

Variabilidad del metabolismo oxidativo de fármacos en la población uruguaya

Polimorfismo genético del citocromo P-450 2D6

Dres. Francisco E. Estévez¹, Marcos Giusti²,
Susana Parrillo³, Miguel Prando⁴

Resumen

El estudio de los factores genéticos que determinan la respuesta a los medicamentos se denomina farmacogenética. En la década del 70 se describió el polimorfismo genético de la debrisoquina-hidroxilasa, un hallazgo de gran relevancia dado que muchos fármacos utilizados en terapéutica se oxidan por la misma vía metabólica. Esto explica gran parte de la variabilidad individual que se observa en las concentraciones plasmáticas de estos agentes terapéuticos lo cual determina tanto la falta de efecto como las reacciones adversas, tóxicas o ambas.

El dextrometorfano es un derivado opiáceo sintético que se metaboliza por la misma vía que la debrisoquina siendo su uso más seguro, por lo cual se lo utilizó como sonda farmacogenética para explorar la vía metabólica oxidativa del citocromo P-450 2D6 mediante su metabolito O-demetilado, el dextrorfano.

En el presente artículo se estudia la distribución fenotípica de la O-demetilación del dextrometorfano en la población uruguaya mediante el cociente metabólico (CM). Este se calcula dividiendo la concentración urinaria del dextrometorfano sobre la concentración urinaria del dextrorfano (metabolito O-demetilado). Se caracterizaron fenotípicamente 302 voluntarios en condiciones casi basales y se encontró una variabilidad interindividual diez veces superior a la intraindividual. El examen del fenotipo muestra una distribución trimodal con 13,9% de metabolizadores rápidos, 78,8% de metabolizadores intermedios y 7,3% de metabolizadores lentos. El histograma de frecuencias del CM muestra algunas peculiaridades que se discuten en el texto.

Palabras clave: Polimorfismo (genética)
Citocromo P-450-metabolismo
Dextrometorfano
Uruguay

1. Profesor Agdo. del Dpto. de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina.

2. Asistente del Dpto. de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina.

3. Profesor Adj. de Farmacodinamia. Facultad de Química.

4. Postgrado de Farmacología y Terapéutica. Facultad de Medicina
Unidad de Farmacología Clínica, Departamento de Farmacología y Terapéutica. Hospital de Clínicas de la Facultad de Medicina "Dr. Manuel Quintela", Av. Italia s/n piso 1. CP 11600. Montevideo. Uruguay

Este estudio fue subvencionado por la Comisión Sectorial de Investigación Científica de la Universidad de la República (CSIC) y, en parte, por el Consejo Nacional de Investigaciones Científicas y Técnicas (CONICYT).

Correspondencia: Dr. Francisco Estévez, Goes 2136. CP 11800. Montevideo. Uruguay.

Recibido 2/9/96

Aceptado 9/5/97

Introducción

El estudio de los factores genéticos que determinan la respuesta a los medicamentos constituye un campo recientemente establecido en la farmacología clínica llamada farmacogenética. A mediados de la década del 70 dos grupos de investigadores encontraron en forma independiente una deficiencia genética en el metabolismo de la debrisoquina, un fármaco simpaticolítico utilizado como antihipertensivo, y de la esparteína, un oxitócico utilizado también como antiarrítmico. Estudiando la farmacocinética del antihipertensivo uno de los investigadores, que participaba en el estudio como voluntario, sufrió una respuesta hipotensora mucho más pronunciada que sus colegas. Posteriormente se demostró que el colapso tensional se había debido a un defecto en la 4-hidroxiclación de la debrisoquina^(1,2).

Al mismo tiempo, un grupo de clínicos de la ciudad de Bonn, Alemania, observaron un aumento de la incidencia de reacciones adversas en pacientes tratados con el alcaloide esparteína. Este aumento de la toxicidad también se asoció a una disminución de la oxidación del fármaco lo que determinaba, en aquellos individuos que presentaban este defecto, un aumento inesperado de la concentración plasmática⁽³⁾.

El fenómeno descrito para la debrisoquina y la esparteína es lo que en farmacogenética se llama "polimorfismo genético". El metabolismo oxidativo de estos fármacos está controlado por un único gene (CYP2D6) que se encuentra en el brazo largo del cromosoma 22. Este gene se expresa fenotípicamente de dos formas constituyendo un par alelomórfico. Cuando se grafica la frecuencia de aparición de este carácter en la población se observa una distribución gaussiana bi o trimodal de acuerdo al grado de penetrancia del alelo mutado. Dicho de otra forma, el polimorfismo genético de la enzima microsomal hepática (Citocromo P-450 2D6) origina distintos subgrupos de individuos en la población: metabolizadores rápidos (MR), metabolizadores intermedios (MI) y metabolizadores lentos (ML), que difieren en la capacidad para llevar a cabo una cierta reacción de oxidación.

El polimorfismo de la debrisoquina es uno de los mejor estudiados. El fenotipo ML se hereda como un carácter autosómico recesivo y segrega en 5-10% de la población europea y norteamericana de origen caucásico⁽⁴⁾. Sin embargo, entre los indios cuna de Panamá, Arias y colaboradores⁽⁵⁾ no encontraron ML al igual que entre chinos, japoneses y algunas etnias africanas⁽⁶⁻⁹⁾.

En 1983 Pfaff y colaboradores comunicaron una importante diferencia interindividual en la O-demetilación del dextrometorfano postulando un mecanismo genético⁽¹⁰⁾. Kupfer y colaboradores, utilizando el método de estudio en paneles fenotípicos, encontraron una correlación

significativa entre la O-demetilación del dextrometorfano y la 4-hidroxiclación de la debrisoquina con lo cual quedó establecido que el dextrometorfano cosegrega con ésta y que puede ser un nuevo marcador para detectar fenotipos del tipo de la debrisoquina⁽¹¹⁾.

La confirmación definitiva de esta hipótesis se realizó en 1985 con el estudio de Schmid y colaboradores en 268 voluntarios suizos, sin relación de parentesco, en los cuales se estudió el índice metabólico dextrometorfano/dextrometorfano en orina. Estos autores concluyeron que a los efectos prácticos el protocolo de fenotipificación del dextrometorfano es igual al de la debrisoquina, con la ventaja de que el antitusígeno es más seguro para el voluntario, más fácil de conseguir y más rápido de analizar por técnicas de cromatografía líquida⁽¹²⁾.

En el presente estudio se utilizó como sonda farmacogenética (marcador metabólico) al dextrometorfano, en una muestra de individuos sanos, para determinar la distribución de la expresión del gene CYP2D6 en nuestra población a través de la actividad metabólica del citocromo P-450 2D6 (O-demetilación del dextrometorfano a dextrometorfano).

Material y método

Sujetos

La muestra estudiada se compuso de 302 individuos sanos (incluidos 165 comunicados previamente⁽¹³⁾), 59.5% del sexo masculino y 40.5% del sexo femenino, con una edad de 34.3 ± 11.7 ($X \pm SD$) años, un peso de 73.6 ± 13.8 kg y una talla de 171.7 ± 10.2 cm, provenientes del departamento de Montevideo y del interior del país. Los voluntarios de la capital fueron estudiantes de medicina e individuos reclutados en policlínicas periféricas del Ministerio de Salud Pública; en el caso del interior de la República los voluntarios eran de zonas urbanas y rural del departamento de Soriano.

Cada individuo fue interrogado de acuerdo a un cuestionario impreso, el cual constaba de una ficha patronímica, historia clínica personal y familiar, historia farmacológica, hábitos dietéticos, tabaquismo, alcoholismo y consumo de hierbas medicinales.

Fueron criterios de exclusión: alcoholismo, tabaquismo de más de una cajilla de cigarrillos por día, cualquier tipo de patología aguda en curso o hepatopatía crónica, nefropatía crónica, enfermedades digestivas y enfermedades psiquiátricas. Se prestó especial atención a aquellos individuos en tratamiento con medicamentos que interfieren con el metabolismo del dextrometorfano, por ejemplo: quinidina, imipramina, amitriptilina, desipramina, nortriptilina, clomipramina, fluoxetina, fenotiacinas, betabloqueantes y derivados opiáceos⁽¹⁴⁾.

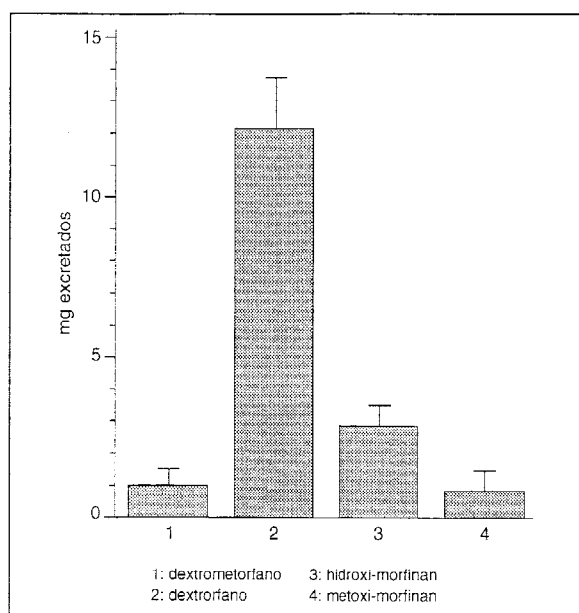


Figura 1. Gráfico representando la cantidad del fármaco y de los metabolitos recuperados de la orina de voluntarios sanos, colectada durante 8 horas, luego de ingerir 30 mg de dextrometorfano. Cada barra representa la media de 50 voluntarios y las líneas sobre las barras el error estándar de la media.

Procedimiento de fenotipificación

El día del estudio cada individuo fue instruido para que evacuara la vejiga urinaria antes de acostarse y tomara una cápsula de 30 mg de dextrometorfano (Sigma, St. Louis, MO USA) que le fue entregada. Luego se le pidió al voluntario que juntara la orina de 8 horas (micciones nocturnas y primera orina de la mañana siguiente) en un recipiente rotulado que se le proporcionó. Se le pidió al voluntario que entregara el recipiente en el Laboratorio de Farmacocinética Clínica del Departamento de Farmacología y Terapéutica de la Facultad de Medicina esa misma mañana.

Se realizó un estudio piloto para evaluar la variabilidad intraindividual y la reproducibilidad en ocho voluntarios a los cuales se les administró la sonda farmacogenética en cinco ocasiones sucesivas, separadas un mes entre sí.

Procedimiento analítico

Una vez en el laboratorio, se midió el volumen de orina y se tomó una alícuota de 10 ml que se congeló inmediatamente a -40°C hasta el momento del análisis según Chen y colaboradores⁽¹⁵⁾. A los primeros 50 voluntarios se les midió los tres metabolitos oxidados y en el resto se cuantificó únicamente el metabolito O–demetilado (dextroorfano) el que se ha demostrado cosegrega con la debrisoquina^(10–12).

La orina se analizó por Cromatografía Líquida de Alta Performance (HPLC) mediante un cromatógrafo Waters (Millford, Massachusetts EE.UU.) en modo isocrático con detector espectrofluorimétrico Shimadzu (Kioto, Japón) modelo RF 551. Se utilizó una columna cromatográfica CN (25 cm por 4,6 mm) de 5 micras de tamaño de partícula. El detector se programó para una longitud de onda de excitación de 230 nm y emisión a 330 nm. Las áreas y las alturas de los picos fueron calculadas mediante un registrador–integrador Waters modelo 745B.

Los estándares utilizados para las curvas de calibración fueron dextrometorfano, el metabolito oxidado dextroorfano y los metabolitos hidroxiados 3–hidroxi–morfinan y 3–metoxi–morfinan (Hoffman La Roche de Nutley, NJ).

Protocolo de tratamiento de las muestras

Resumido: se hidroliza 1 ml de orina con betaglucuronidasa/arilsulfatasa (tipo H1, Helix pomatia: Sigma, St. Louis, MO USA) y se le agrega 250 μg de atenolol como estándar interno. Luego se alcaliniza y se extrae con dietil éter:cloroformo:propanol (20:9:1). La fase orgánica se retroextrae con 100 μL de HCl N y se inyectan 20 μL de extracto ácido en el cromatógrafo. Se diluye con acetonitrilo:agua:triethylamina (17:82,94:0,06) a un flujo de 1 mL/min y a temperatura ambiente.

Precisión y exactitud del método analítico

El coeficiente de variación para la prueba de precisión intra–ensayo ($n=10$), para una concentración de 500 ng/mL, fue de 2,5% para el dextrometorfano, 3,4% para el dextroorfano, 3,2% para el 3–hidroximorfinan y 2,4% para el 3–metoximorfinan. La precisión inter–ensayo ($n=10$), para 500 ng/L, fue de 7,9% para el dextrometorfano, 5,4% para el dextroorfano, 1,6% para el 3–hidroximorfinan y 1,9 para el 3–metoximorfinan.

La exactitud para la misma concentración urinaria (500 ng/L) fue de 98–100%. La mínima concentración detectada (definida como el doble de las oscilaciones de la línea de base) fue de 0,5 ng/mL para el 3–hidroximorfinan y 3–metoximorfinan y de 1 ng/mL para dextroorfano y dextrometorfano. Las curvas de calibración fueron lineales en el ámbito de concentraciones de 10 a 10.000 ng/mL.

Cálculo de coeficiente metabólico (CM)

En base a las concentraciones del fármaco excretado sin cambios y del metabolito O–demetilado medidos en orina se calcula el siguiente cociente: dextrometorfano/dextroorfano = CM.

Tabla 1. Estudio piloto para evaluar la reproducibilidad del método de fenotipificación.

Día *	Vol 1	Vol 2	Vol 3	Vol 4	Vol 5	Vol 6	Vol 7	Vol 8
1	0,158	0,0152	0,000176	0,0142	0,0149	0,102	0,0344	0,0347
30	0,073	0,0146	0,000329	0,0136	0,0143	0,375	0,0422	0,0292
60	0,106	0,0166	0,000239	0,0166	0,0101	0,207	0,0307	0,0375
90	0,121	0,0056	0,000289	0,0136	0,0103	0,081	0,0443	0,0279
120	0,102	0,016	0,000205	0,0169	0,0154	0,25	0,0496	0,0258
\bar{X}	0,112	0,0136	0,000248	0,0149	0,0130	0,203	0,0402	0,031
cv	28%	33%	25%	11%	20%	59%	19%	16%

*: Día de la prueba de fenotipificación

Tabla 2. Distribución fenotípica del carácter oxidativo (CYP2D6) en la población uruguaya.

	N	\bar{X} (CM)	Min (CM)	Max (CM)	CV(%)	Skew
Pob grl	302	0,0576	0,00001	1,534	341	5,8
Met len	22	0,5613	0,115	1,534	86	1,1
Met int	238	0,0187	0,0011	0,1104	116	2,0
Met rap	42	0,00043	0,00001	0,00098	71	0,3

Pob: población; grl: general; met: metabolizadores; len: lentos; int: intermedios; rap: rápidos;
 CM: coeficiente metabólico; CV: coeficiente de variabilidad

Análisis estadístico

Como parámetro de dispersión de los datos en torno de las medias poblacionales se calculó el desvío estándar (SD), el error estándar de la media (ESM) y el coeficiente de variabilidad (CV). Las evaluaciones de la bondad de ajuste se hicieron mediante la prueba de ANOVA (análisis de varianza). Para detectar la presencia de modos y antímodos en la distribución de frecuencia del CM en la población estudiada se utilizó la prueba de regresión del normit.

$$\text{Normit} = \frac{(\text{Media de la población} - \text{Medición individual})}{\text{Desvío estándar}}$$

La regresión del normit sobre el logaritmo de las medidas individuales del CM es una herramienta estadística muy sensible para detectar grupos poblacionales difíciles de identificar en el histograma¹⁴. Los puntos de inflexión de las líneas de regresión corresponden a los antímodos. Mediante este análisis se pueden distinguir subpoblaciones que quedan "escondidas" en derredor de la media poblacional principal o en la cola del histograma. Se utilizó el programa Statistica/Mac de StatsoftTM Tulsa, OK para todos los cálculos estadísticos.

Resultados

Se midió el dextrometorfano y los tres metabolitos oxidados en los 50 primeros voluntarios, en el resto se midió solamente el metabolito O-demetilado (dextroxfano). En la figura 1 se representa la media de cada especie química excretada durante las 8 horas en que se recogió la orina, con el correspondiente error estándar de la media. Se encontró que el porcentaje promedio del dextrometorfano excretado es 3,2% (CV=382,4) de la dosis administrada, mientras que se excreta 41,0% (CV=88,6%) de dextroxfano, 9,8% (CV=154,4%) de 3-hidroximorfinan y 3,1% (CV=507,2%) de 3-metoximorfinan en el mismo lapso.

Los CV individuales a lo largo de cinco meses en el estudio piloto variaron entre 10,9% y 58,7% con una media de 26,3% (tabla 1). La variabilidad interindividual en la población general fue del orden de 341% (tabla 2).

Se efectuó un análisis de regresión lineal por el método de los mínimos cuadrados de distintas variables como peso, edad, talla y sexo de los voluntarios versus el CM. Se evaluó la bondad del ajuste al modelo mediante el ANOVA obteniendo coeficientes de determinación del orden de $r^2=0,0009$ (peso), $r^2=0,00004$ (edad), $r^2=0,0027$ (talla), $r^2=0,0008$ no llegando ninguna de las variables al nivel de significación estadística (peso: $F=0,709$; edad: $F=0,934$; talla: $F=0,508$, sexo $F=0,711$).

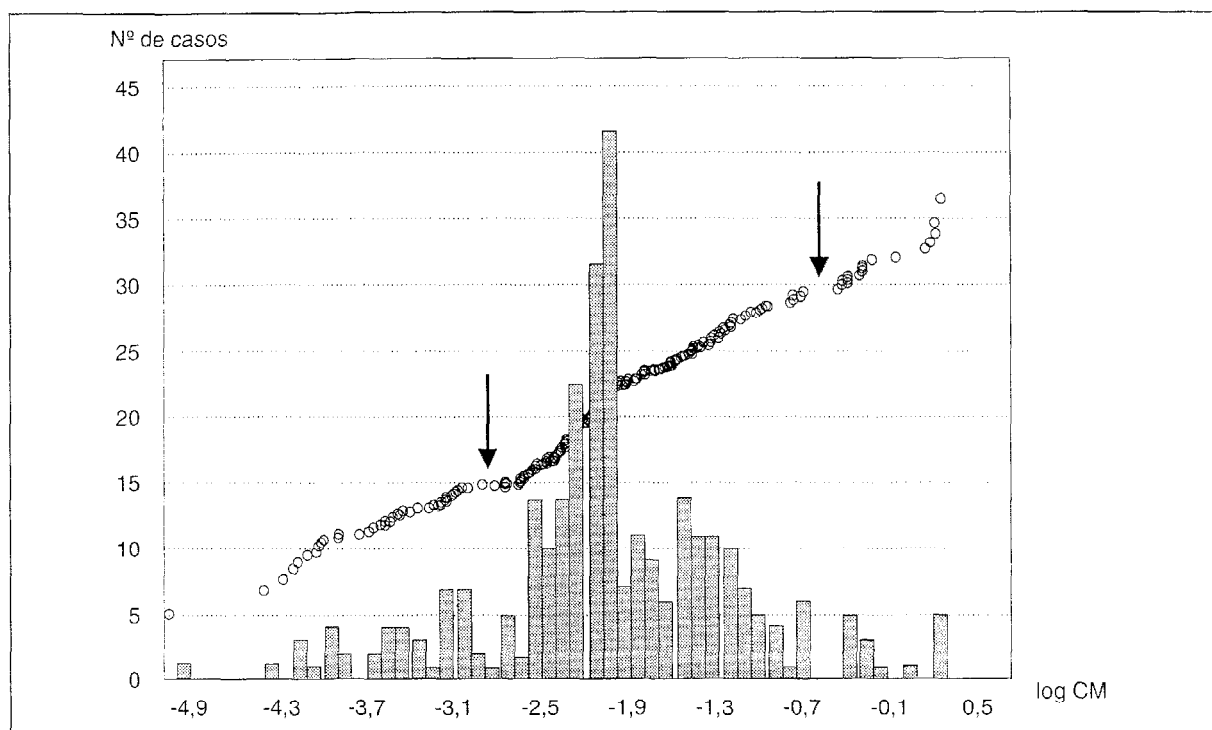


Figura 2. Histograma de frecuencias del logaritmo del coeficiente metabólico (CM) en 302 voluntarios sanos de Montevideo y el interior del país fenotipificados con dextrometorfano. Se superpone al histograma la regresión del normit sobre el logaritmo natural de CM (no se muestra el eje de las abscisas, escala logarítmica natural), las flechas muestran los antímodos coincidiendo con zonas de mínima densidad de frecuencias.

Como se aprecia en la tabla 2 la población general presenta un CM medio de $0,05769 \pm 0,19655$ (rango 0,00001–1,53400) con un coeficiente de variación que resultó ser más del décuplo de la variabilidad intraindividual.

La figura 2 muestra los antímodos que determinan los puntos de corte de la regresión del normit sobre el logaritmo CM separando la población general en tres subgrupos. En la tabla 2 se muestran algunos parámetros descriptivos de estas tres subpoblaciones definidas en base al análisis de la regresión del normit. El antímodo que separa a los metabolizadores lentos (ML) de los metabolizadores intermedios (MI) es 0,8 y el que separa a los MI de los metabolizadores rápidos (MR) 0,001. 7,3% de la población estudiada son ML, 78,8% son MI y 13,9% son MR.

El índice de simetría (Skewness) se aproxima mucho más al valor crítico (0) en los subgrupos definidos en base a la regresión del normit que en la población globalmente considerada. La varianza es francamente menor en cada uno de los subgrupos, definido por la regresión del normit, considerados independientemente, que en la población en su conjunto. Estos datos apoyan el ajuste a un modelo de distribución trimodal como lo sugiere la regresión del normit.

Discusión

La variación del metabolismo de los fármacos entre los individuos por factores genéticos o ambientales es objeto de estudio del farmacólogo clínico. Este campo de investigación surgió a partir de los trabajos, entre otros, de Alexanderson, Sjoqvist y Asberg en Suecia en la década del 70 (citado por Sjoqvist⁽¹⁶⁾), quienes demostraron que los niveles plasmáticos de nortriptilina se encuentran bajo control genético. Estos autores demostraron que la diferencia en la capacidad de hidroxilar la nortriptilina entre distintos individuos es de más de diez veces. Además comprobaron que, en gemelos monocigotos, existe una marcada similitud en el metabolismo de este antidepresivo que no se confirma en pares de gemelos dicigotos⁽¹⁶⁾.

El determinante mayor de la concentración de un fármaco y sus metabolitos en la sangre y los tejidos es su índice metabólico. Aunque diversos estados mórbidos y factores ambientales (la dieta, el tabaquismo, medicamentos coadministrados) pueden modificar el índice metabólico, son generalmente los factores genéticos los que adquieren mayor relevancia⁽¹⁴⁾. Benítez y colaboradores en un estudio de 377 voluntarios sanos, estudiantes de la Universidad de Badajoz, establecieron la presencia del polimorfis-

mo genético de la debrisoquina en españoles⁽¹⁷⁾. La frecuencia de los ML en este estudio fue similar a la comunicada por otros autores europeos en poblaciones caucásicas (entre 5–10%). Sin embargo, como ya se mencionó en la introducción, autores centroamericanos han encontrado frecuencias de 0% de ML entre poblaciones amerindias⁽¹⁵⁾. Esta frecuencia es semejante a la encontrada por otros investigadores en orientales^(6,8) y africanos^(7,9).

La población uruguaya es mayoritariamente de origen caucásico, predominantemente españoles e italianos, así como también centroeuropeos. La raza negra constituye un porcentaje pequeño, aunque étnicamente representativo, y también conforman la estructura poblacional grupos de mestizos difícil de cuantificar.

En el presente estudio se pretende reflejar esta realidad mediante el reclutamiento de individuos en distintos barrios de Montevideo, centrales y periféricos, así como en zonas urbana y rural del interior del país. Los voluntarios se encontraban en "estado casi basal" de acuerdo a como lo define Vesell⁽¹⁴⁾. Factores como la edad, el peso, la complexión física y el sexo no influyeron sobre el CM como lo demuestran los mínimos coeficientes de determinación encontrados en las correlaciones de estas variables con el CM. De modo que, dentro de los límites de nuestras condiciones experimentales, el perfil de distribución del CM del dextrometorfano encontrado en el presente estudio sugeriría la expresión del gene CYP2D6 en nuestra población.

El estudio piloto realizado muestra que la excreción del dextrorfano (metabolito O–demetilado del dextrometorfano) durante 8 horas alcanza a casi la mitad de la dosis administrada, mientras que los otros dos metabolitos se excretan en cantidades prácticamente despreciables. Estos datos experimentales confirman que el dextrometorfano es el principal producto metabólico de la oxidasa de función mixta hepática, codificada por el gene CYP2D6. Se verifica una gran variabilidad en la velocidad de metabolización entre los individuos.

Llama la atención dos aspectos de los datos experimentales del presente estudio. En primer lugar, si bien el antídoto que separa los MI de los ML es similar al encontrado por investigadores europeos, no existe una clara brecha que separe las subpoblaciones y los 22 individuos caracterizados como lentos se encuentran en realidad muy superpuestos con los intermedios. No se han encontrado metabolizadores francamente lentos (el máximo cociente fue de 1,54), como en estudios en caucásicos europeos en los cuales se han comunicado CM de hasta el décuplo del encontrado en el presente estudio^(10–12). Esta dificultad para calcular el porcentaje de metabolizadores lentos en nuestra población podría deberse a la existencia de una variante adicional del gene CYP2D6, a factores

ambientales intercurrentes o a diferencias en la penetración del gen.

En segundo lugar, se distingue claramente un grupo de individuos en el extremo rápido de la distribución fenotípica (figura 1). Este tipo de distribución (trimodal) no la hemos visto comunicada en la literatura revisada^(1,3,5–8). Este grupo podría representar a los homocigotos dominantes para el gene salvaje (CYP2D6wt) o una mutación que aumenta la actividad de la enzima o ambos. En la población española se ha encontrado que el fenotipo "rápido" está sobrerrepresentado⁽¹⁷⁾ a diferencia de lo que ocurre en la sueca. Este hecho sugiere que podría esperarse este mismo patrón en nuestra población, dada la predominante ascendencia española.

Recientemente Dahl y sus colaboradores del Karolinska han comunicado que alrededor de 1% de la población caucásica sueca tiene uno o más genes CYP2D6 activos extra que determinan un metabolismo muy rápido de los sustratos de este citocromo^(18,19). Estos grupos ubicados en los extremos del histograma de frecuencias están en riesgo de sufrir reacciones adversas o falla terapéutica cuando se les administre antidepresivos tricíclicos, opiáceos, antiscóticos, betabloqueantes y antiarrítmicos.

Pero lo más destacable es que los individuos considerados "normales", que suman 78,8% de la población, presentan una gran variabilidad en su capacidad para oxidar fármacos. Entre el individuo de metabolización más rápida y el más lento en la muestra estudiada, existe una diferencia de aproximadamente 100.000 veces en los cocientes metabólicos. Este último dato experimental podría explicar gran parte de la variabilidad en la respuesta farmacológica que el psiquiatra, el cardiólogo o el internista comprueban cuando tratan a sus pacientes con la treintena de fármacos que se metabolizan por esa vía metabólica.

Con motivo de profundizar en el conocimiento de este polimorfismo en la población, nuestro grupo de trabajo está llevando a cabo estudios clínicos que intentan correlacionar la eficacia terapéutica con el estatus farmacogenético de los pacientes. Por otro lado, se está implementando la caracterización genética mediante el estudio del polimorfismo a nivel molecular, buscando las mutaciones con técnicas de amplificación de ADN (PCR) y de identificación de polimorfismo mediante enzimas de restricción (RFLP). Este proyecto se realiza en colaboración con el Laboratorio de Farmacología Clínica del Instituto Karolinska de Estocolmo.

Agradecimiento

Este estudio ha sido realizado con fondos de la Comisión Sectorial de Investigación Científica (CSIC) de la Universidad de la República (otorgados en 1992 y en 1995)

y parcialmente con apoyo del CONICYT. Agradecemos al ingeniero químico Javier Oxandabarat por el estudio estadístico y a Hoffmann-La Roche en Nutley, NJ, por cedernos gentilmente muestras puras de dextrometorfano y de los metabolitos oxidados que fueron usados como estándares.

Summary

The study of the genetic factors which determine the response to drug is called pharmacogenetics. During the 70's a description was provided of the genetic polymorphism of debrisoquin-hydroxylase, a finding of major relevance in view of the fact that many drugs used in therapy undergo oxidation through the same metabolic pathway. This largely accounts for the individual variability observed in the plasmatic concentration of these therapeutic agents underlying both the absence of effect and the adverse and/or toxic effects.

The dextrometorphane is a synthetic opiate derivative through the same pathway of debrisoquine with safer use; hence it was employed as a pharmacogenetic probe designed to explore the oxidative metabolic pathway of cytochrome P-450 2D6 by way of its metabolite O-demethylate, dextrophan.

The present report deals with the phenotypic distribution of O-demetylation of dextrometorphane in the uruguayan population by way of the metabolic quotient (MQ). The latter is calculated by dividing the urinary concentration of dextrometorphane over the urinary concentration of dextrophan (metabolite O-demethylate). Characterization was conducted phenotypically on 302 voluntary subjects under nearly basal conditions and it was possible to find an interindividual variability 10 times over the intraindividual. The phenotype examination shows a trimodal distribution with 13,9% of rapid metabolizers, 78,8% of intermediate metabolizers and 7,3% of slow metabolizers. The MQ frequency histogram shows a number of peculiarities discussed below.

Résumé

L'étude des facteurs génétiques qui déterminent la réponse aux médicaments, est connue comme pharmacogénétique. Aux années 70, on décrit le polymorphisme génétique de la débrisoquine-hydroxylase, découverte très importante. étant donné que pas mal de médicaments utilisés en thérapeutique s'oxydent par la propre voie métabolique. Cela détermine la variabilité individuelle qu'on observe dans les concentrations plasmatiques de ces agents thérapeutiques (ce qui mène au manque d'effets et aux réactions négatives et/ou toxiques.)

Le dextrométorphane est un dérivé opiacé synthétique qui se métabolise par la même voie que la débrisoquine,

étant donc utilisé comme sonde pharmacogénétique, afin d'explorer la voie métabolique oxydative du cytochrome P-450 2D6 à travers son métabolite O-déméthylé, le dextrophan.

Dans cet article, on étudie la distribution phénotypique de la O-déméthylation du dextrométorphane chez la population uruguayenne, au moyen du quotient métabolique (CM). Celui-ci est calculé en divisant la concentration urinaire du dextrométorphane sur la concentration urinaire du dextrophan (métabolite O-déméthylé). On fait la caractérisation phénotypique de 302 volontaires en conditions presque basales, et on y trouva une variabilité interindividuelle 10 fois supérieure à l'intraindividuelle. L'examen du phénotype révèle une distribution trimodale avec 13,9% de métabolisateurs rapides, 78,8% de métabolisateurs moyens et 7,3% de métabolisateurs lents. L'histogramme de fréquences du CM montre quelques particularités qu'on discute ici.

Bibliografía

- 1) Mahgoub A, Idle JR, Dring LG, Lancaster R, Smith RL. Polymorphic hydroxylation of debrisoquine in man. *Lancet* 1977; 2: 584-6.
- 2) Idle JR, Mahgoub A, Lancaster R, Smith RL. Hypotensive response to debrisoquine and hydroxylation phenotype. *Life Sci* 1978; 22: 979-84.
- 3) Eichelbaum M, Spannbrucker N, Steincke B, Dengler JJ. Defective N-oxidation of sparteine in man: A new pharmacogenetic defect. *Eur J Clin Pharmacol* 1979; 16: 183-7.
- 4) Heim M, Meyer UA. Genotyping of poor metabolisers of debrisoquine by allele-specific PCR amplification. *Lancet* 1991; 336: 529-32.
- 5) Arias TD, Jorge LF, Lee D, Barranres R, Inaba T. The oxidative metabolism of sparteine in the Cuna amerindians of Panamá: absence of evidence for deficient metabolizers. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 43: 456-65.
- 6) Lee EJD, Nam YP, Hee GN. Oxidation phenotyping in Chinese and Malay populations. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 1988; 15: 889-91.
- 7) Eichelbaum M, Woolhouse NM. Interethnic differences in sparteine oxidation among Ghanaians and Germans. *Eur J Clin Pharmacol* 1985; 28: 79-83.
- 8) Nakamura K, Goto F, Ray A, McAllister CB, Jacqz E, Wilkinson G, Branch RA. Interethnic differences in genetic polymorphism of debrisoquin and mephenitoïn hydroxylation between Japanese and Caucasian population. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 402-8.
- 9) Iyuan AO, Lennard MS, Tucker GT, Woods HF. Metoprolol and debrisoquine metabolism in Nigerians: lack of evidence for polymorphic oxidation. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40: 387-94.
- 10) Pfaff G, Briegel P, Lamprecht I. Inter-individual variation in the metabolism of dextrometorphane. *Int J Pharm* 1983; 14: 173-89.
- 11) Kupfer A, Schmid B, Preisig R, Pfaff G. Dextromet-

- horphan as a safe probe for debrisoquine hydroxylation polymorphism. *Lancet* 1984; 2: 517-8.
- 12) **Schmid B, Bircher J, Preisig R, Kupfer A.** Polymorphic dextromethorphan metabolism: Co-segregation of oxidative O-demethylation with debrisoquin hydroxylation. *Clin Pharmacol Ther* 1985; 38: 618-24.
- 13) **Estévez F, Giusti M, Parrillo S, Prando M.** Estudio del polimorfismo de la O-demetilación del dextrometorfano (CYP2D6) en la población uruguaya. *Arch Med Inter* (Montevideo) 1995; 17(2): 53-7.
- 14) **Vesell ES.** Pharmacogenetics: Multiple interaction between genes and environment as determinants of drug response. *Am J Med* 1979; 66: 183-7.
- 15) **Chen ZR, Somogyi AA, Bochner F.** Simultaneous determination of dextromethorphan and three metabolites in plasma and urine using High-Performance Liquid Chromatography with application to their disposition in man. *Ther Drug Monit* 1990; 12: 97-104.
- 16) **Sjöqvist F.** Pharmacogenetic factors in the metabolism of tricyclic antidepressants and some neuroleptics. In: Kalow W, ed. *Pharmacogenetics of Drug Metabolism*. New York: Pergamon Press, 1992: 689-700.
- 17) **Benítez J, Llerena A, Cobaled J.** Debrisoquin oxidation polymorphism in a Spanish population. *Clin Pharmacol Ther* 1988; 44: 74-7.
- 18) **Kalow W.** Interethnic variation of drug metabolism. *TIPS* 1991; 12: 102-7.
- 19) **Bertilsson L.** Geographical interracial differences in polymorphic drug oxidation. Current state of knowledge of cytochrome P450 (CYP) 2D6 and 2C19. *Clin Pharmacokinet* 1995; 29(3): 192-209.