COLECCIÓN

FARMACOGENÓMICA PARA EL MÉDICO DE FAMILIA

5

Amitriptilina

Ediciones SEMERGEN

SEMERGEN AP

CNC 2026-00103- AVAL

Ediciones SEMERGEN S.L.
Calle Narváez nº15, 1º Izquierda. 28009, Madrid.
www.edicionessemergen.com

Título de la Colección: Farmacogenómica para el médico de familia

Título de la obra: 5. Amitriptilina.

ISSN: 3101-2205

SEMERGEN AP
CNC 2026-00103- AVAL

Publicación validada por la Comisión Nacional de Calidad de SEMERGEN:
CNC 2026-00103-AVAL

© Copyright 2026. Reservados todos los derechos de la edición.

Prohibida la reproducción total o parcial de este material, imágenes y tablas de los contenidos, ya sea electrónico, mecánico, por fotocopia o cualquier otro sistema de reproducción sin autorización expresa por escrito de la Editorial Ediciones SEMERGEN, S.L.

Los editores no aceptan ninguna responsabilidad u obligación legal derivada de los errores u omisiones que puedan producirse con respecto a la exactitud de la información obtenida en esta obra. Asimismo, se supone que el lector posee los conocimientos necesarios para interpretar la información aportada en este texto. En cualquier caso, el uso de este manual no puede reemplazar el juicio profesional del médico que será el único responsable de sus decisiones clínicas.

Queda terminantemente prohibida la venta o intercambio con ánimo de lucro de este libro, sin autorización expresa por escrito de la Editorial Ediciones SEMERGEN S.L.



5. Amitriptilina

Sergio Capilla Díaz

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada
y Enfermedades Raras. SEMERGEN.

María José Cruz Rodríguez

Médico especialista en Medicina Familiar y Comunitaria.
Miembro del GT Medicina Genómica Personalizada
y Enfermedades Raras. SEMERGEN.

Conflicto de Intereses

Los autores declaran no tener conflictos de intereses
que puedan haber influido en la elaboración de este trabajo.

Ediciones SEMERGEN

INTRODUCCIÓN

La amitriptilina es un fármaco cuyo mecanismo de acción es la inhibición no selectiva de la recaptación de monoaminas (IMAO) y con efectos bloqueantes sobre los canales iónicos del sodio, potasio y el NMDA.

Su metabolito activo es la nortriptilina.

Está indicado en el trastorno depresivo mayor, dolor neuropático, profilaxis de la cefalea crónica tipo tensional, profilaxis de la migraña y enuresis nocturna en niños de edad mayores de 5 años.

El metabolismo in vitro de la amitriptilina tiene lugar principalmente mediante desmetilación (CYP2C19) e hidroxilación (CYP2D6) seguidas de conjugación con ácido glucurónico. Otras enzimas implicadas son, CYP1A2 y CYP2C9.

El gen CYP2D6 es altamente polimórfico. Se han identificado más de 100 variantes y subvariantes alélicas conocidas con diferencias étnicas sustanciales en las frecuencias alélicas observadas.

El gen CYP2C19 también es altamente polimórfico; se han identificado más de 35 variantes y subvariantes alélicas.

Aunque existen diferencias étnicas en las frecuencias de los alelos la mayoría de los pacientes serán portadores de un alelo CYP2C19*1, *2, *3 o *17.

CYP2C19 afecta la relación de las concentraciones plasmáticas de aminas terciarias, pero puede tener menor influencia en la eliminación total del fármaco que CYP2D6.

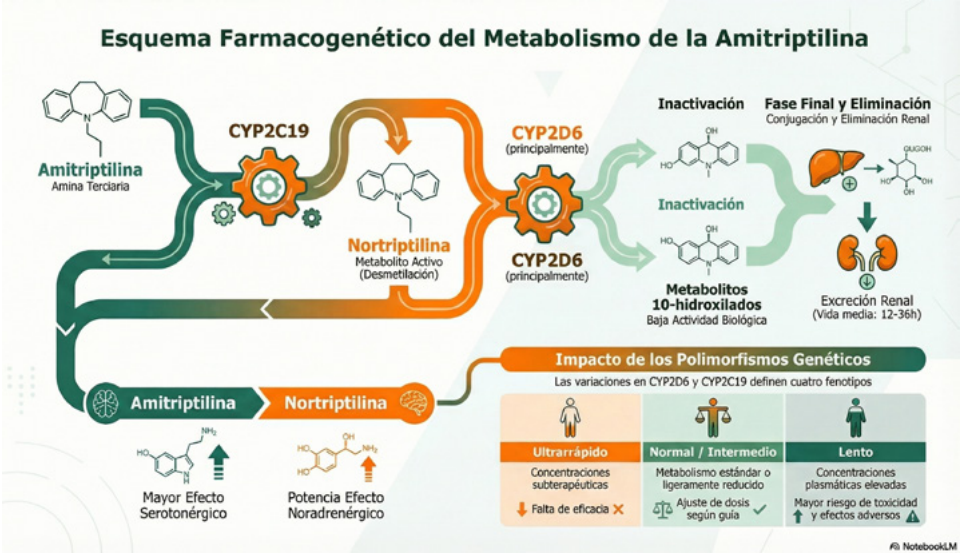


Figura 1. Representación esquemática de la vía de metabolización de la amitriptilina.

SINOPSIS DE PUNTOS CRÍTICOS

- Los puntos críticos del uso de amitriptilina se encuentran en:
  - Polimorfismos de CYP2C19 que determinan la concentración del metabolito activo nortriptilina.
  - Variedad de polimorfismos de CYP2D6 que afecta al paso de amitriptilina y nortriptilina a OH-metabolismos menos activos.
  - Estado de salud, especialmente insuficiencia hepática.
  - Polifarmacia, que condiciona la saturación y/o activación de las rutas de metabolismo y eliminación de fármacos.

CONDICIONANTES CLINICOS Y CONTRAINDICACIONES

1. Ancianos.
2. Hipersensibilidad al principio activo.
3. Infarto de miocardio reciente.
4. Trastornos del ritmo cardiaco.
5. Tratamiento con IMAO (aumenta el riesgo de síndrome serotoninérgico).
6. Hepatopatía grave.
7. Niños <6 años.
8. Ideación suicida.
9. Hipertiroidismo.
10. Convulsiones.
11. Embarazo.
12. Lactancia.

PRINCIPALES EFECTOS ADVERSOS RELACIONADOS

1. Aumento intervalo QT.
2. Aumento de peso.
3. Hipotensión ortostática.
4. Trastornos convulsivos.
5. Retención urinaria.
6. Hipertiroidismo.
7. Sintomatología paranoide.
8. Hepatopatía.
9. Íleo paralítico.
10. Náuseas.
11. Somnolencia.
12. Temblor.
13. Disartria.
14. Temblor.
15. Alteraciones acomodación (midriasis).

ASIGNACION DE FENOTIPOS Y RECOMENDACIONES

1. **Anotaciones farmacogenéticas por agencias del medicamento internacionales**

   a. **FDA (US Food and Drug Administration): Nivel procesable**

   La actividad bioquímica del fármaco que metaboliza la isozima citocromo P450 CYP2D6 se reduce en un subconjunto (7-10%) de la población caucásica y no se dispone de estimaciones confiables de la prevalencia de la actividad reducida entre las poblaciones asiáticas, africanas y otras.

   Los **metabolizadores lentos** tienen concentraciones plasmáticas más altas de lo esperado de antidepresivos tricíclicos (TCA) cuando se administran las dosis habituales.

   b. **HCSC (Health Care Service Corporation): Nivel procesable**

   Uso en metabolizadores pobres de CYP2D6 o CYP2C19.

Los metabolizadores pobres tienen concentraciones plasmáticas más altas de lo esperado de antidepresivos tricíclicos (TCA) cuando se administran las dosis habituales.

2. **Anotaciones farmacogenéticas incluidas en guías clínicas de implementación de los consorcios internacionales (CPIC: Clinical Pharmacogenetics Implementation Consortium, DPGW: Dutch Pharmacogenetics Working Group)**

   Hay un consenso en las recomendaciones aportadas por los diferentes consorcios internacionales sobre la conveniencia de modificación de la dosificación relacionadas con el genotipado CYP2C19 y CYP2D6.

CYP2D6

- Metabolizadores lentos:
  - CPIC recomienda evitar el uso de tricíclicos debido al potencial de efectos secundarios. Si un tricíclico todavía está justificado para metabolizadores pobres de CYP2D6, CPIC recomienda considerar una reducción del 50% de la dosis inicial mientras se monitorizan las concentraciones plasmáticas de medicamentos para evitar efectos secundarios.
- Metabolizadores intermedios:
  - La directriz del DPGW para la amitriptilina recomienda disminuir la dosis para los metabolizadores intermedios CYP2D6.
  - CPIC recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial.
- Metabolizadores ultrarrápidos:
  - Las DPGW recomienda aumentar dosis o usar otro fármaco en el caso de metabolizadores **ultrarrápidos CYP2D6**. En ellos, el riesgo de no ser eficaz aumenta y puede aumentar el riesgo de efectos secundarios cardiotóxicos.
  - CPIC recomienda evitar el uso de un tricíclico debido a la posible falta de eficacia.

CYP2C19

DPGW ha evaluado las recomendaciones de dosis terapéuticas para la amitriptilina basadas en el genotipo CYP2C19. Concluyen que NO se requiere acción para esta interacción gen-fármaco (modificación respecto a directrices 2019)

- Metabolizadores lentos e intermedios:
  - DPGW: la variación genética tiene un efecto en la exposición a la amitriptilina, pero no en la exposición a su metabolito activo nortriptilina, que determina el efecto clínico y los efectos secundarios.

- CPIC recomienda evitar el uso de aminas terciarias debido al potencial de respuesta subóptima, y considerar un medicamento alternativo no metabolizado por CYP2C19. Si una amina terciaria todavía está justificada para metabolizadores pobres de CYP2C19, CPIC recomienda considerar una reducción del 50% de la dosis inicial mientras se monitorizan las concentraciones plasmáticas del fármaco para evitar efectos secundarios.

- Metabolizadores ultrarrápidos:
  - DPGW: la variación genética disminuye la exposición a la amitriptilina y aumenta la exposición al metabolito activo nortriptilina, pero no hay evidencia que indique que esto resulte en un aumento en los efectos secundarios o en una disminución en la eficacia.
  - CPIC: Recomienda evitar el uso de aminas terciarias como amitriptilina debido al potencial de una respuesta subóptima. Considerar aminas secundarias como nortriptilina o desipramina

3. Anotaciones farmacogenéticas incluidas en ficha técnica de la AEMPS

Las fichas técnicas indican que la amitriptilina se metaboliza fundamentalmente a través de las isoenzimas hepáticas del citocromo P450 CYP2D6 y CYP2C19, que son polimórficas en la población y que en caso de *metabolizadores lentos conocidos de CYP2D6 o CYP2C19* pueden tener concentraciones plasmáticas más altas de amitriptilina y de su metabolito activo nortriptilina. Así, hay que considerar una reducción del 50 % de la dosis de inicio recomendada.

4. Catálogo Común Pruebas Farmacogenética del Sistema Nacional de Salud

Tanto CYP2D6 como CYP2C19 se encuentran incluidos en la Cartera de Servicio Nacional. Se recomienda la determinación del genotipo CYP2D6 Y CYP2C19 en pacientes candidatos a tratamiento por interacción de tratamientos concomitantes mediados por el gen CYP2D6 Y CYP2C19, siendo útil el ajuste de dosificación con la finalidad de conseguir terapia eficaz y evitar posibles reacciones adversas.

Las Variantes Nivel Obligatorio por Cartera de Servicio son:

- *CYP2D6:* *3, *4, *5, *9, *10, *17, *29, *36, *41
- *CYP2C19:* *2, *3, *4, *17

En relación al fenotipo CYP2D6

FENOTIPO	ACTIVIDAD ENZIMATICA	GENOTIPO	RECOMENDACION
CYP2D6 Metabolizador ultrarrápido (~1-20% de los pacientes)	>2.25	Un individuo que lleva más de dos copias de alelos funcionales.	• Fármaco alternativo. • Ajustar la dosis a una dosis objetivo más alta monitorización farmacoterapéutica para guiar los ajustes de dosis.
CYP2D6 Metabolizador normal (~72-88% de los pacientes)	1.25-2.25	Un individuo que porta: • Dos alelos de función normal. • Dos alelos de función disminuida. • Un alelo normal y sin función. • Un alelo normal y con función disminuida. • Combinaciones de alelos duplicados que resultan en una puntuación de actividad de 1,25 a 2,25.	NO
CYP2D6 Metabolizador intermedio (~1-13% de los pacientes)	0-1.25	Un individuo que porta un alelo disminuido y otro sin función.	• Reducción del 25% de la dosis inicial recomendada. • Monitorización farmacológica terapéutica para guiar los ajustes de dosis.
CYP2D6 Metabolizador lento (~1-10% de los pacientes)	0	Un individuo que sólo no tiene alelos funcionales.	• Evite el uso de tricíclicos. • Considere un fármaco alternativo no metabolizado por el CYP2D6. • Si se justifica un ATC, considere una reducción del 50 % de la dosis inicial recomendada. • Utilice la monitorización farmacoterapéutica para guiar los ajustes de dosis.

En relación al fenotipo CYP2C19

FENOTIPO	ACTIVIDAD ENZIMÁTICA	GENOTIPO	RECOMENDACIÓN
CYP2C19 Metabolizador ultrarrápido (~2-5% de los pacientes)		Un individuo portador de dos alelos de función aumentada.	• Evite el uso de aminas terciarias. • Considere un fármaco alternativo no metabolizado por el CYP2C19. • Si se justifica el uso de una amina terciaria, utilice la monitorización farmacoterapéutica para guiar los ajustes de dosis.
CYP2C19 Metabolizador rápido (~2-30% de los pacientes)		Un individuo que porta un alelo de función normal y uno de función aumentada.	• Evite el uso de aminas terciarias • Considere un fármaco alternativo no metabolizado por el CYP2C19. • Si se justifica el uso de una amina terciaria, utilice la monitorización farmacoterapéutica para guiar los ajustes de dosis.
CYP2C19 Metabolizador normal (~35-50% de los pacientes)		Un individuo portador de dos alelos de función normal.	• Iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada.
CYP2C19 Metabolizador intermedio (~18-45% de los pacientes)		Un individuo que porta un alelo normal y uno sin función, o un alelo sin función y uno con función aumentada.	• Iniciar el tratamiento con la dosis inicial recomendada.
CYP2C19 Metabolizador lento (~2-15% de los pacientes)		Un individuo que porta dos alelos sin función.	• Evite el uso de aminas terciarias. • Considere un fármaco alternativo no metabolizado por el CYP2C19. • Considere una reducción del 50 % de la dosis inicial recomendada. Utilice la monitorización farmacoterapéutica para guiar los ajustes de dosis.

Recomendaciones de dosificación de amitriptilina según el fenotipo CYP2D6 y CYP2C19

FENOTIPO	CYP2D6 Metabolizador ultrarrápido	CYP2D6 Metabolizador normal	CYP2D6 Metabolizador intermedio	CYP2D6 Metabolizador lento
CYP2C19 Metabolizador ultrarrápido o rápido	Evite el uso de amitriptilina	Considere un fármaco alternativo no metabolizado por CYP2C19	Considere un fármaco alternativo no metabolizado por CYP2C19	Evite el uso de amitriptilina
CYP2C19 Metabolizador normal	Evite el uso de amitriptilina. Si se justifica el uso de amitriptilina, considere ajustar la dosis a una dosis objetivo más alta	Iniciar la terapia con la dosis inicial recomendada	Considere una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada.	Evite el uso de amitriptilina. Si se justifica el uso de amitriptilina, considere una reducción del 50 % de la dosis inicial recomendada.
CYP2C19 Metabolizador intermedio	Evite el uso de amitriptilina	Iniciar la terapia con la dosis inicial recomendada	Considere una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada.	Evite el uso de amitriptilina. Si se justifica el uso de amitriptilina, considere una reducción del 50 % de la dosis inicial recomendada.
CYP2C19 Metabolizador lento	Evite el uso de amitriptilina	Evite el uso de amitriptilina. Si se justifica el uso de amitriptilina, considere una reducción del 50% de la dosis inicial recomendada.	Evite el uso de amitriptilina	Evite el uso de amitriptilina

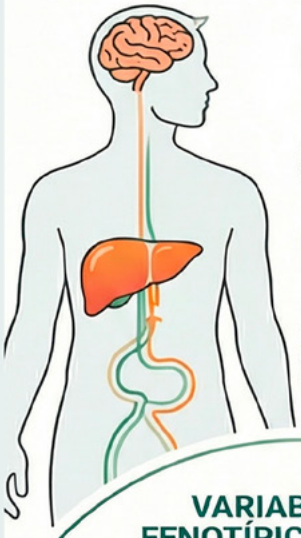
BIBLIOGRAFÍA

1. *Hicks JK, Sangkuhl K,et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul;102(1):37-44. doi: 10.1002/cpt.597. Epub 2017 Feb 13. PMID: 27997040; PMCID: PMC5478479.*
2. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos [Internet]. Madrid: AEMPS; [citado 2025 mayo 15]. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/*
3. *Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).Ficha técnica amitriptilina hidrocloruro (Internet).Madrid: AEMPS; (citado 2026 marzo 15). Disponible en : https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/89863/FT_89863.html#4.8*
4. *U.S. Food and Drug Administration. Structured Product Labeling (SPL) data [Internet]. Silver Spring (MD): U.S. Food and Drug Administration; [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.accessdata.fda.gov/spl/data/0f12f50f-7087-46e7-a2e6-356b4c566c9f/0f12f50f-7087-46e7-a2e6-356b4c566c9f.xml*
5. *ClinPGx. Guideline annotations: PA166251445 [Internet]. Stanford (CA): ClinPGx; [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.clinpgx.org/guideline/PA166251445*
6. *ClinPGx. Clinical annotation for drug: PA448385 [Internet]. ClinPGx; [citado 2026 Mar 15]. Disponible en: https://www.clinpgx.org/drug/PA448385/clinicalAnnotation*
7. *Kleine Schaars K, Nijenhuis M, et al. Dutch Pharmacogenetics Working Group (DPWG) guideline for the gene-drug interaction between CYP2D6 and CYP2C19 and tricyclic antidepressants. Eur J Hum Genet. 2026 Mar;34(3):379-386. doi: 10.1038/s41431-025-02008-3. Epub 2026 Jan 12. PMID: 41526670; PMCID: PMC12963449.*

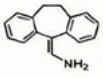
FARMACOGENÓMICA
AMITRIPTILINA

SEMERGEN AP
CNC 2026-00116- AVAL

FUNDAMENTOS FARMACOGENÉTICOS

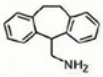


CYP2D6
Gestiona la hidroxilación y eliminación.



Amitriptilina

CYP2C19
Regula la formación del metabolito activo (nortriptilina).



Nortriptilina

VARIABILIDAD FENOTÍPICA CRÍTICA



LENTO
Metabolizadores Lentos (PM): Riesgo de toxicidad y efectos secundarios.



NORMAL
Metabolizadores Normales (NM): Respuesta terapéutica estándar.



ULTRARRÁPIDO
Metabolizadores Ultrarrápidos (UM): Riesgo elevado de falta de eficacia.

Los polimorfismos determinan si un paciente metaboliza el fármaco de forma lenta, normal o ultrarrápida.

RECOMENDACIONES DE DOSIFICACIÓN

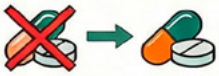


Metabolizadores Lentos (PM)
Evitar uso o reducir dosis inicial en un 50% para prevenir toxicidad y efectos secundarios.



Metabolizadores Intermedios (IM)
Se recomienda considerar una reducción del 25% de la dosis inicial recomendada.

Metabolizadores Ultrarrápidos (UM)



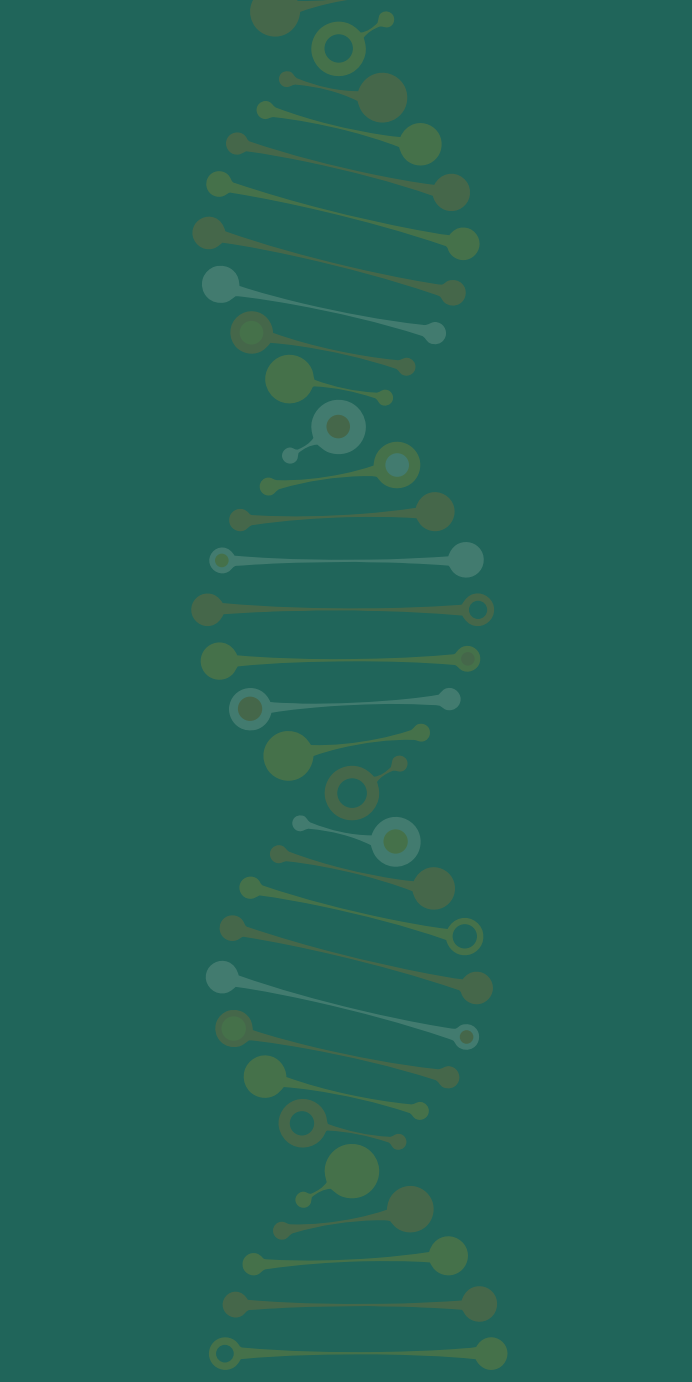
Riesgo elevado de falta de eficacia; se sugiere usar un fármaco alternativo o aumentar la dosis.

Fenotipo CYP2D6	Fenotipo CYP2C19	Recomendación Clínica
Lento (PM)	Normal (NM)	Evitar amitriptilina o reducir dosis al 50%
Normal (NM)	Ultrarrápido (UM)	Evitar uso o buscar alternativa no metabolizada por CYP2C19
Intermedio (IM)	Normal (NM)	Reducción del 25% de la dosis inicial

Integración en el SNS: Estas pruebas genéticas están inciuidas en el Catálogo Común de Pruebas Farmacogenéticas del Sistema Nacional de Salud.

Bibliografía

1. Hicks JK, Sangkuhl K,et al. Clinical pharmacogenetics implementation consortium guideline (CPIC) for CYP2D6 and CYP2C19 genotypes and dosing of tricyclic antidepressants: 2016 update. Clin Pharmacol Ther. 2017 Jul;102(1):37-44.
2. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Base de datos de biomarcadores farmacogenómicos [: https://www.aemps.gob.es/medicamentos-de-uso-humano/base-de-datos-de-biomarcadores-farmacogenomicos/
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). : https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/89863/FT_89863.html#4.8
4. ClinPGx. Guideline annotations: PA166251445 [Internet]. Stanford (CA): ClinPGx; [cited 2026 Mar 15]. Available from: https://www.clinpgx.org/guideline/PA166251445
5. ClinPGx. Clinical annotation for drug: PA448385 [Internet]. ClinPGx; [citado 2026 Mar 15]. Disponible en: https://www.clinpgx.org/drug/PA448385/clinicalAnnotation



Ediciones
SEMERGEN