

Papel del citocromo CYP2D6 en la era de la farmacogenética.

The role of CYP2D6 cytochrome in the pharmacogenetics era.

Hilda Roblejo Balbuena.¹

Resumen

La comprensión de las bases moleculares de la acción farmacológica o tóxica de los medicamentos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en la respuesta de los individuos, permite optimizar el uso de los mismos, en lo que ya se conoce como medicina personalizada. En esta revisión se abordan los propósitos y beneficios potenciales de la farmacogenética y se discute el papel de los polimorfismos de la enzima CYP2D6 en el metabolismo de muchos medicamentos, pues esta cataliza la biotransformación oxidativa de alrededor del 25% de los medicamentos de uso común.

Palabras clave: Farmacogenética, farmacogenómica, citocromo.

Abstract

Understanding the molecular basis of drug action or drug toxicity as well as genetic determinants that may influence the response of individuals, allows optimizing their application, in what is called at present personalized medicine. This review focuses on the purposes and potential benefits of pharmacogenetics and discusses the role of polymorphisms of the CYP2D6 enzyme in the metabolism of drugs, since it catalyzes the oxidative biotransformation of nearly 25% of common use drugs.

Keywords: Pharmacogenetics, pharmacogenomics, cytochrome.

¹ Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Doctor en Medicina. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Genética Clínica. Profesor Instructor. Centro Nacional de Genética Médica, La Habana. Cuba. E-mail: hilda.roblejo@infomed.sld.cu

Introducción

El uso del primer medicamento del que se tiene registro ocurrió hace aproximadamente 4000 años, en las culturas babilonio-asiria y egipcia. En el siglo V antes de nuestra era, el *pharmakon* tuvo para los antiguos griegos un doble significado, el de medicamento y el de veneno, de ahí, que la ética hipocrática pusiese su empeño en lograr, el "favorecer, no perjudicar".¹ Por lo tanto, desde sus orígenes, la medicina se ha enfrentado con la posible acción nociva de los medicamentos, y la búsqueda de sustancias capaces de neutralizar estos efectos.

El tratamiento farmacológico es a menudo ineficaz. La respuesta adecuada a terapia con antidepresivos, betabloqueadores, las estatinas y los antipsicóticos oscila entre el 30 al 60% de los pacientes que los consumen.² Además, las reacciones adversas a los medicamentos (RAM) se producen con frecuencia y son la causa de alrededor del 7% de todos los ingresos hospitalarios. Esta frecuencia aumenta hasta el 30% en pacientes ancianos, mayores de 70 años.³ Las RAM causan como promedio, una prolongación de la estadía hospitalaria de 2 días y se ha estimado que representan 100 000 muertes al año en los EE.UU.² Según informes de la Administración de Alimentos y Fármacos de los EE.UU (siglas en inglés FDA: *Food and Drug Administration*), la frecuencia de RAM graves se ha duplicado durante el período 1998-2005, mientras que en la misma etapa, la prescripción de medicamentos solo se ha incrementado en un 20%.⁴

La comprensión de las bases moleculares de la acción farmacológica o tóxica de los fármacos, así como los determinantes genéticos que pueden influir en la respuesta de los individuos, permite optimizar el uso de los mismos, en lo que ya se conoce como medicina personalizada, que viene a significar la administración a cada paciente del medicamento adecuado a la patología que padece, a las dosis también adecuadas para garantizar la eficacia y seguridad del mismo.

El término farmacogenética fue planteado en 1959 por Friedrich Vogel como "el estudio del rol de la genética en respuesta a las drogas"; en la última década la investigación de las diferencias individuales en la respuesta a medicamentos, y su relación con la variabilidad genética para metabolizarlos, ha adquirido una importancia cada vez mayor.⁵ Hoy se define como el estudio de las diferencias en la respuesta a los fármacos debido a la variación alélica en los genes que actúan sobre el metabolismo, la eficacia y los efectos adversos de los mismos, tanto en lo relativo a su eficacia como a su toxicidad.⁶

La farmacogenómica es un producto reciente de la fusión entre la farmacogenética y la genómica. Su relación con la farmacogenética no está exenta de controvertidas

interpretaciones entre los investigadores de la materia. Este término hace referencia al estudio del total de genes farmacológicamente relevantes, así como a la forma en que dichos genes manifiestan sus variaciones y de qué manera estas variaciones pueden interactuar para configurar el fenotipo de cada individuo, en lo que afecta a su respuesta a los medicamentos. A través de técnicas de amplio alcance en el análisis del ADN, la genómica introdujo una nueva dimensión al desarrollo de una medicina personalizada; la estrategia tradicional de búsqueda de polimorfismos sobre la base del estudio individual de genes candidatos, es sustituida por el estudio simultáneo de todo el genoma.⁷

Este artículo tiene por objetivo hacer una revisión de los propósitos y beneficios potenciales de la farmacogenética y se discute el papel de los polimorfismos de la enzima CYP2D6 en el metabolismo de medicamentos de uso común.

Desarrollo

Después de su entrada al organismo, cada medicamento interactúa con una serie de proteínas diferentes, entre las que pueden encontrarse transportadores, diferentes tipos de receptores y enzimas metabolizadoras. Estas proteínas determinan la absorción, distribución, excreción, sitio de acción y respuesta farmacológica del medicamento.⁷

Los fármacos pueden ser metabolizados por una variedad de procesos químicos secuenciales o competitivos que abarcan la oxidación, la reducción y la hidrólisis (reacciones de la fase I) o la glucuronidación, sulfadiación, acetilación y metilación (reacciones de la fase II). Por lo general, es mayor la solubilidad en agua de los metabolitos resultantes, lo que incrementa su eliminación. En estos procesos participan más de 30 familias de enzimas.

El mecanismo más importante de eliminación de drogas lipofílicas es a través de la oxidación mediante el sistema enzimático del citocromo P450 (abreviado CYP en inglés, o CIP en español, o simplemente P450), que produce la biotransformación a metabolitos hidrofílicos o polares, los cuales pueden ser eliminados por el riñón. El sistema CYP humano, también responsables de la activación de pro-mutágenos y pro-cancerígenos, consiste en varias isoenzimas sustrato específicas, las que se agrupan según la homología en su secuencia de aminoácidos.⁸ El nombre "citocromo P450" proviene del hecho que éstas son proteínas celulares ("cito") coloreadas ("cromo"), con un pigmento que absorbe luz a una longitud de onda de 450 nanómetros, justo donde el hierro del grupo hemo es reducido y forma complejos con el monóxido de carbono.⁹ Tres de estas familias (CYP1, CYP2, CYP3) contienen enzimas que participan en el metabolismo de una amplia gama de

sustancias que no pertenecen al organismo (xenobióticos), incluyendo los medicamentos.

De este modo, los polimorfismos en los genes que codifican estas enzimas pueden condicionar su habilidad para metabolizar ciertas drogas, causando formas menos activas o inactivas del CYP, que impiden eliminar eficientemente los fármacos y causan, por ejemplo, sobredosis de los mismos.¹⁰ Entre los subtipos P450 más estudiados por su rol en la reacción genéticamente determinada a un amplio espectro de fármacos, están el CPY2D6, CPY2C9, CPY2C19, CPY1A2, CPY2B6, CPY3A4.^{7, 11}

Para la determinación del fenotipo en las investigaciones farmacogenéticas se emplea una droga de prueba administrada en dosis única, cuya principal vía metabólica es la isoenzima en estudio, y se realizan determinaciones analíticas de la concentración de la droga y sus metabolitos en fluidos como orina, sangre, y otros.¹²⁻¹⁴ Tales investigaciones permiten clasificar fenotípicamente a los individuos según su capacidad metabólica, en metabolizadores ultrarrápidos, rápidos, normales o lentos. Aunque el análisis del genotipo permite generalizar criterios en las poblaciones estudiadas, los estudios fenotípicos permiten caracterizar la capacidad metabólica del individuo en un momento dado con lo que se optimiza la terapéutica farmacológica y se previene la aparición de reacciones adversas.¹²

Implicaciones de la enzima CYP2D6 en la farmacogenética.

El gen CYP2D6, localizado en el cromosoma 22 región 22q13.1, codifica la proteína debrisoquina-4-hidroxilasa, enzima principal del citocromo en la fase I del metabolismo de muchos medicamentos de uso común. Tiene nueve exones, con un marco abierto de lectura de 1491 pares de bases, que codifican una proteína de 497 aminoácidos.¹⁵⁻¹⁹ CYP2D6 es el acrónimo de consenso internacional usado para referirse tanto a una enzima del citocromo P450 como al gen que regula la síntesis de la misma. La familia CYP2 está compuesta por 13 subfamilias, 16 genes y 16 pseudogenes, y está muy imbricada en el metabolismo de los esteroides y algunos fármacos. Constituyen el 1,5% del total de enzimas p450 del hígado.¹⁹ Su acción consiste en añadir un grupo hidroxilo al compuesto que se metaboliza, lo que le confiere una mayor polaridad a la molécula y ofrece una localización para la unión de un azúcar o un grupo acetyl en la fase II del metabolismo de los medicamentos, lo que facilita en gran medida su excreción.⁶

A diferencia de otros miembros de la familia de los citocromos, CYP2D6 no está regulada por la acción de agentes ambientales, ni es sensible a la acción de agentes inductores enzimáticos como los esteroides.²⁰

Funcionalmente las variantes alélicas del gen CYP2D6 pueden ser clasificadas en tres grupos: alelos que incrementan la actividad de la enzima, alelos que disminuyen o anulan la actividad de la enzima y otros con actividad enzimática normal. La frecuencia de los polimorfismos funcionales alcanza un 71% en poblaciones caucásicas y un 50% en poblaciones de origen africano. Los pobremente funcionales aparecen con una frecuencia de solo el 3% en caucásicos, del 41% en asiáticos y del 35% en africanos. Los pacientes homocigóticos para los alelos nulos de CYP2D6, son metabolizadores lentos de varios fármacos y son más propensos a sufrir reacciones adversas. La frecuencia de este carácter recesivo alcanza entre el 1% y 2% en individuos de origen asiático, aproximadamente un 5% en afro-americanos, y entre el 6% y 26% en poblaciones caucásicas.⁷ Estas observaciones sugieren que se debe ser muy cuidadoso al hacer extrapolaciones con respecto a los sustratos para las variantes enzimáticas, de no ser tomadas en consideración las diferencias poblacionales en la frecuencia de caracteres farmacogenéticos.

Hay descritos al menos 116 alelos del CYP2D6; esta heterogeneidad alélica abarca una amplia gama, que va desde una actividad nula de la enzima hasta un metabolismo ultrarrápido de los sustratos. Como consecuencia, las reacciones adversas de los medicamentos o la falta de efecto de estos se pueden presentar con el uso de dosis habituales. Los alelos *10, *17, *36 *41 codifican una enzima con actividad disminuida. Los alelos *3, *4, *5, *6, *7, *8, *11, *12, *13, *14, *15, *16, *18, *19, * 20, *21, *38, *40, *42, *44, *56 y *62 no codifican una proteína funcional, en estos casos no existe actividad enzimática residual detectable.²¹ Estas variantes alélicas en homocigosis o en combinaciones de heterocigóticos compuestos son responsables del fenotipo metabolizador lento o pobre.

Por otro lado, el gen CYP2D6 está sujeto a variaciones en el número de copias, lo que a menudo se asocia con el fenotipo ultrarrápido.²¹ Es importante aclarar además, que el impacto funcional de las variantes alélicas del gen CYP2D6 puede ser sustrato-dependiente. Por ejemplo, CYP2D6 *17 es generalmente considerado como un alelo que codifica una proteína con reducción de la función enzimática, pero muestra una variabilidad notable en su actividad frente a la risperidona, la codeína y el haloperidol.

La identificación de cuatro alelos: CYP2D6*3, *4, *5, y *6, predice entre el 93–97,5% de los posibles fenotipos metabolizadores lentos.^{22, 23} Sin embargo, el gran número de variantes alélicas y el número aún mayor de combinaciones posibles de estos alelos implican un desafío para la predicción del fenotipo. Aunque las otras variantes alélicas que implican una función nula de la enzima, son menos frecuentes.

Más de 65 fármacos comúnmente utilizados, son metabolizados por CYP2D6 (Tabla 1). Cataliza la biotransformación oxidativa de alrededor del 25% de los medicamentos de uso común. Sus sustratos incluyen: antidepresivos (tricíclicos, o inhibidores de serotonina), neurolépticos, beta-bloqueadores, antiarrítmicos y antieméticos.²⁴

Tabla 1. Fármacos metabolizados por CYP2D6.²⁵

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

Los antipsicóticos requieren un manejo especial, debido a que son eficaces sólo en el 30% de los pacientes. Como no se ha realizado la genotipificación en la mayoría de las personas, es usualmente imprevista la respuesta. Algunos estudios indican que los individuos metabolizadores lentos son más propensos a la sedación y a la discinesia tardía durante el tratamiento con antipsicóticos clásicos, pero la relación no es concluyente pues en otros estudios el resultado ha sido contradictorio, probablemente debido al pequeño tamaño de la muestra y la co-medicación. Un

reciente meta-análisis mostró un incremento significativo del riesgo 1,4 veces mayor de discinesia tardía en los individuos metabolizadores lentos.²⁶

El genotipo CYP2D6 puede ser utilizado para predecir en el plasma las posibles concentraciones de algunos antidepresivos tricíclicos, basado en una clara correlación genotipo-fenotipo, y esto permitiría identificar a las personas con mayor riesgo de efectos adversos o fracaso terapéutico con antidepresivos. Sin embargo, aunque está claro que la toxicidad y los fracasos del tratamiento son los principales problemas en la psiquiatría, tanto las reacciones adversas como los fracasos terapéuticos para este grupo farmacológico se ven en los metabolizadores rápidos en lugar de verse en los metabolizadores pobres o ultrarrápidos, lo que destaca la importancia de factores farmacodinámicos y de otros elementos que afectan la respuesta frente a los antidepresivos. Por otra parte, si bien las recomendaciones para la dosificación de los antidepresivos se han propuesto sobre la base del genotipo CYP2D6, la eficacia de este enfoque no ha sido validada. Precisa la predicción de la respuesta sobre la base de las variantes de los genes candidatos.²⁷

CYP2D6 es responsable de la conversión de la codeína en morfina; es más difícil lograr un alivio adecuado del dolor experimental o clínico en las personas con metabolismo deficiente. Al contrario, en diversos informes de casos se ha observado efectos adversos por el uso de la morfina entre personas con el fenotipo de metabolismo ultrarrápido.²⁸

Los betabloqueadores son metabolizados en gran medida por la enzima CYP2D6, y por lo tanto son potencialmente susceptibles a sus polimorfismos genéticos. En el caso del timolol, la aplicación de gotas oculares puede causar efectos adversos a nivel sistémico. El estudio del fenotipo metabolizador puede ser utilizado para predecir el riesgo de desarrollar toxicidad sistémica en pacientes con glaucoma tratados con este colirio oftálmico.²¹

La quinidina, fluoxetina y la paroxetina, son inhibidores potentes de CYP2D6 y son capaces de convertir el metabolismo eficiente de una persona en un metabolismo deficiente. Además, la inhibición puede durar varias semanas después de suspender la fluoxetina, debido a los metabolitos de inhibición persistente.

Presente y perspectivas de la farmacogenómica.

Resulta interesante especular sobre cuáles serían los potenciales beneficios de la farmacogenética en la práctica clínica. En primer lugar posibilita el diseño de fármacos dirigidos específicamente contra determinada enfermedad, maximizando

no sólo sus efectos terapéuticos sino también disminuyendo sus efectos adversos. Con esta premisa, se estima que la farmacogenética reduciría las muertes anuales y las hospitalizaciones como resultado de las reacciones adversas a los fármacos. Ligado a estas observaciones, resulta obvio el beneficio secundario de la disminución de los costos del sistema de salud, ya que esto permitiría reducir tanto la duración de los tratamientos como el número de medicaciones alternativas utilizadas hasta lograr el efecto deseado en una determinada enfermedad. Por otra parte, reemplazaría los esquemas terapéuticos corrientes basados en dosis adecuadas al peso corporal por dosis basadas en cómo el organismo metaboliza determinado fármaco en función de las variantes genéticas en sus enzimas.

Existen compañías y laboratorios que han decidido incluir en los prospectos de algunos fármacos frases como "antes de tomar esta medicación, el médico debe genotiparlo". La idea es que se realice un perfil farmacogenético y este sea incorporado al protocolo de tratamiento.

La FDA ha publicado directrices relacionadas con la farmacogenómica, vinculadas al desarrollo de medicamentos. Dentro de las recomendaciones se encuentra la utilización de biomarcadores farmacogenómicos que para algunos fármacos será de forma obligatoria. De 1200 etiquetas de medicamentos revisados durante los años 1945-2005, 121 contenían información farmacogenómica, de ellos 69, hacían referencia a CYP2C9, CYP2C19 y CYP2D6, lo que representa el 62% de los rótulos.²⁹

Hoy existen en el mercado los primeros diagnosticadores disponibles para el laboratorio clínico, basados en la tecnología *microarray* (microarreglos), para la tipificación de genes de importancia en farmacología, y se están modificando los protocolos de investigación de nuevos fármacos para tomar en cuenta las variaciones genéticas entre individuos.³⁰

Sin lugar a dudas, la predicción de eventos adversos a fármacos es uno de los campos más prometedores en la medicina del nuevo milenio, pero requerirá de esfuerzos en la enseñanza y educación continua, para que puedan tener una aplicación médica; sin embargo, esto cambiará la manera de hacer medicina, pues se podrá integrar la predisposición a reacciones adversas en la historia clínica de un paciente, y ser tomada en cuenta al momento de instituir un tratamiento.

Referencias bibliográficas.

1. BOLETÍN CIME (Centro de Información sobre Medicamentos). Reacciones Adversas a los Medicamentos. [en línea] Mayo 1999. URL disponible en: <http://www.garrahan.gov.ar/cime/boletines/vigila.htm>
2. Eichelbaum M, Ingelman-Sundberg M, Evans W.E. Pharmacogenomics and individualized drug therapy. *Annu Rev Med.* 2006;57:119–137.
3. Paul E, End-Rodriguez T, Thylen P, Bergman U. Adverse drug reactions a common cause of hospitalization of the elderly. A clinical retrospective study. *Lakartidningen.* 2008;105:2338–2342.
4. Moore TJ, Cohen MR, Furberg CD. Serious adverse drug events reported to the Food and Drug Administration, 1998–2005. *Arch Intern Med.* 2007;167:1752–1759.
5. Ma K, Woo MH, Mcleod HL. Genetic basis of drug metabolism. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59(21):2061-2069.
6. Nussbaum R.L, McInnes R.R., Willard H.F. Farmacogenética y Farmacogenómica. En Thompson & Thompson *Genética en Medicina*. 7ma. Edición. Madrid: Elsevier, S.L. MASSON; 2008.
7. Almaguer Mederos LE, Rodríguez Almira Y, González Zaldivar Y, Laffita Mesa J. La farmacogenómica: un acercamiento a una medicina personalizada. *Correo Científico Médico de Holguín* [en línea] 2003 [fecha de acceso 28 de marzo de 2009];7(3).URL disponible en: <http://www.cocmed.sld.cu/no73/n73rev3.htm>
8. Miners JO, Birkett DJ. Cytochrome P4502C9: an enzyme of major importance in human drug metabolism. *Br J Clin Pharmacol.* 1998; 45:525-38.
9. Danielson P. The cytochrome P450 superfamily: biochemistry, evolution and drug metabolism in humans. *Curr Drug Metab.* 2002;3(6):561-97.
10. Sookoian S, Pirola CJ. Farmacogenética/farmacogenómica en la práctica clínica. *MEDICINA (Buenos Aires).* 2004;64:563-567.
11. Ingelman-Sundberg M, Sim S. Pharmacogenetic biomarkers as tools for improved drug therapy; emphasis on the cytochrome P450 system. *Biochemical and Biophysical Research Communications.* 2010;396:90–94.
12. Muszkat M, Blotnik S, Elami A, Krasilnikov I, Caraco Y. Warfarin metabolism and anticoagulant effect: A prospective, observational study of the impact of CYP2C9 genetic polymorphism in the presence of drug-disease and drug-drug interactions. *Clinical Therapeutics.* 2007 Mar;29(3):427-437.
13. Takahashi H, Wilkinson GR, Nutescu EA, Takashi M, Ritchie M D, Scordo MG, et al. Different contributions of polymorphisms in VKORC1 and CYP2C9 to intra- and inter-population differences in maintenance dose of warfarin in

Japanese, Caucasians and African-Americans. *Pharmacogenetics & Genomics*. 2006 Feb;16(2):101-110.

14. D'ambrosio RI, D'andrea G, Cafolla A, Faillace F, Margaglione M. A new vitamin K epoxide reductase complex subunit-1 (VKORC1) mutation in a patient with decreased stability of CYP2C9 enzyme. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*. 2007 Jan;5(1):191-193.
15. Gough AC, Smith CA, Howell SM, et al. Localization of the CYP2D gene locus to human chromosome 22q13.1 by polymerase chain reaction, in situ hybridization, and linkage analysis. *Genomics*. 1993;15:430-2.
16. Kimura S, Umeno M, Skoda RC, et al. The human debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D) locus: sequence and identification of the polymorphic CYP2D6 gene, a related gene, and a pseudogene. *Am J Hum Genet*. 1989;45:889-904.
17. Eichelbaum M, Baur MP, Dengler HJ, et al. Chromosomal assignment of human cytochrome P-450 (debrisoquine/sparteine type) to chromosome 22. *Br J Clin Pharmacol*. 1987;23:455-8.
18. Heim M, Meyer UA. Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet*. 1990;336:529-32.
19. Cozza KL, Armstrong SC. *The Cytochrome P450 System. Drug Interaction Principles for Medical Practice*. Washington, DC: American Psychiatric Publishing; 2001.
20. Bock KW, Schrenk D, Forster A, et al. The influence of environmental and genetic factors on CYP2D6, CYP1A2 and UDP-glucuronosyltransferases in man using sparteine, caffeine, and paracetamol as probes. *Pharmacogenetics*. 1994;4:209-18.
21. Shu-Feng Zhou. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part I. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(11):689-723.
22. Sachse C, Brockmoller J, Bauer S, Roots I. Cytochrome P450 2D6 variants in a Caucasian population: allele frequencies and phenotypic consequences. *Am J Hum Genet*. 1997;60:284-295.
23. Marez D, Legrand M, Sabbagh N, Guidice JM, Spire C, Lafitte JJ, et al. Polymorphism of the cytochrome P450 CYP2D6 gene in a European population: characterization of 48 mutations and 53 alleles, their frequencies and evolution. *Pharmacogenetics*. 1997;7:193-202.
24. Helena Buzkova', Kristina Pechandova', Ondřej Slanari and František Perlý'k. Frequency of single nucleotide polymorphisms of CYP2D6 in the Czech population. *Cell Biochem Funct*. 2008;26:76-81.
25. Flores-Pérez J y cols. El apoyo del citocromo P450 (CYP2D6) en el uso de medicamentos antipsicóticos. *Acta Pediatr Mex*. 2007;28(6):278-284.

26. Patsopoulos NA, Ntzani EE, Zintzaras E, et al. CYP2D6 polymorphisms and the risk of tardive dyskinesia in schizophrenia: a meta-analysis. *Pharmacogenet Genomics*. 2005;15:151-158.
27. Seeringer A, Kirchheiner J. Pharmacogenetics-guided dose modifications of antidepressants. *Clin Lab Med*. 2008;28:619-26.
28. Shu-Feng Zhou. Polymorphism of Human Cytochrome P450 2D6 and Its Clinical Significance Part II. *Clin Pharmacokinet*. 2009;48(12):761-804.
29. Frueh F.W., Amur S., Mummaneni P., Epstein R.S., Aubert R.E., DeLuca T.M., Verbrugge R.R., Burckart G.J., Lesko L.J. Pharmacogenomic biomarker information in drug labels approved by the United States food and drug administration: prevalence of related drug use. *Pharmacotherapy*. 2008;28:992-998.
30. Banda Gurrola S, Torres Guevara EJ, Chávez Ramírez HJ. Farmacogenética y farmacogenómica: hacia una medicina personalizada. *Rev Fac Med UNAM [en línea]* 2010 [fecha de acceso 28 de marzo de 2010]; 53(2).URL disponible en: <http://new.medigraphic.com/cgi-bin/contenidoMain.cgi>