de aminoácido del que se desconoce su efecto en la función de la proteína). En este último caso no se puede hacer una clasificación definitiva de los niveles de actividad enzimática actividad de un individuo.

## 6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo de CYP2C19

En base al genotipo del CYP2C19, los individuos son categorizados en diferentes fenotipos. Se establecen cinco fenotipos metabólicos para CYP2C19: metabolizador ultrarrápido (MU), metabolizador rápido (MR), metabolizador normal (MN), metabolizador intermedio (MI) y metabolizador lento (ML) ([Tabla 1](#)).

**Tabla 1.** Definición del fenotipo metabólico inferido a partir del genotipo de CYP2C19.

Fenotipos metabólicos de CYP2C19	Genotipo del gen CYP2C19
<b>Metabolizador Ultrarrápido</b>	Individuo con 2 alelos de función aumentada
<b>Metabolizador Rápido</b>	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 alelo de función normal
<b>Metabolizador Normal</b>	Individuo con 2 alelos de función normal
<b>Metabolizador Intermedio</b>	Individuo con 1 alelo de función normal y 1 alelo de pérdida completa de función
	Individuo con 1 alelo de función aumentada y 1 alelo de pérdida completa de función
<b>Metabolizador Lento</b>	Individuo con 2 alelos de pérdida completa de función

## 7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de CYP2C19

Los IBPs están indicados para el tratamiento de úlceras gástricas, úlceras duodenales, la enfermedad por reflujo gastroesofágico, el síndrome de Zollinger-Ellison y la erradicación de *Helicobacter pylori* en combinación con el tratamiento antibiótico. Las recomendaciones clínicas que se dan en esta guía aplican a los IBPS conocidos como de primera generación (omeprazol, pantoprazol y lansoprazol).

La dosis de inicio recomendada para los IBPs de primera generación es de 20-40 mg/día en el tratamiento con omeprazol ([ficha técnica AEMPS omeprazol](#)) o pantoprazol ([ficha técnica AEMPS pantoprazol](#)) y de 15-30 mg/día en el tratamiento con lansoprazol ([ficha técnica AEMPS lansoprazol](#)).

En la ficha técnica de los IBPs de primera generación no existen recomendaciones de actuación en base al genotipo de CYP2C19, pero sí se menciona que los sujetos con fenotipo ML están expuestos a concentraciones plasmáticas de estos fármacos mayores que las observadas en MN tras la administración de omeprazol y lansoprazol. No se dan indicaciones para un posible ajuste de dosis.

Asimismo, hay dos guías farmacogenéticas publicadas con indicaciones, la guía del CPIC (17) y las recomendaciones del grupo de trabajo neerlandés en farmacogenética (DPWG) ([DPWG omeprazol](#), [DPWG pantoprazol](#), [DPWG lansoprazol](#)) para el ajuste de dosis de omeprazol, pantoprazol y lansoprazol según el fenotipo de CYP2C19. Además, existen numerosos estudios que describen una disminución del aclaramiento, un aumento de las concentraciones plasmáticas y una mayor eficacia de los IBPs de primera generación en los fenotipos MI y ML en comparación con los fenotipos MN (18-20). Además, los datos publicados indican una disminución de las concentraciones plasmáticas, un mayor aclaramiento y una menor tasa de eficacia de los IBPs de primera generación en los MU y MR en comparación con los fenotipos MN, MI y ML (21-23). En concordancia con los estudios y las guías farmacogenéticas publicadas anteriormente, el Grupo de Trabajo de Recomendaciones Clínicas (GdT\_RC) de la SEFF recomienda **unas directrices de dosificación orientadas a maximizar la eficacia y minimizar el riesgo de toxicidad del tratamiento (Tabla 2)**.

Los IBPs de segunda generación incluyen al esomeprazol, al dexlansoprazol y al rabeprazol, que presentan las mismas indicaciones clínicas que los IBPs de primera generación, siendo las dosis de inicio de 40 mg/día para el esomeprazol ([ficha técnica AEMPS esomeprazol](#)) y 20 mg/día para el rabeprazol ([ficha técnica AEMPS rabeprazol](#)). En las fichas técnicas de ambos fármacos, no se recoge ninguna recomendación en base al fenotipo metabólico de CYP2C19. No obstante, se menciona que tras la administración repetida de esomeprazol (40 mg/día), el AUC de la concentración plasmática vs. tiempo y la concentración plasmática máxima media (C<sub>max</sub>) eran un 100% y un 60% mayores en los individuos ML comparado con los sujetos MN ([ficha técnica AEMPS esomeprazol](#)). Asimismo, los sujetos ML tratados con 20mg/día de rabeprazol (7 días) mostraron valores de AUC, vida media y C<sub>max</sub> mayores (1.9 veces, 1.6 veces y 40%, respectivamente) a las obtenidas en individuos MN ([ficha técnica AEMPS rabeprazol](#)). Las guías clínicas del CPIC y del DPWG ([DPWG esomeprazol](#), [DPWG rabeprazol](#)) tampoco presentan ningún tipo de recomendación en cuanto a su administración y dosificación en base al fenotipo del paciente. Asimismo, las evidencias científicas disponibles sobre el papel del fenotipo de CYP2C19 en el metabolismo, eficacia terapéutica y seguridad del esomeprazol y rabeprazol no permiten confirmar la utilidad de ajustar dosis en base al fenotipo de CYP2C19 para estos fármacos (24-26). Actualmente, no se dispone de ficha técnica en la AEMPs del dexlansoprazol.

Por lo tanto, en concordancia con los estudios científicos y las guías farmacogenéticas disponibles hasta la fecha, el GdT\_RC de la SEFF **no recomienda** el ajuste de dosis de los fármacos esomeprazol, rabeprazol ni dexlansoprazol en base al fenotipo de CYP2C19.

**Tabla 2.** Recomendación de dosificación de los inhibidores de la bomba de protones de primera generación (omeprazol, pantoprazol y lansoprazol) en base al fenotipo metabólico de CYP2C19, inferido del genotipo.

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
<b>Metabolizador ultrarrápido (MU)</b>	*17/*17	Aumentada	Disminución de las concentraciones plasmáticas de los IBPs en comparación con los MN. Mayor riesgo de fracaso terapéutico.	Se recomienda incrementar la dosis diaria al doble de la dosis estándar recomendada. En el tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> se podría aumentar la dosis diaria hasta el triple de la dosis estándar. La dosis diaria se podría dividir en varias tomas. Se recomienda seguimiento de la respuesta terapéutica.
<b>Metabolizador rápido (MR)</b>	*1/*17	Aumentada	Disminución de las concentraciones plasmáticas de los IBPs en comparación con los MN que podría causar una disminución de la eficacia terapéutica.	Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada. En el tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> y de la esofagitis erosiva se podría aumentar la dosis diaria del 50 al 100% de la dosis estándar. La dosis diaria se podría dividir en varias tomas. Se recomienda seguimiento de la respuesta terapéutica.
<b>Metabolizador normal (MN)</b>	*1/*1	Normal	Metabolismo normal de los IBPs, podrían mostrar una disminución de la eficacia comparados con los MI y ML.	Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada. En el tratamiento de erradicación de <i>Helicobacter pylori</i> y de la esofagitis erosiva se podría aumentar la dosis diaria del 50 al 100% de la dosis estándar.
<b>Metabolizador intermedio (MI)</b>	*1/*2, *1/*3, *2/*17, *3/*17	Reducida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los IBPs, mayor posibilidad de obtener la respuesta terapéutica deseada.	Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada. Para el tratamiento crónico (>12 semanas), una vez conseguida la respuesta al tratamiento se podría considerar una reducción de la dosis diaria al 50%.
<b>Metabolizador lento (ML)</b>	*2/*2, *3/*3, *2/*3	Reducida	Aumento de las concentraciones plasmáticas de los IBPs, mayor posibilidad de obtener la respuesta terapéutica deseada. Aumento del riesgo de desarrollo de reacciones adversas.	Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada. Para el tratamiento crónico (>12 semanas), una vez conseguida la respuesta al tratamiento se podría considerar reducir la dosis diaria al 50%.

## 8. Beneficios de la implementación clínica de la genotipificación de CYP2C19

Los IBPs de primera generación (omeprazol, pantoprazol y lansoprazol) son fármacos ampliamente utilizados para el tratamiento de úlceras gástricas y duodenales, reflujo gastroesofágico, esofagitis por reflujo, síndrome de Zollinger-Ellison y la erradicación de *Helicobacter pylori* (en combinación con terapia antibiótica). Además, su uso está indicado en el tratamiento preventivo de la recaída de úlceras y reflujo gastroesofágico, así como en la prevención de úlceras gástricas y duodenales asociadas al uso de antiinflamatorios no esteroideos en pacientes de riesgo. Sin embargo, un alto porcentaje de pacientes es refractario al tratamiento con los IBPs de primera generación (27).

El uso de la genotipificación del CYP2C19 para guiar el tratamiento de los IBPs permitirá identificar a los pacientes con mayor probabilidad de sufrir fracaso terapéutico (MU) y a los pacientes con mayor riesgo de presentar toxicidad (ML) cuando se prescriben a dosis estándar y, por tanto, estos pacientes podrán beneficiarse de un ajuste de dosis mejorando la eficacia y seguridad de estos fármacos. Los pacientes con genotipos susceptibles de presentar una mayor concentración plasmática (MI y ML) en terapia crónica se podrían beneficiar de una reducción de la dosis para minimizar el riesgo de toxicidad que se asocia con el uso de IBPs a largo plazo.

Además, la enzima CYP2C19 metaboliza numerosos fármacos con una ventana terapéutica estrecha (clopidogrel, fenitoína, warfarina, voriconazol y diazepam, entre otros), por lo que conocer el genotipo de CYP2C19 ayudaría a prevenir interacciones farmacológicas, especialmente en los pacientes con fenotipo MI y ML. Existe abundante literatura científica que muestra la relación entre fenotipos metabólicos de CYP2C19 y cambios en los niveles plasmáticos, así como de potenciales interacciones con el metabolismo de otros medicamentos (28-47). Muchos de ellos se han realizado en voluntarios sanos o se han publicado en casos de edad pediátrica. Existe un estudio donde además se analiza la influencia del sexo en estas variables farmacocinéticas en una población pakistaní (32).

Por lo tanto, la implementación de la genotipificación de CYP2C19 supondrá un beneficio en el manejo del paciente en tratamiento con IBPs ayudando a optimizar la dosificación de estos fármacos y disminuyendo el desarrollo de toxicidad e interacciones farmacológicas.

## 9. Conclusiones

Los IBPs se asocian a un gen con “Clinical Annotation” de Nivel 1<sup>a</sup> según PharmGKB, y además hay agencias reguladoras que aportan información mayoritariamente con un nivel **accionable** y en otros casos **informativo**. Hay también recomendación de información farmacogenética para omeprazol, pantoprazol y lansoprazol respecto a - CYP2C19 en las guías CPIC y DPWG en las cuales se indica que se requiere un ajuste de dosis según el genotipo para garantizar la eficacia, debido a cambios farmacocinéticos relacionados con el AUC. La AEMPS indica que, como precaución, debería desaconsejarse el uso concomitante de omeprazol y clopidogrel, estando contraindicada con nelfinavir. Así como evaluar la influencia del fenotipo en los niveles de la warfarina y otros antagonistas de la vitamina K, el cilostazol, el diazepam y la fenitoína. Se requiere ajuste de dosis con voriconazol o la hierba de San Juan. Hay información preliminar sobre la interacción con tacrólimus, que puede dar lugar a eventos adversos potencialmente graves por interacción farmacogenética entre CYP3A5 y CYP2C19, que deberían ser vigiladas (28-30), tal como indica también la AEMPS por ejemplo en la ficha técnica de Omekaste, ([https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83628/FT\\_83628.html#4](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/83628/FT_83628.html#4), apartado 4.5).



## 10. Referencias

1. [Goodman & Gilman: Las bases farmacológicas de la terapéutica, 14e](#). Capítulo 53
2. Sienkiewicz-Oleszkiewicz B, Wiela-Hojeńska A. CYP2C19 polymorphism in relation to the pharmacotherapy optimization of commonly used drugs. *Die Pharmazie*. 2018;73(11):619-24.
3. Kamiyama Y, Matsubara T, Yoshinari K, Nagata K, Kamimura H, Yamazoe Y. Role of human hepatocyte nuclear factor 4alpha in the expression of drug-metabolizing enzymes and transporters in human hepatocytes assessed by use of small interfering RNA. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007;22(4):287-98.
4. Wortham M, Czerwinski M, He L, Parkinson A, Wan YJ. Expression of constitutive androstane receptor, hepatic nuclear factor 4 alpha, and P450 oxidoreductase genes determines interindividual variability in basal expression and activity of a broad scope of xenobiotic metabolism genes in the human liver. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2007;35(9):1700-10.
5. Bort R, Gómez-Lechón MJ, Castell JV, Jover R. Role of hepatocyte nuclear factor 3 gamma in the expression of human CYP2C genes. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2004;426(1):63-72.
6. Chen Y, Ferguson SS, Negishi M, Goldstein JA. Identification of constitutive androstane receptor and glucocorticoid receptor binding sites in the CYP2C19 promoter. *Molecular pharmacology*. 2003;64(2):316-24.
7. Gerbal-Chaloin S, Pascussi JM, Pichard-Garcia L, Daujat M, Waechter F, Fabre JM, et al. Induction of CYP2C genes in human hepatocytes in primary culture. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2001;29(3):242-51.
8. Mwinyi J, Hofmann Y, Pedersen RS, Nekvindová J, Cavaco I, Mkrтчian S, et al. The transcription factor GATA-4 regulates cytochrome P450C19 gene expression. *Life sciences*. 2010;86(19-20):699-706.
9. Mwinyi J, Cavaco I, Pedersen RS, Persson A, Burkhardt S, Mkrтчian S, et al. Regulation of CYP2C19 expression by estrogen receptor  $\alpha$ : implications for estrogen-dependent inhibition of drug metabolism. *Molecular pharmacology*. 2010;78(5):886-94.
10. Chen Y, Goldstein JA. The transcriptional regulation of the human CYP2C genes. *Current drug metabolism*. 2009;10(6):567-78.
11. Spina E, Santoro V, D'Arrigo C. Clinically relevant pharmacokinetic drug interactions with second-generation antidepressants: an update. *Clinical therapeutics*. 2008;30(7):1206-27.
12. Jeppesen U, Gram LF, Vistisen K, Loft S, Poulsen HE, Brøsen K. Dose-dependent inhibition of CYP1A2, CYP2C19 and CYP2D6 by citalopram, fluoxetine, fluvoxamine and paroxetine. *European journal of clinical pharmacology*. 1996;51(1):73-8.
13. Yu KS, Yim DS, Cho JY, Park SS, Park JY, Lee KH, et al. Effect of omeprazole on the pharmacokinetics of moclobemide according to the genetic polymorphism of CYP2C19. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;69(4):266-73.
14. Tanaka M, Ohkubo T, Otani K, Suzuki A, Kaneko S, Sugawara K, et al. Metabolic disposition of pantoprazole, a proton pump inhibitor, in relation to S-mephenytoin 4'-hydroxylation phenotype and genotype. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1997;62(6):619-28.
15. Ko JW, Sukhova N, Thacker D, Chen P, Flockhart DA. Evaluation of omeprazole and lansoprazole as inhibitors of cytochrome P450 isoforms. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1997;25(7):853-62.
16. Gilard M, Arnaud B, Cornily JC, Le Gal G, Lacut K, Le Calvez G, et al. Influence of omeprazole on the antiplatelet action of clopidogrel associated with aspirin: the randomized, double-blind OCLA (Omeprazole CLopidogrel Aspirin) study. *Journal of the American College of Cardiology*. 2008;51(3):256-60.

17. Ho PM, Maddox TM, Wang L, Fihn SD, Jesse RL, Peterson ED, et al. Risk of adverse outcomes associated with concomitant use of clopidogrel and proton pump inhibitors following acute coronary syndrome. *Jama*. 2009;301(9):937-44.
18. Lima JJ, Thomas CD, Barbarino J, Desta Z, Van Driest SL, El Rouby N, et al. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC) Guideline for CYP2C19 and Proton Pump Inhibitor Dosing. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2021;109(6):1417-23.
19. Furuta T, Ohashi K, Kamata T, Takashima M, Kosuge K, Kawasaki T, et al. Effect of genetic differences in omeprazole metabolism on cure rates for *Helicobacter pylori* infection and peptic ulcer. *Annals of internal medicine*. 1998;129(12):1027-30.
20. Lin YA, Wang H, Gu ZJ, Wang WJ, Zeng XY, Du YL, et al. Effect of CYP2C19 Gene Polymorphisms on Proton Pump Inhibitor, Amoxicillin, and Levofloxacin Triple Therapy for Eradication of *Helicobacter Pylori*. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2017;23:2701-7.
21. Román M, Ochoa D, Sánchez-Rojas SD, Talegón M, Prieto-Pérez R, Rivas Â, et al. Evaluation of the relationship between polymorphisms in CYP2C19 and the pharmacokinetics of omeprazole, pantoprazole and rabeprazole. *Pharmacogenomics*. 2014;15(15):1893-901.
22. Ichikawa H, Sugimoto M, Sugimoto K, Andoh A, Furuta T. Rapid metabolizer genotype of CYP2C19 is a risk factor of being refractory to proton pump inhibitor therapy for reflux esophagitis. *Journal of gastroenterology and hepatology*. 2016;31(4):716-26.
23. Sim SC, Risinger C, Dahl ML, Aklillu E, Christensen M, Bertilsson L, et al. A common novel CYP2C19 gene variant causes ultrarapid drug metabolism relevant for the drug response to proton pump inhibitors and antidepressants. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2006;79(1):103-13.
24. Gawrońska-Szklarz B, Adamiak-Giera U, Wyska E, Kurzawski M, Gornik W, Kaldonska M, et al. CYP2C19 polymorphism affects single-dose pharmacokinetics of oral pantoprazole in healthy volunteers. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(9):1267-74.
25. Lou HY, Chang CC, Sheu MT, Chen YC, Ho HO. Optimal dose regimens of esomeprazole for gastric acid suppression with minimal influence of the CYP2C19 polymorphism. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(1):55-64.
26. Hayato S, Hasegawa S, Hojo S, Okawa H, Abe H, Sugisaki N, et al. Dose-response relationships of rabeprazole 5, 10, 20, and 40 mg once daily on suppression of gastric acid secretion through the night in healthy Japanese individuals with different CYP2C19 genotypes. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(5):579-88.
27. Kinoshita Y, Ashida K, Hongo M. Randomised clinical trial: a multicentre, double-blind, placebo-controlled study on the efficacy and safety of rabeprazole 5 mg or 10 mg once daily in patients with non-erosive reflux disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2011;33(2):213-24.
28. El Serag H, Becher A, Jones R. Systematic review: persistent reflux symptoms on proton pump inhibitor therapy in primary care and community studies. *Alimentary pharmacology & therapeutics*. 2010;32(6):720-37
29. Bosó V, Herrero MJ, Bea S, Galiana M, Marrero P, Marqué MR, et al. Increased hospital stay and allograft dysfunction in renal transplant recipients with Cyp2c19 AA variant in SNP rs4244285. *Drug Metabol Disp*. 2013;41(2):480-7
30. Li Y, Liu Y, Sun Z. Investigation of pharmacologic interactions between omeprazole and tacrolimus in a membranous nephropathy patient with CYP3A5 nonexpresser: a case report. *Pharmacogenet Genomics*. 2022;32(7):268-271.
31. Miedziaszczyk M, Idasiak-Piechocka I. Safety analysis of co-administering tacrolimus and omeprazole in renal transplant recipients - A review. *Biomed Pharmacother*. 2023;166:115149.

32. Zhao W, Leroux S, Biran V, Jacqz-Aigrain E. Developmental pharmacogenetics of CYP2C19 in neonates and young infants: omeprazole as a probe drug. *British journal of clinical pharmacology*. 2018;84(5):997-1005.
33. Nazir S, Iqbal Z, Ahmad L, Ahmad S. Variation in pharmacokinetics of omeprazole and its metabolites by gender and CYP2C19 genotype in Pakistani male and female subjects. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*. 2016;29(3):887-94.
34. Chen BL, Chen Y, Tu JH, Li YL, Zhang W, Li Q, et al. Clopidogrel inhibits CYP2C19-dependent hydroxylation of omeprazole related to CYP2C19 genetic polymorphisms. *Journal of clinical pharmacology*. 2009;49(5):574-81.
35. Tu JH, Hu DL, Dai LL, Sun Y, Fan L, Zhang M, et al. Effect of glycyrrhizin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2010;40(6):393-9.
36. Yang LJ, Fan L, Liu ZQ, Mao YM, Guo D, Liu LH, et al. Effects of allicin on CYP2C19 and CYP3A4 activity in healthy volunteers with different CYP2C19 genotypes. *European journal of clinical pharmacology*. 2009;65(6):601-8.
37. Fan L, Wang G, Wang LS, Chen Y, Zhang W, Huang YF, et al. Herbal medicine yin zhi huang induces CYP3A4-mediated sulfoxidation and CYP2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Acta pharmacologica Sinica*. 2007;28(10):1685-92.
38. Baldwin RM, Ohlsson S, Pedersen RS, Mwinyi J, Ingelman-Sundberg M, Eliasson E, et al. Increased omeprazole metabolism in carriers of the CYP2C19\*17 allele; a pharmacokinetic study in healthy volunteers. *British journal of clinical pharmacology*. 2008;65(5):767-74.
39. Yasumori T, Narita H, Matsuda T, Takubo T, Ogawa M, Ishii M, et al. Finasteride 1 mg has no inhibitory effect on omeprazole metabolism in extensive and poor metabolizers for CYP2C19 in Japanese. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(11):939-46.
40. Kearns GL, Leeder JS, Gaedigk A. Impact of the CYP2C19\*17 allele on the pharmacokinetics of omeprazole and pantoprazole in children: evidence for a differential effect. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2010;38(6):894-7.
41. Rosemary J, Adithan C, Padmaja N, Shashindran CH, Gerard N, Krishnamoorthy R. The effect of the CYP2C19 genotype on the hydroxylation index of omeprazole in South Indians. *European journal of clinical pharmacology*. 2005;61(1):19-23.
42. Kovacs P, Edwards DJ, Lalka D, Scheiwe WM, Stoeckel K. High-dose omeprazole: use of a multiple-dose study design to assess bioequivalence and accuracy of CYP2C19 phenotyping. *Therapeutic drug monitoring*. 1999;21(5):526-31.
43. Wang LS, Zhou G, Zhu B, Wu J, Wang JG, Abd El-Aty AM, et al. St John's wort induces both cytochrome P450 3A4-catalyzed sulfoxidation and 2C19-dependent hydroxylation of omeprazole. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2004;75(3):191-7.
44. He N, Huang SL, Zhu RH, Tan ZR, Liu J, Zhu B, et al. Inhibitory effect of troleandomycin on the metabolism of omeprazole is CYP2C19 genotype-dependent. *Xenobiotica; the fate of foreign compounds in biological systems*. 2003;33(2):211-21.
45. Modak AS, Klyarytska I, Kriviy V, Tsapyak T, Rabotyagova Y. The effect of proton pump inhibitors on the CYP2C19 enzyme activity evaluated by the pantoprazole-(13)C breath test in GERD patients: clinical relevance for personalized medicine. *Journal of breath research*. 2016;10(4):046017.
46. Böttiger Y. Use of omeprazole sulfone in a single plasma sample as a probe for CYP3A4. *European journal of clinical pharmacology*. 2006;62(8):621-5.
47. Furuta T, Shirai N, Xiao F, Ohashi K, Ishizaki T. Effect of high-dose lansoprazole on intragastric pH in subjects who are homozygous extensive metabolizers of cytochrome P4502C19. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2001;70(5):484-92.

GdTSEFF-recomendaciones: CYP2C19 – omeprazol, pantoprazol y lansoprazol

48. Lenuzza N, Duval X, Nicolas G, Thévenot E, Job S, Videau O, et al. Safety and pharmacokinetics of the CIME combination of drugs and their metabolites after a single oral dosing in healthy volunteers. European journal of drug metabolism and pharmacokinetics. 2016;41(2):125-38.

## PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

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

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

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

## 11. Datos suplementarios

**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 CYP2C19.

[https://seff.es/download/62/inhibidores-bomba-de-protones/3401/tabla-suplementaria-1\\_cyp2c19-alelos\\_14-09-2023-3.xlsx](https://seff.es/download/62/inhibidores-bomba-de-protones/3401/tabla-suplementaria-1_cyp2c19-alelos_14-09-2023-3.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 CYP2C19.

[https://seff.es/download/62/inhibidores-bomba-de-protones/3402/tabla-suplementaria-2\\_cyp2c19-variantes\\_14-09-2023-3.xlsx](https://seff.es/download/62/inhibidores-bomba-de-protones/3402/tabla-suplementaria-2_cyp2c19-variantes_14-09-2023-3.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)