



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 TETRABENAZINA

Fecha y versión del documento: V1, 14.04.2025
V2, 18.06.2025
V4, 26.06.2025; V4.1, 18.09.2025; V4.2, 06102025



GdTSEFF - Recomendaciones tetrabenazina-CYP2D6

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 TETRABENAZINA

Almudena Gil-Rodríguez^{1,2}, Luis A. López-Fernández³, Hugo Tejera-Pérez⁴, Olalla Maroñas^{1,2,5}, Xandra García-González³, Óscar Teijido⁶, Ana M. Peiró⁷, Francisco Abad-Santos⁸, Maria Apellaniz-Ruiz⁹, Juliana Salazar¹⁰, en representación del SEFF GWG* (ver lista completa en el apéndice)

¹Grupo de Farmacogenómica y Descubrimiento de Medicamentos (GenDeM), Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela 15706, España; almudena.gil@usc.es

²Grupo de Genómica y Bioinformática, Centro Singular de Investigación en Medicina Molecular y Enfermedades Crónicas (CiMUS), Universidade de Santiago de Compostela, 15782 Santiago de Compostela, España

³Servicio de Farmacia, Hospital General Universitario Gregorio Marañón. Instituto de Investigación Sanitaria Gregorio Marañón (IISGM), Madrid, España

⁴Human Genotyping Unit, CeGen (Spanish National Genotyping Centre), Cancer Genomics Programme, Spanish National Cancer Research Centre (CNIO), Madrid, Spain; htejera@cni.es, ORCID 0009-0001-1467-8635

⁵Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Santiago de Compostela 15706, España

⁶Department of Health Science, Public University of Navarre, 31006 Pamplona, Spain

⁷Servicio 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

⁸Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-Princesa, Madrid, España; francisco.abad@salud.madrid.org

⁹Unidad de Medicina Genómica, Navarrabiomed - Centro de Investigación Biomédica, Pamplona, España

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

*Correspondencia: secretariatecnica@seff.es



1. Introducción

La tetrabenazina es un derivado sintético de la bencilquinolizina que produce la depleción de la dopamina y otras monoaminas a nivel del sistema nervioso central (SNC)^{1,2}. Este fármaco está indicado en el tratamiento de los trastornos del movimiento asociados a la Corea de Huntington (trastorno hereditario en el cual las neuronas en el cerebro se degeneran y aparecen signos de demencia y movimientos anormales). La tetrabenazina es un inhibidor selectivo del transporte de monoaminas tipo 2 (VMAT2), interfiriendo de forma reversible y transitoria con el almacenamiento de monoaminas (dopamina, serotonina, noradrenalina e histamina) en las vesículas presinápticas. Esta unión reduce la cantidad de dopamina disponible en el SNC y, por lo tanto, disminuye la actividad dopaminérgica¹.

La tetrabenazina se absorbe rápidamente por vía oral, aunque su biodisponibilidad es baja y variable debido al efecto de primer paso hepático. La concentración plasmática se alcanza en aproximadamente 1,5 horas tras la administración. Entre el 83-85% se distribuye unida a proteínas. Tras su administración por vía oral, la tetrabenazina se absorbe y transforma casi completamente en el hígado, primero mediante la enzima carbonil reductasa, y posteriormente por la CYP2D6, dando lugar a los metabolitos activos α - y β -dihidrotetrabenazina. El área debajo de la curva (AUC) de α -dihidrotetrabenazina (α -HTBZ) es de 0.8-4.2 veces mayor que el AUC de β -dihidrotetrabenazina (β -HTBZ). La tetrabenazina se elimina principalmente a través de la orina en forma de metabolitos. Concretamente, la semivida de eliminación para la α -dihidrotetrabenazina es de 4-5 horas y para la β -dihidrotetrabenazina de 2-4 horas. Menos del 2% del fármaco se excreta sin cambios¹.

La implicación de la enzima CYP2D6 en el metabolismo de los precursores de α - y β -dihidrotetrabenazina hace que el uso concomitante con fármacos con inhibidores potentes de esta enzima (como fluoxetina, paroxetina, quinidina, duloxetina, terbinafina, amiodarona o sertralina) pueda aumentar los niveles plasmáticos de dichos precursores y requerir un ajuste de dosis. Además, el uso de tetrabenazina está contraindicado con inhibidores de la monoaminoxidasa (IMAO) ya que puede provocar crisis hipertensivas por lo que se deben dejar al menos 14 días de separación entre ambos tratamientos. También está contraindicado su uso junto con la administración de reserpina ya que ésta se une irreversiblemente a VMAT2 y su efecto dura varios días. Además, se deben tomar precauciones si se administra junto con los siguientes fármacos. La tetrabenazina administrada junto con levodopa puede reducir los efectos de ésta. El uso concomitante de fármacos como antipsicóticos (clorpromazina, tioridazina), antibióticos (moxifloxacino, gatifloxacino) o fármacos antiarrítmicos (quinidina, amiodarona, procainamida, sotalol) pueden provocar una prolongación del intervalo QT corregido. El uso de neurolépticos puede provocar además Síndrome Neuroléptico Maligno (SNM) y trastornos extrapiramidales siendo necesaria la monitorización clínica de parkinsonismo en estos pacientes. La prescripción concomitante de tetrabenazina junto con antihipertensivos y betabloqueantes puede aumentar el riesgo de hipotensión ortostática. Además, hay que tener en cuenta que el uso de depresores del SNC puede provocar efectos sedativos. Por último, aunque no se han observado interacciones significativas con digoxina, se recomienda vigilancia clínica cuando se administra de forma concomitante¹.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para la tetrabenazina han sido recogidas por diversas agencias reguladoras. La agencia reguladora *Food & Drug Administration* (FDA) establece una recomendación tetrabenazina-CYP2D6 con un nivel Test requerido³. Según esta recomendación, los pacientes que requieran dosis superiores a 50 mg al día deben someterse a una genotipificación del gen CYP2D6, con el fin de

GdTSEFF - Recomendaciones tetrabenazina-CYP2D6

determinar si el paciente es un metabolizador normal o lento ⁴. Del mismo modo, la Swiss Agency for Therapeutic Products (Swissmedic) establece también un nivel de Test requerido para el par tetrabenazina-CYP2D6, indicando que debe realizarse una prueba genética del metabolismo del CYP2D6 antes de la administración de dosis diarias superiores a 50 mg, identificando así a metabolizadores lentos [<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166184422>] ⁵.

Por otro lado, tanto la agencia Health Canada – Santé Canada (HCSC) establece una recomendación tetrabenazina-CYP2D6 con un nivel de Test Accionable y señala la probabilidad de que el metabolito activo de la tetrabenazina, la dihidrotetrabenazina, aumente su concentración en los metabolizadores lentos del CYP2D6 en comparación con los metabolizadores normales y que se debe tener precaución en la dosificación ⁶. De igual forma, la agencia japonesa Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) establece un nivel de Test Accionable en el que se indica que pacientes que reciben inhibidores del CYP2D6, los metabolizadores lentos del CYP2D6 con actividad deficiente del CYP2D6 y los metabolizadores intermedios del CYP2D6 con actividad reducida del CYP2D6 presentan un mayor riesgo de desarrollar efectos secundarios debido a los niveles elevados de los metabolitos activos de este producto. En estos casos se debe tener precaución y monitorizar estrechamente el tratamiento de estos pacientes, y la dosis debe aumentarse gradualmente y solo cuando sea tolerada ⁷.

Sin embargo, la agencia europea European Medicines Agency (EMA) no ha emitido recomendaciones al respecto.

En este caso, no se dispone de guías de implementación clínica emitidas por el Royal Dutch Association for the Advancement of Pharmacy – Pharmacogenetics Working Group (DPWG) ni por el Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium (CPIC).

La tetrabenazina está incluida en la Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud publicada en junio de 2023 ⁸. Además, está dentro del listado de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ⁹.

La AEMPS destaca que la dosificación de tetrabenazina puede verse afectada por la capacidad metabolizadora CYP2D6 del paciente y por la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes de CYP2D6. Además, recomienda que cuando se prescriba por primera vez, se debe valorar el tratamiento con tetrabenazina durante varias semanas para permitir la identificación de la dosis que reduzca los síntomas de la corea y sea bien tolerada. Si la reacción adversa no desaparece o no disminuye, se debe considerar interrumpir el tratamiento con tetrabenazina ¹.

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

3. Fármaco incluido en la guía

- Tetrabenazina

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 secuencia¹⁰⁻¹².

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 pulmones¹³. 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 clínica¹⁴. 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 tamoxifeno¹⁵. Hasta la fecha, se han descrito 98 medicamentos o combinaciones de medicamentos diferentes que mencionan al *CYP2D6* en su ficha técnica¹⁶. 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 fecha¹⁷.

El gen *CYP2D6* es muy polimórfico y su complejidad genética contribuye de manera importante a su variación funcional. Las variantes genéticas en este gen abarcan desde variantes de un solo nucleótido (SNVs), a pequeñas inserciones y deleciones (indels), hasta variantes estructurales que implican la ganancia o pérdida del número de copias del gen (deleciones del gen completo, duplicaciones o multiplicaciones del gen) e híbridos entre el gen *CYP2D6* y el pseudogen *CYP2D7*¹⁸. Aunque lo más frecuente es tener 2 copias del gen *CYP2D6*, una parte de la población presenta un número diferente de copias (p. ej. una única copia o tres copias¹⁹). 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 ^{20,21}. Un fenotipo relacionado puede ocurrir con la dosificación crónica de un fármaco metabolizado por CYP2D6, en el que un sustrato de CYP2D6 puede inhibir su propio metabolismo con el tiempo, a medida que la concentración del fármaco se acerca al estado estacionario ²⁰. Por ello, la terapia con sustratos de CYP2D6 puede ser compleja, no solo debido a la variación genética, sino también debido a las interacciones farmacológicas.

5. Genotipificado de CYP2D6

El gen *CYP2D6* además de presentar variantes tipo SNVs e indel presenta reordenamientos genómicos que incluyen tanto cambios estructurales, como variaciones en el número de copias del gen, que pueden ir desde deleciones a duplicaciones del gen entero (**Figura Suplementaria 1**). Cabe destacar que hay alelos del *CYP2D6* de función normal con una nomenclatura distinta al alelo *1 (p. ej. *2 y *35). A este respecto, se debe considerar también que en algunas fichas técnicas se sigue utilizando la terminología antigua de *extensive metabolizers* traducida como *metabolizadores rápidos*, cuando realmente corresponden a *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 ²²:

- 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; *allelic score*, en inglés) 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, 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 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 ²³.

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

El gen *CYP2D6* es muy polimórfico, con más de 170 alelos descritos (<https://www.pharmvar.org/gene/CYP2D6>). Se establecen cuatro fenotipos metabólicos: metabolizador ultrarrápido (MU), 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 ²⁴.

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

Fenotipos metabólicos <i>CYP2D6</i> 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 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)
Metabolizador intermedio (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)
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)

*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”).

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de CYP2D6

La dosis y forma de administración de la tetrabenazina en el tratamiento de los trastornos del movimiento asociados a Corea de Huntington es muy variable y depende de la sintomatología y la respuesta. La ficha técnica española recomienda una dosis inicial de 25 mg tres veces al día, que puede aumentarse cada 3 ó 4 días, a razón de 25 mg al día hasta un máximo de 200 mg/día o bien si se alcanza el límite de tolerancia marcado por efectos no deseados, cualquiera que sea la dosis ¹. Se advierte que la dosificación puede verse afectada por el estado del metabolizador CYP2D6 del paciente y por la administración concomitante de fármacos inhibidores potentes de CYP2D6, pero no se establecen ajustes de dosis específicos.

La tetrabenazina también se emplea en el tratamiento de la distonía tardía asociada al uso prolongado de neurolépticos (uso *off-label*). La dosis de inicio recomendada es de 25-75 mg/día durante una semana, aumentando posteriormente hasta llegar a dosis de 75-150 mg/día según la respuesta clínica y la tolerabilidad ²⁵.

Sin embargo, tanto la FDA como la Agencia Suiza de Productos Terapéuticos (Swissmedic) requieren el genotipificado de CYP2D6 en aquellos pacientes que requieran dosis superiores a 50 mg diarios de tetrabenazina debido al riesgo incrementado de eventos adversos en pacientes con metabolismo alterado. En la ficha técnica americana se establecen además ajustes de dosis en base a este fenotipo. A la hora de interpretar estas recomendaciones debe tenerse en cuenta que la dosis de inicio establecida es más baja que la española y que la pauta de escalado de dosis es más conservadora: se recomienda iniciar tratamiento con 12,5 mg diarios durante una semana, aumentar a 25 mg (12,5 mg dos veces al día) en la segunda semana y luego realizar incrementos semanalmente a razón de 12,5 mg/día hasta alcanzar la dosis tolerada que logre controlar la corea. En metabolizadores normales e intermedios la dosis máxima diaria recomendada es de 100 mg con una dosis por toma máxima de 37,5 mg, mientras que en metabolizadores lentos, se recomienda no superar una dosis máxima diaria de 50 mg y una dosis por toma de 25 mg ³. Esta última recomendación aplica también a pacientes que reciben tratamiento concomitante con un inhibidor del CYP2D6 (ej paroxetina o fluoxetina). No hay recomendaciones de ajuste para pacientes metabolizadores ultrarrápidos.

Estas recomendaciones se basan en los estudios de interacción *in vitro* y en un estudio farmacocinético realizado en 25 voluntarios sanos a los que se administró 50 mg de tetrabenazina tras 10 días de tratamiento con paroxetina 20 mg (inhibidor fuerte CYP2D6). En ellos se observó un aumento de aproximadamente el 30%

GdTSEFF - Recomendaciones tetrabenazina-CYP2D6

en la C_{max} y 3 veces el AUC para α -HTBZ y de 2,4 veces y 9 veces respectivamente para β -HTBZ. La semivida de eliminación de sus metabolitos activos también se vio incrementada a 14h³. Estos resultados se extrapolan a pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6 considerando que es probable que la exposición a α -HTBZ y β -HTBZ experimente un aumento similar al observado en pacientes con inhibidores potentes de CYP2D6.

Sólo un estudio ha evaluado el impacto clínico de la farmacogenética del CYP2D6 en pacientes tratados con tetrabenazina²⁶. Se realizó el genotipificado de *CYP2D6* en 127 pacientes tratados con tetrabenazina y se midió el tiempo hasta alcanzar la dosis estable. Además, se analizaron retrospectivamente la dosis diaria total, las puntuaciones de calificación de respuesta y los eventos adversos en función del fenotipo. El tiempo de titulación fue significativamente mayor en metabolizadores ultrarrápidos que en normales, intermedios y lentos (8 semanas vs. 3,3, 4,4, y 3 respectivamente $p < 0,01$) y las dosis diarias estables medias fueron mayores. Además, tuvieron peor respuesta clínica ($p = 0,013$). No se encontraron diferencias estadísticamente significativas en la incidencia de eventos adversos según el fenotipo metabólico, por lo que los autores dudan del asesoramiento sobre el genotipificado de *CYP2D6* que se proporciona actualmente en la ficha técnica en base a estudios in vitro y farmacocinéticos.

La deutetabenazina, isómero deuterado de tetrabenazina, también da lugar a los metabolitos activos α -HTBZ y β -HTBZ, pero posee un metabolismo más lento, que permite el uso de dosis más bajas y tomas más espaciadas, se encuentra comercializada en EEUU, pero no en España. La dosis inicial recomendada es de 6 mg una vez al día, y se puede aumentar la dosis a intervalos semanales en 6 mg por día, hasta un máximo de 48 mg (24 mg dos veces al día). En pacientes metabolizadores lentos de CYP2D6 o que reciban tratamiento concomitante con un inhibidor potente del CYP2D6 se recomienda no superar una dosis diaria total de 36 mg (dosis por toma máxima de 18 mg).

En base a la evidencia disponible los GdT de la SEFF han consensuado las siguientes recomendaciones para el tratamiento con tetrabenazina en función del fenotipo del CYP2D6 (**Tabla 2**).

Tabla 2. Recomendación de tratamiento con tetrabenazina en función del fenotipo del CYP2D6

Genotipo	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido (Índice de actividad >2,25)	Aumento de la actividad de CYP2D6 y mayor probabilidad de alcanzar niveles plasmáticos ligeramente más bajos que los pacientes metabolizadores normales.	Se recomienda iniciar tratamiento a dosis estándar (25 mg, 3 veces al día) y realizar escalada de dosis gradual. Puede ser necesario más tiempo para titular la dosis y requerirse dosis más altas. Posible peor respuesta clínica.
Metabolizador normal (1,25 ≤ Índice de actividad ≤ 2,25)	Actividad normal de CYP2D6.	Se recomienda iniciar tratamiento a dosis estándar y realizar escalada de dosis gradual. Es preferible dividir la dosis total diaria en varias tomas que no superen los 37,5 mg por toma. Precaución con dosis diarias superiores a 100 mg.

<p>Metabolizador intermedio (0<índice de actividad<1,25)</p>	<p>Puede presentar disminución de actividad de CYP2D6.</p>	<p>Se recomienda iniciar tratamiento a dosis estándar y realizar escalada de dosis gradual. Es preferible dividir la dosis total diaria en varias tomas que no superen los 37,5 mg por toma. Precaución con dosis diarias superiores a 100 mg.</p>
<p>Metabolizador lento (índice de actividad=0)</p>	<p>Disminución de la actividad de CYP2D6. Alta probabilidad de alcanzar niveles supratrapéuticos con la dosis estándar de tetrabenazina y posible incremento del riesgo de sufrir reacciones adversas.</p>	<p>Se recomienda iniciar tratamiento a dosis estándar y realizar escalada de dosis gradual. Es preferible dividir la dosis total diaria en varias tomas que no superen los 25 mg por toma y se recomienda no superar dosis máxima diaria de 50 mg salvo que los potenciales beneficios superen el riesgo.</p>

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

El beneficio clínico de la determinación preterapéutica del genotipo del *CYP2D6* ayuda a establecer la dosis terapéutica adecuada de tetrabenazina para cada paciente de una forma más efectiva y con mayor seguridad, especialmente en metabolizadores lentos e intermedios, para quienes el riesgo de alcanzar concentraciones plasmáticas supratrapéuticas y presentar reacciones adversas es mayor.

El principal potencial beneficio del ajuste de dosis en base al fenotipo de *CYP2D6* es evitar la aparición de efectos adversos como acatisia, agitación, parkinsonismo, depresión, insomnio, ansiedad, sedación o aumento del intervalo QT, que afectan a los pacientes con Corea de Huntington y otros trastornos del movimiento, especialmente en aquellos que reciben inhibidores potentes de *CYP2D6* o en presencia de factores de riesgo adicionales como síndromes del QT prolongado congénitos, aunque faltan ensayos clínicos randomizados que evalúen el impacto de esta estrategia.

9. Conclusiones

La tetrabenazina, inhibidor selectivo de VMAT2, está indicada en el tratamiento de los trastornos del movimiento asociados a la Corea de Huntington. El gen *CYP2D6* codifica la enzima *CYP2D6*, principal responsable de la metabolización de los metabolitos activos de la tetrabenazina. *CYP2D6* puede presentar polimorfismos que se han relacionado con diferentes grados de actividad de la enzima. Los GdT de la SEFF recomiendan el genotipificado de *CYP2D6* en aquellos casos en los que se requieran dosis elevadas para el control de síntomas o existan factores de riesgo adicionales para la aparición de efectos adversos, ya que se recomienda disponer del fenotipo y emplear dosis más bajas en pacientes metabolizadores lentos para disminuir el riesgo de efectos adversos dosis dependientes. Sin embargo, no se considera que el genotipificado anticipado de *CYP2D6* sea imprescindible para iniciar el tratamiento con tetrabenazina en el resto de los casos, ya que la titulación de la dosis es progresiva y se realiza en función del control sintomático.



10. Referencias

1. :: CIMA :: FICHA TECNICA NITOMAN 25 mg COMPRIMIDOS. Accessed May 22, 2025.
https://cima.aemps.es/cima/dohtml/ft/70142/FT_70142.html
2. Hayden MR, Leavitt BR, Yasothan U, Kirkpatrick P. Tetrabenazine. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2009;8(1):17-18. doi:10.1038/nrd2784
3. U.S. Food and Drug Administration. XENAZINE® (tetrabenazine).
https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2017/021894s013lbl.pdf
4. Annotation of FDA Label for tetrabenazine and CYP2D6. PharmGKB. Accessed May 22, 2025.
<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166104829>
5. Annotation of Swissmedic Label for tetrabenazine and CYP2D6. PharmGKB. Accessed May 22, 2025.
<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166184422>
6. Health Canada (Santé Canada). Product information of APO-TETRABENAZINE. Accessed May 22, 2025.
<https://health-products.canada.ca/dpd-bdpp/info?lang=eng&code=89232>
7. Annotation of PMDA Label for tetrabenazine and CYP2D6. PharmGKB. Accessed May 22, 2025.
<https://www.pharmgkb.org/labelAnnotation/PA166160850>
8. Ministerio de Sanidad. Catálogo de Pruebas Genéticas y Genómicas. <https://cgen.sanidad.gob.es/#/>
9. Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 29 July 2024. Accessed June 17, 2025. <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>
10. Zanger UM, Raimundo S, Eichelbaum M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics, biochemistry. *Naunyn Schmiedeberg's Arch Pharmacol*. 2004;369(1):23-37. doi:10.1007/s00210-003-0832-2
11. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, Meyer UA, Gonzalez FJ. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *American Journal of Human Genetics*. 1989;45(6):889.
12. 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
13. 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.
14. Zanger UM, Schwab M. Cytochrome P450 enzymes in drug metabolism: regulation of gene expression, enzyme activities, and impact of genetic variation. *Pharmacol Ther*. 2013;138(1):103-141. doi:10.1016/j.pharmthera.2012.12.007
15. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. *Genes (Basel)*. 2020;11(11):1295. doi:10.3390/genes11111295
16. Label Annotation. PharmGKB. Accessed June 18, 2025.
<https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/labelAnnotation>
17. Clinical Annotation. PharmGKB. Accessed June 18, 2025.
<https://www.pharmgkb.org/gene/PA128/clinicalAnnotation>
18. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. *International Review of Psychiatry*. 2013;25(5):534-553. doi:10.3109/09540261.2013.825581
19. 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.000000000000188
20. 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
21. 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.

22. Turner AJ, Nofziger C, Ramey BE, et al. PharmVar Tutorial on CYP2D6 Structural Variation Testing and Recommendations on Reporting. *Clin Pharmacol Ther.* 2023;114(6):1220-1237. doi:10.1002/cpt.3044
23. Gaedigk A, Riffel AK, Leeder JS. CYP2D6 Haplotype Determination Using Long Range Allele-Specific Amplification. *J Mol Diagn.* 2015;17(6):740-748. doi:10.1016/j.jmoldx.2015.06.007
24. Caudle KE, Sangkuhl K, Whirl-Carrillo M, et al. Standardizing CYP2D6 Genotype to Phenotype Translation: Consensus Recommendations from the Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium and Dutch Pharmacogenetics Working Group. *Clinical and Translational Science.* 2020;13(1):116-124. doi:10.1111/cts.12692
25. Discinesia tardía. Una revisión clínica y terapéutica - ScienceDirect. Accessed May 22, 2025. <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1134593414000098?via%3Dihub>
26. Mehanna R, Hunter C, Davidson A, Jimenez-Shahed J, Jankovic J. Analysis of CYP2D6 genotype and response to tetrabenazine. *Mov Disord.* 2013;28(2):210-215. doi:10.1002/mds.25278

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

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

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

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

11. Datos suplementarios

Los siguientes documentos suplementarios están disponibles en <https://seff.es/recomendaciones-grupos-de-trabajo-de-la-seff/> en el apartado correspondiente a la guía del fármaco tetrabenazina.

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.

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.

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

Anexo II. Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

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