



El apoyo del citocromo P450 (CYP2D6) en el uso de medicamentos antipsicóticos

Biol. Janett Flores-Pérez,* Dra. Irma A. Cruz-Reyes,* Q.A.Carmen Flores-Pérez*

RESUMEN

El polimorfismo metabólico puede alterar la eficacia de un tratamiento o influir en la presencia de reacciones adversas. El citocromo 450, incluye el CYP2D6 el cual metaboliza el 20% de los fármacos, entre ellos los medicamentos antipsicóticos y antidepressivos.

Diversos estudios han mostrado diferencias raciales significativas en la prevalencia de fenotipos de CYP2D6; sin embargo, aún no hay suficiente información al respecto en poblaciones pediátricas.

El polimorfismo de este citocromo es de gran interés para la farmacoterapia pediátrica. Algunos de sus efectos terapéuticos indeseables se deben al desconocimiento de la caracterización metabólica y a la falta de monitoreo de los resultados del tratamiento.

Las técnicas farmacogenéticas sirven para que los médicos empleen dosis más adecuadas de antipsicóticos que sólo son eficaces en 30% de los pacientes.

La "medicina personalizada" es importante en psiquiatría para optimar la dosis de los fármacos psicoactivos; esto es posible con el uso de la fenotipificación de CYP2D6, que permite clasificar a los pacientes como metabolizadores lentos, rápidos, intermedios y ultrarápidos.

El proceso de fenotipificación utiliza el dextrometorfán (DM), como fármaco sonda (indicador de metabolismo) del CYP2D6. Después de una dosis oral única de 0.5 mg/kg de DM, sus concentraciones urinarias y de su metabolito (dextroorfán) se cuantifican con un método HPLC que se detecta por fluorescencia.

Palabras clave: CYP2D6, dextrometorfán, fenotipificación, antipsicóticos.

ABSTRACT

Metabolic polymorphism can alter the efficiency of a treatment or influence the occurrence of adverse reactions. Cytochrome 450, includes CYP2D6 which metabolizes 20% of drugs such as antipsychotic and antidepressive.

Several studies have shown significant racial differences in the prevalence of phenotypes of CYP2D6, but there is not enough information on this subject in pediatric populations.

Polymorphism of cytochrome is of great importance in pediatric pharmacotherapy, because of its therapeutic limitations are due to the lack of knowledge of metabolic characterization as well as, the lack of monitoring of the treatment results.

Pharmacogenetic techniques are important inasmuch as they help physicians to prescribe more adequate doses of antipsychotic drugs which are currently effective only in 30% of the patients.

"Personalized medicine" is important in psychiatry in order to optimize the dose of psychoactive drugs, by means of the use of CYP2D6 phenotyping, which allows to classify patients as slow, fast, intermediate and ultrarapid metabolizers.

Phenotyping is done with the use of dextromethorphan as an indicator of the metabolism of CYP2D6. After oral administration of a single 0.5 mg/kg dose of DM, its urinary concentration and that of its metabolite (dextroorphan) are measured with HPLC method for fluorescence detection.

Key words: CYP2D6, dextromethorphan, phenotyping, antipsychotics.

* Laboratorio de Farmacología, Torre de Investigación "Dr. Joaquín Cravioto" del Instituto Nacional de Pediatría-SSA.

Correspondencia: Biol. Janett Flores-Pérez, Instituto Nacional de Pediatría. Laboratorio de Farmacología. Avenida Imán N°1, 3er piso. Col. Cuicuilco. México, D.F. C.P. 04530. Tel & Fax: 1084 0900 ext 1428. E-mail: janetfp@yahoo.com

Recibido: mayo, 2007. Aceptado: octubre, 2007.

La versión completa de este artículo también está disponible en internet: www.revistasmedicasmexicanas.com.mx

El metabolismo farmacológico se ha estudiado desde hace unos 150 años, cuando los químicos fisiólogos descubrieron accidentalmente que ciertas sustancias excretadas por los humanos sufrían un cambio relativo en su estructura química comparado con la que tenían antes de ser administradas. De ahí surgió la inquietud de explicar este comportamiento, teniendo como

base principal el apoyo de la genética, que atribuye dicha variación al polimorfismo genético de enzimas que metabolizan las sustancias, incluidas las de tipo exógeno, como los fármacos.

La variabilidad en la respuesta de los pacientes a los medicamentos, influye en la eficacia del tratamiento, así como en sus efectos colaterales y su toxicidad. El polimorfismo de los genes que codifican las enzimas encargadas del metabolismo, transporte, recepción y apertura de canales iónicos, puede alterar la eficacia del tratamiento o influir en la aparición de reacciones adversas. Es sabido que el 40% del metabolismo de los medicamentos se lleva a cabo a través de las enzimas del citocromo 450 (CYP450).¹

El hígado es el sitio principal de la biotransformación de los medicamentos; en una primera fase se producen reacciones de hidroxilación oxidativa, con posterior conjugación; en tal forma se completa la transformación a moléculas compuestas hidrosolubles, lo cual permite su eliminación por vía renal. Las enzimas del CYP450, localizadas en las membranas del retículo endoplásmico liso, son las responsables principales de la primera fase del metabolismo.²

Las enzimas del CYP450, se dividen en familias que se designan con números arábigos, las subfamilias con letras, y cada isoenzima con números individuales. La figura 1 muestra cómo se agrupan los fármacos de uso común.³

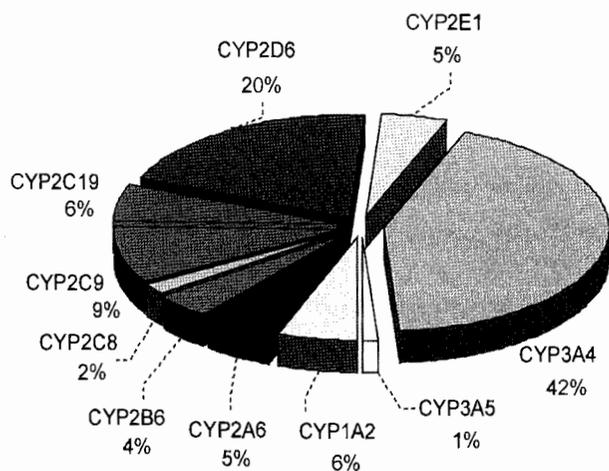


Figura 1. Porcentaje de familias del citocromo P450 que metabolizan los medicamentos de uso común.⁴

Las enzimas del citocromo P450 se agrupan al menos en 57 proteínas, cada una codificada por diferentes genes; tienen función mixta de monooxigenasas, localizadas en los microsomas del retículo endoplásmico de diversas células de riñón, hígado, intestino delgado, pulmón, cerebro y piel.

Los factores ambientales, la edad, las enfermedades concomitantes, el tabaquismo, la nutrición, el género, el consumo de alcohol y cafeína, el daño hepático o renal pueden disminuir el metabolismo de las isoenzimas del CYP450.⁴

El término *genotipo*, se refiere la estructura genética individual, mientras que las características visibles o las manifestaciones físicas constituyen el *fenotipo*, que es la consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales.

El CYP2D6 es responsable del metabolismo mediante procesos de hidroxilación o dealquilación al menos de 20% de los medicamentos de uso común. Su gen se localiza en el cromosoma 22, posición 22q13.1. El CYP2D6 muestra un alto polimorfismo, con más de 50 variantes alélicas.³

Los individuos metabolizadores lentos (ML) son sujetos con una función enzimática deficiente para eliminar medicamentos. En cambio los metabolizadores rápidos (MR) son individuos con capacidad de biotransformación libre de inhibiciones, que eliminan los fármacos más rápidamente.⁴

La caracterización metabólica de los sujetos se determina de acuerdo al punto de corte propuesto por Schmid⁵, con una razón metabólica mayor a 0.3 catalogados como ML y MR, aquellos cuyo valor de punto de corte es menor a 0.3. Gaedigk (2003) subdivide a los metabolizadores rápidos de acuerdo a la relación de dextrometorfán (DM)/dextrorfán (DX) en: metabolizadores ultrarrápidos (MUR) (DM/DX < 0.003), metabolizadores rápidos propiamente dichos (DM/DX 0.003-0.03) y metabolizadores intermedios (MI) (DM/DX 0.03-0.3).⁶

Al establecer el fenotipo (clasificación de los metabolizadores) se podrá determinar la variedad alélica de CYP2D6 a la que corresponde el paciente y así asignar el tratamiento más apropiado (Cuadro 1).⁷

Cuadro 1. Caracterización metabólica de individuos vía CYP2D6⁶

Tipo metabólico	Características
Metabolizadores ultrarápidos (MUR)	<ul style="list-style-type: none"> • Presentan duplicación funcional del gen. Poseen 3 a 13 copias del gen de CYP2D6. Metabolismo acelerado de medicamentos, la mayoría de las veces no responden a fármacos metabolizados en CYP2D6.
Metabolizadores rápidos (MR)	<ul style="list-style-type: none"> • Estos individuos poseen un genotipo normal, libre de inhibición, delección o duplicación genética. Es la presentación más usual.
Metabolizadores intermedios (MI)	<ul style="list-style-type: none"> • Poseen un alelo normal y un polimorfismo inactivado. Algunos presentan suficiente función enzimática para metabolizar un fármaco, otros no. Son susceptibles a la inhibición por otros medicamentos.
Metabolizadores lentos (ML)	<ul style="list-style-type: none"> • Son homocigotos para un polimorfismo inhibitor o heterocigotos dos polimorfismos inhibidores diferentes. Frecuentemente no reciben beneficios terapéuticos de fármacos que son activados por CYP450. La función enzimática deficiente puede resultar en deficiencia para eliminar el medicamento, produciendo toxicidad y en algunas ocasiones efectos adversos que comprometen la vida.

PREVALENCIA DE CYP2D6 EN LA POBLACIÓN

Hay mucha información en la que se agrupa a los individuos de acuerdo al fenotipo expresado, principalmente de los ML; un 5 a 10% de individuos de raza blanca y 1 a 2% de la población asiática son ML. A esto se debe que haya individuos con metabolismo ineficiente para el tratamiento de más de 40 fármacos, incluyendo antagonistas de receptores α , antiarrítmicos, antipsicóticos y derivados de morfina como codeína.³ Existen otros fármacos implicados en el proceso metabólico del CYP2D6 como muestra el cuadro 2.

Gaedigk y cols. (2003), señalan que hay diferencias raciales significativas en la prevalencia de fenotipos; por ejemplo el 32% de los caucásicos y 14% de afro-americanos son rápidos, 51% y 49% son rápidos y 10% y 30% son intermedios respectivamente.^{6,8,9}

En poblaciones norteamericanas y caucásicas europeas, la prevalencia de ML es 5 a 10%.^{10,11} En contraste, es 1.8% en negros americanos¹², 1.2% en nativos tailandeses¹³ y 1.0% en chinos¹⁴. El fenotipo del ML es consecuencia de numerosas mutaciones en el genotipo de CYP2D6. El 35% de caucásicos son heterocigotos para el alelo mutante CYP2D6, en los cuales se ha demostrado un fenotipo intermedio.¹⁵

En mestizos, hay pocos datos publicados. Un estudio farmacogenético de 380 mexicanoamericanos de Los Ángeles, California, mostró una frecuencia de 3.2% de ML y 4.5% de ML en 22 mexicanoamericanos de Texas.¹⁶

Cuadro 2. Fármacos con implicación clínica que pueden ser fenotipificados con Dextrometorfán como fármaco sonda⁶

<i>Antidepresivos:</i>	<i>Antihipertensivos:</i>	<i>Otros:</i>
Amitriptilina	Alprenolol	Anfetaminas
Clorimipramina	Bufuralol	Clorferinamina
Desipramina	Debrisoquina	Dexfenfluramina
Duloxetina	Diltiazem	Dextrometorfán
Fluoxerina	Disopiramida	Felbamato
Fluvoxamina	Encainida	Lidocaina
Imipramina	Flecainida	Mefobarbital
Minaprina	Mexiletina	Metoclopramida
Nortriptilina	Propafenona	Metoxianfetamina
Paroxetina	Propranolol	Ondansetron
Venlafaxina		Oxicodona
	<i>Quimioterápicos:</i>	Fenacetina
<i>Antipsicóticos:</i>	Tamoxifeno	Fenformina
Aripiprazol		Esparteina
Clorpromazina	<i>Opioides:</i>	Tramadol
Haloperidol	Codeína	
Perfenazina	Metadona	
Risperidona		
Tioridazina		
<i>Beta-bloqueadores:</i>		
Carvedilol		
S-metoprolol		
Propafenona		
Timolol		

De acuerdo con Bernard y cols., la prevalencia de MR en caucásicos americanos y negros es 4.3% y 4.9% respectivamente.¹⁷

La prevalencia de metabolizadores ultrarápidos (MUR) en caucásicos es 7%, lo cual se debe a la mutación de un alelo en 95% de los casos. Este fenotipo ha sido relativamente ignorado por la literatura, aun cuando los ML pueden tener respuesta clínica seme-

jante a la de los MUR con los consecuentes efectos negativos.¹⁵

Otro estudio en población europea mostró la siguiente frecuencia de MUR: 1 a 2% en Suiza; 4% en Alemania y 7% en España.¹⁵

En México, no hay informes acerca del fenotipo en niños; sin embargo, se estudió la expresión fenotípica del CYP2D6 en 55 adultos indios americanos tepehuanos de Durango, usando como marcador metabólico al dextrometorfán (DM), así como el efecto de la edad, género y estado nutricional. Tres horas después de la administración de 30 mg del marcador, se evaluaron las concentraciones de DM y su metabolito. Se vio que todos los individuos fueron MR. No hubo diferencias significativas en la edad, el género y el estado nutricional sobre las concentraciones de dextrometorfán/dextrorfán.¹⁸

Estévez, et al (1997) estudiaron la distribución fenotípica en una población uruguaya por medio de la razón metabólica DM/DX. Se caracterizaron fenotípicamente 302 voluntarios, con edad de 34.3 ± 11.7 años. El 13.9% fueron MR, 78.8% MI y 7.3% ML.¹⁹

Evans, et al (1986) en uno de los pocos estudios de población pediátrica, estudiaron 26 niños y adolescentes con edades entre 3 y 21 años (media 10.5 años). Administraron dextrometorfán para determinar el fenotipo oxidativo; identificaron a 24 niños como MR (razón metabólica RM <0.03) y sólo dos como ML (RM >0.3).²⁰

Kennedy, et al, evaluaron el fenotipo de CYP2D6 en 24 niños. En los MR, la recolección de metabolitos se hizo sólo en 4 horas y representó el 45% del 60% de la muestra total recolectada en un periodo de 8 horas. Este estudio sugiere que la muestra de orina de 4 horas es adecuada para valorar la actividad del CYP2D6 en niños entre 3 y 8 años de edad, con metabolismo rápido, por el método estándar de fenotipificación con dextrometorfán, pero se requieren períodos de toma de muestras más largos en niños con metabolismo lento para el CYP2D6.²¹

FENOTIPIFICACIÓN DEL METABOLISMO FARMACOLÓGICO EN NIÑOS

La determinación del fenotipo individual depende de la administración del fármaco de prueba que se

utilice como sustrato para CYP2D6; ejemplo de ello son: dextrometorfán, debrisoquina y asparteína. En niños el sustrato ideal debe ser inocuo, mostrar un amplio uso pediátrico y permitir determinar el fenotipo metabólico en muestras de orina recolectadas en un corto período. El dextrometorfán es útil como sustrato para estudios pediátricos; es el más seguro, porque causa menos reacciones adversas que otros marcadores.²⁰

El conocimiento del polimorfismo genético es de gran interés para la farmacoterapia pediátrica. Algunos de los efectos terapéuticos colaterales indeseables se deben al desconocimiento de la genotipificación y a la falta de seguimiento de los resultados del tratamiento. Además, no existe información al respecto.

Al igual que en adultos, las variaciones del metabolismo farmacológico en niños, se basa en factores constitucionales, genéticos y ambientales. El polimorfismo metabólico da una dimensión adicional a esta variación, que tiene importancia en el tratamiento con una extensa variedad de fármacos. La expresión fenotípica en niños es de gran interés, debido a que la eficacia y los efectos adversos de los medicamentos no se pueden valorar, pues frecuentemente no son monitoreados de manera objetiva.²²

CYP2D6 Y FARMACOGENÉTICA PSIQUIÁTRICA

Los antipsicóticos requieren un manejo especial, debido a que son eficaces sólo en 30% de los pacientes.

La "medicina personalizada" tiene un papel relevante en psiquiatría, utilizando los CYP2D6 y CYP2C19 en pacientes en quienes ha habido dificultad en el tratamiento con antidepresivos, y el CYP2D6 en aquellos que han tenido problemas con antipsicóticos.²³

Los CYPs que intervienen en la oxidación de antipsicóticos, exhiben variación genética que influye en la actividad *in vivo*. El polimorfismo en los genes del CYP tiene un código enzimático que disminuye la capacidad de oxidación del fármaco.²⁴

El CYP2D6 es importante para el metabolismo de antidepresivos y antipsicóticos; su polimorfismo es valioso en antidepresivos tricíclicos, como la velafaxina y en antipsicóticos atípicos como la risperidona. Su genotipificación es benéfica para pacientes que toman

nuevos medicamentos como aripiprazol, duloxetine y atomexina.²⁵

La genotipificación puede servir para optimar la dosis de fármacos psicoactivos, cuyo sustrato actúa en CYP2D6. Asimismo, si se conoce el fenotipo de los pacientes se tendrá una idea más clara de la “medicina personalizada”.

Los ML tienen poca tolerancia a muchos antipsicóticos de uso común. Es preferible recetar en estos casos antipsicóticos no dependientes del CYP2D6, como clozapina, olanzapina, quetiapina o ziprasidona, o bien, dosis más bajas de antipsicóticos dependientes del citocromo. A pesar de nuestro conocimiento limitado, una recomendación segura en MR de CYP2D6 es el uso de antipsicóticos no dependientes del CYP2D6. El cuadro 3 muestra las características de ML y la de los MR con el uso de antipsicóticos.²³

Steijn y Van Der Weide (1998), hallaron que la población holandesa muestra una prevalencia de 3.5% de MUR, de acuerdo a un estudio en 202 pacientes psiquiátricos.²⁶

ANTIPSIKÓTICOS EN NIÑOS

Según Findling los antipsicóticos fueron los agentes farmacológicos más empleados en niños y adolescentes con patología psiquiátrica. Los antipsicóticos de uso poco común, son ampliamente usados en niños con desórdenes psiquiátricos. Padecimientos como esquizofrenia, trastorno bipolar, autismo, trastorno del desarrollo dominante, delirium y trastornos alimenticios son ejemplos para los cuales los clínicos prescriben antipsicóticos de uso común.²⁷ Han sido muy utilizados en niños y adolescentes a pesar de la escasez de información que apoye su uso pediátrico. El uso de antipsicóticos de uso poco común se basa en estudios

realizados en adultos que muestran mejor tolerancia y menor frecuencia de efectos adversos. Respecto a la seguridad y tolerancia de antipsicóticos comunes en niños y adolescentes se debe considerar que pueden tener efectos desconocidos en el desarrollo cerebral, lo cual debe tenerse en cuenta al iniciar un tratamiento de largo plazo a edades tempranas. Los efectos adversos suelen ser mayores en la infancia. Entre los más frecuentes están la sedación, las alteraciones motoras, el aumento de peso y la manía.²⁷

REQUISITOS PARA FENOTIPIFICAR

Para los estudios de fenotipificación en orina, se requiere que los niños tengan adecuado control de esfínteres y hasta 16 años de edad; tener autorización de los padres, de los tutores, o de ambos; carta de consentimiento y asentimiento de los niños mayores de 12 años. Los pacientes no deben estar tomando ningún medicamento antes del ingreso al estudio; no tener alergia o sensibilidad al dextrometorfán; no tener evidencia o sospecha de toxicomanías, incluido alcohol o tabaquismo y no tener datos de embarazo. Por lo demás se debe realizar un examen clínico cuidadoso.

La fenotipificación se realiza con el método de Flores y cols., que consiste en administrar una dosis única por vía oral de 0.5 mg de jarabe de dextrometorfán de acuerdo al peso corporal calculado en kilogramos, la noche anterior a la recolección de la primera orina del día siguiente. Las muestras se analizan por el método de detección por fluorescencia y se cuantifican las concentraciones de dextrometorfán y su metabolito. El fenotipo se determina mediante el cálculo de las razones metabólicas (RM) que se obtiene con el cociente del fármaco entre su metabolito.²⁸

Cuadro 3. Clasificación de pacientes que toman antipsicóticos²⁵

<i>Metabolizadores lentos</i>	<i>Metabolizadores extensos</i>
Información clínica: - Pobre tolerancia a antipsicóticos atípicos (perfenazina, tioridazina, risperidona) - Tolerancia adecuada a otros antipsicóticos atípicos (no dependientes de CYP2D6) Pruebas de laboratorio: - Risperidona/9-hidroxirisperidona >1.0 en ausencia inhibidores de CYP2D6	Información clínica: - Ausencia de respuesta a dosis usual de risperidona - Ausencia de respuesta a antipsicóticos atípicos Pruebas de laboratorio: - Risperidona/9-hidroxirisperidona ≤0.10

Una aplicación potencial de la fenotipificación de CYP2D6 es el desarrollo de guías de dosificación específica para antidepresivos y diversos medicamentos.²²

De acuerdo con la literatura, la fenotipificación se recomienda en:

- Pacientes con historia de efectos adversos o interacciones farmacológicas adversas, toxicidad aguda.
- Pacientes resistentes a medicamentos.
- Pacientes que requieren un antidepresivo.
- Tratamientos de larga duración.
- Resultados inexplicados del tratamiento.
- Concentración baja o elevada por dosis.
- Determinación de cinética de medicamentos en niños.

Iniciar este tipo de estudios en nuestro país es importante porque, entre más tempranamente se conozca el fenotipo de un paciente, más certero será el tratamiento a seguir. Realizar una prueba sencilla, podrá apoyar la prescripción de una dosificación más adecuada.

REFERENCIAS

1. Miranda E, Ostrosky Wegman P. Bases científicas de las respuestas idiosincrásicas en la terapéutica. El papel del gen CYP2D6. *Acta Med Grupo Ángeles* 2004;2(1):59-63.
2. Goshman L, Fish J, Roller K. Clinically significant cytochrome P450 drug interactions. *J Pharm Soc Wisconsin* 1999;5:23-35.
3. Leeder S. Pharmacogenetics and pharmacogenomics. *Pediatr Clin North Am* June 2001;48(3):765-81.
4. Cytochrome P450 enzyme genotyping: optimizing patient care through pharmacogenetics. Mayo reference services publication. 2005; 30 (9). www.mayoreferenceservices.org/communicate.
5. Schmid B, Bircher J, Preisig R, Kűpfer A. Polymorphic dextromethorphan metabolism: Co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985;38:618-24.
6. Gaedigk A, Ryder D, Bradford L, Leeder JS. CYP2D6 poor metabolizer status can be ruled out by a single genotyping assay for the 1584G promoter polymorphism. *Clin Chem* 2003;49(6):1008-11.
7. Cytochrome P4502D6 and 2C19, Managing medication dosing and reducing adverse drug reactions. Laboratory Corporation of America. 2006 www.Labcorp.com
8. Gaedigk A, Gotschall RR, Forbes NS, Simon SD, Leeder JS et al. Optimization of cytochrome P4502D6 (CYP2D6) phenotype assignment using a genotyping algorithm based on allele frequency data. *Pharmacogenetics* 1999;9:669-82.
9. Gaedigk A, Bradford LD, Marcucci KA, Leeder JS, et al. Unique CYP2D6 activity distribution and genotype-phenotype discordance in African Americans. *Clin Pharmacol Ther* 2002;72:76-89.
10. Brosen K. Recent developments in hepatic drug oxidation: implications for clinical pharmacokinetics. *Clin Pharmacokinet* 1990;18:220-39.
11. Marinac JS, Foxworth JW, Willsie SK. Dextromethorphan polymorphic hepatic oxidation (CYP2D6) in healthy Black American adult subjects. *Ther Drug Monit* 1995;17:120-4.
12. Evans WE, Relling MV, Rahman A, McLeod HL, Scott EP, Lin JS. Genetic basis for a lower prevalence of deficient CYP2D6 oxidative drug metabolism phenotypes in Black Americans. *J Clin Invest* 1993;91:2150-4.
13. Warwimolruk S, Patamasucon P, Lee EDJ. Evidence for the polymorphic oxidation of debrisoquine in the Thai population. *Br J Clin Pharmacol* 1990;29:244-7.
14. Bertilsson L, Lou Y-Q, Du YL, Liu Y, Kuang T-Y, Liao XM, et al. Pronounced differences between native Chinese and Swedish populations in the polymorphic hydroxylations of debrisoquine and S-mephenytoin. *Clin Pharmacol Ther* 1992;51:388-97.
15. Linder, M., Russell, A. Prough, Valdes, R. Pharmacogenetics: a laboratory tool for optimizing therapeutic efficiency. *Clin Chem* 1997;43(2):254-66 .
16. Mendoza R, Wan YJ, Poland RE, Smith M, Zheng Y, Berman N, et al. CYP2D6 polymorphism in a Mexican American population. *Clin Pharmacol Ther* 2001;70(6):552-60.
17. Bernard S, Neville K, Nguyen AT, Flockhart DA. Interethnic differences in genetic polymorphisms of CYP26 in the U.S. population: clinical implications. *Oncologist*. 2006;11:126-35.
18. Lares-Asseff I, Sosa- Macias M, Elizondo-Azuela G, Flores-Pérez C, Flores-Pérez J, Bradley-Alvarez F. Phenotypical expression of CYP2D6 In Amerindians of Tepehuano origin from Durango, Mexico. *Proc West Pharmacol Soc* 2005;48:102-7.
19. Estévez FE, Giusti MJ, Parrillo S, Prando M. Variabilidad del metabolismo oxidativo de fármacos en la población uruguaya: polimorfismo genético del citocromo P-450 2D6. *Rev Méd Urug* 1997;13(2):93-100.
20. Evans W, Relling M, Petros W, Meyer W, Mirro J, Crom WR. Dextromethorphan and caffeine as probes for simultaneous determination of debrisoquin-oxidation and N-acetylation phenotypes in children. *Clin Pharmacol Ther* 1989;45:568-73.
21. Kennedy MJ, Abdel-Rahman SM, Kashuba AD, Leeder JS. Comparison of various urine collection intervals for caffeine and dextromethorphan phenotyping in children. *J Clin Pharmacol* 2004;44(7):708-14.
22. Anders R. Phenotyping of drug metabolism in infants and children: potentials and problems.. *Pediatrics* 1999;104(3):640-3. www.pediatrics.org.
23. De Leon J, Armstrong S, Cozza K. Clinical guidelines for psychiatrists for the use of pharmacogenetic testing for CYP450 2D6 AND CYP450 2C19. *Psychosomatics* 2006;47(1):75-85.
24. Berecz R., Dorado P, De la Rubia A, Cáceres MC, Degrell I, Llerena A. The role of cytochrome P450 enzymes in the metabolism of risperidone and its clinical relevance for drug interactions. *Current Drug Targets* 2004;5:573-9.
25. Murray M. Role of CYP pharmacogenetics and drug-drug interactions in the efficacy and safety of atypical and other antipsychotic agents. *J Pharm Pharmacol* 2006;58:871-85.

26. Steijns L, Van Der Weide J. Ultrarapid drug metabolism: PCR-based detection of *CYP2D6* gene duplication. *Clin Chem* 1998;44:914-7.
27. Findling R, Steiner H, Weller E. Use of antipsychotics in children and adolescents. *J Clin Psychiatry* 2005;66(suppl 7):29-40.
28. Flores-Pérez J, Flores-Pérez C, Juárez-Olguín H, Lares-Asseff I, Sosa-Macías M. Determination of dextromethorphan and dextrorphan in human urine by high performance liquid chromatography for pharmacogenetic investigations. *Chromatographia* 2004;59(7/8):481-5.

