

Polimorfismos del gen CYP2D6 y su relación con la esquizofrenia

CYP2D6 gene polymorphisms and their relationship to schizophrenia

Dra. Hilda Roblejo Balbuena

Doctora en Medicina. Especialista de I Grado en Medicina General Integral. Especialista de II Grado en Genética Clínica. Profesor Asistente. Investigador Agregado. Centro Nacional de Genética Médica. Cubanacán, Playa. La Habana, Cuba

RESUMEN

Introducción: La esquizofrenia es un trastorno psiquiátrico crónico notablemente heterogéneo, marcado por múltiples alteraciones biológicas sobre las cuales influyen numerosos factores genéticos y ambientales. Sin dudas los neurolepticos constituyen uno de los principales pilares en el tratamiento de esta afección. La enzima CYP2D6 participa en la fase I del metabolismo de estos fármacos.

Objetivo: Mostrar el estado del conocimiento acerca de la relación entre los polimorfismos del gen CYP2D6 y la esquizofrenia.

Métodos: Para esta revisión se llevó a cabo una búsqueda de artículos publicados en Pubmed/MEDLINE, que relacionaron la frecuencia de los genotipos CYP2D6 con la esquizofrenia y con el riesgo de reacciones adversas por el consumo de neurolepticos. Se utilizaron los artículos con texto completo e información novedosa sobre el tema.

Desarrollo: Los individuos metabolizadores lentos tienen un riesgo incrementado de desarrollar reacciones adversas por el consumo de neurolepticos. Por otra parte, aunque los resultados que relacionan los genotipos metabolizadores lentos con el riesgo de esquizofrenia no coinciden en todos los casos, en algunas investigaciones se ha identificado como un factor protector para el desarrollo de esta enfermedad.

Conclusiones: El estudio de polimorfismos del gen CYP2D6 puede contribuir a una terapia individualizada en el tratamiento de la esquizofrenia.

Palabras clave: esquizofrenia, CYP2D6, metabolizadores lentos, antipsicóticos, efectos adversos.

ABSTRACT

Introduction: Schizophrenia is a chronic psychiatric disorder remarkably heterogeneous, marked by multiple biological alterations which influence on numerous genetic and environmental factors. Undoubtedly neuroleptics are one of the main pillars in the treatment of this condition. CYP2D6 is involved in phase I metabolism of these drugs.

Objective: To show the state of knowledge about the relationship between polymorphisms of the CYP2D6 gene and schizophrenia.

Methods: For this review was carried out a search of articles published in PubMed / MEDLINE, which linked the frequency of CYP2D6 genotypes with schizophrenia and the risk of adverse reactions from consumption of neuroleptics. full text articles and new information on the subject were used.

Development: slow metabolizers individuals have an increased risk of developing adverse reactions from consumption of neuroleptics risk. Moreover, although the results relating poor metabolizers genotypes with the risk of schizophrenia not match in all cases, in some research it has been identified as a protective factor for developing this disease.

Conclusions: The study of gene polymorphisms of CYP2D6 can contribute to individualized therapy in the treatment of schizophrenia.

Keywords: schizophrenia, CYP2D6 poor metabolizers, antipsychotics, side effects.

INTRODUCCIÓN

La esquizofrenia es un trastorno neuropsiquiátrico grave con una prevalencia estimada alrededor del 1% de la población mundial. Es una enfermedad de etiología multifactorial, con una heredabilidad superior al 60 %. Los estudios de concordancia en gemelos y los estudios de adopción han demostrado que el riesgo para la esquizofrenia en los parientes se correlaciona con el número de genes compartidos en función del grado de parentesco. Este es aproximadamente de un 10 % para los familiares de primer grado de un paciente con esquizofrenia y alrededor del 3% en los de segundo grado. Entre los gemelos, la concordancia de esquizofrenia es de un 17 % en las parejas dicigóticas y cerca del 50 % para los gemelos monocigóticos. Los genes ejercen un papel de predisposición, condicionado por el ambiente, más que de causalidad directa de la enfermedad. Como ocurre en otras enfermedades comunes, esta compleja arquitectura genética es altamente poligénica, aunque la contribución individual de cada uno de estos genes sea relativamente pequeña.¹

Desde el punto de vista clínico, se caracteriza por síntomas tradicionalmente clasificados como positivos (delirios y alucinaciones), negativos (aplanamiento de las emociones y aislamiento social), e impedimento de las funciones cognitivas. La edad de inicio suele ser a finales de la adolescencia o edad adulta temprana y tiende a presentar un curso crónico, fluctuante, acompañado de incapacidad.¹

Sin dudas los neurolepticos constituyen uno de los principales pilares en el tratamiento de esta afección. A partir de 1952, con el adventimiento de las fenotiazinas, se revolucionó el campo de la terapéutica en el tratamiento de la esquizofrenia y permitió cambiar de forma significativa la evolución de los pacientes afectados por este trastorno, disminuyendo claramente el número de ingresos hospitalarios. Las fenotiazinas neurolepticas, fueron los primeros agentes utilizados con éxito en el tratamiento de las psicosis y los que inauguraron la era de la psicofarmacología. Sin embargo, confieren un riesgo de reacciones adversas; dentro de estas los signos extrapiramidales, tales como distonías, síntomas parkinsonianos y discinesia tardía, se sitúan entre los más frecuentes.²

La aparición de los mismos está influida por variaciones individuales en la respuesta al tratamiento y pueden deberse a los efectos de la edad, sexo, enfermedades, interacciones medicamentosas, entre otras razones. En estos momentos está bien establecido que muchas de estas reacciones son determinadas genéticamente. Se calcula que la respuesta a los fármacos puede estar condicionada hasta en un 85 % por factores genéticos.³

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. 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 relacionados con el metabolismo de los mismos, tanto en lo relativo a su eficacia como a su toxicidad.⁴

Dentro de este campo de la farmacogenética, una de las enzimas mejor caracterizadas es la debrisoquina-4-hidroxilasa, perteneciente al complejo enzimático citocromo p450. Esta proteína es codificada por el gen CYP2D6, localizado en el cromosoma 22 región 22q13.¹ y es responsable del metabolismo mediante procesos de hidroxilación o de alquilación de alrededor del 20 % de los medicamentos de uso común entre los que se encuentran los neurolepticos.⁵

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 acetil en la fase II del metabolismo de los medicamentos, lo que facilita en gran medida su excreción.⁴

Se han identificado en el gen CYP2D6 alrededor de 70 polimorfismos de simple nucleótido y otras variantes genéticas de importancia funcional, muchas de las cuales dan como resultado una enzima inactiva, mientras que otras disminuyen la actividad catalítica, de manera que las combinaciones de estos alelos condicionan genéticamente la capacidad metabólica y como

consecuencia la respuesta a los neurolépticos. En general se conocen tres fenotipos principales en relación con la respuesta individual a los medicamentos metabolizados por esta enzima: metabolizadores normales, lentos y ultrarrápidos. Los lentos tienen riesgo de acumulación de concentraciones tóxicas, mientras que los ultrarrápidos tienen riesgo de recibir un tratamiento insuficiente, con dosis inadecuadas para el mantenimiento de las concentraciones sanguíneas del fármaco en el rango terapéutico.⁶

La enzima CYP2D6 se localiza en la mayoría de las células, pero su concentración varía entre los diferentes tipos de tejidos. Aunque se expresa fundamentalmente en el hígado, su localización en el cerebro es altamente pertinente para relacionarla con la predisposición a enfermedades neuropsiquiátricas, ya que se ha reportado que participa también en la biotransformación de varios neurotransmisores funcionalmente involucrados en los trastornos psiquiátricos como la esquizofrenia, entre estos la dopamina y la serotonina.⁷ Con esta premisa sus polimorfismos también se ha relacionado con rasgos de personalidad: ansiedad, astenia, agresividad y socialización.⁸

Además de la potencial influencia de la enzima CYP2D6 en la variabilidad en la respuesta a tratamientos farmacológicos antipsicóticos y en el balance funcional de los sistemas endógenos de dopamina y serotonina, otra de las razones para estudiar los polimorfismos del CYP2D6 en pacientes esquizofrénicos, es el hecho de que algunos estudios de ligamiento en esta enfermedad han mostrado la posible asociación con la región 22q13.⁹ De manera que el objetivo de esta investigación es proporcionar un acercamiento al tema de la relación entre los polimorfismos del gen CYP2D6 tanto con la etiología de la esquizofrenia, como con la variabilidad en la respuesta al tratamiento con antipsicóticos.

MÉTODOS

Se realizó la búsqueda en PubMed/MEDLINE utilizando los siguientes términos y frases (combinando dos) con el operador booleano “AND”: *schizophrenia, CYP2D6, antipsychotics, poor metabolizers, adverse effects*. Se establecieron los siguientes límites: *Humans, Meta-Analysis, Review, English, Spanish*. En algunas oportunidades se incluyeron referencias bibliográficas con información vigente y de importancia para el desarrollo de la revisión independientemente del año de su publicación. Se utilizaron como referencias, solamente aquellos artículos en que se pudo revisar el texto completo y se descartaron los que se consideraron con deficiencias metodológicas (en la definición de los genotipos metabolizadores y en los criterios para la selección de la muestra).

DESARROLLO

Una gran parte de los estudios genéticos de enfermedades psiquiátricas, relacionados tanto con la etiología de la enfermedad como con la respuesta al tratamiento con fármacos, se han centrado en genes candidatos funcionales que se han seleccionado a partir de evidencias neurofarmacológicas. En el caso de la esquizofrenia, han recibido una mayor atención los genes involucrados en la neurotransmisión dopamínérgica y serotoninérgica, incluyendo los que codifican para sus receptores, los involucrados en su almacenamiento, en su síntesis, en su transporte, en su degradación, así como los genes que participan en el metabolismo de los fármacos antipsicóticos.^{10,11}

Variabilidad en la respuesta a tratamientos con antipsicóticos y genotipos CYP2D6

Los antipsicóticos constituyen un grupo amplio y heterogéneo de fármacos de diversa naturaleza. Actualmente se dividen en dos tipos: típicos o de primera generación, y atípicos o de segunda-tercera generación.

Existe una elevada variabilidad interindividual en la biotransformación de los antipsicóticos, dando lugar a concentraciones plasmáticas diferentes durante el tratamiento a dosis fijas. Esta variabilidad se puede atribuir a factores genéticos, medioambientales, patológicos o fisiológicos que influyen en la farmacocinética y en la farmacodinamia de los fármacos. Se ha encontrado una asociación entre la respuesta clínica a la terapia con antipsicóticos y los polimorfismos que afectan la capacidad funcional de las enzimas que participan en estos procesos. A partir de dos estudios realizados en los años setenta, que utilizaron como fármaco la debrisoquina y la espartina, se determinó que la población se podía dividir en dos grupos en base a su habilidad para metabolizar estos fármacos; las dos poblaciones se denominaron pobres metabolizadores (PM del inglés *poor metabolizers*) o metabolizadores lentos y metabolizadores extensivos (EM del inglés *extensive metabolizers*) de la debrisoquina hidroxilasa. Investigaciones posteriores demostraron que las bases moleculares de esta variabilidad se podían explicar por polimorfismos localizados en el gen que codificaba la isoforma CYP2D6.¹²

Dado que la determinación de qué antipsicótico y a qué dosis es el óptimo para un determinado paciente viene dada por el método ensayo-error, la farmacogenética de los antipsicóticos se dibujó como uno de los campos de estudio más prometedores.

Algunas investigaciones, sugieren que los pacientes con una capacidad metabólica disminuida determinada genéticamente, pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos muy elevadas, que se pueden asociar con los efectos adversos. Particularmente, en el caso del CYP2D6, se ha relacionado el fenotipo PM con un exceso de sedación, hipotensión postural, efectos autonómicos y signos extrapiramidales.¹³

Esta observación se sustenta en que los PM del CYP2D6 presentan concentraciones plasmáticas mayores de los antipsicóticos¹⁴ y un mayor riesgo de sufrir efectos adversos inducidos por el tratamiento con estos fármacos.^{15,16} Específicamente, en el caso de los síntomas extrapiramidales inducidos por el tratamiento antipsicóticos, se ha demostrado la asociación con el genotipo PM o metabolizadores lentos.¹⁵⁻¹⁹

Sin embargo, no se han encontrado una tendencia significativa con la severidad y con el riesgo de sufrir discinesia tardía dependiente del tratamiento antipsicótico en los pacientes PM para la enzima CYP2D6.²⁰⁻²²

En cuanto a la eficacia del tratamiento antipsicótico, se ha observado un menor efecto terapéutico con el aumento del número de genes CYP2D6 activos, estos individuos se clasifican como metabolizadores ultrarrápidos.¹⁵ Otras publicaciones sugieren una posible relación entre la resistencia al tratamiento y la duplicación genética del CYP2D6.²³⁻²⁶

El meta-análisis realizado por Fleeman, et al., relacionado con el genotipado de CYP450 en los adultos que iniciaban tratamiento con antipsicóticos para la esquizofrenia, arrojó las siguientes conclusiones: el gen más comúnmente estudiado fue el CYP2D6 (analizado en 21 de las 46 publicaciones incluidas en el metaanálisis) y hubo asociación entre el genotipo CYP2D6 y los efectos adversos extrapiramidales.²⁷

Frecuencia de genotipos CYP2D6 metabolizadores lentos y esquizofrenia

Varios estudios han demostrado que el citocromo CYP2D6 se expresa en el cerebro, aunque los niveles son menores que los del hígado. Fonne-Pfisler fue el primero en aportar evidencias de la expresión de este citocromo en el cerebro humano.²⁸ Los experimentos realizados permitieron detectar una proteína en los microsomas cerebrales humanos que exhibía las mismas propiedades electroforéticas que el CYP2D6. Una década más tarde, se identificó ARN mensajero del CYP2D6 en neuronas pigmentadas de la sustancia negra.²⁹

Posteriormente, Chinta SJ, et al.³⁰ plantearon que el CYP2D6 se expresaba constitutivamente en las neuronas de la corteza cerebral, del cerebelo, del mesencéfalo y en el hipocampo del cerebro humano. Existen sustancias endógenas neuroactivas que son sustratos del CYP2D6. La progesterona se oxida a 2β-, 6β-, 16α- y 21-hidroxiprogesterona por el CYP2D6,³¹ y la tiramina y la 5-metoxitiramina se convierten, mediante esta enzima en los neurotransmisores dopamina y serotonina, respectivamente.³²⁻³⁴

Hiroi T, et al.³⁵ analizaron la formación de dopamina a partir de tiramina en microsomas hepáticos con diferentes isoformas de CYPs humanos, y demostraron que el CYP2D6 catalizaba la oxidación del anillo aromático de la tiramina para formar dopamina.

Las diferencias en la personalidad⁸ y en la tolerancia al dolor³⁶ entre los EM y los PM apoya la existencia de sustratos endógenos del CYP2D6.

Algunos estudios de asociación entre el citocromo CYP2D6 y la esquizofrenia han mostrado una baja frecuencia de enfermos metabolizadores lentos, en comparación con las frecuencias reportadas en las poblaciones de origen, sustentando la hipótesis de que los individuos portadores de alelos nulos de la enzima CYP2D6 presentarían una protección contra la esquizofrenia ya que tendrán menores niveles de dopamina en el cerebro. Tales resultados se obtuvieron en muestras de pacientes daneses, españoles, y alemanes.^{13,37,38} Sin embargo esto no se ha replicado en otras investigaciones.^{39,40}

La tabla 1 resume las publicaciones que relacionan los genotipos CYP2D6 y la esquizofrenia.

Tabla 1. Estudios sobre la relación de los genotipos CYP2D6 y la esquizofrenia

Referencia bibliográfica	muestra	n	País	Alelos del gen CYP2D6 estudiados (Genotipo)	Principales resultados
Dahl <i>et al.</i> 1998. ³⁷	Pacientes esquizofrénicos	509	Dinamarca. Noruega	CYP2D6*1,*3,*4,*5	Menor frecuencia de metabolizadores lentos en la muestra de pacientes esquizofrénicos: 3,93% frente a 7,7% PM (muestra de la población danesa); y 5,1% PM (muestra de la población noruega).
Jönsson <i>et al.</i> 1998. ³⁹	Pacientes esquizofrénicos	124	Suecia	CYP2D6*1,*3,*4,*5	No se encontraron diferencias entre las frecuencias de los alelos CYP2D6 y los genotipos entre los pacientes esquizofrénicos y los individuos controles.
	Individuos controles	85	Suecia		
Chen <i>et al.</i> 2001. ⁴⁰	Pacientes esquizofrénicos	162	China	CYP*2,*4,*10	No se detectaron diferencias significativas de las frecuencias de los alelos o genotipos entre pacientes y sujetos controles.
	Controles no psicóticos	94	Taiwan		
Brockmöller <i>et al.</i> 2002. ¹³	Pacientes psiquiátricos ingresados con síntomas psicóticos: esquizofrenia, Psicosis esquizo-afectiva, Trastorno psicótico breve.	172	Germany	CYP2D6 *1 to *15, *17 y alelos duplicados.	Baja frecuencia de metabolizadores lentos identificados genotípicamente: 3%.

Llerena et al. 2007.38	Pacientes esquizofrénicos	128	España	CYP2D6*1, *3, *4, *5, *6*10 y alelos duplicados.	Baja frecuencia de PMs en pacientes esquizofrénicos en comparación con voluntarios sanos: 2,3% vs 8,5%.
	Voluntarios sanos blancos europeos	142	España		
Kohlrausch et al. 2009.41	Pacientes esquizofrénicos	186	Brasil	CYP2D6*1 al *6, *9, *10, *14, *15, *17, *19, *29, *35, *40, *41 y alelos duplicados.	No hay diferencias significativas en la frecuencia de PM entre controles sanos y los pacientes esquizofrénicos.
	Individuos sanos con ancestría europea	92	Brasil		
	Individuos sanos con ancestría africana.	87	Brasil		
Álvarez et al. 2009. 42	Pacientes esquizofrénicos caucásicos	242	España	CYP2D6*1, *3, *4, *5, *6.	No existió diferencia entre las muestras
	Individuos caucásicos ingresados en Servicio de Traumatología de un Hospital General.	242	España		

n: número de individuos incluidos en el estudio.

Con relación a esta enfermedad y la frecuencia de los genotipos relacionados con CYP2D6 los resultados no son concluyentes. No obstante, no hay homología en todos los diseños. Algunos estudios difieren en los alelos estudiados y en la manera de seleccionar a los controles. En el estudio realizado por Chen, *et al.* no se incluyeron todos los alelos que implican una actividad enzimática nula. Sin dudas la caracterización de los polimorfismos del CYP2D6 que implican actividad enzimática nula en otras muestras de pacientes esquizofrénicos, podrá contribuir a la delineación del fenotipo y verificar su posible influencia en la predisposición o protección para esta compleja entidad.

CONCLUSIONES

La enzima CYP2D6 está asociada con la variabilidad interindividual en la respuesta al tratamiento antipsicótico. Además, por su participación en el metabolismo endógeno de la dopamina y la serotonina, algunos de sus polimorfismos se han planteado como posibles factores de protección en diseños de estudios de asociación alélica.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Chen J, Cao F, Liu L, Wang L, Chen X. Genetic studies of schizophrenia: an update. *Neuroscience bulletin.* 2015;31(1):87-98.
2. Catalán J, Romero F, Miranda C, Roco A, Saavedra I. Metabolismo de los antipsicóticos: enzimas y genes relacionados. *Rev Farmacol Chile.* 2011;4(1):15-20.
3. Haga SB, Allen LaPointe NM, Moaddeb J. Challenges to integrating pharmacogenetic testing into medication therapy management. *Journal of managed care & specialty pharmacy.* 2015; 21(4): 346-52.
4. Roblejo Balbuena, H. Papel del citocromo CYP2D6 en la era de la farmacogenética. *Rev Cubana Genet Comunit* [Internet]. 2011[2014]; 3(1): URL disponible en: <http://www.medigraphic.com/pdfs/revcubgencom/cgc-2011/cgc111b.pdf>
5. van der Weide K, van der Weide J. The Influence of the CYP3A4*22 Polymorphism and CYP2D6 Polymorphisms on Serum Concentrations of Aripiprazole, Haloperidol, Pimozide, and Risperidone in Psychiatric Patients. *Journal of clinical psychopharmacology.* 2015; 35(3): 228-36.
6. D'Empaire I, Guico-Pabia CJ, Preskorn SH. Antidepressant treatment and altered CYP2D6 activity: are pharmacokinetic variations clinically relevant? *Journal of psychiatric practice.* 2011; 17(5): 330-9.
7. Peñas-Lledo EM, Llerena A. CYP2D6 variation, behaviour and psychopathology: implications for pharmacogenomics-guided clinical trials. *British journal of clinical pharmacology.* 2014; 77(4): 673-83.
8. Llerena A, Edman G, Cobaleda J, Benitez J, Schalling D, Bertilsson L. Relationship between personality and debrisoquine hydroxylation capacity. Suggestion of an endogenous neuroactive substrate or product of the cytochrome P4502D6. *Acta psychiatica Scandinavica.* 1993; 87(1): 23-8.
9. Condra JA, Neibergs H, Wei W, Brennan MD. Evidence for two schizophrenia susceptibility genes on chromosome 22q13. *Psychiatric Genetics.* 2007; 17(5): 292-8.
10. Kendler KS, O'Donovan MC. A breakthrough in schizophrenia genetics. *JAMA psychiatry.* 2014; 71(12): 1319-20.
11. Takahashi S. Heterogeneity of schizophrenia: Genetic and symptomatic factors. *American journal of medical genetics Part B, Neuropsychiatric genetics : the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics.* 2013; 162b(7): 648-52.
12. Pirmohamed M, Park BK. Cytochrome P450 enzyme polymorphisms and adverse drug reactions. *Toxicology.* 2003; 192: 23-32.
13. Brockmoller J, Kirchheimer J, Schmider J, Walter S, Sachse C, Muller-Oerlinghausen B, Roots I. The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetics and on the outcome of haloperidol treatment. *Clin. Pharmacol. Ther.* 2002; 72: 438-52.
14. Spina E, Gitto C, Avenoso A, Campo GM, Caputi AP, Peruca E. Relationship between plasma desipramine levels, CYP2D6 phenotype and clinical response to desipramine: a prospective study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1997; 51: 395-98.
15. Armstrong M, Daly AK, Blennerhassett R, Ferrier N, Idle JR. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenic in relation to CYP2D6 genotype. *Br. J. Psychiatry.* 1997; 170: 23-26.
16. Scordo MG, Spina E, Romeo P, Dahl ML, Bertilsson I, Johansson I, Sjöqvist F. CYP2D6 genotype and antipsychotic-induced extrapyramidal side effects in schizophrenics patients. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2000; 56: 679-83.
17. Kapitany T, Meszaros K, Lenzinger E, Shindler SD, Barnas C, Fuchs K, Sieghart W, Aschauer HN, Kasper S. Genetic polymorphisms for drug metabolism (CYP2D6) and tardive dyskinesia in schizophrenia. *Schizophr. Res.* 1998; 32: 101-6.
18. Topic E, Stefanovic M, Ivanisevic AM, Blazinic F, Culav J, Skocilic Z. CYP2D6 genotyping in patients on psychoactive drug therapy. *Clin. Chem. Lab. Med.* 2000; 38: 921-7.
19. De Leon J, Susce MT, Pan RM, Fairchild M, Koch WH, Wedlund PJ. The CYP2D6 poor metabolizer phenotype may be associated with risperidone adverse drug reactions and discontinuation. *J. Clin. Psychiatry.* 2005; 66: 15-27.
20. Armstrong M, Daly AK, Blennerhassett R, Ferrier N, Idle JR. Antipsychotic drug-induced movement disorders in schizophrenic in relation to CYP2D6 genotype. *Br. J. Psychiatry.* 1997; 170: 23-6.

21. Andreassen OA, MacEwan T, Gulbrandsen AK, McCreadie RG, Steen VM. Non-functional CYP2D6 alleles and risk for neuroleptic-induced movement disorders in schizophrenic patients. *Psychopharmacol.* 1997; 131: 174-9.
22. Arthur H, Dahl ML, Siwers B, Sjöqvist F. Polymorphic drug metabolism in schizophrenic patients with tardive dyskinesia. *J. Clin. Psychopharmacol.* 1995; 15: 211-6.
23. Baumann P, Broly F, Kosel M, Eap CB. Ultrarapid metabolism of clomipramine in a therapy-resistant depressive patient, as confirmed by CYP2D6 genotyping. *Pharmacopsychiatry.* 1998; 31: 72.
24. Bertilsson L, Dahl ML, Sjöqvist F, Aberg-Wistedt A, Humble M, Johansson I, Lundqvist E, Ingelman-Sundberg M. Molecular basis for rational megaprescribing in ultrarapid hydroxylation of debrisoquine. *Lancet.* 1993; 341: 63.
25. Kawanishi C, Furuno T, Kishida I, Matsumura T, Kosaka K. A patient with treatment-resistant schizophrenia and cytochrome P450IID6 gene duplication. *Clin. Genet.* 2002; 61: 152-154.
26. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of no response. A pilot study. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 2004; 59: 803-7
27. Fleeman N, Dundar Y, Dickson R, Jorgensen A, Pushpakom S, McLeod C, et al. Cytochrome P450 testing for prescribing antipsychotics in adults with schizophrenia: systematic review and meta-analyses. *The pharmacogenomics journal.* 2011; 11(1): 1-14.
28. Fonne-Pfister R, Bargetzi MJ, Meyer UA. MPTP, the neurotoxin inducing Parkinson's disease, is a potent competitive inhibitor of human and rat cytochrome P450 isozymes (P450bufl, P450db1) catalyzing debrisoquine 4-hydroxylation. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1987; 148: 1144-50.
29. Gilham DE, Cairns W, Paine MJ, Modi S, Paulson R, Roberts GC, Wolf CR. Metabolism of MPTP by cytochrome P4502D6 and the demonstration of 2D6 mRNA in human fetal and adult brain by *in situ* hybridization. *Xenobiotica.* 1997; 27: 111-25.
30. Chinta SJ, Pai HV, Upadhyaya SC, Boyd MR, Ravindranath V. Constitutive expression and localization of the major drug metabolizing enzyme cytochrome P4502D in human brain. *Brain Res. Mol. Brain Res.* 2002; 103: 49-61.
31. Hiroi T., Kishimoto W., Chow T., Imaoka S., Igarashi T., Funai Y. Progesterone oxidation by cytochrome P4502D isoforms in the brain. *Endocrinology.* 2001; 142: 3901-8.
32. Schyman P, Lai W, Chen H, Wang Y, Shaik S. The directive of the protein: how does cytochrome P450 select the mechanism of dopamine formation? *Journal of the American Chemical Society.* 2011; 133(20): 7977-84.
33. Ingelman-Sundberg M, Persson A, Jukic MM. Polymorphic expression of CYP2C19 and CYP2D6 in the developing and adult human brain causing variability in cognition, risk for depression and suicide: the search for the endogenous substrates. *Pharmacogenomics.* 2014; 15(15): 1841-4.
34. Bromek E, Haduch A, Daniel WA. The ability of cytochrome P450 2D isoforms to synthesize dopamine in the brain: An *in vitro* study. *European journal of pharmacology.* 2010; 626(2-3): 171-8.
35. Hiroi T, Imaoka S, Funae Y. Dopamine formation from tyramine by CYP2D6. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 1998; 249: 838-43.
36. Sindrup SH, Poulsen L, Brosen K, Arendt-Nielsen L, Gram LF. Are poor metabolizers of spartine/debrisoquine less pain tolerant than extensive metabolizers? *Pain.* 1993; 53: 335-9.
37. Dahl AA, Løwert A, Asserson S, Bjarkling L, Berglund J, Kristensen F, et al. Hydroxylation polymorphism of debrisoquine hydroxylase (CYP2D6) in patients with schizophrenia in Norway and Denmark. *Hum Psychopharmacol* 1998; 13: 509-11.
38. Llerena A, Dorado P, Penas-Lledo EM, Caceres MC, De la Rubia A. Low frequency of CYP2D6 poor metabolizers among schizophrenia patients. *The pharmacogenomics journal.* 2007; 7(6): 408-10.
39. Jönsson EG, Dahl ML, Roh HK, Jerling M, Sedvall GC. Lack of association between debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) gene polymorphisms and schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1998; 8: 25-8.
40. Chen CH, Hung CC, Wei FC, Koong FJ. Debrisoquine 4-hydroxylase (CYP2D6) genetic polymorphisms and susceptibility to schizophrenia in Chinese patients from Taiwan. *Psychiatr Genet.* 2001; 11: 153-5.
41. Kohlrausch FB, Gama CS, Lobato MI, Belmonte-de-Abreu P, Gesteira A, Barros F, Carracedo A, Hutz MH. Molecular diversity at the CYP2D6 locus in healthy and schizophrenic southern Brazilians. *Pharmacogenomics.* 2009; 10(9): 1457-66.

42. Alvarez S, Mas S, Gasso P, Bernardo M, Parellada E, Lafuente A. Lack of association between schizophrenia and polymorphisms in dopamine metabolism and transport genes. Fundam.Clin.Pharmacol. 2010; 24:741–7.
-

Recibido: 5 de octubre de 2015
Aceptado: 15 de febrero de 2016

Hilda Roblejo Balbuena. Centro Nacional de Genética Médica. La Habana, Cuba. Correo electrónico: hilda.roblejo@infomed.sld.cu