

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 ELIGLUSTAT

Fecha y versión del documento: Noviembre 2025. V1; Marzo 2026. V2



GdTSEFF - Recomendaciones Eliglustat-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 ELIGLUSTAT

Hugo Tejera-Pérez¹, Xando Díaz Villamarín^{2,3}, Almudena Gil-Rodríguez^{4,5}, Oscar Tejjido⁶, Rocío Morón Romero^{2,7}, Olalla Maroñas^{4,5,8}, Maria Apellaniz-Ruiz⁹, Francisco Abad-Santos¹⁰, Ana M. Peiró¹¹, Juliana Salazar¹², en representación del SEFF GWG* (ver lista completa en el apéndice)

¹Human 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

²Instituto Biosanitario de Granada (Ibs.Granada), Granada, España

³Departamento de Farmacología y Terapéutica, Facultad de Medicina, Universidad Autónoma de Madrid, Madrid, España

⁴Grupo de Farmacogenómica y Descubrimiento de Medicamentos (GenDeM), Instituto de Investigación de Santiago de Compostela (IDIS), Santiago de Compostela 15706, España

⁵Grupo 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

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

⁷Servicio Farmacia Hospitalaria, Hospital Universitario Clínico San Cecilio, Granada, España

⁸Fundación Pública Galega de Medicina Xenómica (FPGMX), Servizo Galego de Saúde (SERGAS), Santiago de Compostela 15706, España

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

¹⁰Servicio de Farmacología Clínica, Hospital Universitario de la Princesa, Universidad Autónoma de Madrid, IIS-Princesa, Madrid, España; francisco.abad@salud.madrid.org

¹¹Servicio de Farmacología Clínica, Hospital General Universitario de Alicante; Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante (ISABIAL). Instituto de Bioingeniería. Universidad Miguel Hernández (UMH) peiro_ana@gva.es ORCID 0000-0002-2385-3749

¹²Laboratorio de Oncología Médica Traslacional, Institut de Recerca Sant Pau (IR Sant Pau), Barcelona, España; jsalazar@santpau.cat

*Correspondencia: secretariatecnica@seff.es

1. Introducción

Según su ficha técnica, eliglustat es un fármaco indicado en el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I (EG1) que son metabolizadores lentos (ML), metabolizadores intermedios (MI) o metabolizadores normales (MN) de CYP2D6¹.

La EG1 se debe a un déficit de la función de la enzima glucocerebrosidasa y consiguiente acúmulo de glucocerebrósidos en diferentes órganos, generalmente hígado, bazo y huesos. Eliglustat es un inhibidor específico de la enzima glucosilceramida sintetasa, con lo cual reduce la síntesis de glucosilceramida evitando su acumulación. Los dos abordajes terapéuticos posibles son: terapia enzimática sustitutiva (imiglucerasa, velaglucerasa) o reducción de sustrato (miglustat, eliglustat)¹.

Los estudios demuestran que eliglustat es eficaz para mejorar los síntomas de la enfermedad en la mayoría de los pacientes con EG1 que no habían recibido tratamiento previamente y para mantener la enfermedad estable en la mayoría de los pacientes que habían recibido tratamiento de reemplazo enzimático. Sin embargo, una minoría de los pacientes (alrededor del 15 %) que pasaron del tratamiento de reemplazo enzimático a eliglustat no respondieron de forma óptima después de un año de tratamiento. Para estos pacientes se deben considerar otras opciones de tratamiento. Todos los pacientes que pasan del tratamiento de reemplazo enzimático deben ser controlados periódicamente para detectar la progresión de la enfermedad.

Eliglustat se metaboliza principalmente a través del CYP2D6 y en menor medida del CYP3A4. La eliminación tras la administración oral es de un 41,8% por orina y de un 51,4% en heces¹.

El factor más importante que afecta a la variabilidad farmacocinética del eliglustat es el fenotipo previsto de CYP2D6 en función del genotipo. Ello supone que haya que tenerlo en cuenta para su prescripción; así, la prescripción del eliglustat está condicionada por la determinación previa al tratamiento del genotipo *CYP2D6* y su fenotipo previsto en función de este.

Los individuos con un fenotipo ML para CYP2D6 (aproximadamente 5-10 % de la población) presentan concentraciones de eliglustat más altas que los MI o MR-MN de CYP2D6. Por esto, el eliglustat se ha autorizado para el tratamiento de pacientes con EG1 que sean CYP2D6 ML, MI, o MN, condicionada su indicación a la determinación pretratamiento del genotipo *CYP2D6*. El desconocimiento del genotipo *CYP2D6* o un fenotipo metabolizador ultrarrápido (MU) para la enzima expresada, contraindican su utilización.

Además de capacidad metabólica de la enzima inferida del genotipo *CYP2D6* del paciente, habrá que tener en cuenta la variabilidad farmacocinética debida a las interacciones con inductores o inhibidores de los citocromos CYP2D6 y CYP3A.

Además, habrá que tener en cuenta que la variabilidad en la eficacia del tratamiento es debida a otros factores independientes del genotipo *CYP2D6* y de la presencia concomitante de inhibidores/inductores del CYP2D6 o CYP3A, como las comorbilidades del paciente, especialmente la presencia y grado de insuficiencia renal y/o hepática.

2. Marco regulatorio

Las recomendaciones farmacogenéticas para eliglustat han sido recogidas por diversas Agencias Regulatoras, incluyendo la *Food and Drug Administration* (FDA), la *European Medicines Agency* (EMA), la *Health Canada – Santé Canada* (HCSC) y la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA). Todas

GdTSEFF - Recomendaciones Eliglustat-CYP2D6

conceden en establecer un nivel de *Test requerido* para el par eliglustat-CYP2D6, indicando la necesidad de realizar una prueba genética previa para determinar el genotipo del CYP2D6 antes de iniciar el tratamiento².

En cuanto a la dosificación en adultos según el fenotipo CYP2D6, la FDA, EMA y HCSC coinciden en que para MN y MI se recomienda recibir una dosis de 84 mg de eliglustat 2 veces al día por vía oral, mientras que los ML deben recibir 84 mg 1 vez al día. Para metabolizadores ultrarrápidos (MU), la FDA especifica que no se puede establecer una dosis específica ya que podrían no alcanzar concentraciones plasmáticas adecuadas; en cambio la EMA y la HCSC desaconsejan el uso de eliglustat en MU. Todas las agencias coinciden en recomendar que eliglustat no debe utilizarse en metabolizadores indeterminados³⁻⁸.

Es importante destacar que la EMA hace mención a la medicación concomitante y puesto que eliglustat se metaboliza principalmente a través de CYP2D6 y, en menor medida, de CYP3A4; la administración de fármacos que afecten a la actividad de estas enzimas puede alterar las concentraciones plasmáticas del medicamento²⁻⁸.

Por otro lado, la PMDA no recomienda el uso de eliglustat en pacientes ML de CYP2D6 debido al riesgo de concentraciones plasmáticas aumentadas y solo en el caso de que el tratamiento sea necesario, la dosis indicada es de 100 mg una vez al día administrándose con precaución. Tampoco recomienda el uso en pacientes MU de CYP2D6, ya que es posible que no alcancen concentraciones plasmáticas adecuadas del producto para lograr un efecto terapéutico, así como en pacientes cuyo estado metabolizador de CYP2D6 no pueda determinarse mediante la genotipificación⁹.

Respecto a población pediátrica, la ficha técnica de la EMA establece que eliglustat está indicado en pacientes mayores de 6 años con un peso corporal igual o superior a 15 kg y que la dosis debe ajustarse según peso y fenotipo metabolizador CYP2D6. Además, destaca la importancia de tener en cuenta la medicación concomitante que pueda afectar a la actividad de CYP2D6 y CYP3A4 alterando las concentraciones plasmáticas de eliglustat⁵.

Si tenemos en cuenta la información de la guía del *Royal Dutch Pharmacists Association - Pharmacogenetics Working Group* para eliglustat, se recomienda el uso de una alternativa en pacientes MU de CYP2D6. Para los ML de CYP2D6 que reciben inhibidores del CYP3A e inductores potentes, la guía recomienda valorar, siempre que sea posible, la elección de una alternativa terapéutica. Para los MI, se proporcionan recomendaciones específicas para el caso de la administración conjunta de inhibidores del CYP2D6 y/o CYP3A, así como de inductores del CYP3A¹⁰.

El eliglustat está incluido en la Cartera Común de Servicios Genéticos del Sistema Nacional de Salud publicada en junio del 2023¹¹. Además, está dentro del listado de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS)¹².

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) establece que antes del inicio del tratamiento con eliglustat, se debe genotipificar el gen CYP2D6 para determinar las características de metabolización. La recomendación para MN y MI es de 84 mg dos veces al día. Por el contrario, en ML la dosis es de 84 mg una vez al día. La AEMPS destaca que el fármaco no está indicado en MU ni en aquellos cuyo fenotipo no pueda determinarse, al no garantizarse niveles plasmáticos terapéuticos. Asimismo, la ficha

GdTSEFF - Recomendaciones Eliglustat-CYP2D6

técnica destaca que los niveles plasmáticos de eliglustat pueden verse alterados por la presencia de inhibidores y/o inductores de CYP2D6 y CYP3A, comprometiendo la seguridad y efectividad del tratamiento¹.

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

3. Fármaco incluido en la guía

- Eliglustat

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 secuencia¹³⁻¹⁵.

El citocromo *CYP2D6* es una proteína compuesta por 497 aminoácidos. Tiene un sitio activo relativamente flexible que permite la unión con gran especificidad a un gran número de sustratos de distintos tamaños. Se expresa principalmente en el hígado, pero también en otros tejidos como el cerebro y los pulmones¹⁶. 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 clínica¹⁷. 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 tamoxifeno¹⁸. Hasta la fecha, 72 medicamentos diferentes mencionan al *CYP2D6* en su ficha técnica¹⁹. 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 fecha²⁰.

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 (delecciones del gen completo, duplicaciones o multiplicaciones del gen) e híbridos entre el gen *CYP2D6* y el pseudogen *CYP2D7*²¹. 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 copias²²). 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^{23,24}. 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 estacionario²³. 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 delecciones 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 eliglustat¹, 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) delecciones 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](#).

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 Eliglustat-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 documento [Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas](#) 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 real²⁵.

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 "*Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium*" (CPIC) y *Dutch Pharmacogenetics Working Group* (DPWG)²⁶.

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

Fenotipos metabólicos CYP2D6 basados en el genotipo	Actividad Global (AG) [#]	Ejemplos de diplotipos del gen CYP2D6
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”).

6.2. Ensayos enzimáticos

No se utilizan.

7. Recomendaciones clínicas para los fenotipos metabólicos inferidos de CYP2D6

Las recomendaciones farmacogenéticas para eliglustat han sido recogidas por diversas agencias y entidades regulatorias. Las fichas técnicas de eliglustat aprobadas por la *European Medicines Agency* (EMA), *Food and Drug Administration* (FDA) norteamericana, la *Health Canada-Santé Canada* (HCSC), y la *Pharmaceuticals and Medical Devices Agency* (PMDA) japonesa indican la necesidad de realizar el genotipificado del CYP2D6, y *PharmGKB* clasifica, para cada una de estas agencias, el genotipificado de CYP2D6 previo al inicio del tratamiento con eliglustat como “test requerido”.

En concreto, las fichas técnicas del medicamento aprobadas por la EMA y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) indican la necesidad de genotipificar el CYP2D6 para determinar sus características de metabolización del CYP2D6 antes de iniciar el tratamiento con eliglustat. Además, indican que el tratamiento con eliglustat está contraindicado en pacientes con un fenotipo CYP2D6 indeterminado o metabolizador ultrarrápido (MU), en pacientes MN CYP2D6 con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh* Clase C), o leve/moderada que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6, en pacientes que sean MI o MN del CYP2D6 y que toman un inhibidor potente o moderado del CYP2D6 de manera concomitante con un inhibidor potente o moderado del CYP3A, y en pacientes que sean ML que toman un inhibidor potente del CYP3A.

El *European Public Assessment Report* (EPAR) publicado por la EMA, y las fichas técnicas del medicamento aprobadas por la AEMPS, la FDA, PMDA y la HCSC recomiendan en MI y MN de CYP2D6 una dosis de 84 mg dos veces al día, y en ML una dosis de 84 mg una vez al día. Además, estos documentos recogen las interacciones farmacológicas y las comorbilidades del paciente (insuficiencia renal y hepática) que afectan al metabolismo del eliglustat en función del estatus metabolizador de CYP2D6 del paciente.

Por otro lado, la EMA destaca que en pacientes con un fenotipo CYP2D6 indeterminado o MU, eliglustat no debe ser utilizado, mientras la FDA y HCSC describen que en pacientes con un fenotipo CYP2D6 MU no se pueden alcanzar concentraciones adecuadas del fármaco que proporcionen un efecto terapéutico y en pacientes con un fenotipo indeterminado no se puede recomendar una dosis específica del medicamento.

Por último, las guías de dosificación basadas en información farmacogenética del DPWG proporcionan las recomendaciones para el tratamiento con eliglustat basadas en el genotipo CYP2D6 y de la administración de inhibidores/inductores del metabolismo de CYP3A y/o inhibidores CYP2D6, aunque sin dar recomendaciones terapéuticas diferentes en función de las comorbilidades (insuficiencia hepática o renal) del paciente. La DPWG recomienda, si es posible, utilizar un tratamiento alternativo en pacientes CYP2D6 MU, en pacientes CYP2D6 ML en tratamiento con inhibidores potentes/moderados o inductores potentes del CYP3A. En el caso de pacientes MI, las guías DPWG recomiendan diferentes ajustes de dosis (84 mg al día o dos veces al día) o discontinuaciones del tratamiento en función del tratamiento concomitante con inhibidores o inductores moderados o potentes de CYP2D6 y/o CYP3A.

Teniendo en cuenta toda esta información los grupos de trabajo de las SEFF han establecido las recomendaciones expuestas en la [Tabla 2](#).

Tabla 2. Recomendación de dosificación de eliglustat con base en el fenotipo de CYP2D6, inferido por genotipo

Fenotipo	Genotipo (ejemplo)	Actividad global (AG)	Implicaciones	Recomendación de dosis
Metabolizador ultrarrápido	*1/*2xN 1xN/*17 *4/*1x3	>2.25	Incremento de la conversión de eliglustat en metabolitos inactivos, con lo cual la dosis normal no sería efectiva.	- Contraindicado: Para cualquier paciente metabolizador ultrarrápido. Elegir una alternativa.
Metabolizador normal	*1/*1 *1/*2 *10/*17x3 *1/*17 *1/*10	1.25 ≤ AG ≤ 2.25		- 84 mg 2 veces al día: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes sin tratamiento concomitante con inductores o inhibidores de CYP3A o CYP2D6 ^Λ. Pacientes con insuficiencia hepática leve sin tratamiento concomitante con inhibidores/inductores CYP2D6/CYP3A. Pacientes con insuficiencia renal no terminal (leve/moderada/grave). - 84 mg una vez al día: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con tratamiento concomitante con inhibidores potentes/moderados de CYP2D6 o CYP3A ^Λ. Pacientes con insuficiencia hepática leve en tratamiento con inhibidor débil CYP2D6 o CYP3A. - No recomendado: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con enfermedad renal terminal. Pacientes con insuficiencia hepática moderada. Pacientes con tratamiento con inductor potente de CYP3A - Contraindicado: <ul style="list-style-type: none"> Pacientes con tratamiento concomitante con inhibidor CYP2D6 potente/moderado Y un inhibidor CYP3A potente/moderado ^Λ. Pacientes con insuficiencia hepática grave. Pacientes con insuficiencia hepática leve/moderada en tratamiento con un inhibidor CYP2D6 potente/moderado ^Λ.
Metabolizador intermedio	*1/*5 10/*17 *10/*10 *5/*17	0 < AG < 1.25	Reduce la conversión de eliglustat en metabolitos inactivos. En ausencia de inhibidores de CYP2D6 y CYP3A4 no tiene repercusión clínica.	- 84 mg 2 veces al día: <ul style="list-style-type: none"> Sin tratamiento concomitante con inductores/inhibidores de CYP3A/CYP2D6 ^Λ. - 84 mg una vez al día: <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con inhibidor CYP2D6 potente/moderado ^Λ.

	*4/*10			<ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con inhibidores CYP3A potentes/moderados.**, ^ <p>- No recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con inductor potente CYP3A ^. Pacientes con insuficiencia hepática o renal de cualquier grado <p>- Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento concomitante con un inhibidor CYP2D6 potente/moderado y un inhibidor CYP3A potente/moderado ^.
Metabolizador lento	*4/*4 *4/*5	AG = 0	Reduce la conversión de eliglustat en metabolitos inactivos incrementando el riesgo de efectos adversos (aumento intervalo QT). Este riesgo se incrementa con inhibidores de CYP3A.	<p>- 84 mg una vez al día:</p> <ul style="list-style-type: none"> Sin tratamiento concomitante con inhibidores/inductores CYP3A ^. Tratamiento con inhibidores débiles de CYP3A***. <p>- No recomendado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con inductor potente CYP3A ^. Pacientes con insuficiencia hepática o renal de cualquier grado. <p>- Contraindicado:</p> <ul style="list-style-type: none"> Tratamiento con inhibidores potentes CYP3A ^.

** Si es posible, elegir una alternativa a eliglustat. Si no es posible, considerar una dosis de 84 mg/día.

***Elegir alternativa al inhibidor CYP3A. Si no es posible: 84 mg /día y estar alerta de efectos secundarios.

^ Ejemplos de inhibidores/inductores CYP3A e inhibidores CYP2D6:

- Inhibidor potente CYP2D6: paroxetina, fluoxetina, quinidina, bupropion.

- Inhibidor moderado CYP2D6: duloxetina, terbinafina, moclobemida, mirabegron, cinaolet, dronedarona

- Inhibidor potente del CYP3A: claritromicina, ketoconazol, itraconazol, cobicistat, indinavir, lopinavir, ritonavir, saquinavir, teleprevir, tipranavir, posaconazol, voriconazol, telitromicina, conivaptán, boceprevir.

- Inhibidor moderado del CYP3A: eritromicina, ciprofloxacino, fluconazol, diltiazem, verapamilo, aprepitant, atazanavir, darunavir, fosamprenavir, imatinib, cimetidina.

- Inhibidor débil CYP3A: amlodipino, cilostazol, fluvoxamina, isoniazida, ranitidina, ranolazina.

- Inductor potente CYP3A: rifampicina, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína, rifabutina, hipérico.

NOTA: Dado el perfil complejo de interacciones del eliglustat con otros medicamentos, se recomienda consultar las fichas técnicas de todos los medicamentos que le sean prescritos al paciente de forma individualizada y evaluar las posibles interacciones de eliglustat con otros medicamentos. Es importante tener en cuenta que los productos derivados del pomelo contienen uno o varios componentes que inhiben el CYP3A y pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de eliglustat, por ello se debe evitar el consumo de pomelo o de zumo de pomelo.

NOTA 2: Eliglustat no debe utilizarse en pacientes metabolizadores indeterminados de CYP2D6.

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

El genotipificado de CYP2D6 en el caso de la prescripción de eliglustat no solo es beneficioso, sino que ha de realizarse obligatoriamente antes de iniciar el tratamiento. El fenotipo inferido a partir del genotipo de CYP2D6 condiciona la dosis recomendada de eliglustat con el objetivo de tratar a los pacientes de forma más efectiva y con mayor seguridad. El tratamiento con eliglustat está contraindicado en pacientes con fenotipo MU de CYP2D6 y, por lo tanto, también para aquellos pacientes en los que el fenotipo de CYP2D6 no haya sido determinado. Cabe destacar la complejidad del genotipificado de CYP2D6 debido principalmente a las

variaciones estructurales como variaciones en el número de copias e híbridos, lo que complica la asignación de la AG y, por tanto, la recomendación de dosis.

9. Conclusiones

El eliglustat es un fármaco indicado en el tratamiento a largo plazo de pacientes adultos con Enfermedad de Gaucher tipo I (EG1) que son ML, MI o MN de CYP2D6. En el metabolismo del eliglustat, además del CYP2D6, interviene también el citocromo CYP3A4. Las recomendaciones de dosis de eliglustat están condicionadas según la actividad global del CYP2D6, que ha de ser genotificado antes de iniciar el tratamiento, estando contraindicado para aquellos pacientes MU de CYP2D6 o con fenotipo indeterminado del mismo. Además del fenotipo inferido de CYP2D6 ha de tenerse en cuenta la variabilidad farmacocinética debida a las interacciones con inductores o inhibidores de los citocromos CYP2D6 y CYP3A, así como otros factores como las comorbilidades del paciente, especialmente la presencia y grado de insuficiencia renal y/o hepática.

10. Referencias

1. Anotación de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) para la ficha técnica de eliglustat (CERDELGA). Disponible en https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/114974001/FT_114974001.html.
2. CLINPGX. <https://www.clinpgx.org/drug/PA166123486/labelAnnotation>. CLINPGX eliglustat – Drug Label Annotations.
3. Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para la ficha técnica de eliglustat (CERDELGA). Disponible en https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2014/205494Orig1s000lbl.pdf.
4. CLINPGX. Anotación de American Food & Drug Agency (FDA) para eliglustat (CERDELGA). Disponible en <https://www.clinpgx.org/labelAnnotation/PA166123487>.
5. Anotación de European Medicine Agency (EMA) para eliglustat (CERDELGA). Disponible en <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/cerdelga>.
6. CLINPGX. Anotación de European Medicine Agency (EMA) para eliglustat (CERDELGA). Disponible en <https://www.clinpgx.org/labelAnnotation/PA166129447>.
7. CLINPGX. Anotación de HCSC para eliglustat (CERDELGA). Disponible en <https://www.clinpgx.org/labelAnnotation/PA166336642>.
8. Anotación de HCSC para la ficha técnica de eliglustat (CERDELGA). Disponible en https://pdf.hres.ca/dpd_pm/00075274.PDF.
9. CLINPGX. Anotación de Pharmaceuticals and Medical Devices Agency (PMDA) para eliglustat (CERDELGA). Disponible en <https://www.clinpgx.org/labelAnnotation/PA166160709>.
10. CLINPGX. Anotación de Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) para eliglustat (CERDELGA). Disponible en <https://www.clinpgx.org/chemical/PA166123486/guidelineAnnotation/PA166182823>.
11. Catálogo de pruebas genéticas y genómicas del Sistema Nacional de Salud. Consultable a través de https://cgen.sanidad.gob.es/cgen_fe/#/busqueda-avanzada.
12. Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Disponible en <https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/>.
13. Zanger UM, Raimundo S. Cytochrome P450 2D6 : overview and update on pharmacology , genetics , biochemistry. 2004;23-37. doi:10.1007/s00210-003-0832-2
14. Kimura S, Umeno M, Skodaj RC, Meyert UA, Gonzalez FJ. The Human Debrisoquine 4-Hydroxylase

GdTSEFF - Recomendaciones Eliglustat-CYP2D6

- (CYP2D) Locus: Sequence and Identification of the Polymorphic CYP2D6 Gene, a Related Gene, and a Pseudogene. 1989:889-904.
15. Helm MH, Meyer URSA. Evolution of a Highly Polymorphic Human Cytochrome P450 Gene Cluster : CYP2D6. 1992;58:49-58.
 16. PharmVar. CYP2D6 Structural Variation Document. 2021;8:1-9.
https://a.storyblok.com/f/70677/x/7f245a4df7/cyp2d6_structural-variation_v2-2.pdf.
 17. 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
 18. Taylor C, Crosby I, Yip V, Maguire P, Pirmohamed M, Turner RM. A Review of the Important Role of CYP2D6 in Pharmacogenomics. 2020.
 19. CLINPGX. <https://www.clinpgx.org/gene/PA128/labelAnnotation>. CLINPGX CYP2D6 - Drug Label Annotations.
 20. CLINPGX. <https://www.clinpgx.org/gene/PA128/clinicalAnnotation>. CLINPGX CYP2D6 - Clinical Guideline Annotations.
 21. Gaedigk A. Complexities of CYP2D6 gene analysis and interpretation. 2013;25(July):534-553. doi:10.3109/09540261.2013.825581
 22. Beoris M, Wilson JA, Garces JA, Lukowiak AA. CYP2D6 copy number distribution in the US population. 2016;6(27 589):96-99. doi:10.1097/FPC.0000000000000188
 23. Gardiner SJ, Begg EJ. Pharmacogenetics, drug-metabolizing enzymes, and clinical practice. *Pharmacol Rev*. 2006;58(3):521-590. doi:10.1124/pr.58.3.6.521
 24. Žourková A, Hadašová E. Paroxetine-Induced Conversion of Cytochrome P450 2D6 Phenotype and Occurrence of Adverse Effects. 2003:103-113.
 25. 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. 2015;17(6). doi:10.1016/j.jmoldx.2015.06.007
 26. 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. 2020:116-124. doi:10.1111/cts.12692

PÁGINAS WEB DE REFERENCIA

Clinpgx: <https://www.clinpgx.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/71/eliglustat/4081/figura-suplementaria-1_v2_19042024-6.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/71/eliglustat/3940/tabla-suplementaria-1_cyp2d6-alelos_21-02-2024-6.xlsx



GdTSEFF - Recomendaciones Eliglustat-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.

https://seff.es/download/71/eliglustat/3938/tabla-suplementaria-2_cyp2d6-variantes_21-02-2024-6.xlsx

Tutorial para la definición de alelos, diplotipos y fenotipos.

https://seff.es/download/52/documentos-comunes/3306/tutorial-para-la-definicion-de-alelos-diplo-tipos-y-fenotipos_v2.pdf

Tecnologías para la detección de variantes farmacogenéticas.

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