



# **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 pimozida**

Fecha y versión del documento: v1 07.03.2025; v2 25.04.2025

**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 pimozida**

Rosa Catalan<sup>1</sup>, Olalla Maroñas<sup>2</sup>, Óscar Teijido<sup>3</sup>, Esperanza Segura-Molina<sup>4</sup>, Almudena Gil-Rodríguez<sup>5</sup>, Hugo Tejera-Pérez<sup>6</sup>, Francisco Abad-Santos<sup>7</sup>, Ana M. Peiró<sup>8</sup>, Maria Apellaniz-Ruiz<sup>9</sup>, Juliana Salazar<sup>10</sup>, en representación del SEFF GWG\* (ver lista completa en el apéndice)

<sup>1</sup>Unitat d'Esquizofrènia, Institut de Neurociències, IDIBAPS, CIBERSAM, Hospital Clínic Barcelona, Universitat de Barcelona, Barcelona, España; rcatalan@clinic.cat

<sup>2</sup>Grupo de Farmacogenómica y Descubrimiento de Medicamentos (GenDeM), Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (IDIS); Grupo de Genómica y Bioinformática, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidad de Santiago de Compostela; Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Santiago de Compostela 15706, España

<sup>3</sup>Department of Health Science, Public University of Navarre, 31006 Pamplona, Spain

<sup>4</sup>Unidad de Farmacología Clínica, Hospital Universitario Virgen del Rocío, Sevilla, España, maria.e.segura.sspa@juntadeandalucia.es

<sup>5</sup>Grupo de Farmacogenómica y Descubrimiento de Medicamentos (GenDeM), Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (IDIS); Grupo de Genómica y Bioinformática, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidad de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

<sup>6</sup>Human Genotyping Unit, CeGen (Spanish National Genotyping Centre), Cancer Genomics Programme, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain; htejera@cniio.es, ORCID 0009-0001-1467-8635

<sup>7</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-Princesa, Madrid, España; francisco.abad@salud.madrid.org

<sup>8</sup>Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante; Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández (UMH), Alicante, España; peiro\_ana@gva.es ORCID 0000-0002-2385-3749

<sup>9</sup>Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed - Centro de Investigación Biomédica, Pamplona, España

<sup>10</sup>Laboratorio de Oncología Médica Traslacional, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España; jsalazar@santpau.cat

\*Correspondencia: secretariatecnica@seff.es

## 1. Introducción

La pimozida (nombre comercial Orap®) es un derivado de las difenilbutilpiperidinas con propiedades neurolépticas. Actúa sobre los receptores centrales aminérgicos y tendría una capacidad selectiva de bloquear los receptores centrales dopaminérgicos. La pimozida se utiliza en pacientes que han fracasado con otros tratamientos para el control de los trastornos del espectro de la esquizofrenia, en especial, la de evolución multiepisódica o persistente, y para el tratamiento de tics motores y fónicos compatibles con el síndrome de Tourette tanto de inicio en la infancia como en edad adulta. Cuando se usa para la psicosis, puede bloquear los receptores de dopamina 2 en la vía de dopamina mesolímbica, lo que reduce los síntomas positivos de la psicosis. Mejora de forma selectiva los trastornos alucinatorios y la ideación delirante, favoreciendo el contacto social, el interés, la iniciativa y la introspección [1]. Sin embargo, se considera que pimozida es una opción terapéutica de segunda línea tanto para el síndrome de Tourette como para las psicosis.

Tras la ingesta oral de pimozida, las concentraciones máximas en suero se observan después de 6-8 horas según la información recogida en ficha técnica y su vida media en pacientes con esquizofrenia es de aproximadamente 55 horas, aunque se aprecia una gran diferencia interindividual en los estudios realizados [1]. Se metaboliza principalmente en el hígado a través de los citocromos P450, CYP2D6 y CYP3A4 [2]. Un estudio in vitro describió también la participación minoritaria de CYP1A2 [3]. Se han identificado dos metabolitos principales, 1 - (4 - piperidil) - 2 - benzimidazolinona y ácido 4,4 - bis (4 - fluorofenil) butírico, que no tienen acción antipsicótica conocida.

Según la ficha técnica de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [1], en el tratamiento de la psicosis, la dosis inicial estándar recomendada de pimozida es de 2 a 4 mg administrados una vez al día. Se pueden realizar incrementos semanales de 2 a 4 mg hasta alcanzar un nivel de efectos terapéuticos satisfactorio o hasta que se presenten efectos adversos excesivos. La dosis media de mantenimiento es de 6 mg al día, con un rango habitual que varía entre 2 a 12 mg por día. La dosis máxima diaria permitida es de 20 mg. En el caso de pacientes pediátricos, el uso clínico de la pimozida se centra principalmente en el Síndrome de Tourette. La dosis inicial estándar recomendada para este grupo es de 0.05 a 0.1 mg/kg/día. Durante el seguimiento, la dosis puede ajustarse según la respuesta clínica, típicamente en un rango de 0.2 mg/kg/día a 0.6 mg/kg/día para la dosis de mantenimiento, con un máximo de 10 mg/día. Todos los pacientes deben de ser controlados regularmente para asegurarse de que se está utilizando la dosis mínima eficaz.

La ficha técnica de la pimozida recomienda estrategias de dosificación alternativas en pacientes que son metabolizadores lentos (ML) del CYP2D6. Además, la pimozida está en la lista de biomarcadores de la U.S. *Food and Drug Administration* (FDA) con precaución en la dosificación para ML del CYP2D6 en pacientes adultos y pediátricos. La ficha técnica del medicamento aprobada por la FDA para pimozida, recomienda la realización de la genotipificación del *CYP2D6* cuando las dosis superan los 0,05 mg/kg/día en niños o los 4 mg/día en adultos [4].

Su uso se asocia a efectos secundarios siendo los más relevantes las arritmias graves, el parkinsonismo y la hiponatremia, aunque es menos sedante que otros antipsicóticos. Está contraindicado su uso

## GdTSEFF - Recomendaciones pimozida-CYP2D6

concomitante con fármacos que inhiben alguno de los citocromos CYP2D6 y CYP3A4, ya que los niveles en sangre de pimozida podrían aumentar. Entre los inhibidores de CYP3A4 se incluyen antifúngicos azólicos, antivirales inhibidores de la proteasa, antibióticos macrólidos y el zumo de pomelo; mientras que la quinidina, algunos antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y algunos antipsicóticos, inhiben la vía de CYP2D6. Debido al uso de polifarmacia, es más común el status de ML secundario a la polifarmacia por las interacciones farmacológicas asociadas a la combinación de pimozida con otros fármacos metabolizados por el CYP2D6 que el status de ML debido a la alteración genética [5]. La ficha técnica [1] indica que en el momento de la prescripción de pimozida también hay que considerar posibles interacciones farmacológicas con inhibidores del CYP1A2 (fluvoxamina), aunque no hay evidencia científica.

La pimozida se debe utilizar con precaución en pacientes con enfermedades cardiovasculares, con prolongación adquirida (farmacológica) del intervalo QT, con una historia familiar de prolongación del QT, o cuando se administran otros fármacos que prolongan el QT. Todas estas situaciones comportan un mayor riesgo de prolongación del intervalo QT asociado con arritmia ventricular tipo *torsade de pointes*, motivo por el cual la pimozida no se utiliza a menos que otras opciones para los trastornos de tics o trastornos psicóticos hayan fracasado. Las elevadas concentraciones sistémicas de pimozida en los ML serían las responsables de una prolongación del QT corregido (QTc), debido a que la pimozida inhibe, con un efecto dependiente de la concentración, los canales de K<sup>+</sup> codificados por el gen *hERG* y responsables de la repolarización cardiaca [6-7].

## 2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para la pimozida han sido recogidas por diversas agencias y entidades de regulación. La agencia reguladora FDA establece una recomendación pimozida-CYP2D6 con un nivel “test requerido”. La etiqueta de la FDA para la pimozida establece que debe ser realizado el genotipificado de CYP2D6 cuando las dosis sean superiores a 0.05mg/kg/día en niños o superiores a 4 mg/día en adultos. Además, especifica que en los pacientes ML para el CYP2D6, la dosis de pimozida no debe exceder los 0.05mg/kg/día en niños o los 4 mg/día en adultos y que estas dosis no deben ser incrementadas antes de los 14 días [4]. Por otra parte, la AEMPS incluye en la ficha técnica información farmacogenética pimozida-CYP2D6. Tanto para Orap<sup>®</sup> 1mg como para Orap<sup>®</sup> Fuerte 4mg se indica que los individuos con variantes genéticas que resultan en un metabolismo CYP2D6 lento mostraron concentraciones de pimozida más altas que los metabolizadores CYP2D6 rápidos. Las concentraciones observadas en los ML para el CYP2D6 fueron similares a las observadas con los inhibidores fuertes del CYP2D6 como paroxetina. Además, indica que el tiempo para alcanzar el estado estacionario en la concentración de pimozida sea mayor (aproximadamente 2 semanas) en los ML para el CYP2D6 debido a la prolongada vida media [1].

La guía de implementación clínica del *Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy-Pharmacogenetics Working Group* (DPWG) recoge que los pacientes que son metabolizadores intermedios (MI) para CYP2D6 no deben recibir más del 80% de la dosis estándar máxima de pimozida; mientras que los pacientes que son ML para CYP2D6 no deben recibir más del 50% de la dosis estándar máxima [8].

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

### 3. Fármaco incluido en la guía

- Pimozida

### 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 [9-11]

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 [12]. 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 [13]. 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 [14]. Hasta la fecha, 72 medicamentos diferentes mencionan al *CYP2D6* en su ficha técnica [15]. Además, 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, hasta la fecha [16].

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* [17]. Aunque lo más frecuente es tener 2 copias del gen *CYP2D6*, una parte de la población presenta un número diferente de copias (p. ej. una única copia o tres copias [18]). La **Figura suplementaria 1** muestra algunos ejemplos de este tipo de alteraciones estructurales.

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

## 5. Genotipificado de *CYP2D6*

El gen *CYP2D6* además de presentar variantes tipo SNVs e indel presenta reordenamientos genómicos que incluyen tanto cambios estructurales, como variaciones en el número de copias del gen, que pueden ir desde deleciones a duplicaciones del gen entero (**Figura Suplementaria 1**). Cabe destacar que hay alelos del *CYP2D6* de función normal con una nomenclatura distinta al alelo \*1 (p. ej. \*2 y \*35). A este respecto, se debe considerar también que en la ficha técnica de la AEMPS correspondiente a la pimozida [1], se aplica la terminología antigua de *extensive metabolizers* como *metabolizadores rápidos*, cuando deberían traducirse como *metabolizadores normales*. 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) duplicaciones o multiplicaciones en tándem 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).

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 I](#)).

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

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

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

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

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

### 5.3. Tecnologías genéticas

Se pueden emplear diversas tecnologías para detectar las variantes en el gen CYP2D6. Éstas incluyen métodos basados en genotipificado (p. ej. PCR a tiempo real con sondas específicas, paneles o arrays de SNPs) y en métodos basados en secuenciación (p. ej. Sanger o secuenciación masiva). Es importante recordar que la



#### GdTSEFF - Recomendaciones pimozida-CYP2D6

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 II** se describen distintas formas para 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 (p. ej.  $*1/*4x2$  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 usar una *long range PCR* (XL-PCR) para amplificar la hebra duplicada y genotipificar el amplicón a tiempo real [21].

## 6. Fenotipos metabólicos inferidos a partir del genotipo *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), MN, MI y ML (**Tabla 1**), basados en el genotipo (ver apartado 5.2). Los valores de actividad alélica (AA) y global (AG) están actualizados de acuerdo al último consenso de los consorcios CPIC y DPWG [22].

**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 <sup>##</sup> =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 normal (AA= 1,0) y otro alelo con 3 copias de función reducida (AA=0,25) (p. ej. *1/*41x3)
	1,5	Individuo con un alelo de función normal y 1 alelo de función reducida (AA=0,5) (p. ej. *1/*17)
	1,25	Individuo con un alelo de función normal y otro alelo de función reducida (AA=0,25) (p. ej. *1/*10)
<b>Metabolizador intermedio</b> (0,25≤AG≤1,0)	1,0	Individuo con un alelo de función normal y otro 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 otro alelo de pérdida completa de función o deleciónado (p. ej. *4/*17, *5/*17)
	0,25	Individuo con un alelo de función reducida (AA=0,25) y otro 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)

\*Metabolizador Normal, corresponde a la antigua nomenclatura “*Extensive Metabolizer*”, que ha sido traducida erróneamente por la AEMPS como “*Metabolizador Rápido*” (Ver aclaración en el apartado 5: “Genotipificado de CYP2D6”).

## 6.2. Ensayos enzimáticos

No se utilizan.

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

La respuesta a antipsicóticos se caracteriza por una mejoría clínicamente significativa en los síntomas clínicos del paciente y se estima mediante una reducción porcentual de la puntuación total inicial (que suele oscilar entre el 20% y el 50%) en escalas de valoración de síntomas como la Escala de Síndromes Positivos y Negativos (PANSS, por sus siglas en inglés). No obstante, según las guías clínicas no existe un consenso de en qué semana de iniciado el tratamiento antipsicótico se aplica la reducción de la intensidad o número de síntomas psicóticos (20 a 50%), porque carece de suficiente evidencia. La Federación Mundial de Sociedades de Psiquiatría Biológica (WFBS, por sus siglas en inglés) permite un amplio rango de 2 a 8 semanas a la dosis recomendada del antipsicótico antes de cambiar de medicación [23]. El *National Institute for Health and Care Excellence* (NICE) y la Asociación Británica de Psiquiatría (BAP) sugieren mantener la terapia con medicamentos antipsicóticos en la dosis recomendada durante 4-6 semanas [24].

El ajuste de dosis en función del genotipo del CYP2D6 se deriva de un estudio clínico de dosis única con exposiciones a pimozida [25], que se simularon en un escenario de dosis múltiples en diferentes grupos según el genotipo del CYP2D6 [26]. Este estudio de la FDA mostró que los ML para el CYP2D6 presentaban concentraciones plasmáticas 2.1-2.9 veces superiores a las de los MN tras recibir la misma dosis de pimozida. La dosis máxima para ML se definió como la dosis que no superaría las concentraciones de pimozida después de 10 mg diarios en MN y MI (la dosis máxima actual en una población no seleccionada). Los análisis de rango de dosis revelaron que 4 mg diarios en ML de CYP2D6 era la dosis máxima que daría como resultado concentraciones sanguíneas más altas que las observadas en pacientes MN y MI que recibían 10 mg diarios.

En base al mencionado estudio, la ficha técnica de la AEMPS indica que el tiempo para alcanzar concentraciones estables de pimozida puede ser más largo (aproximadamente 2 semanas) en los ML del CYP2D6 debido a la vida media prolongada, y recomienda estrategias de dosificación alternativas para estos pacientes [1].

La FDA recomienda que en adultos la dosis de pimozida no debe exceder los 4 mg/día en ML del CYP2D6 y que no se debe aumentar la dosis antes de los 14 días, ya que estos pacientes tienen más riesgo de prolongación de QTc con taquiarritmias. En los niños ML del CYP2D6, la dosificación no debe superar los 0.05 mg/kg/día. Por otro lado, a los pacientes que son MI del CYP2D6 no se les debe administrar más del 80% de la dosis máxima estándar de pimozida, mientras que a los pacientes que son ML del CYP2D6 no se les debe administrar más del 50% de la dosis máxima estándar [4]. Si no se puede seguir esta recomendación de forma óptima debido a restricciones prácticas, por ejemplo, a la imposibilidad de realizar monitorización terapéutica del fármaco o la falta de disponibilidad de una formulación con dosis más baja de las habituales, el médico debe considerar la siguiente mejor opción antipsicótica (antipsicóticos de segunda generación).

#### GdTSEFF - Recomendaciones pimozida-CYP2D6

Por su parte, DPWG concluye que la genotipificación preterapéutica del *CYP2D6* es potencialmente beneficiosa para diferentes antipsicóticos como aripiprazol, brexpiprazol, haloperidol, risperidona, zuclopentixol y pimozida [8]. DPWG recomienda lo siguiente en relación a la dosificación de pimozida en base al genotipo del *CYP2D6*: 1) En los sujetos que sean ML para el *CYP2D6*, no debe utilizarse más del 50% de la dosis máxima normal, siendo 10 mg/día la dosis máxima en pacientes  $\geq 12$  años y 0.05 mg/kg/día hasta un máximo de 2 mg/día en pacientes < de 12 años; 2) En los sujetos MI de *CYP2D6*, no debe usarse dosis más altas que el 80% de la dosis máxima normal, siendo 16 mg/día la dosis máxima en pacientes  $\geq 12$  años y 0.08 mg/kg/día hasta un máximo de 3 mg/día en pacientes < de 12 años.

El CPIC asigna niveles a las interacciones entre genes y fármacos, y califica la guía con respecto al genotipo del *CYP2D6* y antipsicóticos con una B, lo que indica que se recomienda la acción de prescripción. Hasta este momento, el CPIC no ha publicado ninguna guía clínica sobre antipsicóticos [27].

Teniendo en cuenta toda esta información el grupo de trabajo de recomendaciones (GdT\_R) de la SEFF ha establecido las recomendaciones de dosificación orientadas a la pimozida con base en los diferentes fenotipos metabólicos para *CYP2D6* que se muestran en la [Tabla 2](#).

**Tabla 2.** Recomendación de dosificación de pimozida en base al fenotipo metabólico de CYP2D6 inferido del genotipo

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global	Implicaciones	Recomendación de dosis
<b>Metabolizador ultrarrápido</b>	Ejemplo: *1/*1xN, *1/*2xN, *2/*2xN	>2.25	Riesgo de concentraciones plasmáticas más bajas de pimozida, aunque no hay evidencia de una eficacia reducida	Iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada y evitar la prescripción concomitante de inhibidores de CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. En caso de no respuesta terapéutica, determinar, si es posible, los niveles plasmáticos.
<b>Metabolizador normal</b>	Ejemplo: *1/*10 *1/*41, *1/*9 *10/*41x3 *1/*1, *1/*2 *2x2/*10	$1.25 \leq AG \leq 2.25$	Concentraciones plasmáticas normales de pimozida	Iniciar el tratamiento con la dosis estándar recomendada y evitar la prescripción concomitante de inhibidores de CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2. En caso de no respuesta terapéutica, determinar, si es posible, los niveles plasmáticos.
<b>Metabolizador intermedio</b>	Ejemplo: *4/*10 *4/*41, *10/*10 *10/*41 *41/*41, *1/*5	$0 < AG < 1.25$	Riesgo de aumento de concentraciones plasmáticas, con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y/o <i>torsade de pointes</i>	Se recomienda no utilizar más del 80% de la dosis máxima normal. Las dosis recomendadas son: - $\geq 12$ años y adultos: 16 mg/día - < de 12 años: 0.08 mg/kg/día hasta un máximo de 3 mg/día. Deberá evitarse la prescripción concomitante de fármacos inhibidores de CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2.
<b>Metabolizador lento</b>	Ejemplo: *3/*4, *4/*4, *5/*5, *5/*6	0	Riesgo de aumento de concentraciones plasmáticas, con mayor riesgo de prolongación del intervalo QT y/o <i>torsade de pointes</i>	Se recomienda no utilizar más del 50% de la dosis máxima normal. Las dosis recomendadas son: - $\geq 12$ años y adultos: iniciar con un máximo 4 mg/día y aumentar en intervalos no menores de dos semanas en etapas de 2-4 mg, según la respuesta, hasta un máximo de 10 mg/día. En caso de no respuesta terapéutica, determinar los niveles plasmáticos, si es posible, y realizar un ECG a las 2-4 semanas antes de decidir aumentar la dosis. - < de 12 años: 0.05 mg/kg/día hasta un máximo de 2 mg/día. Deberá evitarse la prescripción concomitante de fármacos inhibidores de CYP2D6, CYP3A4 y CYP1A2.

En todos los pacientes, se recomienda efectuar un electrocardiograma (ECG) antes del inicio del tratamiento con pimozida y monitorizar o repetir el ECG si se va a aumentar la dosis de pimozida o si se va a asociar con otro fármaco que aumente el riesgo de prolongación del intervalo QT. Se aconsejaría la retirada de pimozida en pacientes con una marcada prolongación del intervalo QTc (> 500 ms) o un aumento repentino del intervalo QTc (> 60 ms desde el valor inicial), ambas circunstancias asociadas con un mayor riesgo de *torsade de pointes* [28].

Finalmente, para aquellos centros que tienen la posibilidad de realizar determinaciones plasmáticas de pimozida, el consenso internacional del grupo de trabajo *Arbeitsgemeinschaft für Neuropsychopharmakologie und Pharmakopsychiatrie* (AGNP) define el rango de referencia terapéutico de pimozida entre 15-20 ng/mL, mientras que niveles superiores a 20 ng/mL constituyen un indicador de alerta de toxicidad del fármaco [29].

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

El beneficio clínico de la determinación preterapéutica del genotipo del *CYP2D6* es que ayudará a establecer la dosis terapéutica adecuada de pimozida para cada paciente de una forma más efectiva y con mayor seguridad, especialmente en los ML. Se pretende evitar el alargamiento del intervalo QTc que es dosis dependiente y que, aunque es un evento raro, potencialmente puede causar arritmia o muerte súbita, especialmente en combinación con medicamentos que aumentan los niveles de pimozida. En los pacientes ML y MI del *CYP2D6*, se debe comenzar el tratamiento con una dosis baja siguiendo las recomendaciones y aumentar lentamente mientras se controla cuidadosamente el intervalo QTc. También permitirá su uso concomitante con otros fármacos metabolizados por *CYP2D6* y/o *CYP3A4* más seguro en aquellos pacientes para los que sea la mejor opción de tratamiento. Además, con la genotipificación del *CYP2D6* previa al inicio del tratamiento, podría realizarse un incremento de la utilización del fármaco en pacientes afectados de psicosis hipocondríaca monosintomática o psicosis paranoide [30, 31].

Es interesante reseñar el artículo de Facal et al [32] en el que se expone un caso clínico que ejemplifica la utilidad clínica del análisis farmacogenético en el tratamiento de la pimozida. En este caso el análisis farmacogenético preventivo hubiera sido de ayuda en el momento de la toma de decisión de aumento de dosis de pimozida.

En conclusión, utilizar el **genotipificado preventivo** de *CYP2D6* para una dosificación precisa de pimozida desde el inicio del tratamiento, acortará el tiempo de respuesta, que es el punto crítico para la mejora de los síntomas en las enfermedades psiquiátricas.



## 9. Conclusiones

La pimozida es un antipsicótico de primera generación que se introdujo en los años sesenta y que en la actualidad ha quedado desplazado por los antipsicóticos de segunda generación y por las formulaciones inyectables de liberación prolongada o depot. En el metabolismo de la pimozida intervienen principalmente los citocromos CYP3A4 y CYP2D6. Los pacientes ML para el CYP2D6 pueden presentar concentraciones de pimozida más altas que el resto de pacientes con un mayor riesgo de prolongación del intervalo QTc asociado con arritmia ventricular tipo *torsade de pointes*, motivo por el cual la pimozida no se indica a menos que otras opciones para los trastornos de tics o trastornos psicóticos hayan fracasado. En estos pacientes, se debe evaluar el cambio a un antipsicótico con una mejor relación riesgo/beneficio o realizar la genotipificación del CYP2D6 para incrementar la seguridad clínica de la pimozida.

## 10. Referencias

1. Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS). FICHA TÉCNICA ORAP FUERTE. Disponible en: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49504/FT\\_49504.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/49504/FT_49504.html).
2. Chapron BD, Dinh JC, Toren PC, Gaedigk A, Leeder JS. The Respective Roles of CYP3A4 and CYP2D6 in the Metabolism of Pimozide to Established and Novel Metabolites. *Drug Metab Dispos*. 2020 Nov;48(11):1113-1120. doi: 10.1124/dmd.120.000188.
3. Desta Z, Kerbusch T, Soukhova N, Richard E, Ko JW, Flockhart DA. Identification and characterization of human cytochrome P450 isoforms interacting with pimozide. *J Pharmacol Exp Ther*. 1998 May;285(2):428-37.
4. Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de Pimozida (ORAP). Disponible en: [https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda\\_docs/label/2011/017473s046lbl.pdf](https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2011/017473s046lbl.pdf).
5. Preskorn SH. Changes in the product label for pimozide illustrate both the promises and the challenges of personalized medicine. *J Clin Psychiatry*. 2012 Sep;73(9):1191-3. doi: 10.4088/JCP.12com07963.
6. Kang J, Wang L, Cai F, Rampe D. High affinity blockade of the HERG cardiac K(+) channel by the neuroleptic pimozide. *Eur J Pharmacol*. 2000 Mar 31;392(3):137-40. doi: 10.1016/s0014-2999(00)00123-0.
7. Cubeddu LX. Iatrogenic QT Abnormalities and Fatal Arrhythmias: Mechanisms and Clinical Significance. *Curr Cardiol Rev*. 2009 Aug;5(3):166-76. doi: 10.2174/157340309788970397.
8. Beunk, Lianne, et al. "Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) Guideline for the Gene-Drug Interaction between CYP2D6, CYP3A4 and CYP1A2 and Antipsychotics." *European Journal of Human Genetics: EJHG*, vol. 32, no. 3, 2024, pp. 278–85, <https://doi.org/10.1038/s41431-023-01347-3>.
9. 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.
10. 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.
11. Heim MH, Meyer UA. Evolution of a highly polymorphic human cytochrome P450 gene cluster: CYP2D6. *Genomics*. 1992 Sep;14(1):49–58.

12. Anzenbacherová E, Berka K, Otyepka M, Anzenbacher P. Structural properties of CYP2D6: requirements for substrates and inhibitors. In: CYP2D6: Genetics, Pharmacology and Clinical Relevance. Unitec House, 2 Albert Place, London N3 1QB, UK: Future Medicine Ltd; 2014. p. 68–78.
13. 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.
14. 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).
15. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/labelAnnotation>. PharmGKB CYP2D6 - Drug Label Annotations.
16. PharmGKB. <https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/clinicalAnnotation>. PharmGKB CYP2D6 - Clinical Guideline Annotations.
17. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *Int Rev Psychiatry.* 2013 Oct;25(5):534–53.
18. 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
19. 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.
20. 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.
21. Gaedigk A, Riffel AK, Leeder JS. CYP2D6 Haplotype Determination Using Long Range Allele-Specific Amplification: Resolution of a Complex Genotype and a Discordant Genotype Involving the CYP2D6\*59 Allele. *J Mol Diagn.* 2015;17(6):740-748. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.06.007
22. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, Swen JJ, Haidar CE, Klein TE, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clin Transl Sci.* 2020 Jan;13(1):116-124. doi: 10.1111/cts.12692.
23. Hasan A, Falkai P, Wobrock T, Lieberman J, Glenthøj B, Gattaz WF, et al. World Federation of Societies of Biological Psychiatry (WFSBP) guidelines for biological treatment of schizophrenia - a short version for primary care. *Int J Psychiatry Clin Pract.* 2017;21(2):82–90.
24. Barnes TR, Drake R, Paton C, Cooper SJ, Deakin B, Ferrier IN, et al. Evidence-based guidelines for the pharmacological treatment of schizophrenia: updated recommendations from the British Association for Psychopharmacology. *J Psychopharmacol.* 2020;34(1):3–78.
25. Nucci G, Muir K, Gomeni R. Population pharmacokinetic modelling of pimozide and its relation to CYP2D6 genotype. Poster presented at the Annual Meeting of Population Approach Group in Europe; June 13-15, 2007; Copenhagen, Denmark.
26. Rogers HL, Bhattaram A, Zineh I, Gobburu J, Mathis M, Laughren TP, Pacanowski M. CYP2D6 genotype information to guide pimozide treatment in adult and pediatric patients: basis for the U.S. Food and Drug Administration's new dosing recommendations. *J Clin Psychiatry.* 2012 Sep;73(9):1187-90. doi: 10.4088/JCP.11m07572.
27. Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium. [cited 2021 Nov 9]. Available from: <https://cpicpgx.org/prioritization-of-cpic-guidelines/>

- 28.S.R. Beach, C.M. Celano, A.M. Sugrue, C. Adams, M.J. Ackerman, P.A. Noseworthy, et al. QT prolongation, Torsades de pointes, and psychotropic medications: a 5-year update *Psychosomatics.*, 59 (2) (2018), pp. 105-122.
- 29.C. Hiemke, N. Bergemann, H. W. Clement et al. Consensus Guidelines for Therapeutic Drug Monitoring in Neuropsychopharmacology: Update 2017 *Pharmacopsychiatry* 2017 DOI: 10.1055/s-0043-116492  
The online-version of this contribution has been corrected and uploaded on January 31, 2018.
- 30.Munro A, Mok H. An overview of treatment in paranoia/delusional disorder. *Can J Psychiatry.* 1995 Dec;40(10):616-22. doi: 10.1177/070674379504001008.
- 31.P. Del Sol Calderon, A. Izquierdo de la Puente, R. Fernández, M. García Moreno. Pimozide as an effective treatment for obsessive symptoms related to physical discomfort in the context of somatoform symptomatology. *European psychiatry*, vol. 67, no. S1, 2024, ISSN 0924-9338. DOI 10.1192/j.eurpsy.2024.874.
- 32.Facal F, Portela B, Gil-Rodríguez A, Barros F, Maroñas O and Carracedo A (2023), Deletion of the CYP2D6 gene as a likely explanation for the serious side effects of the antipsychotic drug pimozide: a case report. *Front. Pharmacol.* 14:1237446. doi: 10.3389/fphar.2023.1237446.

## 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/67/pimozida/3767/figura-suplementaria-1\\_v2\\_19042024-4.pdf](https://seff.es/download/67/pimozida/3767/figura-suplementaria-1_v2_19042024-4.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/67/pimozida/3769/tabla-suplementaria-1\\_cyp2d6-alelos\\_21-02-2024-5.xlsx](https://seff.es/download/67/pimozida/3769/tabla-suplementaria-1_cyp2d6-alelos_21-02-2024-5.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.

[https://seff.es/download/67/pimozida/3768/tabla-suplementaria-2\\_cyp2d6-variantes\\_21-02-2024-5.xlsx](https://seff.es/download/67/pimozida/3768/tabla-suplementaria-2_cyp2d6-variantes_21-02-2024-5.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)



## 12. Apéndice

Listado de autores de la **SEFF Guidelines Working Group (SEFF GWG) – Fase II** en orden alfabético por apellido:

[https://seff.es/download/73/miembros-seff-gwg/4085/apendice-seff-gwg\\_fase-ii\\_2026-05-11.pdf](https://seff.es/download/73/miembros-seff-gwg/4085/apendice-seff-gwg_fase-ii_2026-05-11.pdf)