



ARTÍCULO DE REVISIÓN

METABOLISMO DE LOS ANTIPSICÓTICOS: ENZIMAS Y GENES RELACIONADOS

(Antipsychotic Metabolism: Enzymes and Related Genes)

Johanna Catalán F.^{1,2}, Joselyn Garay C.², Felipe Romero V.², Carla Miranda M.², Angela Roco A.³, Luis Quiñones S., Ph.D.^{1,2}, Iván Saavedra S., Pharm.D.^{1,2}

¹ Centro Internacional de Ciencias Biomédicas (ICC). Facultad de Ciencias, Universidad de Chile. ² Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas (IFT) Facultad de Medicina, Universidad de Chile. ³ Hospital San Juan de Dios.

RESUMEN

Los pacientes psiquiátricos están continuamente sometidos a una amplia gama de medicamentos, entre ellos neurolépticos o antipsicóticos. Enfocándose particularmente en los pacientes que reciben antipsicóticos, es sabido que estos medicamentos pueden generar múltiples RAMs, tan severas algunas que pueden llegar a ser causa de abandono de terapia o en otros casos, invalidantes, incluso mortales, por lo que una buena elección y un ajuste adecuado son los pilares de un tratamiento exitoso. La farmacogenética nos permite conocer las enzimas, principalmente el sistema enzimático Citocromo P450 (CYP) y sus genes involucrados en el metabolismo de los neurolépticos, por lo que en un futuro podríamos ser capaces de individualizar la farmacoterapia. En esta revisión abordaremos los principales genes y enzimas de CYP's implicados en la metabolización de los antipsicóticos, nos referiremos específicamente a haloperidol, clozapina y risperidona.

Palabras claves: Antipsicóticos, Citocromo P-450, polimorfismos.

Publicada por la Sociedad de Farmacología de Chile

INTRODUCCIÓN

Hasta mediados de la década del '50, el tratamiento efectivo de las enfermedades psiquiátricas graves como la psicosis, se realizaba en condiciones sumamente desfavorables. Solamente se contaba con medios terapéuticos como la psicoterapia o la terapia anticonvulsivante (1).

A partir de 1952, con el advenimiento de las fenotiazinas, se revolucionó el campo de la terapéutica en el tratamiento de psicosis graves, como la esquizofrenia o el síndrome maniaco-depresivo. El impacto causado por la introducción de la clorpromazina (CPZ) en psiquiatría, puede compararse con el descubrimiento de la penicilina para la medicina interna. Las fenotiazinas neurolépticas, fueron los primeros agentes utilizados con éxito en el tratamiento de las psicosis y los que inauguraron la era de la psicofarmacología. En la actualidad tienen unas

utilizaciones clínicas sumamente amplias como antipsicóticas, antieméticas, antihipertensivos, antihistamínicos y otros usos terapéuticos (1). El primer tratamiento de una enfermedad psiquiátrica con CPZ fue publicado por Delay, Deniker y Harl en 1952, describiendo una típica respuesta tranquilizante en un caso de excitación maniaca. Desde entonces su uso en clínica psiquiátrica se generalizó y se estimó que solo desde 1952 hasta 1970, más de 250 millones de personas han sido medicadas con CPZ. El éxito obtenido con la CPZ condujo a un rápido desarrollo de congéneres sintéticos que poseen acciones farmacológicas similares o más potentes (1).

Clasificación clínico-farmacológica de los antipsicóticos:

1. Antipsicóticos típicos (clásicos o de primera generación).

Correspondencia a: Johanna Catalán Figueroa, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, Apartado Postal 70111, Santiago 7, Chile, Teléfono: (562) 6817756, e-mail: joh.catalan@ug.uchile.cl o Dr. Luis Quiñones S. Laboratorio CQF, Centro de Investigaciones Farmacológicas y Toxicológicas (IFT), Programa de Farmacología Molecular y Clínica, ICBM, Facultad de Medicina, Universidad de Chile, e-mail: lquinone@med.uchile.cl



- Acción antipsicótica por bloqueo de los receptores dopaminérgicos D2.
- Son eficaces sobre los síntomas positivos de la esquizofrenia.
- Ocasionan importantes efectos adversos extrapiramidales (parkinsonismos).

2. Antipsicóticos atípicos o de segunda generación (SGA)

- Acción antipsicótica por antagonismo de los receptores dopaminérgicos D2, de serotonina, histamínicos y muscarínicos.
- Espectro de eficacia mayor, incluyendo síntomas negativos y positivos.
- Ocasionan menos efectos adversos extrapiramidales
- Se les asocia a un aumento del índice de masa corporal, dislipidemias, resistencia a la insulina y un aumento de la incidencia de diabetes mellitus.
- Actualmente son los de primera elección.

El primer antipsicótico atípico, la clozapina, fue descubierto en los años '50, siendo introducido a la práctica clínica en los años '70. Esta no tuvo mucha adherencia debido a su inducción de agranulocitosis. Con investigaciones que indicaron su efectividad en la esquizofrenia resistente a tratamiento y el desarrollo de un sistema de monitoreo de eventos adversos, la clozapina reemergió como un antipsicótico viable. A pesar de la efectividad de la clozapina para el tratamiento de la esquizofrenia refractaria, se buscó agentes para uso masivo, con un perfil más favorable de efectos adversos. En los años '90, se introdujo la olanzapina, la risperidona y la quetiapina, siguiéndolas la ziprasidona y el aripiprazol, en la primera década del 2000 (1).

Debido a que los pacientes se encuentran sometidos a dosis de manejo agudo, dosis profilácticas y polifarmacia es conveniente conocer cómo responde la farmacocinética de la(s) droga(s) a elección, a los diversos perfiles metabólicos de las distintas variantes genotípicas, para así reducir al mínimo los numerosos efectos adversos de estos fármacos y los riesgos de interacción entre ellos, logrando entonces un tratamiento efectivo de fácil adherencia.

En el presente ensayo revisaremos las principales enzimas involucradas en el metabolismo de los neurolepticos con sus respectivos genes. También abordaremos específicamente el haloperidol, la clozapina y la risperidona.

METABOLISMO DE LOS NEUROLÉPTICOS

Citocromo P450:

Estos medicamentos son principalmente metabolizados por el sistema Citocromo P450 (CYP) (Tabla 1). Es importante destacar que la implicancia en el metabolismo

de una droga de una isoforma CYP está determinada tanto por la afinidad del complejo enzima-sustrato como por la relativa abundancia de la proteína CYP particular. Se ha descrito que esta superfamilia de enzimas es altamente polimórfica y por ende estos polimorfismos van a influir en la metabolización de los fármacos. Los distintos alelos que codifican para un determinado fenotipo dan lugar a cuatro tipos de metabolizadores: lentos (MP), intermedios (MI), ultra-rápidos (MU) y normales o extensivos (ME). El tipo de metabolizador determina la respuesta clínica al tratamiento del individuo, en caso de que el efecto sea mediado por el metabolito activo a toxicidad en los MP y predisponiendo a tolerancia al tratamiento en los MU. Hay estudios, tanto prospectivos como retrospectivos, que sugieren que los pacientes con una capacidad metabólica disminuida determinada genéticamente pueden alcanzar concentraciones plasmáticas de los antipsicóticos muy elevadas, particularmente en el caso de CYP2D6, se ha relacionado el fenotipo MP con un exceso de sedación, hipotensión postural, efectos autonómicos y extra piramidales (2), así como hospitalizaciones más largas y tratamientos más costosos por el riesgo a presentar efectos adversos (3).

Enzima	Fármaco
CYP1A2	Clozapina, Olanzapina
CYP2D6	Risperidona, Clorpromazina
CYP3A4	Haloperidol, Quetiapina, Ziprasidona

Tabla 1. Enzimas principales involucradas en el metabolismo de antipsicóticos.

Un ejemplo claro de lo anterior es el tratamiento de esquizofrenia con haloperidol donde una significativa sedación ha sido observada y vinculada con los genotipos de la enzima CYP2D6 (4). En la Figura 1 se muestran las diferentes dosis del antipsicótico haloperidol estimadas según el fenotipo metabolizador del paciente basado en el método de Kirchheiner, et al, 2004 (5). CYP1A2: Esta enzima es codificada por el cromosoma 15q24.1, siendo CYP1A2*1A su alelo silvestre (6). Se expresa en el hígado humano, constituyendo en promedio un 13% del contenido total de CYP. Es inhibida por la fluvoxamina e inducida por el tabaco, y las mujeres tienen una menor actividad que los hombres. La actividad de CYP1A2 varía enormemente entre los individuos de distintas poblaciones, metaboliza muchos antipsicóticos, incluyendo clozapina y olanzapina. Estudios en gemelos monocigóticos y dicigóticos indican que los factores genéticos juegan un rol prominente en la regulación de la actividad de CYP1A2. Se sabe que las rutas metabólicas sin un patrón polimórfico claro en la distribución de su actividad pueden estar sujetas a regulación "poligénica". Se conoce que hay tres loci independientes en los cromosomas 1, 4 y 9, que



explican un 63,2% de la variabilidad en la N-3 desmetilación de la cafeína (un índice de la actividad de CYP1A2) (7).

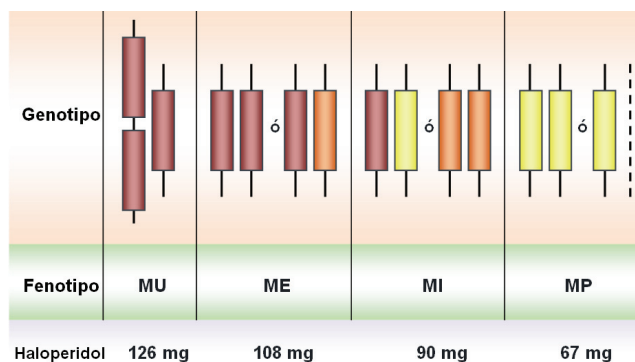


Figura 1: Medicina personalizada: del genotipo al fenotipo. La relación genotipo-fenotipo establecida para CYP2D6, lo cual permite a través del meta-análisis de Kirchheiner, et al, 2004 (5) determinar las diferentes dosis del antipsicótico haloperidol recomendadas según los fenotipos: metabolizador ultra-rápido (MU), metabolizador extensivo (ME), metabolizador intermedio (MI) y metabolizador pobre (MP). Los alelos funcionales de CYP2D6 son ilustrados en barras de color burdeo, alelos deficientes (*9, *10, *17, *41) de color naranja, alelos no funcionales (*3, *4, *6) de color amarillo y la delección del gen completo (*5) con una línea segmentada. Adaptado de Frueh, et al., 2005, Zanger, et al., 2003 y Ingelman-Sundberg, et al, 2005 (26, 27, 28).

CYP2D6:

Este gen se encuentra localizado en el cromosoma 22q13.1 y su alelo silvestre es CYP2D6*1A 6. Aunque se expresa más bien a niveles reducidos con respecto a otras enzimas CYPs humanas (2% del contenido hepático), esta isoforma juega un papel importante en el metabolismo de las drogas antipsicóticas. Se la considera como de “alta afinidad-baja capacidad” en el clearance metabólico, por lo tanto, hay otros caminos que pueden contribuir a la disposición de drogas psicotrópicas, especialmente bajo condiciones de estado estacionario durante tratamiento de múltiples dosis. In vivo, la actividad de CYP2D6 puede variar más de 1000 veces en la población. Esto es la consecuencia de la presencia de más de 82 variantes para CYP2D6 determinados a la fecha (<http://www.cypalleles.ki.se/cyp2d6.htm>), los cuales codifican enzimas con función catalítica. Cuatro alelos generan aproximadamente el 95% MP en Caucásicos, CYP2D6*3 (delección de una adenina en la posición 2549), CYP2D6*4 (mutación en el sitio de corte y empalme 1934G/A, llamada tipo B) (8), CYP2D6*5 y CYP2D5*6. La prevalencia del fenotipo MP es de sólo un 1% en Asiáticos, debido a que CYP2D6*4 está casi ausente en ello, en la población caucásica en cambio se estima una prevalencia de 5-10%, siendo los alelos *3 y *4 los más comunes. Otra

diferencia observada es que la tasa metabólica de CYP2D6 está significativamente disminuida en ME Asiáticos (CYP2D6*10). Esto es el resultado de un cambio de C188T en el exón 1, llevando a una sustitución de aminoácidos Pro34Ser en una región altamente conservada (Pro-Pro-Gly-Pro) de la enzima CYP2D6 (9). Este alelo tiene una alta frecuencia en asiáticos (51% en chinos) y causa una disminución en 10 veces de la actividad catalítica in vivo. La frecuencia del alelo CYP2D6*5, caracterizado por la completa delección del gen CYP2D6, es de un 4-6%, muy similar en diferentes poblaciones. Se ha descrito alelos con duplicación o multiplicación de un gen funcional (*1 o *2) que causan un aumento de la actividad. La frecuencia de individuos portadores de copias extras de un gen funcional (MU) varían entre las distintas poblaciones caucásicas entre un 1-2% en Suecos y un 7-10% en Españoles e Italianos del Sur. Se identificó también CYP2D6 con las mismas propiedades farmacológicas y moleculares, en el cerebro (10). Por lo tanto es concebible que pueda contribuir al clearance total de los psicotrónicos en el sitio de acción.

CYP3A4:

La familia CYP3A está codificada por genes localizados en el cromosoma 7q21.1, siendo su alelo silvestre CYP3A4*1A-6. CYP3A4 es la enzima más abundante en el hígado humano (aproximadamente 30% del total) y su actividad varía más de 20 veces entre los individuos. La expresión de CYP3A4 exhibe variaciones sustanciales interindividuales que no pueden ser explicadas por polimorfismos genéticos y parece ser el resultado de la regulación intrínseca transcripcional de este gen, habiendo 10 o más diferencias en la expresión de ARNm hepático (11).

Uno de los polimorfismos descrito en el gen CYP3A4 fue denominado CYP3A4*1B (nombre trivial CYP3A4-V), consiste en el cambio de un sólo nucleótido (A→G) en la posición -292 en la región promotora 5' (rs2740574), en un motivo de secuencia conocido como el elemento de respuesta específico para nifedipino (12). También, se ha descrito que es uno de los polimorfismos fármaco-relevantes (13). In vivo exhibe dos veces menor actividad enzimática que el genotipo común CYP3A4wt/wt (14,15), aunque estudios in vivo no han demostrado que la variante CYP3A4*1B esté asociada a disminución de la actividad enzimática (16). Para hispano-americanos se ha informado frecuencias del alelo mutado de 9,3% (17) y de 11% (18).

ANTIPSICÓTICOS CLÁSICOS

Haloperidol:

Un estudio en pacientes esquizofrénicos Coreanos demostró significativas diferencias en la concentración en estado estacionario en el plasma entre los genotipos




CYP2D6*1/*1, *1/*10 y *10/*10 (19) cuando las dosis administradas de haloperidol eran menores que 20 mg. No se encontraron diferencias en dosis más elevadas, lo que sugiere que la importancia del genotipo CYP2D6 depende del rango de dosis usado. Una explicación es que la alta afinidad y baja capacidad de CYP2D6 juega un importante rol a bajas dosis/concentración de haloperidol, mientras la baja afinidad, alta capacidad de CYP3A4 se convierte en predominante a altas dosis, siendo esta responsable de siete de las vías metabólicas del haloperidol (20).

ANTIPICÓTICOS ATÍPICOS

Clozapina:

Es metabolizada tanto por CYP1A2 como por CYP3A4. Estudios de simulación sugieren la participación de CYP2C19, compartiendo con CYP3A4 el 35% del metabolismo a dosis terapéuticas, sin embargo a dosis tóxicas la importancia relativa de CYP3A4 aumenta. Además, individuos que son MUs debido a múltiples copias del gen CYP2D6 podrían ser susceptibles a efectos adversos cuando son tratados concomitantemente con clozapina e inhibidores de CYP2D6 (21).

Risperidona:

Sufre procesos de 9- y 7- N-dealquilación y glucuronidación. El metabolito 9-hidroxisperidona es el más abundante en el plasma y es aproximadamente igual a la risperidona en cuanto a su afinidad con el receptor. 9-OH-risperidona tiene dos enantiómeros, (+) y (-)-9-hidroxisperidona. Se ha demostrado en estudios  que la formación del enantiómero (+) es catalizada por CYP2D6, mientras que CYP3A4 cataliza la formación de la forma (-). (+)-9-hidroxisperidona es el enantiómero más abundante en MEs, individuos homocigotos para CYP2D6*1, teniendo proporciones enantioméricas (+)/(-) significativamente más elevadas que aquellos heterocigotos para CYP2D6*4 o *5. No hay datos disponibles sobre la actividad farmacológica de ambos enantiómeros (21, 22).

En Chile, la frecuencia de algunas de las variantes de las enzimas más relevantes del metabolismo de antipsicóticos han sido estudiadas. Tres de los polimorfismos más relevantes de la familia CYP2D6 (CYP2D6*2, CYP2D6*3 y CYP2D6*4) presentan las siguientes frecuencias alélicas: para CYP2D6*4 es 11,8%, para CYP2D6*3 es 1,09% y CYP2D6*2, 40,6% (23). Por su parte el polimorfismo CYP3A4*1B, la variante más relevante de CYP3A4, que conduce a la disminución de la expresión del gen, posee una frecuencia de 5,5% en la población Chilena (Tabla 2), lo cual es similar a lo obtenido en caucásicos y bastante inferior a lo reportado en asiáticos (45%) (Datos no

publicados). Los resultados, similares a los individuos caucásicos para nuestra población podrían atribuirse a que el grupo étnico seleccionado en estos estudios posee un porcentaje de mezcla ~~aborigen~~-caucásico (%MA-C) entre un 18% y un 23%, lo cual es representativo del estrato sociogenético S-II de acuerdo a lo establecido por Valenzuela, et al., 1987²⁴, que corresponde aproximadamente a 1/4 de la población chilena de estrato socio-económico medio-alto. Estos hallazgos permitirían sugerir que en la respuesta farmacoterapéutica a medicamentos antipsicóticos nuestra población mestiza correspondiente al estrato socio-genético S-II responderá de manera similar a las poblaciones caucásicas, particularmente a los españoles, originarios colonizadores de esta región.

Variantes Alélicas	Chilenos
CYP2D6*2	40,6%
CYP2D6*3	1,09%
CYP2D6*4	11,8%
CYP3A4*1B	5,55%

Tabla 2. Frecuencias alélicas de variantes de CYP2D6 y CYP3A4 en un grupo de estudio de voluntarios de la población chilena (23).

CONCLUSIONES

Los pacientes con patología psiquiátrica están constantemente expuestos a reacciones adversas a medicamentos (RAMs), tanto a corto como a largo plazo por ser poli-consumidores y recibir tratamiento no sólo en momentos de crisis, sino también de manera profiláctica. Además al ser consumidores de larga data, nos encontramos más tarde con la sumatoria de efectos de los medicamentos ad hoc con el pasar de los años. Enfocándose particularmente en los pacientes que reciben antipsicóticos, es sabido que estos medicamentos pueden generar múltiples RAMs, tan severas algunas que pueden llegar a ser causa de abandono de terapia o en otros casos, invalidantes, incluso mortales, por lo que una buena elección y un ajuste adecuado son los pilares de un tratamiento exitoso.

Con el rápido crecimiento de la industria farmacéutica cada día nos encontramos con más alternativas terapéuticas que nos permiten hacer un gran número de combinaciones y con esto se hacen múltiples las diversas posibilidades de reacciones adversas y cruzadas entre medicamentos, por lo que se hace imperativo conocer los perfiles metabólicos de cada uno de ellos. La era de la farmacogenética nos



presenta un amplio horizonte a investigar, prometiendo terapias individualizadas, tanto en la elección del fármaco como en su dosis indicada. La actual evidencia de la existencia de distintos perfiles genéticos con sus respectivos fenotipos nos permitirá, en un futuro, hacer realidad la promesa de la farmacogenética y así disminuir no sólo las reacciones adversas, sino también el tiempo de ajuste de dosis terapéutica adecuada y por lo tanto, el tiempo de espera para la obtención del efecto esperado. Por otra parte, sería importante profundizar respecto a los polimorfismos implicados en el metabolismo de los neurolépticos en la población nacional, obtener sus respectivas frecuencias y correlacionarlas con las tasas metabólicas que determinan, ya que hasta ahora hay pocos trabajos que reflejen la realidad étnica chilena, como el de Muñoz et al., 1998, donde se describe una distribución similar en todas las poblaciones de los alelos CYP2D6*1, CYP2D6*2 y CYP2D6*5 (ausencia de alelo). Según este artículo en la población Mapuche se encuentran los diferentes alelos de CYP2D6 distribuidos de la siguiente manera: CYP2D6*3 y CYP2D6*9 están ausentes y CYP2D6*4 y CYP2D6*10 se encuentran en un 3,6% y 1,8%, respectivamente. Sin embargo, la población Mapuche no es representativa de la población Chilena, abarcando sólo un bajo porcentaje de esta última.

AGRADECIMIENTOS:

Agradecemos muy especialmente al Prof. Dr. Jorge Soto L. por su aporte en aspectos específicos de la redacción de este manuscrito y su revisión crítica.

BIBLIOGRAFÍA:

1. Malgor-Valsecia. Psicofarmacología. Capítulo 3: Neurolépticos, Antipsicóticos o Tranquilizantes Mayores. [en línea] <http://www.med.unne.edu.ar/catedras/farmacologia/temas_farma/volumen5/3_neurolep.pdf> [6 de Septiembre, 2009]
2. Brockmoller J, Kirchheiner J, Schmider J, Walters S, Sachse C, Muller-Oerlinghouser B, Roots I, The impact of the CYP2D6 polymorphism on haloperidol pharmacokinetic and on the outcome of haloperidol treatment, *Clin. Pharmacol. Ther.*, 2002, 72: 438-452.
3. Cho WH, Yan FX, de Leon J, Barnhill J, Rogers T, Cornin M, Pho M, Xiao V, Ryder TB, Lui WW, Teiling C, Wendlund PS, Extension of a pilot study: impact from the cytochrome P450 2D6 polymorphisms on outcome and cost associated with severe mental illness, *J. Clin. Psychopharmacol.*, 2000, 20: 246-251.
4. Ingelman-sundberg M., Genetic polymorphisms of cytochrome P450 evolutionary aspects and functional diversity, *Pharmacogenomics* 2005: 6-13
5. Kirchheiner J, Nickchen K, Bauer M, Wong ML, Licinio J, Roots I, Pharmacogenetics of antidepressants and antipsychotics: the

contribution of allelic variations to the phenotype of drug response. *Molecular Psychiatry* 2004; 9: 442-473.

6. Weizmann Institute of Science. Genecards [en línea] <<http://www.genecards.org>> [6 Septiembre, 2009]
7. Bernard Lerer, Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs, Cambridge University Press, 1st ed. 2002, p.160-164.
8. Philip Gorwood & Michel Hamon. Psychopharmacogenetics, Springer, 1st ed., 2006 p125-126.
9. Bertilsson L Geographical/interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochromes P-450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* (1995). 29, 192-209.
10. Britto MR., Wedlund PJ. Cytochrome P450 in the Brain. Potential Evolutionary and Therapeutic] Relevance of Localization of Drug Metabolizing Enzymes. *Drug Metab. Dispos* (1992). 20, 446-450.
11. Koch et al., Interindividual Variability and Tissue-Specificity in the Expression of Cytochrome P450 3A mRNA. *Drug Metabolism and Disposition* (2002). 30 (10), 1108-1114.
12. Rebbeck T, Jaffe J, Walker A, Wein A, Malkowicz S. Modification of Clinical Presentation of Prostate tumors by a Novel Genetic Variant in CYP3A4. *J Natl Cancer* (1994), 190, 1225-1229.
13. Plant N, Gibson G. Evaluation of the toxicological relevance of CYP3A4 inducción. *Curr Opin Drug Discov Devel* (2003), 6, 50-56.
14. Amiramini B, Weber B, Rebbeck T. Regulation of reporter gene expression by a CYP3A4 promoter variant in primary human hepatocytes. *P Am Assoc Cancer Res* (2000), 60, 114.
15. Liu T, Lin S, Chen T, Chang J. Polymorphism analysis of CYP3A5 in myeloid leukemia. *Oncol Report* (2002), 9: 327-329.
16. Wandel C, Witte J, Hall J, Stein C, Wood A, y Wilkinson G. CYP3A4 activity in African American and European American men: population differences in hepatic expression of CYP3A4: relationship to genetic polymorphism in the 5'-upstream regulatory region. *Clin Pharmacol Ther* (2000), 68: 82-91.
17. Ball SE, Scatina J, Kao J, Ferron F et al. Population distribution and effects on drug metabolism of a genetic variant in the 5' promoter region of CYP3A4. *Clin Pharmacol Ther* (1999), 66, 288-94.
18. Paris P, Kupelian P, Hall J, et al. Association between a CYP3A4 genetic variant and clinical presentation in African-American prostate cancer patients. *Cancer Epidem Biomar* (1999), 8: 901-905.
19. Hyung-Keun R. et al.. Plasma concentrations of haloperidol are related to CYP2D6 at low, but not high doses of haloperidol in Korean schizophrenic patients. *J Clin Pharmacol*, 2001, 52, 265-271.
20. Fang J. et al. In vitro characterization of the metabolism of haloperidol using recombinant cytochrome P450 enzymes and human liver microsomes. *Drug Metabolism and Disposition*. 2001, 12:1638-1643.
21. Philip Gorwood & Michel Hamon. Psychopharmacogenetics, Springer, 1st ed., p.468-470, Springer, 2006



22. Bernard Lerer, Pharmacogenetics of Psychotropic Drugs, Cambridge University Press, 1st ed, p.200. 2002.
23. Garay, J. Variantes polimórficas del citocromo P450 2D6 y su influencia en su actividad catalítica. Tesis para optar al título de Bioquímico y Grado de Magíster en Bioquímica. 1-90 (2011)
24. Valenzuela, C., Acuña, M. & Harb, Z. Gradiente socio genético en la población chilena. Rev Méd Chile 1987 (115), 295-299
25. Isaza CA, Henao J, López AM, Cacabelos R. Isolation, sequence and genotyping of the drug metabolizer CYP2D6 gene in the Colombian population. Methods Find Exp Clin Pharmacol. 2000. 22 (9): 695-705.
26. Ingelman-Sundberg M, Rodriguez-Antona C. Pharmacogenetics of drug-metabolizing enzymes: implications for a safer and more effective drug therapy. Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci. 2005 ; 360(1460):1563-70.
27. Frueh, F.W. & Xie, H.-G. Pharmacogenomics steps toward personalized medicine. Personalized Medicine 2005 (2), 325-337
28. Zanger, U.M., Raimundo, S. & Eichelbaum, M. Cytochrome P450 2D6: overview and update on pharmacology, genetics and biochemistry. Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology 2004, (369), 23-37

ABSTRACT:

Psychiatric patients are constantly submitted to a wide variety of drugs, such as neuroleptics or antipsychotics. It is known that patients receiving antipsychotic drugs can show multiple adverse reactions, some of them are as severe that patients leave pharmacotherapy and others reactions are disabling or can cause death. Therefore, good choices of the drug and dose adjustment are the basis for a successful treatment. Pharmacogenetics allow us to recognize the enzymes, principally Cytochrome P450 (CYP) and genes involved in antipsychotics metabolism, whereby, in a future, we could be able to individualizing pharmacotherapy. On this review we will go through the principal CYP's implicated in antipsychotics metabolization, with their respective genes, and we will discuss about haloperidol, clozapine and risperidone, specifically.

Key words: Antipsychotics, Cytochrome P-450, polymorphisms.

Published by the Chilean Society of Pharmacology
