



## ANÁLISIS FARMACOGENÉTICO

Este análisis genético consta de los siguientes apartados:

- Informe de Resultados
- Información genética complementaria
- Anexo

### IDENTIFICACIÓN DEL PACIENTE

NFGTQ99006

FACULTATIVO SOLICITANTE:

Dr/a. Juan Pablo Albanés

Hospital/Clínica:

TECNOQUIMICAS - PROMOCION

## *Informe de Resultados*

Análisis genético realizado en AB-BIOTICS S.A.  
Parc Científic i Tecnològic de la UdG - c/Pic de Peguera 11 - 17003 Girona.  
Código de registro de autorización sanitaria E17867643.

Laboratorio con Sistema de Gestión de la Calidad certificado por  
AENOR según la normativa UNE-EN ISO 9001:2008 ER-0788/2013.

Identificación del paciente

NFGTQ99006

Análisis #

780

Código Muestra:

4526\_DNA

Fecha entrada:

08/02/2016

## TABLA RESUMEN

A continuación se presenta en forma de tabla una primera interpretación de los resultados obtenidos a partir del perfil genético del paciente. Para cada fármaco analizado, el resultado se indica según el siguiente código:

Estándar

No se han detectado variaciones genéticas relevantes para el tratamiento. Se recomienda tratamiento según indicaciones de ficha técnica.



Necesidad de monitorización específica de dosis y/o menor probabilidad de respuesta positiva.



Mayor probabilidad de respuesta positiva, y/o menor riesgo de reacciones adversas.



Mayor riesgo de desarrollar reacciones adversas de distinto tipo.

### Antidepresivos

Agomelatina	Estándar	Amitriptilina		Bupropión	Estándar
Citalopram		Clomipramina		Desipramina	
Desvenlafaxina	Estándar	Doxepina		Duloxetina	Estándar
Escitalopram	Estándar	Fluoxetina		Fluvoxamina	
Imipramina		Mianserina		Mirtazapina	
Nortriptilina		Paroxetina	Estándar	Sertralina	Estándar
Trimipramina		Venlafaxina		Vortioxetina	

### Antipsicóticos

Aripiprazol		Clozapina		Haloperidol	
Olanzapina		Paliperidona		Perfenazina	
Pimozida		Quetiapina	Estándar	Risperidona	
Tioridazina		Ziprasidona	Estándar	Zuclopentixol	

### Estabilizadores y anticonvulsivos

Ácido Valproico	Estándar	Carbamazepina		Clobazam	Estándar
Clonazepam	Estándar	Eslicarbazepina	Estándar	Fenitoína	
Fenobarbital	Estándar	Lamotrigina	Estándar	Levetiracetam	Estándar
Litio*	Estándar	Lorazepam	Estándar	Oxcarbazepina	Estándar
Topiramato	Estándar	Vigabatrina	Estándar		

### Otros

Atomoxetina		Metadona	Estándar	Metilfenidato	
Naloxona	Estándar	Naltrexona	Estándar		

Firma del Genetista Responsable

Fecha

17/02/2016

Dra. Marta Puigmulé

*\* Según el código ATC, el Litio es considerado un antipsicótico (N05AN01). Por petición expresa de los facultativos y mejora de la usabilidad, la distribución de la tabla ha sido modificada y el Litio aparece como estabilizador.*

## INFORME DE RESULTADOS

En este apartado se detalla la lista de fármacos para los que el análisis sugiere que el paciente va a comportarse de modo diferente a la media de la población (cuadro de color de la tabla anterior), así como una serie de recomendaciones orientativas al respecto. Cuando en el análisis de un fármaco coincidan resultados indicados en distinto color, en la tabla resumen prevalecerá la indicación de seguridad según el siguiente criterio: efectos adversos (rojo) > monitorización de dosis (ámbar) > mayor probabilidad de respuesta positiva (verde). Queda a criterio del facultativo la valoración final del análisis.

## PERFIL METABOLIZADOR DEL PACIENTE

Gen	Genotipo	Fenotipo
CYP1A2	*1/*1F	Metabolizador extensivo (normal)
CYP2B6	*1/*6	Metabolizador extensivo (normal)
CYP2C9	*1/*3	Metabolizador intermedio
CYP2C19	*1/*1	Metabolizador extensivo (normal)
CYP2D6	*4/*10	Metabolizador intermedio
CYP3A4	*1/*1	Metabolizador extensivo (normal)

## FÁRMACO

## RECOMENDACIÓN ORIENTATIVA

### Amitriptilina

#### Resultado análisis:

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

#### Recomendación:

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

### Aripiprazol

#### Resultado análisis:

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

#### Recomendación:

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

### Atomoxetina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

### Carbamazepina

**Resultado análisis:**

■ Mayor velocidad de detoxificación del fármaco (EPHX1)

**Recomendación:**

El análisis indica que puede ser necesario tratamiento con dosis superior a la estándar para conseguir efectos terapéuticos (EPHX1).

---

### Citalopram

**Resultado análisis:**

■ Leve aumento de la probabilidad de respuesta positiva (GRIK4)

**Recomendación:**

El análisis indica un leve aumento de la probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (GRIK4), por lo que en caso de ser relevante se recomienda utilizar este fármaco con preferencia a otros similares.

---

### Clomipramina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

---

### Clozapina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

■ Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad. Por otro lado, el análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C), por lo que en caso de ser relevante se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o aumentar la vigilancia médica.

---

### Desipramina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

---

### Doxepina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

---

### Fenitoína

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2C9)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2C9) para este fármaco. Se recomienda el uso de una dosis de carga estándar, y reducir la dosis de mantenimiento un 25%. Evaluar la respuesta y las concentraciones séricas tras 7-10 días, y prestar atención al desarrollo de efectos adversos (ejemplo: ataxia, nistagmo, disartria, sedación).

---

### Fluoxetina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

### Fluvoxamina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda realizar la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco y considerar el ajuste de dosis en caso de ser necesario.

---

## Haloperidol

### **Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3)

### **Recomendación:**

El análisis indica que existe mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3). No obstante, el análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

## Imipramina

### **Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### **Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

---

## Metilfenidato

### **Resultado análisis:**

- Mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (COMT, LPHN3)

### **Recomendación:**

El análisis indica que existe mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (COMT, LPHN3), por lo que en caso de ser relevante se recomienda utilizar este fármaco con preferencia a otros similares.

---

## Mianserina

### **Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### **Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

## Mirtazapina

### **Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### **Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.



---

### Nortriptilina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

---

### Olanzapina

**Resultado análisis:**

■ Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

**Recomendación:**

El análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C), por lo que en caso de ser relevante se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o aumentar la vigilancia médica.

---

### Paliperidona

**Resultado análisis:**

■ Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

**Recomendación:**

El análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C), por lo que en caso de ser relevante se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o aumentar la vigilancia médica.

---

### Perfenazina

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

### Pimozida

**Resultado análisis:**

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica, ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad, y prestar especial atención a las interacciones farmacológicas..

---

### Risperidona

**Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

**Recomendación:**

El análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C). Por otro lado, el análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda seleccionar un fármaco alternativo, o bien prestar especial atención al desarrollo de efectos adversos y ajustar la dosis en función de la respuesta clínica.

---

### Tioridazina

**Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

### Trimipramina

**Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

---

### Venlafaxina

**Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar la selección de un fármaco alternativo o bien ajustar la dosis en función de la respuesta.

---

### Vortioxetina

**Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

**Recomendación:**

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay datos clínicos sobre el efecto de este genotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

---

---

## Zuclopentixol

### **Resultado análisis:**

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3)

### **Recomendación:**

El análisis indica que existe mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3). No obstante, el análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o bien reducir la dosis un 25%.

---

*Las siguientes aclaraciones se aplican únicamente a fármacos antidepresivos tricíclicos, y siempre y cuando estén referenciadas en el texto de la recomendación:*

*(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.*

*(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.*

*(3) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se utiliza en dosis menores, como dolor neuropático, también existe riesgo de ineficacia para los metabolizadores ultrarrápidos, por lo que se recomienda considerar agentes alternativos.*

Si desea obtener información adicional acerca del análisis no dude en ponerse en contacto con nosotros: 900 102 016 o [info@neurofarmagen.com](mailto:info@neurofarmagen.com)

***Información genética complementaria para fármacos cuya actividad esperada no es la estándar***

## INFORMACIÓN GENÉTICA COMPLEMENTARIA

A continuación se presentan los resultados detallados para cada uno de los fármacos donde el análisis sugiere que el paciente se va a comportar de forma diferente a la media.

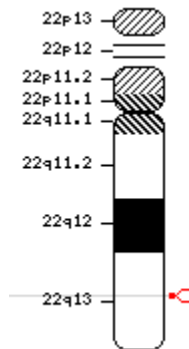
En primer lugar se indica el papel biológico de los genes donde se localizan las variantes genéticas que influyen en la respuesta del paciente al fármaco. Junto a esta información se indican los resultados obtenidos y una recomendación orientativa de los mismos.

Para que la información sea de utilidad debe ser interpretado por un médico dentro del contexto de la historia clínica del paciente. Se recuerda que como en otras pruebas genéticas la información aportada por el análisis ofrece detalles acerca de un aspecto muy concreto del paciente y no puede ser de ninguna manera un sustitutivo de la vigilancia médica.

## Amitriptilina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

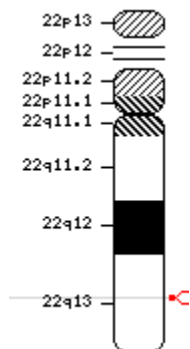
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Aripiprazol

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

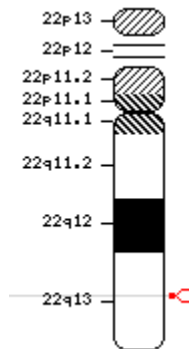
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

## Atomoxetina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

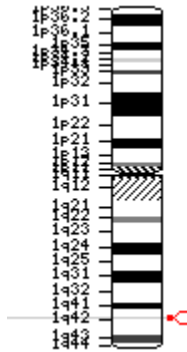
El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.



## Carbamazepina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### EPHX1



Gen localizado en el cromosoma 1 que codifica la epóxido hidrolasa microsomal. Es una enzima crítica en la biotransformación de compuestos, funcionando tanto en la activación como en la detoxificación de epóxidos. Convierte epóxidos procedentes de la degradación de compuestos aromáticos a trans-dihidrodiolios, que pueden ser conjugados y eliminados del cuerpo.

La enzima EPHX1 está implicada en la degradación del metabolito activo de la carbamazepina (carbamazepina-10,11-epóxido), determinando la cantidad de carbamazepina activa presente en la sangre. Se ha determinado la existencia de polimorfismos que alteran la actividad de EPHX1 en pacientes epilépticos.

#### Resultado análisis

- Mayor velocidad de detoxificación del fármaco (EPHX1)

#### Recomendación

El análisis indica que puede ser necesario tratamiento con dosis superior a la estándar para conseguir efectos terapéuticos (EPHX1).

## Citalopram

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### GRIK4



Gen localizado en el cromosoma 11 que codifica la subunidad GluK4 de los receptores de kainato, familia de receptores ionotrópicos de glutamato. La proteína codificada por este gen forma receptores de kainato funcionales heteroméricos.

Se ha asociado la presencia de algunos polimorfismos en este gen con susceptibilidad a trastorno bipolar. Además, se ha identificado un polimorfismo asociado con respuesta positiva al tratamiento con citalopram. Los efectos de este polimorfismo por sí solos en la respuesta al tratamiento son modestos, pero en combinación con un polimorfismo en el gen HTR2A la probabilidad en la respuesta al tratamiento aumenta un 23%.

#### Resultado análisis

- Leve aumento de la probabilidad de respuesta positiva (GRIK4)

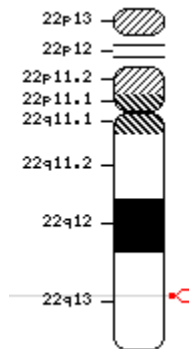
#### Recomendación

El análisis indica un leve aumento de la probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (GRIK4), por lo que en caso de ser relevante se recomienda utilizar este fármaco con preferencia a otros similares.

## Clomipramina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

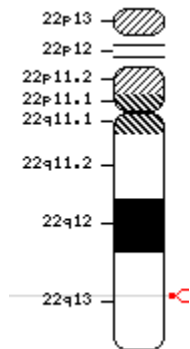
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Clozapina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

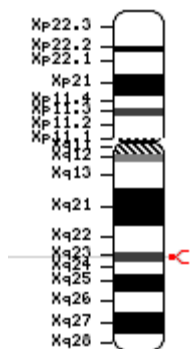
#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

#### HTR2C



Gen localizado en el cromosoma X que codifica el receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, 5-HT<sub>2C</sub>. Es un receptor acoplado a proteína G y media principalmente neurotransmisión excitatoria.

Los antipsicóticos atípicos presentan la ventaja de producir menos efectos adversos extrapiramidales y hormonales que los antipsicóticos típicos. No obstante existe un riesgo asociado de aumento de peso y desarrollo de síndrome metabólico. El estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) determinó que un 30% de los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina presentaron un incremento de peso superior o igual al 7%. Se han descrito variantes en HTR2C asociadas con el riesgo de aumento de peso y de desarrollo de síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos.

## Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

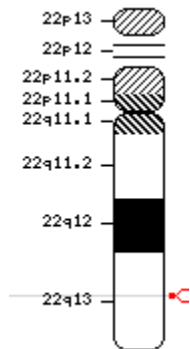
## Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad. Por otro lado, el análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C), por lo que en caso de ser relevante se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o aumentar la vigilancia médica.

## Desipramina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

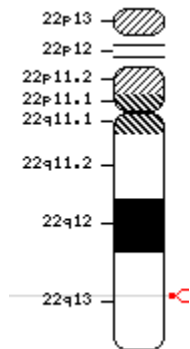
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Doxepina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

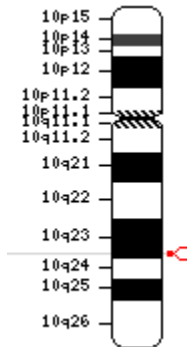
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Fenitoína

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2C9



Gen localizado en el cromosoma 10 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia C, polipéptido 9). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. CYP2C9 se expresa principalmente en el hígado y es responsable del metabolismo de diversos fármacos, notablemente del anticoagulante warfarina. Desde el punto de vista de la neuropsiquiatría, el papel de esta enzima tiene especial interés en el metabolismo de la fenitoína, droga comúnmente prescrita en el tratamiento de la epilepsia y con un rango terapéutico muy pequeño.

Neurofarmagen permite valorar variaciones en la secuencia de CYP2C9 que afectan a la actividad de la enzima y que por lo tanto pueden afectar a las dosis de fármaco que requiere el paciente.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2C9)

### Recomendación

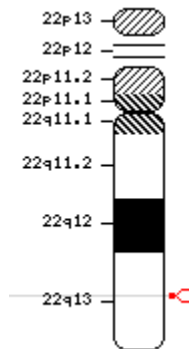
El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2C9) para este fármaco. Se recomienda el uso de una dosis de carga estándar, y reducir la dosis de mantenimiento un 25%. Evaluar la respuesta y las concentraciones séricas tras 7-10 días, y prestar atención al desarrollo de efectos adversos (ejemplo: ataxia, nistagmo, disartria, sedación).



## Fluoxetina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

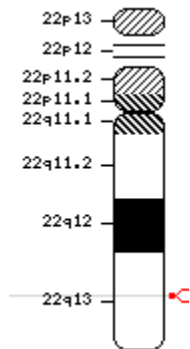
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

## Fluvoxamina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

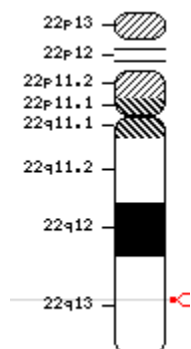
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda realizar la monitorización de los niveles plasmáticos del fármaco y considerar el ajuste de dosis en caso de ser necesario.

## Haloperidol

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

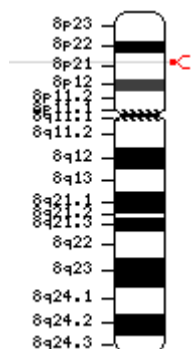
#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

#### NEF3



Gen del cromosoma 8 que codifica la subunidad mediana del neurofilamento, también conocida como NF-M (Neurofilament Medium polypeptide). Los neurofilamentos (NFs) pertenecen a la clase IV de filamentos intermedios, y pueden estar formados por tres tipos de subunidades: ligera, 61kDa (NF-L), mediana, 90 kDa (NF-M), y pesada, 115 kDa (NF-H). Corresponden a las proteínas más abundantes del citoesqueleto de los axones, y tienen la función de mantener el calibre axonal y regular el transporte en el interior de esta estructura.

NEF3 pertenece a una familia de proteínas que interactúan con los receptores de dopamina y regulan la transducción de la señal iniciada por estos receptores. Se ha encontrado una asociación entre polimorfismos localizados en este gen y respuesta temprana al tratamiento con risperidona.

## Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3)

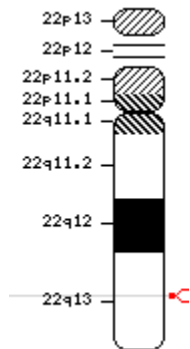
## Recomendación

El análisis indica que existe mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3). No obstante, el análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

## Imipramina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

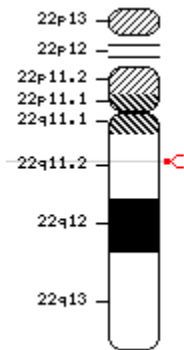
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Metilfenidato

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### COMT

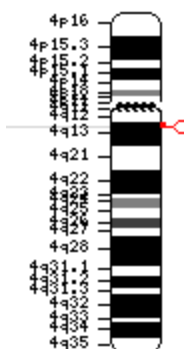


Gen localizado en el cromosoma 22, que codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa, cuya función es la degradación de las catecolaminas dopamina y noradrenalina, y por tanto, actúa modulando los niveles de estos neurotransmisores en el espacio sináptico. Se expresa principalmente en la corteza pre-frontal y la amígdala (ambas relacionadas con el TDAH).

Se conoce un polimorfismo de COMT, denominado Val158Met, que afecta a la actividad del enzima y que ha sido implicada en distintos aspectos del TDAH y otros trastornos psiquiátricos. Los individuos homocigotos Val/Val presentan actividad COMT elevada, los heterocigotos Val/Met actividad intermedia, y los homocigotos Met/Met actividad 4 veces inferior.

Se ha descrito una asociación entre el polimorfismo Val158Met de este gen y la respuesta a metilfenidato. Además, múltiples estudios relacionan la presencia de dos copias del alelo Val158 de COMT con el aumento de la probabilidad de desarrollar trastornos de conducta.

#### LPHN3



Gen localizado en el cromosoma 4 que codifica la latrofilina 3, receptor de membrana acoplado a proteína G (GPCR). La latrofilina 3 se expresa en el cerebro, mayoritariamente en regiones relacionadas con el TDAH, tales como la amígdala, el núcleo caudado o la corteza cerebral, y está implicada en procesos de adhesión celular y transducción de señal.

Se han identificado variaciones en el gen LPHN3 que se transmiten con mayor frecuencia en pacientes con TDAH.

Una de estas variaciones también se ha asociado con la respuesta al tratamiento con psicoestimulantes, tales como el metilfenidato.

### Resultado análisis

- Mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (COMT, LPHN3)

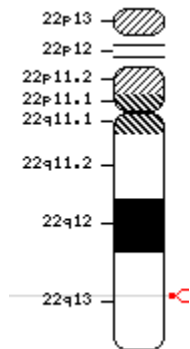
### Recomendación

El análisis indica que existe mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (COMT, LPHN3), por lo que en caso de ser relevante se recomienda utilizar este fármaco con preferencia a otros similares.

## Mianserina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

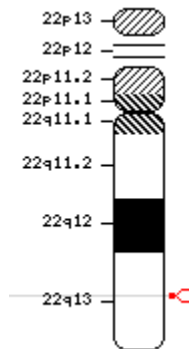
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

## Mirtazapina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

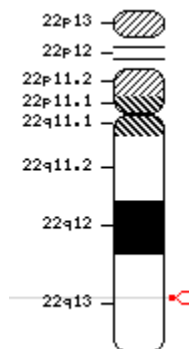
El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.



## Nortriptilina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

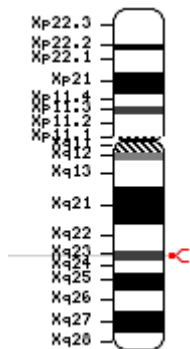
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Olanzapina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### HTR2C



Gen localizado en el cromosoma X que codifica el receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, 5-HT<sub>2C</sub>. Es un receptor acoplado a proteína G y media principalmente neurotransmisión excitatoria.

Los antipsicóticos atípicos presentan la ventaja de producir menos efectos adversos extrapiramidales y hormonales que los antipsicóticos típicos. No obstante existe un riesgo asociado de aumento de peso y desarrollo de síndrome metabólico. El estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) determinó que un 30% de los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina presentaron un incremento de peso superior o igual al 7%. Se han descrito variantes en HTR2C asociadas con el riesgo de aumento de peso y de desarrollo de síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos.

### Resultado análisis

- Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

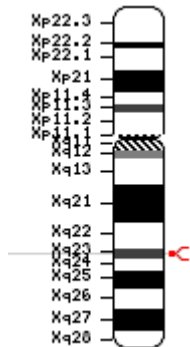
### Recomendación

El análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C), por lo que en caso de ser relevante se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o aumentar la vigilancia médica.

## Paliperidona

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### HTR2C



Gen localizado en el cromosoma X que codifica el receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, 5-HT<sub>2C</sub>. Es un receptor acoplado a proteína G y media principalmente neurotransmisión excitatoria.

Los antipsicóticos atípicos presentan la ventaja de producir menos efectos adversos extrapiramidales y hormonales que los antipsicóticos típicos. No obstante existe un riesgo asociado de aumento de peso y desarrollo de síndrome metabólico. El estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) determinó que un 30% de los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina presentaron un incremento de peso superior o igual al 7%. Se han descrito variantes en HTR2C asociadas con el riesgo de aumento de peso y de desarrollo de síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos.

#### Resultado análisis

- Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

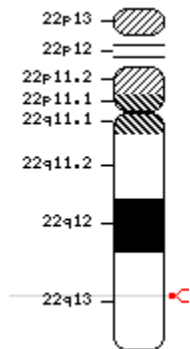
#### Recomendación

El análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C), por lo que en caso de ser relevante se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o aumentar la vigilancia médica.

## Perfenazina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

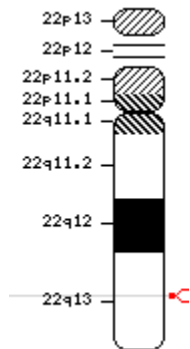
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

## Pimozida

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

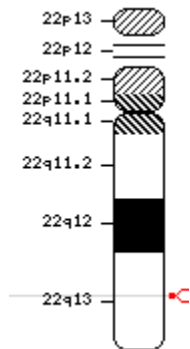
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica, ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad, y prestar especial atención a las interacciones farmacológicas..

## Risperidona

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

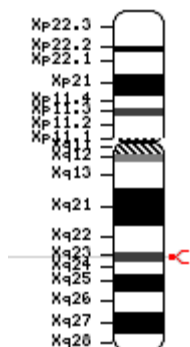
#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

#### HTR2C



Gen localizado en el cromosoma X que codifica el receptor de 5-hidroxitriptamina (serotonina) 2C, 5-HT<sub>2C</sub>. Es un receptor acoplado a proteína G y media principalmente neurotransmisión excitatoria.

Los antipsicóticos atípicos presentan la ventaja de producir menos efectos adversos extrapiramidales y hormonales que los antipsicóticos típicos. No obstante existe un riesgo asociado de aumento de peso y desarrollo de síndrome metabólico. El estudio CATIE (Clinical Antipsychotic Trials of Intervention Effectiveness) determinó que un 30% de los pacientes con esquizofrenia tratados con olanzapina presentaron un incremento de peso superior o igual al 7%. Se han descrito variantes en HTR2C asociadas con el riesgo de aumento de peso y de desarrollo de síndrome metabólico en pacientes tratados con antipsicóticos.

## Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C)

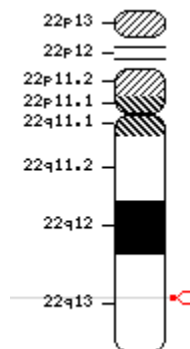
## Recomendación

El análisis indica que existe mayor riesgo de síndrome metabólico (HTR2C). Por otro lado, el análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda seleccionar un fármaco alternativo, o bien prestar especial atención al desarrollo de efectos adversos y ajustar la dosis en función de la respuesta clínica.

## Tioridazina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

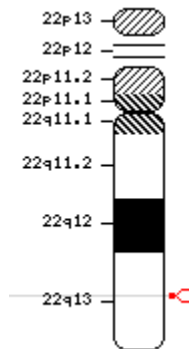
El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay evidencia que indique un efecto clínico de este fenotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.



## Trimipramina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

■ Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada<sup>1</sup>, y utilizar la monitorización terapéutica para guiar los ajustes de dosis<sup>2</sup>.

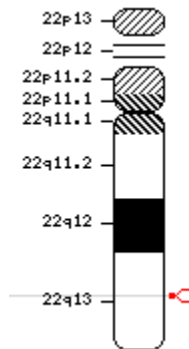
(1) Los pacientes pueden recibir una dosis inicial baja de ATC, que se aumenta luego, durante varios días hasta llegar a la dosis recomendada de estado de equilibrio. La dosis inicial en estas guías se refiere a la dosis recomendada de estado de equilibrio.

(2) Las recomendaciones de dosis son aplicables al uso de dosis iniciales altas, utilizadas en el tratamiento de condiciones tales como la depresión. Para condiciones en las que este fármaco se usa en dosis menores, como dolor neuropático, no se recomiendan modificaciones de dosis para los metabolizadores lentos/intermedios, pero estos pacientes deben ser estrechamente controlados en busca de efectos adversos.

## Venlafaxina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

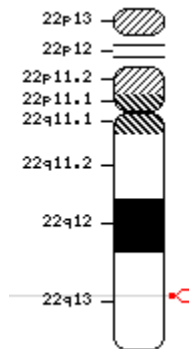
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda considerar la selección de un fármaco alternativo o bien ajustar la dosis en función de la respuesta.

## Vortioxetina

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

### Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)

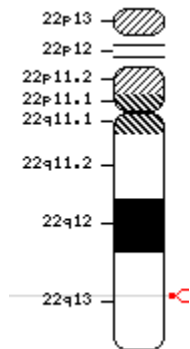
### Recomendación

El análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. No obstante, no hay datos clínicos sobre el efecto de este genotipo, por lo que se recomienda tratar según especificaciones de ficha técnica y ajustar la dosis en función de la respuesta y tolerabilidad.

## Zuclopentixol

### Descripción de los genes en los que se detectan variaciones de interés

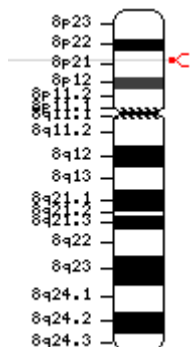
#### CYP2D6



Gen localizado en el cromosoma 22 que codifica un miembro de la superfamilia de enzimas del citocromo P450 (citocromo P450, familia 2, subfamilia D, polipéptido 6). Las proteínas de la superfamilia del citocromo P450 son monooxigenasas que catalizan muchas de las reacciones implicadas en el metabolismo de fármacos y la síntesis de colesterol, esteroides y otros lípidos. Los citocromos son enzimas implicadas en la activación de fármacos y en la velocidad de eliminación de los mismos. En último término la acción de estas enzimas va a controlar los niveles de fármacos presentes en la sangre y en el interior celular, por lo que son críticos para la determinación de la dosis más adecuada para cada paciente. Se estima que CYP2D6 es responsable de la eliminación de aproximadamente el 25% de los fármacos que se emplean en la actualidad.

CYP2D6 es un gen de gran importancia en farmacogenética, ya que se conocen distintos polimorfismos localizados en este gen que alteran de modo sustancial la actividad de la enzima. Existen diversas variantes que dan lugar a una pérdida de la función de CYP2D6 (como las variantes CYP2D6\*4 y \*5). Los individuos homocigotos para estas variantes se denominan metabolizadores lentos y para una misma dosis del fármaco presentan niveles plasmáticos superiores a los normales. Dada la correlación existente entre niveles plasmáticos del fármaco y toxicidad, es importante detectar esta característica del paciente previo a la administración del fármaco. Por otro lado, también existen variantes asociadas a un aumento del metabolismo de fármacos (como las variantes CYP2D6\*1xN, \*2xN y \*35x2). Los individuos portadores de dichas variantes se denominan metabolizadores ultrarápidos, y para una misma dosis del fármaco podrían presentar niveles plasmáticos inferiores a los normales.

#### NEF3



Gen del cromosoma 8 que codifica la subunidad mediana del neurofilamento, también conocida como NF-M (Neurofilament Medium polypeptide). Los neurofilamentos (NFs) pertenecen a la clase IV de filamentos intermedios, y pueden estar formados por tres tipos de subunidades: ligera, 61kDa (NF-L), mediana, 90 kDa (NF-M), y pesada, 115 kDa (NF-H). Corresponden a las proteínas más abundantes del citoesqueleto de los axones, y tienen la función de mantener el calibre axonal y regular el transporte en el interior de esta estructura.

NEF3 pertenece a una familia de proteínas que interactúan con los receptores de dopamina y regulan la transducción de la señal iniciada por estos receptores. Se ha encontrado una asociación entre polimorfismos localizados en este gen y respuesta temprana al tratamiento con risperidona.

## Resultado análisis

- Metabolización intermedia del fármaco (CYP2D6)
- Mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3)

## Recomendación

El análisis indica que existe mayor probabilidad de respuesta positiva al tratamiento (NEF3). No obstante, el análisis indica que el paciente es un metabolizador intermedio (CYP2D6) para este fármaco. Se recomienda seleccionar un fármaco alternativo o bien reducir la dosis un 25%.

## Anexo

*Este anexo contiene información publicada sobre posibles interacciones farmacológicas relacionadas con el metabolismo del citocromo P450. En las tablas del anexo se recogen fármacos de interés, metabolizados, total o parcialmente, por las isoformas más relevantes del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4). Algunos fármacos son metabolizados por más de una vía y, por ello, el impacto clínico de las alteraciones en el rango de metabolización deberá valorarse de forma global. Esta información es una herramienta de referencia para la clínica y la investigación y, en ningún caso, debe sustituir el criterio del facultativo.*

**Referencia:**

U.S. Food and Drug Administration, Drug Development and Drug Interactions: Table of Substrates, Inhibitors and Inducers  
[www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm](http://www.fda.gov/drugs/developmentapprovalprocess/developmentresources/druginteractionslabeling/ucm093664.htm)

## Interacciones con citocromo 1A2 (CYP1A2)

El metabolismo de fármacos tales como la **Olanzapina** o la **Agomelatina** requiere de la acción del citocromo CYP1A2, de manera que los niveles plasmáticos de este fármaco pueden estar condicionados por la actividad de la enzima. La actividad de CYP1A2 puede verse alterada por factores genéticos (analizados mediante NEUROFARMAGEN®), así como por la medicación concomitante.

Para adaptar el tratamiento al paciente se deben tener en cuenta las variaciones genéticas del paciente y además los inhibidores e inductores señalados en las tablas siguientes.

La combinación de Olanzapina o de Agomelatina con **inhibidores** de la enzima (véase Tabla 1) puede aumentar los niveles plasmáticos del fármaco y, por lo tanto, podría incrementar sus efectos adversos. En estos casos, el paciente se va a comportar como un **metabolizador lento**, independientemente de su genotipo, y como consecuencia, puede ser necesaria una **disminución de la dosis**, tanto de Olanzapina o Agomelatina como de la medicación concomitante.

Fármacos inhibidores de CYP1A2	
Inhibidores fuertes	Inhibidores moderados
Ciprofloxacino y otras fluoroquinolonas	Metoxaleno
Fluvoxamina	Mexiletina
	Anticonceptivos orales
	Fenilpropanolamina
	Zileutón

Tabla 1: Lista de fármacos inhibidores de la enzima citocromo P450 1A2

La combinación de Olanzapina o de Agomelatina con **inductores** de la enzima (véase Tabla 2) puede disminuir los niveles plasmáticos del fármaco y, por lo tanto, reducir la eficacia del tratamiento. El uso de medicación concomitante de este tipo puede hacer necesario un **aumento de la dosis** del fármaco.

Fármacos inductores de CYP1A2
Inductores moderados
Tabaco
Montelukast
Fenitoína

Tabla 2: Lista de fármacos inductores de la enzima citocromo P450 1A2

## Interacciones con citocromo 2B6 (CYP2B6)

El metabolismo de **Bupropión** requiere de la acción del citocromo CYP2B6, de manera que los niveles plasmáticos de este fármaco pueden estar condicionados por la actividad de la enzima. La actividad de CYP2B6 puede verse alterada por factores genéticos (analizados mediante NEUROFARMAGEN®), así como por la medicación concomitante.

La combinación de Bupropión con **inductores** de la enzima (véase Tabla 3) puede disminuir sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, reducir la eficacia del tratamiento. El uso de medicación concomitante de este tipo puede hacer necesario **monitorizar la eficacia** de Bupropión.

Fármacos inductores de CYP2B6
<b>Inductores moderados</b>
Efavirenz
Rifampicina

Tabla 3: Lista de fármacos inductores de la enzima citocromo P450 2B6



## Interacciones con citocromo 2C9 (CYP2C9)

El metabolismo de la **Fenitoína** requiere de la acción del citocromo P450 2C9 (CYP2C9), de manera que los niveles plasmáticos de este fármaco están condicionados por la actividad de la enzima. La actividad de CYP2C9 puede verse alterada por factores genéticos (analizados mediante NEUROFARMAGEN®) así como por la medicación concomitante.

La combinación de Fenitoína con **inhibidores** de la enzima (véase Tabla 4) puede aumentar sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, podría incrementar los efectos adversos del fármaco. En estos casos, el paciente se va a comportar como un **metabolizador lento**, independientemente de su genotipo, y como consecuencia, puede ser necesaria una **disminución de la dosis**, tanto de Fenitoína como de la medicación concomitante.

Fármacos inhibidores de CYP2C9
<b>Inhibidores moderados</b>
Amiodarona
Fluconazol
Miconazol
Oxandrolona

Tabla 4: Lista de fármacos inhibidores de la enzima citocromo P450 2C9

La combinación de Fenitoína con **inductores** de la enzima (véase Tabla 5) puede disminuir sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, reducir la eficacia del tratamiento. El uso de medicación concomitante de este tipo puede hacer necesario un **aumento de la dosis** del fármaco.

Fármacos inductores de CYP2C9
<b>Inductores moderados</b>
Carbamazepina
Rifampicina

Tabla 5: Lista de fármacos inductores de la enzima citocromo P450 2C9

## Interacciones con citocromo 2C19 (CYP2C19)

En psiquiatría algunos fármacos relevantes dependen para su metabolismo de la acción de la enzima CYP2C19, de manera que los niveles plasmáticos de los mismos están condicionados por la actividad de esta enzima. La actividad de CYP2C19 puede verse alterada por factores genéticos (analizados mediante NEUROFARMAGEN®) así como por la medicación concomitante.

A continuación se detalla una tabla de los fármacos analizados por NEUROFARMAGEN® cuyo metabolismo depende de CYP2C19 y para los que puede ser necesario un ajuste de dosis en función de la medicación concomitante.

Fármacos sustratos de CYP2C19
Amitriptilina
Citalopram
Clomipramina
Escitalopram
Imipramina
Sertralina

Tabla 6: Lista de fármacos metabolizados por la enzima citocromo P450 2C19

La combinación de fármacos sustratos de CYP2C19 con **inhibidores** de la enzima (véase Tabla 7) puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos y, por lo tanto, incrementar los efectos adversos de estos. En estos casos, el paciente se va a comportar como un **metabolizador lento**, independientemente de su genotipo, y como consecuencia, puede ser necesaria una **disminución de la dosis**, tanto del fármaco principal como de la medicación concomitante.

Fármacos inhibidores de CYP2C19	
Inhibidores fuertes	Inhibidores moderados
Fluconazol	Esomeprazol
Fluoxamina	Fluoxetina
Ticlopidina	Moclobemida
	Omeprazol
	Voriconazol

Tabla 7: Lista de fármacos inhibidores de la enzima citocromo P450 2C19

La combinación de fármacos sustratos de CYP2C19 con **inductores** de la enzima (véase Tabla 8) puede disminuir los niveles plasmáticos de los mismos y, por lo tanto, reducir la eficacia del tratamiento. El uso de medicación concomitante de este tipo puede hacer necesario un **aumento de la dosis** del fármaco.

Fármacos inductores de CYP2C19
Inductores moderados
Rifampicina

Tabla 8: Lista de fármacos metabolizados por la enzima citocromo P450 2C19

## Interacciones con citocromo 2D6 (CYP2D6)

En psiquiatría multitud de fármacos son metabolizados por la enzima citocromo P450 2D6 (CYP2D6), de manera que los niveles plasmáticos de los mismos están condicionados por la actividad de esta enzima. La actividad de CYP2D6 puede verse alterada por factores genéticos (analizados mediante NEUROFARMAGEN®) así como por la medicación concomitante.

A continuación se detalla una tabla de los fármacos analizados por NEUROFARMAGEN® cuyo metabolismo depende de CYP2D6 y para los que puede ser necesario un ajuste de dosis en función de la medicación concomitante.

Fármacos sustratos de CYP2D6		
Amitriptilina	Fluoxetina	Perfenazina
Aripiprazol	Fluvoxamina	Risperidona
Atomoxetina	Haloperidol	Tioridazina
Clomipramina	Imipramina	Trimipramina
Clozapina	Mianserina	Venlafaxina
Desipramina	Nortriptilina	Zuclopentixol

Tabla 9: Lista de fármacos metabolizados por la enzima citocromo P450 2D6

La combinación de fármacos sustratos de CYP2D6 con **inhibidores** de la enzima (véase Tabla 10) puede aumentar los niveles plasmáticos de los mismos y, por lo tanto, incrementar los efectos adversos de estos. En estos casos, el paciente se va a comportar como un **metabolizador lento**, independientemente de su genotipo, y como consecuencia, puede ser necesaria una **disminución de la dosis**, tanto del fármaco principal como de la medicación concomitante.

Fármacos inhibidores de CYP2D6	
Inhibidores fuertes	Inhibidores moderados
Bupropión	Cinacalcet
Fluoxetina	Duloxetina
Paroxetina	Terbinafina
Quinidina	

Tabla 10: Lista de fármacos inhibidores de la enzima citocromo P450 2D6

## Interacciones con citocromo 3A4 (CYP3A4)

El metabolismo de la **Quetiapina** requiere de la acción del citocromo P450 3A4 (CYP3A4), de manera que los niveles plasmáticos de este fármaco están condicionados por la actividad de la enzima. La actividad de CYP3A4 puede verse alterada por factores genéticos (analizados mediante NEUROFARMAGEN®) así como por la medicación concomitante.

La combinación de Quetiapina con **inhibidores** de la enzima (véase Tabla 11) puede aumentar sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, podría incrementar los efectos adversos del fármaco. En estos casos, el paciente se va a comportar como un **metabolizador lento**, independientemente de su genotipo, y como consecuencia, puede ser necesaria una **disminución de la dosis**, tanto de Quetiapina como de la medicación concomitante.

Fármacos inhibidores de CYP3A4			
Inhibidores fuertes		Inhibidores moderados	
Boceprevir	Nefazodona	Amprenavir	Zumo de pomelo*
Claritromicina	Nelfinavir	Aprepitant	Imatinib
Conivaptán	Posaconazol	Atazanavir	Verapamilo
Zumo de pomelo*	Ritonavir	Ciprofloxacina	
Indinavir	Saquinavir	Darunavir/Ritonavir	
Itraconazol	Telaprevir	Diltiazem	
Ketoconazol	Telitromicina	Eritromicina	
Lopinavir/Ritonavir	Voriconazol	Fluconazol	
Mibefradil		Fosamprenavir	

Tabla 11: Lista de fármacos inhibidores de la enzima citocromo P450 3A4.

\*El efecto del zumo de pomelo varía en función de las marcas, de la concentración, dosis y preparación.

La combinación de Quetiapina con **inductores** de la enzima (véase Tabla 12) puede disminuir sus niveles plasmáticos y, por lo tanto, reducir la eficacia del tratamiento. El uso de medicación concomitante de este tipo puede hacer necesario un **aumento de la dosis** del fármaco.

Fármacos inductores de CYP3A4	
Inductores fuertes	Inductores moderados
Carbamazepina	Bosentán
Fenitoína	Efavirenz
Rifampicina	Etravirina
Hipérico*	Modafinilo
	Nafcilina

Tabla 12: Lista de fármacos inductores de la enzima citocromo P450 3A4.

\*El efecto del hipérico es muy variable y depende de cada preparación.

## Aviso legal

Este informe está dirigido a un uso profesional. El análisis genético Neurofarmagen, ofrece información acerca de un aspecto concreto del paciente, no es ni puede ser considerado en ningún caso por parte del médico prescriptor como un sustituto de su actividad prescriptora ni de la vigilancia médica requerida en cualquier tratamiento a sus pacientes. Reside en el facultativo médico toda responsabilidad en la toma de las decisiones tendentes a la prescripción del tratamiento pertinente para cada paciente, atendiendo a sus circunstancias específicas y a una interpretación integral del mismo.

Los resultados obtenidos proceden exclusivamente de información genética basada en investigaciones y estudios de asociación publicados hasta la fecha, destacando por lo tanto la probabilidad de que existan otros factores genéticos adicionales no incluidos en el análisis o incluso otros no descritos en la actualidad no contemplados en el presente informe de resultados. Asimismo, cabe la posibilidad que la información relacionada con los medicamentos actualmente listados pueda verse modificada o ampliada por motivo de la evolución derivada de las investigaciones científicas en este campo.

A efectos informativos cabe destacar que la respuesta a los fármacos puede verse afectada por otros factores no genéticos como la edad, sexo, peso, altura, tratamientos y enfermedades concomitantes, entre otros. Asimismo, la información contenida en el presente informe debe valorarse por parte del médico prescriptor como parte de un conjunto, integrando y contextualizando la información farmacogenética proporcionada por el análisis con las posibles interacciones farmacológicas y el historial clínico/farmacológico del paciente.