

Figura 6.- Relació de l'edat amb els hàbits tòxics en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip acetilador de la isoniazida. No s'inclou el grup de 40 a 49 anys perquè tenia molt pocs efectius (només un individu).

Taula 5.- Consum de cafè (nombre de tasses al dia) en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip acetilador de la isoniazida.

mitjana $\pm$ D.E.	2,3 $\pm$ 1,3		
mediana	2		
moda	2		
mínim = 1; màxim = 6			
biaix	1,2		
	no en prenen	en prenen	
	62,5%	37,5%	
Quartils	25%	50%	75%
	1	2	3

Taula 6.- Consum d'alcohol (g per setmana) en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip acetilador de la isoniazida.

mitjana $\pm$ D.E.	135,5 $\pm$ 133,9		
mediana	56		
moda	40		
mínim = 8; màxim = 500			
biaix	1,15		
	no en prenen		en prenen
	80%		20%
Quartils	25%	50%	75%
	30	56	225

Un cop determinada la relació entre l'acetilisoniazida (AcINH) i la isoniazida (INH) (vegeu la taula 7), el logaritme de la relació AcINH/INH es distribueix de manera clarament bimodal (vegeu la figura 7), amb una antimoda en el valor de  $\log \text{AcINH/INH}$  de 0,15, que correspon a una raó metabòlica d'un valor d'1,43. Aquest punt de tall de la distribució de la mostra d'acetiladors també es pot objectivar en la representació de pròbits acumulats de la mateixa (vegeu la figura 8). Si s'aplica a aquesta distribució el test de normalitat de Kolmogorov-Smirnoff, es pot constatar que no s'ajusta a la distribució normal ( $p = 0,001$ ). Segons això, i com ja s'ha descrit en altres treballs, aquesta antimoda de la distribució determina dues subpoblacions diferenciades: acetiladors lents, amb raons metabòliques AcINH/INH inferiors a 1,43, i acetiladors ràpids, amb valors superiors a l'esmentat.

Segons aquest criteri, un 65,1% (82) dels individus de la nostra mostra es poden qualificar com a acetiladors lents i un 34,9% (44) com a ràpids. En el punt d'unió de les dues distribucions es pot definir una tercera subpoblació que en la literatura es defineix com a acetiladors inter-

Taula 7.- Log AcINH/INH en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip acetilador de la isoniazida.

mitjana $\pm$ D.E.	-0,04 $\pm$ 0,04		
mediana	-0,21		
moda	-0,29		
mínim = -0,85; màxim = 0,91			
biaix	0,48		
<hr/>			
	lents	ràpids	
	<hr/>	<hr/>	
	65,1%	34,9%	
<hr/>			
	lents	intermedis	ràpids
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	64,3%	0,8%	34,9%
<hr/>			
Quartils	25%	50%	75%
	<hr/>	<hr/>	<hr/>
	-0,36	-0,21	0,41
<hr/>			

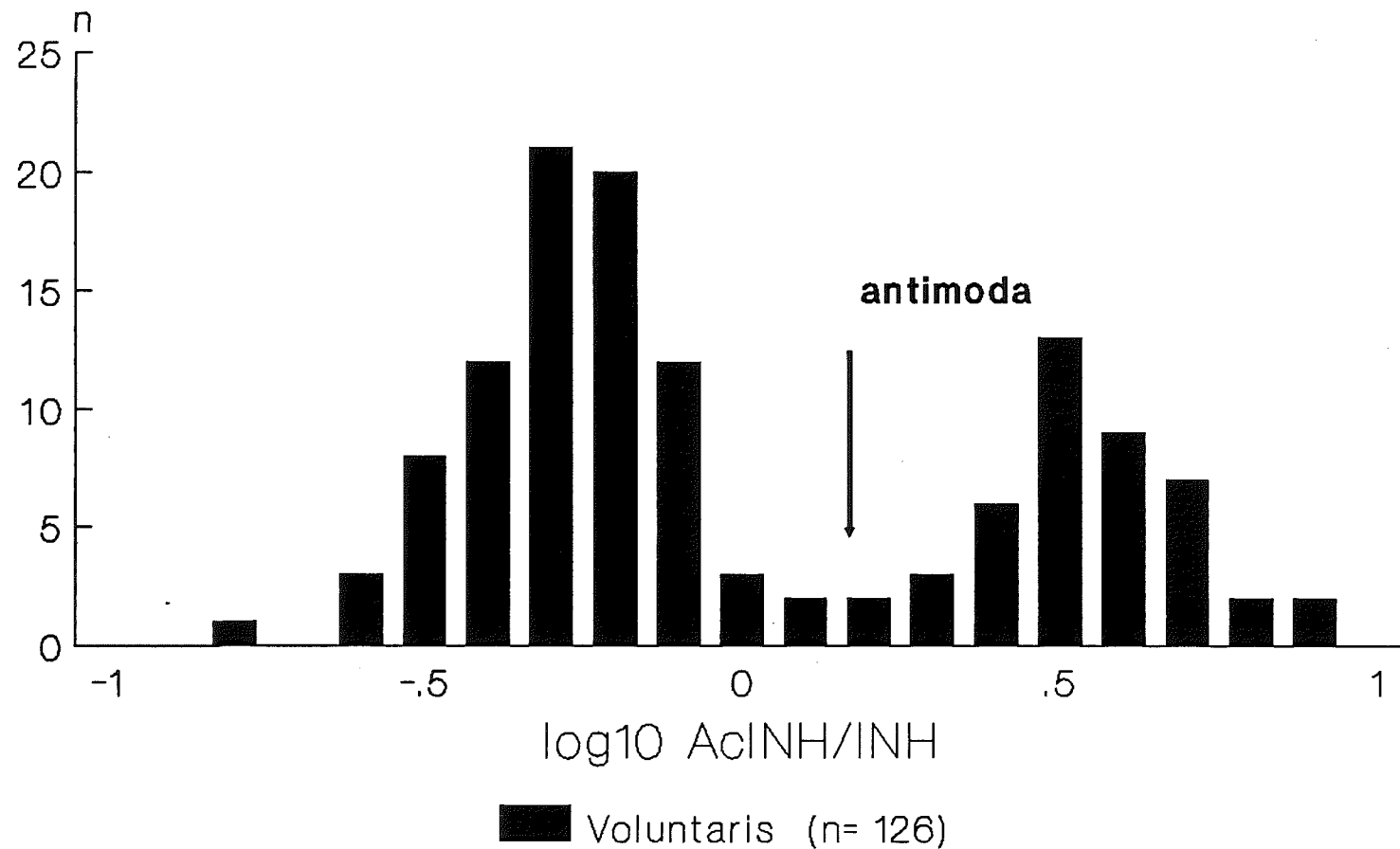


Figura 7.- Fenotip acetilador de la isoniazida. En l'eix d'abscisses es representen els valors del logaritme de la relació acetilisoniazida/isoniazida en orina; en l'eix d'ordenades es representa el nombre d'individus. La distribució és bimodal, amb una antimoda de 0,15, que correspon a una raó metabòlica d'1,43. Hi ha un 65,1% d'acetiladors lents i un 34,9% d'acetiladors ràpids.

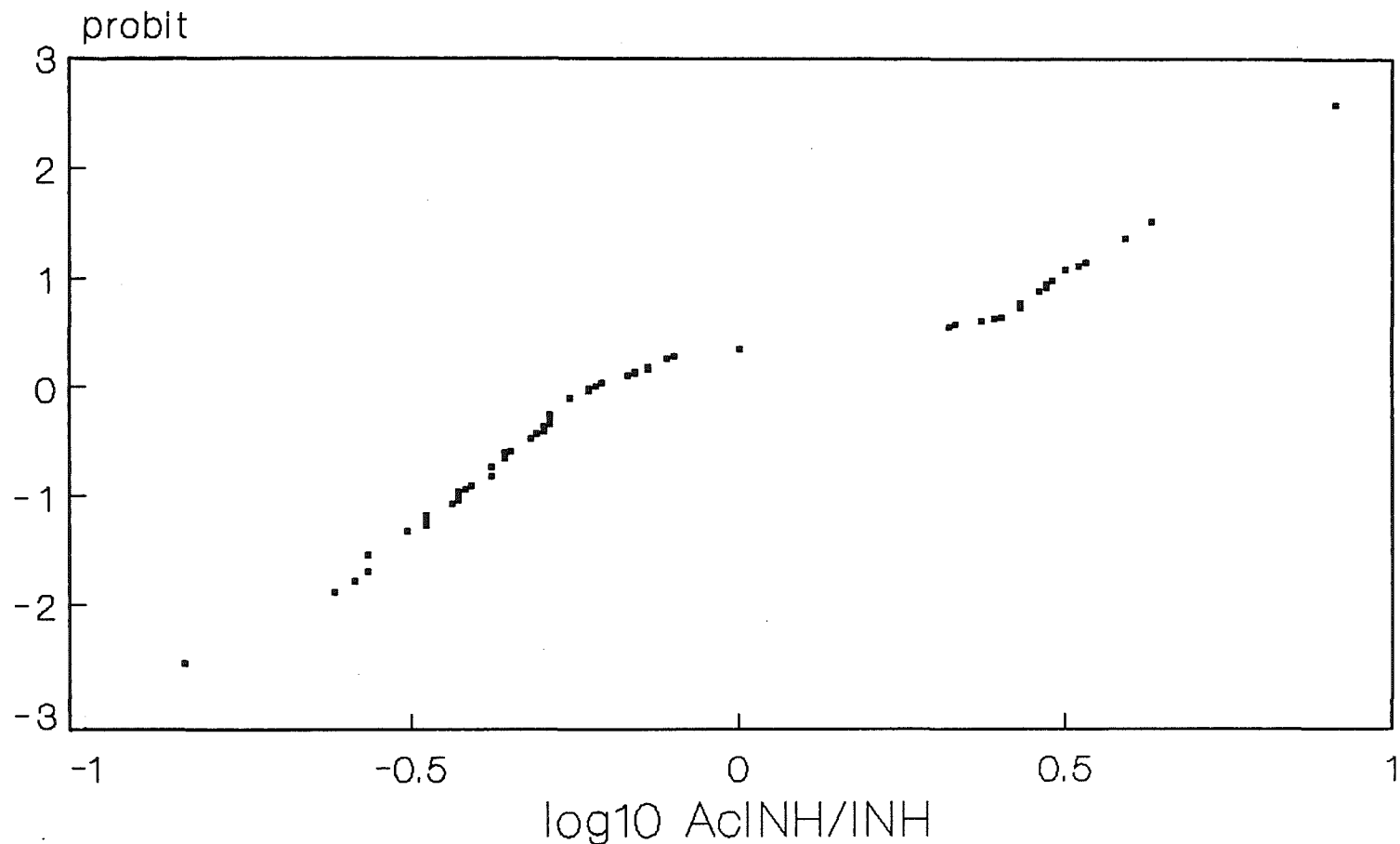


Figura 8.- Distribució de "pròbits" del fenotip acetilador de la isoniazida. En l'eix d'abscisses es representen els valors dels logaritmes de la raó metabòlica AcINH/INH i en ordenades els pròbits, donant un valor 0 al valor mitjà de la distribució bimodal. Es pot apreciar que la distribució de pròbits no s'ajusta a una recta, sinó a dues, que corresponen a les dues poblacions, d'acetiladors ràpids i lents. Aquesta representació gràfica només inclou 60 dels 126 individus estudiats, escollits per mostreig aleatori, perquè el programa de gràfics no admet més de 60 punts.

medis, que en la nostra mostra representa un 0,8% (1) i que estan inclosos en l'interval de raons metabòliques 1,04-1,43 (vegeu la taula 7). Quan s'aplica el test exacte de Fisher per constatar la possible existència d'associacions entre el fenotip acetilador i la resta de variables demogràfiques considerades (edat, sexe, hàbits tòxics), resulta significativa la relació entre el fenotip acetilador i el consum de tabac ( $p = 0,02$ ) (vegeu la taula 4). En la mateixa taula 4 es pot apreciar que hi ha una associació significativa entre les variables de consum de tabac, cafè i alcohol. Per exemple, entre els individus fumadors d'aquesta mostra de població, prenen cafè un 75,7% i alcohol un 51,4 % respectivament; taxes que corresponen a un 17% d'utilitzadors de cafè i un 6% d'utilitzadors d'alcohol en el grup de no fumadors (vegeu la figura 9).

Quan s'aplica el coeficient de correlació de Pearson, es confirma que l'associació entre l'edat i els hàbits tòxics es corelaciona de manera significativa, com ja s'ha dit anteriorment ( $p < 0,001$ ) (vegeu la taula 8). També és significativa la corelació entre els consums de tabac, cafè i alcohol ( $p < 0,001$ ) (vegeu la taula 8). Hi ha una



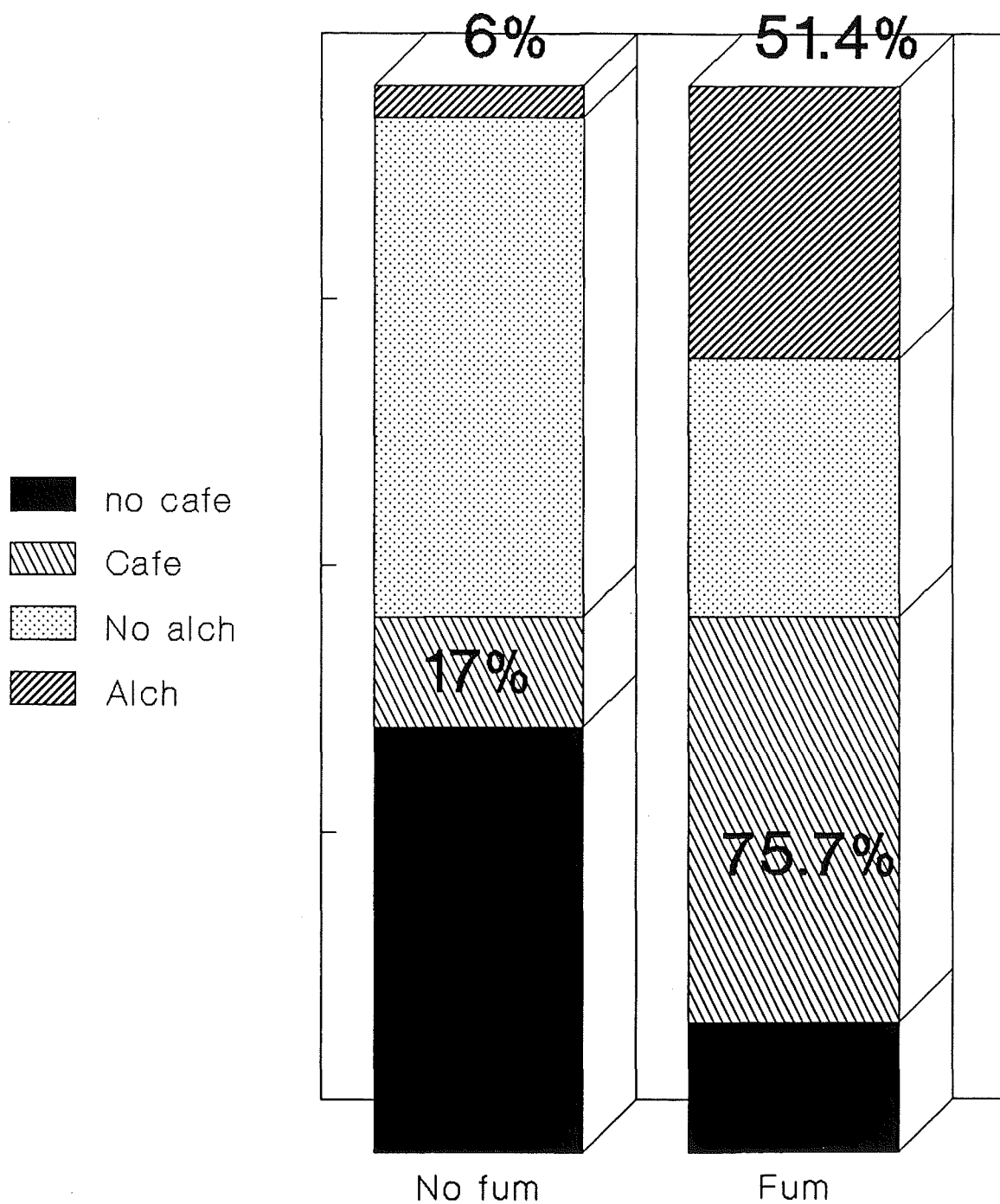


Figura 9.- Relació entre l'hàbit tabàquic i el consum d'alcohol i de cafè en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip acetilador de la isoniazida.

Taula 8.- Anàlisi de característiques demogràfiques i hàbits tòxics presos com a variables contínues en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip acetilador de la isoniazida (coeficient de corelació de Pearson).

variable	significació (p)	coeficient de corelació (r)
LRatio		
edat	0,007	(-0,2239)
edat		
tabac	< 0,001	(0,4052)
cafè	< 0,001	(0,5804)
alcohol	< 0,001	(0,4236)

certa tendència a una corelació negativa entre les variables  $\log \text{AcINH/INH}$  i l'edat, que resulta significativa ( $p = 0,007$ ), però amb un baix coeficient de corelació ( $r = -0,22$ ) (vegeu la taula 8 i la figura 10). Totes les dades descriptives de les variables de les dues subpoblacions de la mostra d'acetiladors es presenten a les taules 9 a 12 i a les figures 11 a 14.

El test de normalitat de Kolmogorov-Smirnoff, aplicat per separat a cadascuna de les subpoblacions, demostra que l'edat i el  $\log \text{d'AcINH/INH}$  es distribueixen de manera normal tant en els acetiladors lents com en els ràpids. Com ja s'ha dit anteriorment, no s'ha detectat cap diferència significativa quan s'han comparat les dues subpoblacions d'acetiladors ràpids i lents variable per variable.

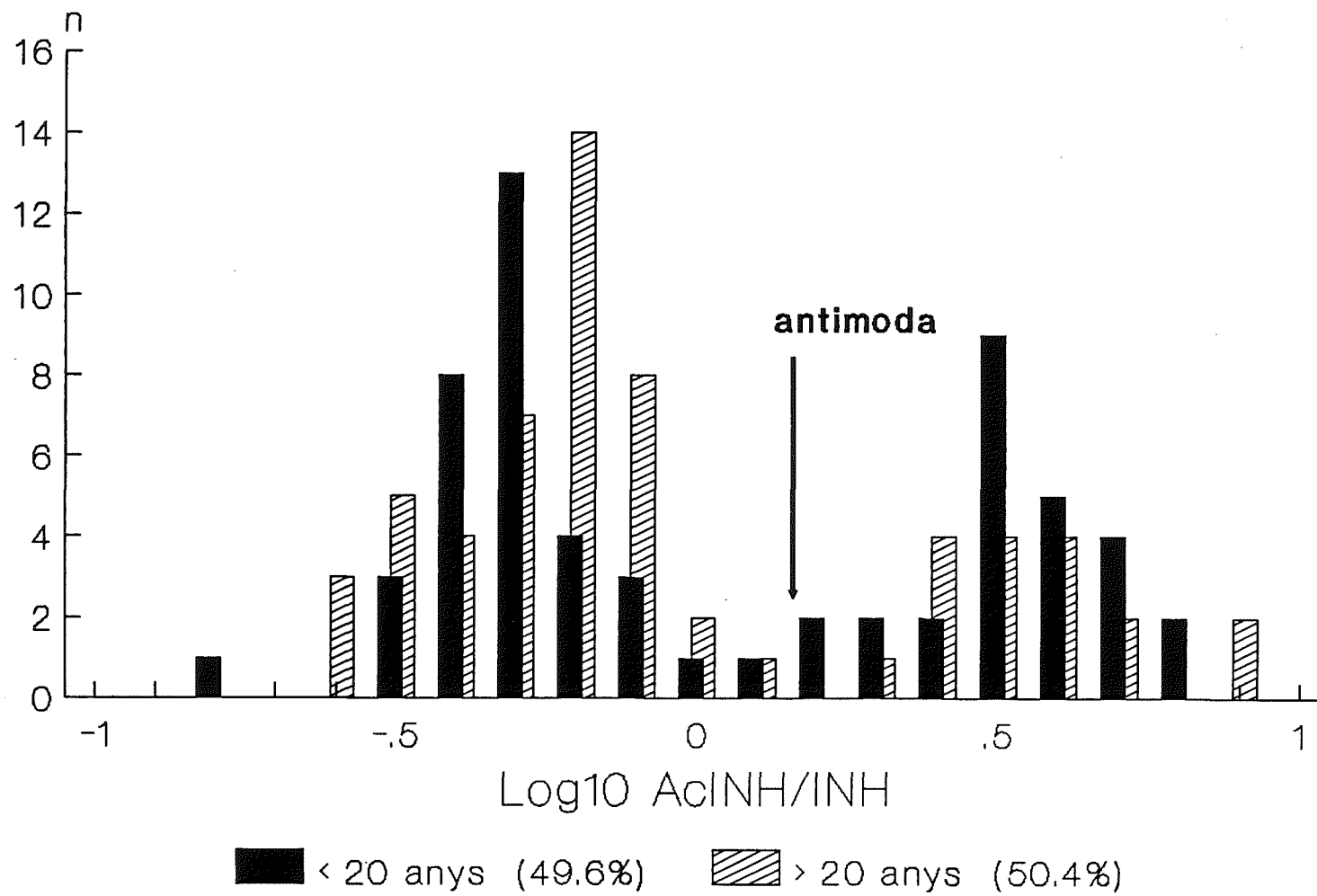


Figura 10.- Relació entre l'edat i el fenotip acetilador de la isoniazida.

Taula 9.- Relació entre el fenotip acetilador i l'edat.

edat (anys)	ràpids (n = 44)	lents (n = 82)
mitjana ± D.E.	17,6 ± 6,5	20,6 ± 7,0
mediana	17,0	20,5
moda	14	23
biaix	-0,16	0,65
% < 20 anys	66,5%	43,6%
% > 20 anys	39,5%	56,4%
quartils: 25%	14	15
50%	17	20,5
75%	23	24

Taula 10.- Relació entre el fenotip acetilador i el consum de tabac.

consum de tabac (cigarrets al dia)	ràpids (n = 44)	lents (n = 82)
mitjana ± D.E.	18,7 ± 9,6	13,2 ± 7,5
mediana	17,5	12
moda	20	20
marge	10-40	1-30
biaix	1,79	0,05
% no fumadors	81,8%	61,8%
% fumadors	18,2%	38,7%
quartils: 25%	11,2	5
50%	17,5	12
75%	20	20

Taula 11.- Relació entre el fenotip acetilador i el consum de cafè.

consum de cafè (tasses al dia)	ràpids (n = 44)	lents (n = 82)
mitjana ± D.E.	2,08 ± 1,1	2,4 ± 1,3
mediana	2	2
moda	1	2
marge	1-4	1-6
biaix	0,32	1,34
% no en prenen	72,7%	56,6%
% en prenen	27,3%	43,4%
quartils: 25%	1	1,5
50%	2	2
75%	3	3

Taula 12.- Relació entre el fenotip acetilador i el consum d'alcohol.

consum d'alcohol (g per setmana)	ràpids (n = 44)	lents (n = 82)
mitjana ± D.E.	130,3 ± 94,4	137,3 ± 147,9
mediana	160	56
moda	9	40
marge	9-225	80-500
biaix	-0,3	1,3
% no en prenen	86,4%	76,3%
% en prenen	13,6%	23,7%
quartils: 25%	15,7	32
50%	160	56
75%	230,7	270



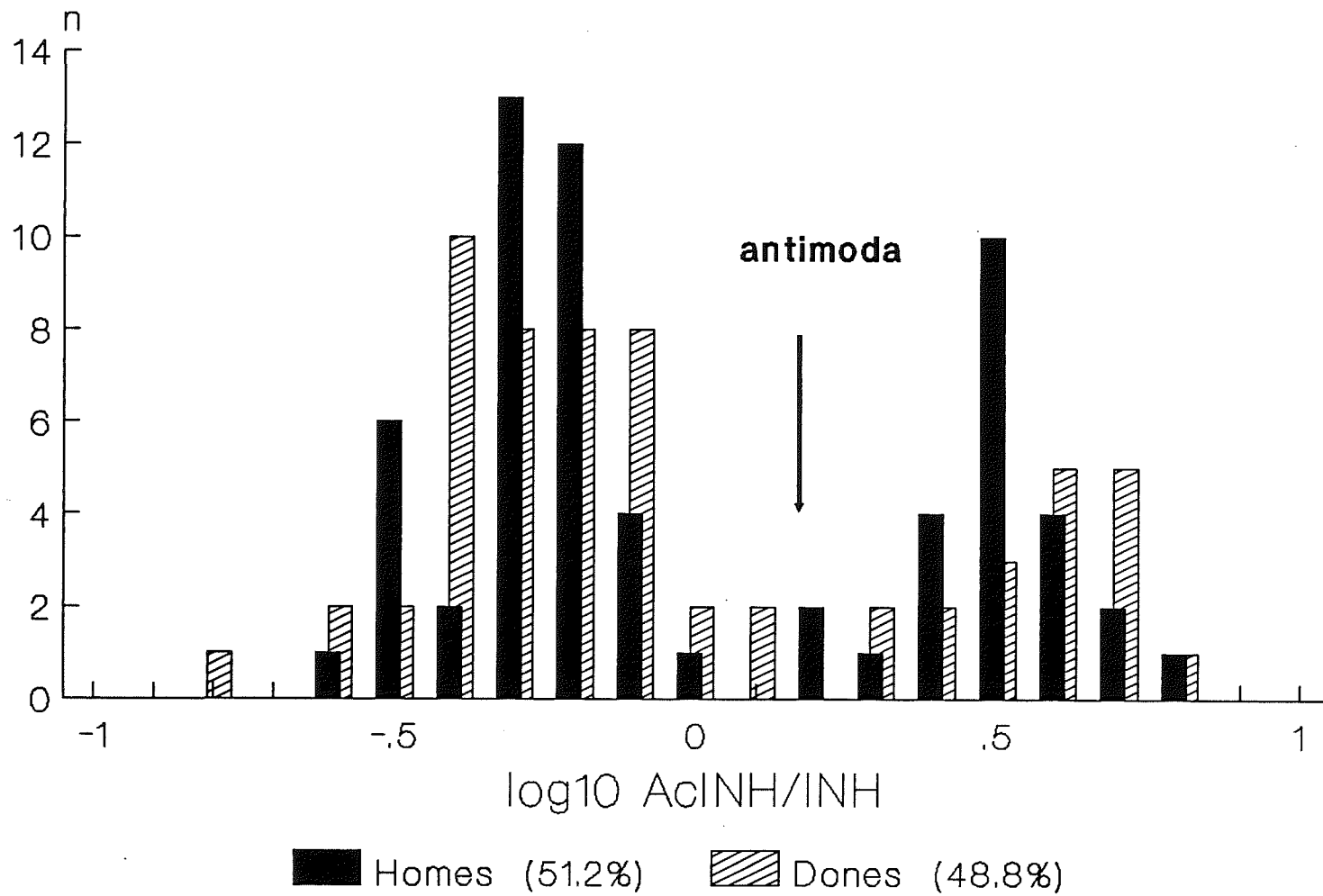


Figura 11.- Relació entre el sexe i el fenotip acetilador de la isoniazida.

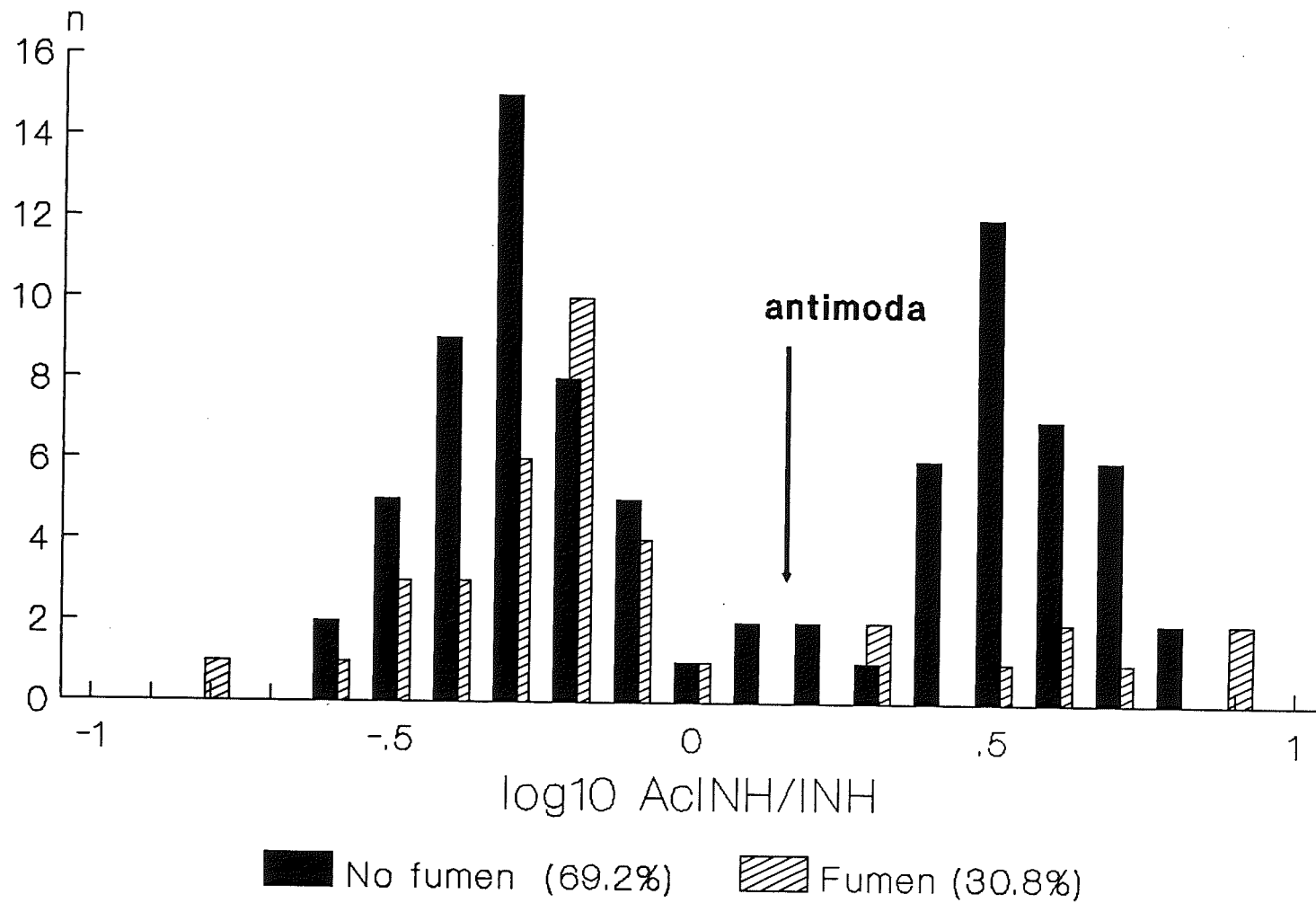


Figura 12.- Relació entre l'hàbit tabàquic i el fenotip acetilador de la isoniazida.

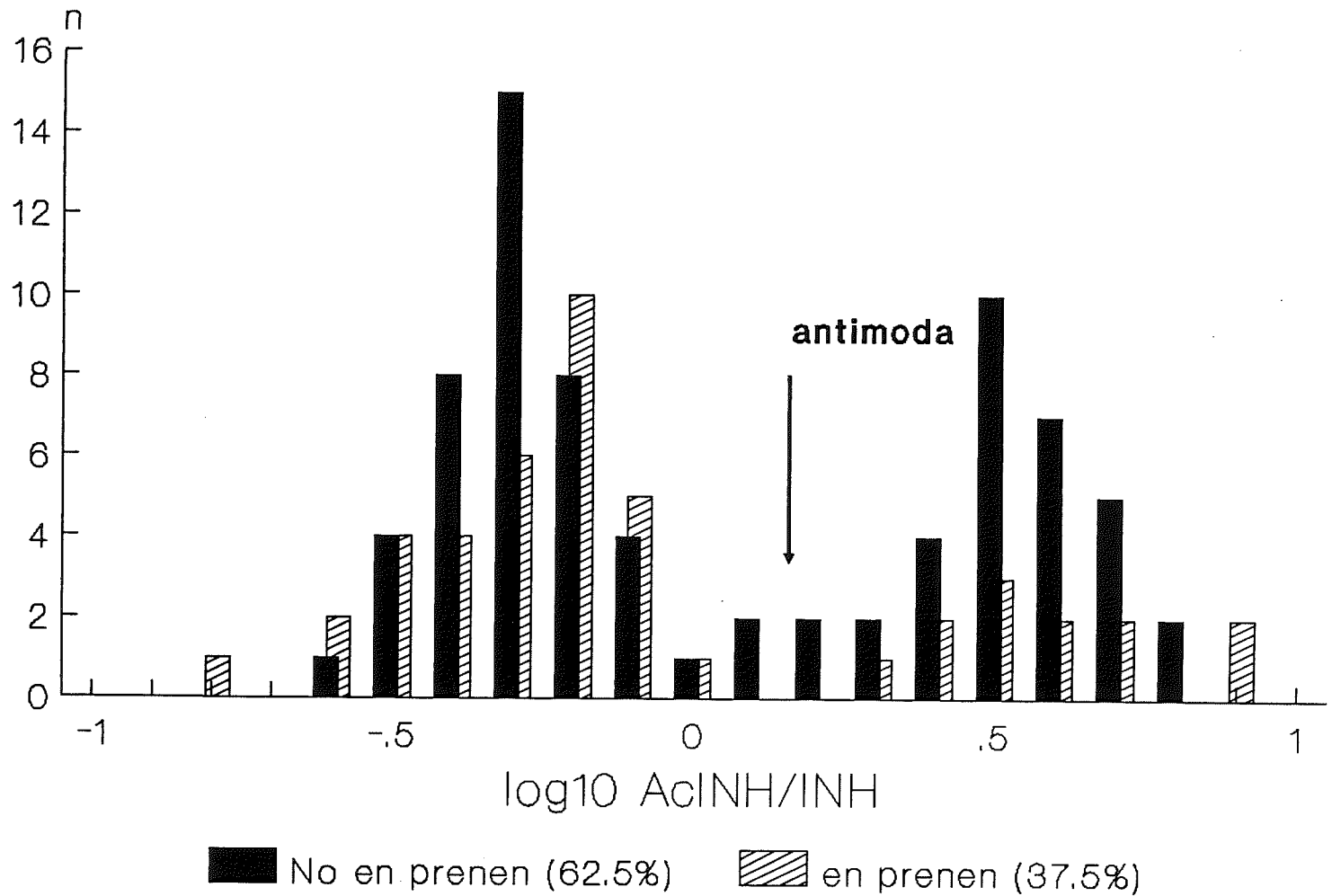


Figura 13.- Relació entre el consum de cafè i el fenotip acetilador de la isoniazida.

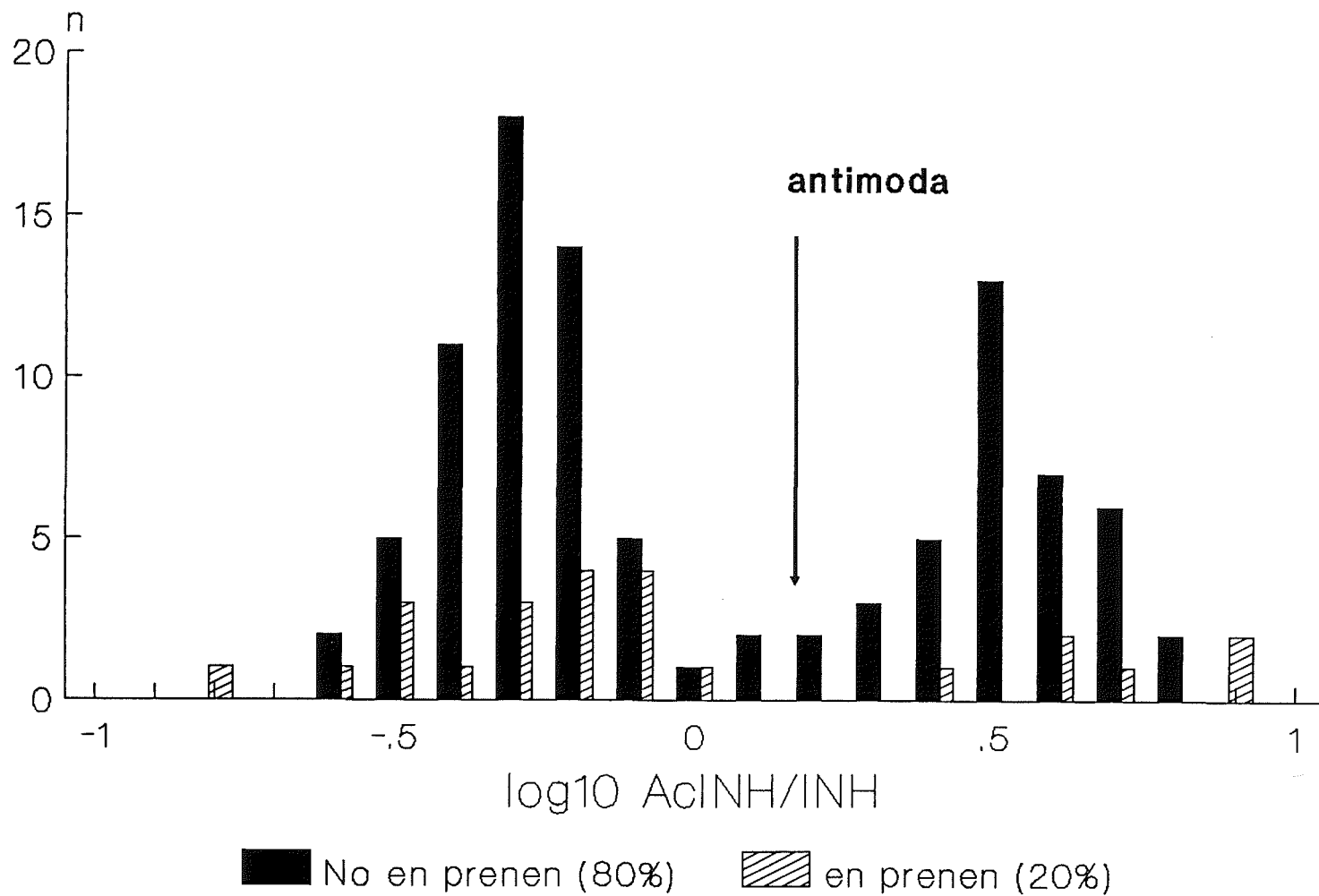


Figura 14.- Relació entre el consum d'alcohol i el fenotip acetilador de la isoniazida.

#### 4.2. HIDROXILACIÓ DE LA DEBRISOQUINA (D)

S'ha determinat la raó metabòlica entre la debrisoquina (D) i la 4-hidroxidebrisoquina (OHD) a 156 individus sans, dels quals un 49% (76) són homes i un 51% (79) dones (vegeu la figura 15), amb una mitjana de edat de  $24,6 \pm 5,5$  ( $\bar{x} \pm D.E.$ ) anys, un màxim de 56 i un mínim de 18. L'edat més freqüent és de 23 anys i un 75% dels individus tenen una edat igual o inferior als 25 anys (vegeu la taula 13).

A diferència del que succeïa amb la mostra estudiada per a la determinació del fenotip acetilador, no es detecta cap associació significativa entre l'edat i els hàbits tòxics dels individus (vegeu la taula 14 i les figures 16, 17, 18 i 19). No obstant, si es realitza un estudi de correlació, es pot objectivar una lleugera tendència positiva entre l'edat i el consum de cafè i alcohol (vegeu la taula 15). El consum mitjà de tabac d'aquesta mostra de població és de  $14,5 \pm 8,7$  cigarrets al dia amb un màxim de 40 i un mínim d'1. El 43,8% del voluntaris són fumadors i la quantitat més freqüentment consumida és de 20 cigarrets al dia (vegeu la taula 16). Un 71,2% dels individus analitzats

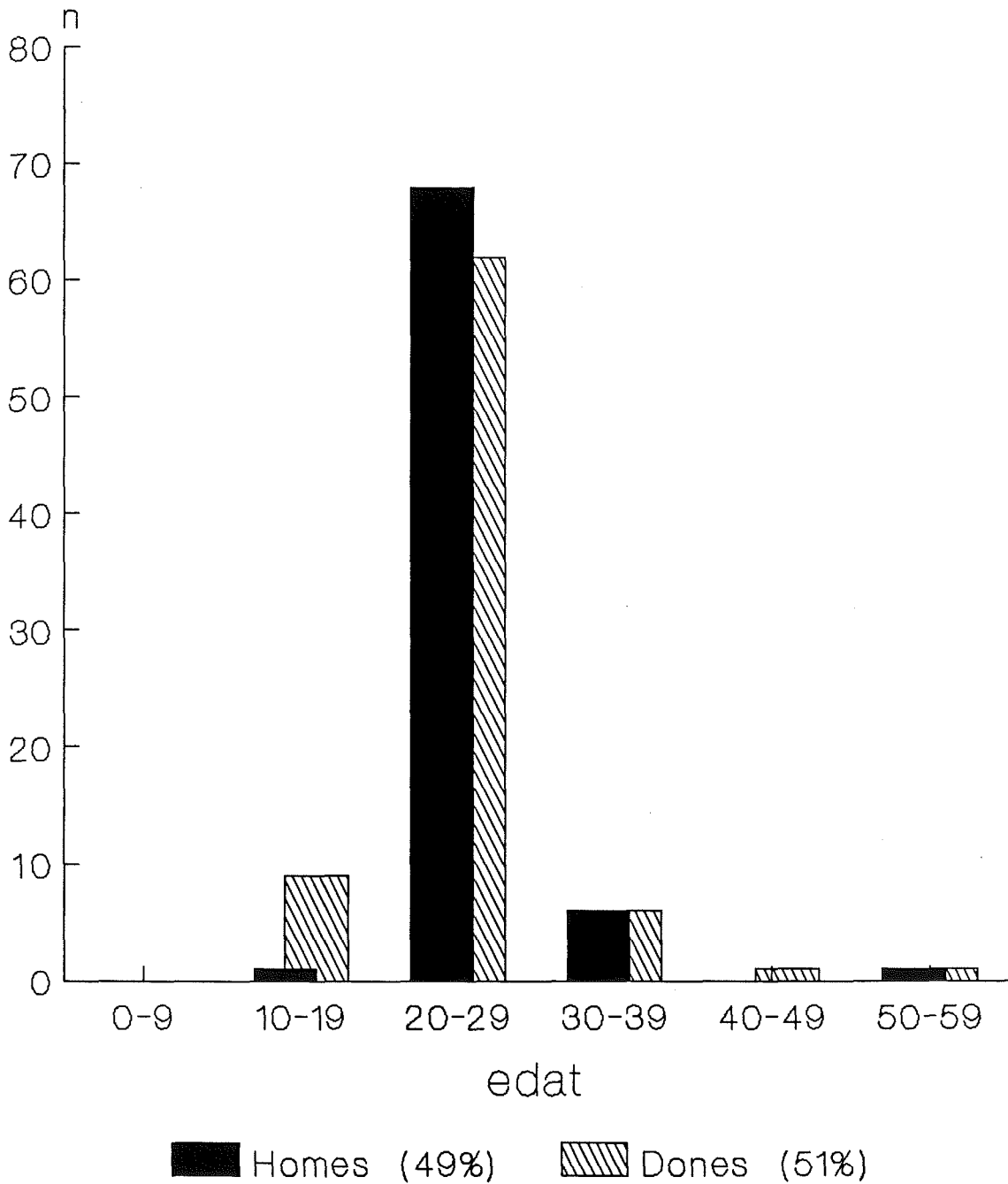


Figura 15.- Distribució per subgrups d'edat i sexe de la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

Taula 13.- Distribució d'edats de la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.			24,6 $\pm$ 5,5
mediana			23
moda			23
mínim = 18; màxim = 56			
biaix			3,29
	< 25 anys	> 25 anys	
	76,8%	23,8%	
Quartils	25%	50%	75%
	22	23	25

Taula 14.- Encreuament de variables demogràfiques, d'hàbits tòxics i fenotip hidroxilador en la mostra en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

	edat	sexe	tabac	cafè	alcohol	fenotip
edat	-	0,37;ns	0,73;ns	0,05;ns	0,7;ns	0,51;ns
sexe		-	0,3;ns	0,75;ns	0,001	0,48;ns
tabac			-	0,002	0,004	0,86;ns
cafè				-	0,14;ns	0,68;ns
alcohol					-	0,67;ns
fenotip						-



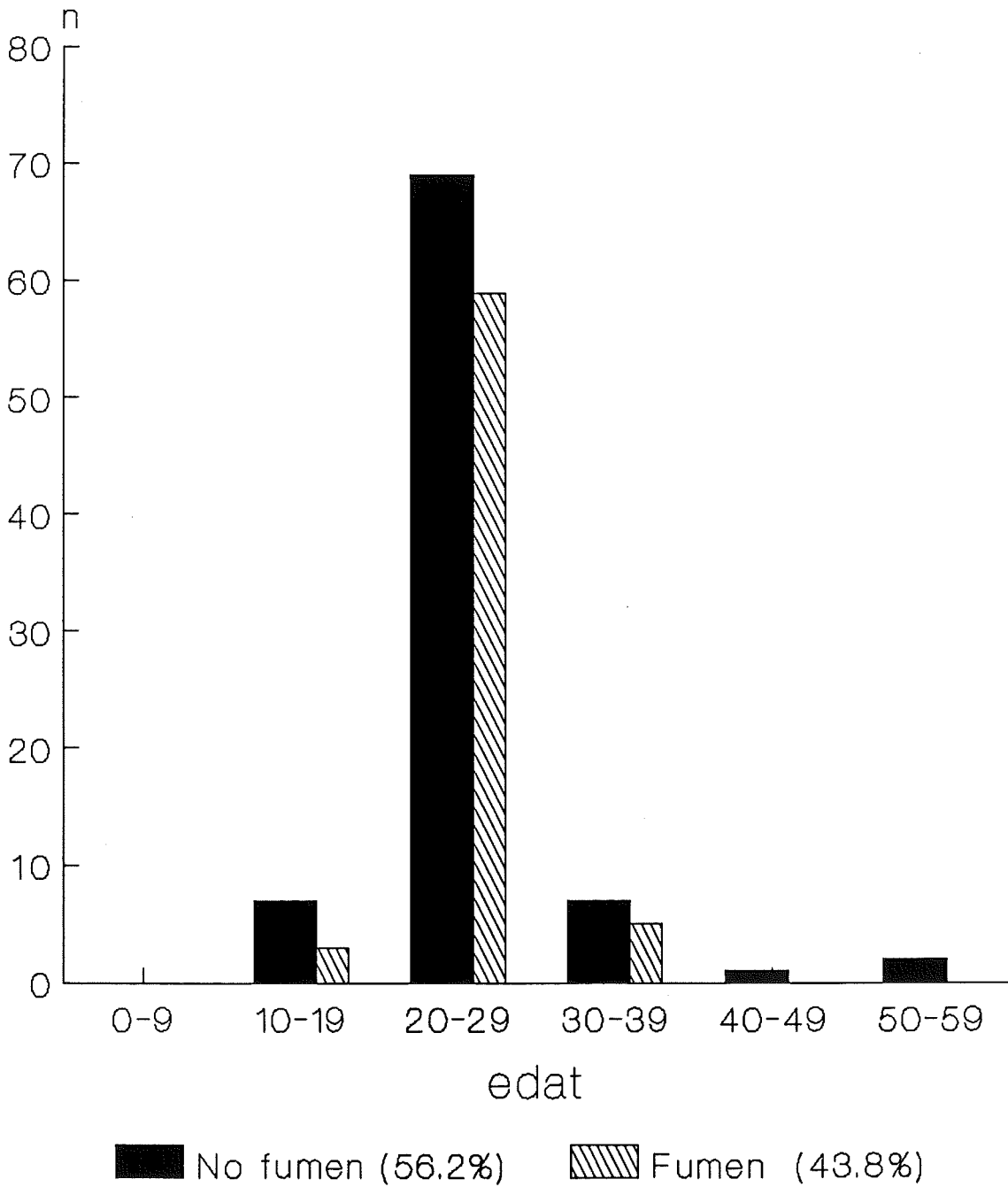


Figura 16.- Relació entre l'hàbit tabàquic i l'edat en la població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

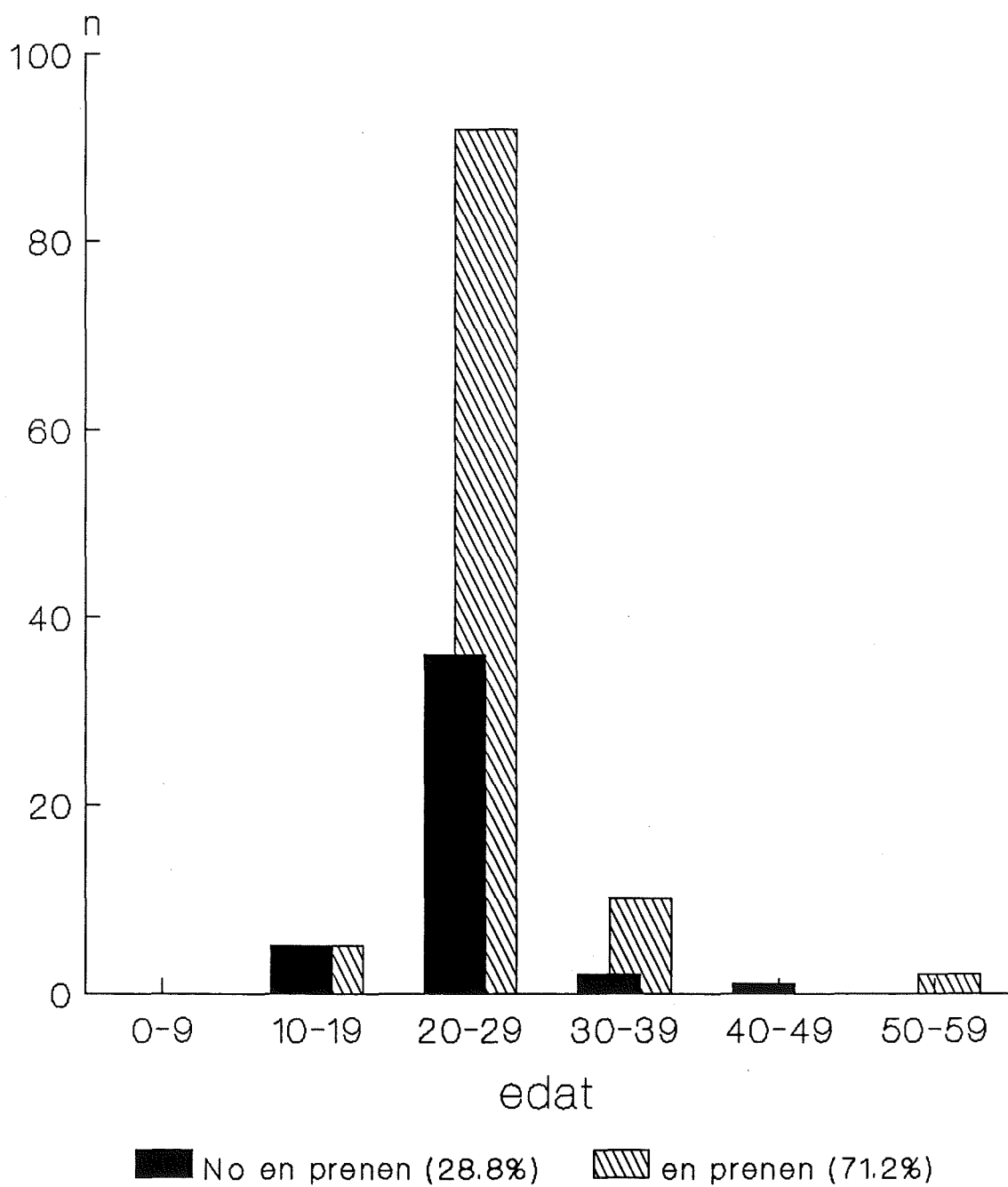


Figura 17.- Relació entre el consum de cafè i l'edat en la població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

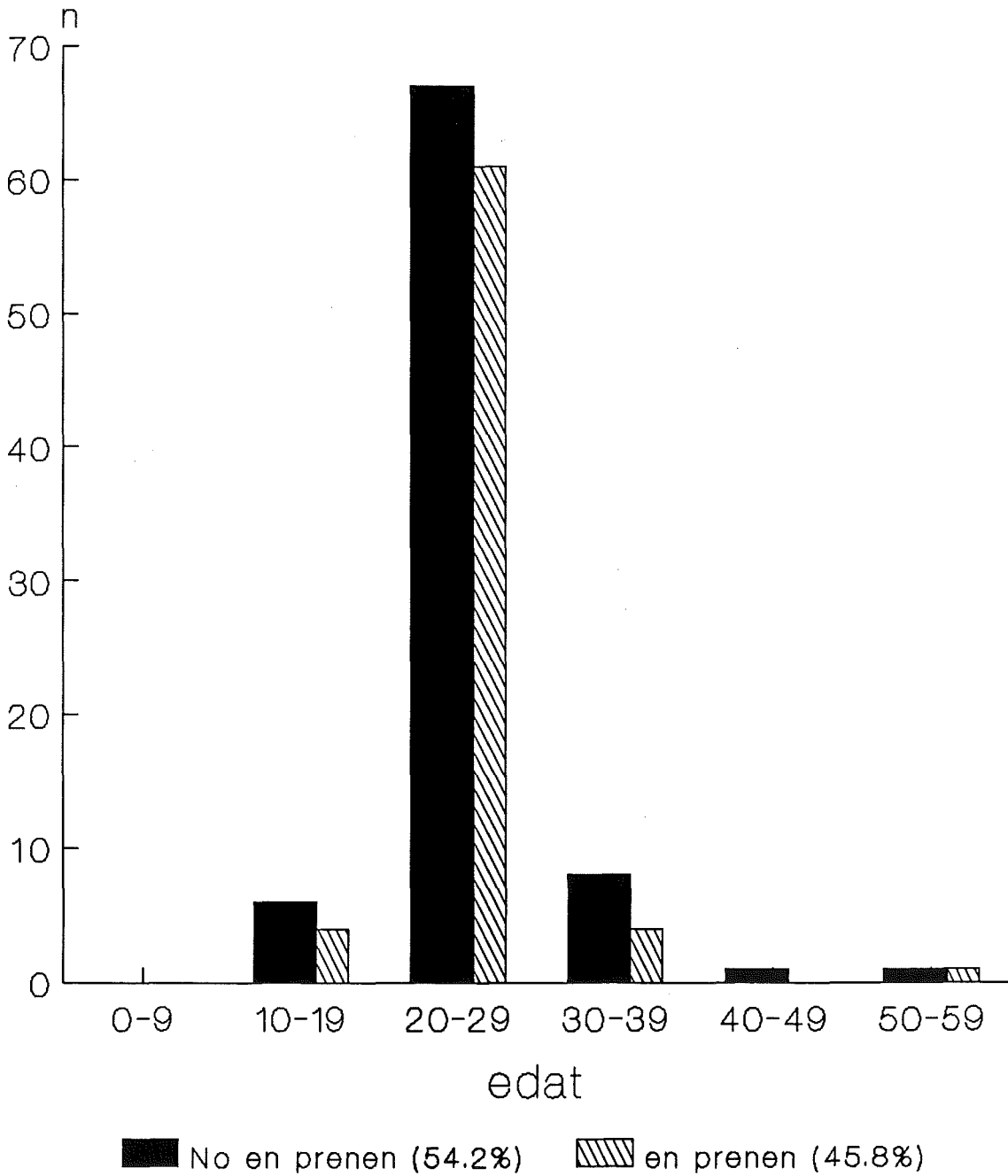


Figura 18.- Relació entre el consum d'alcohol i l'edat en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

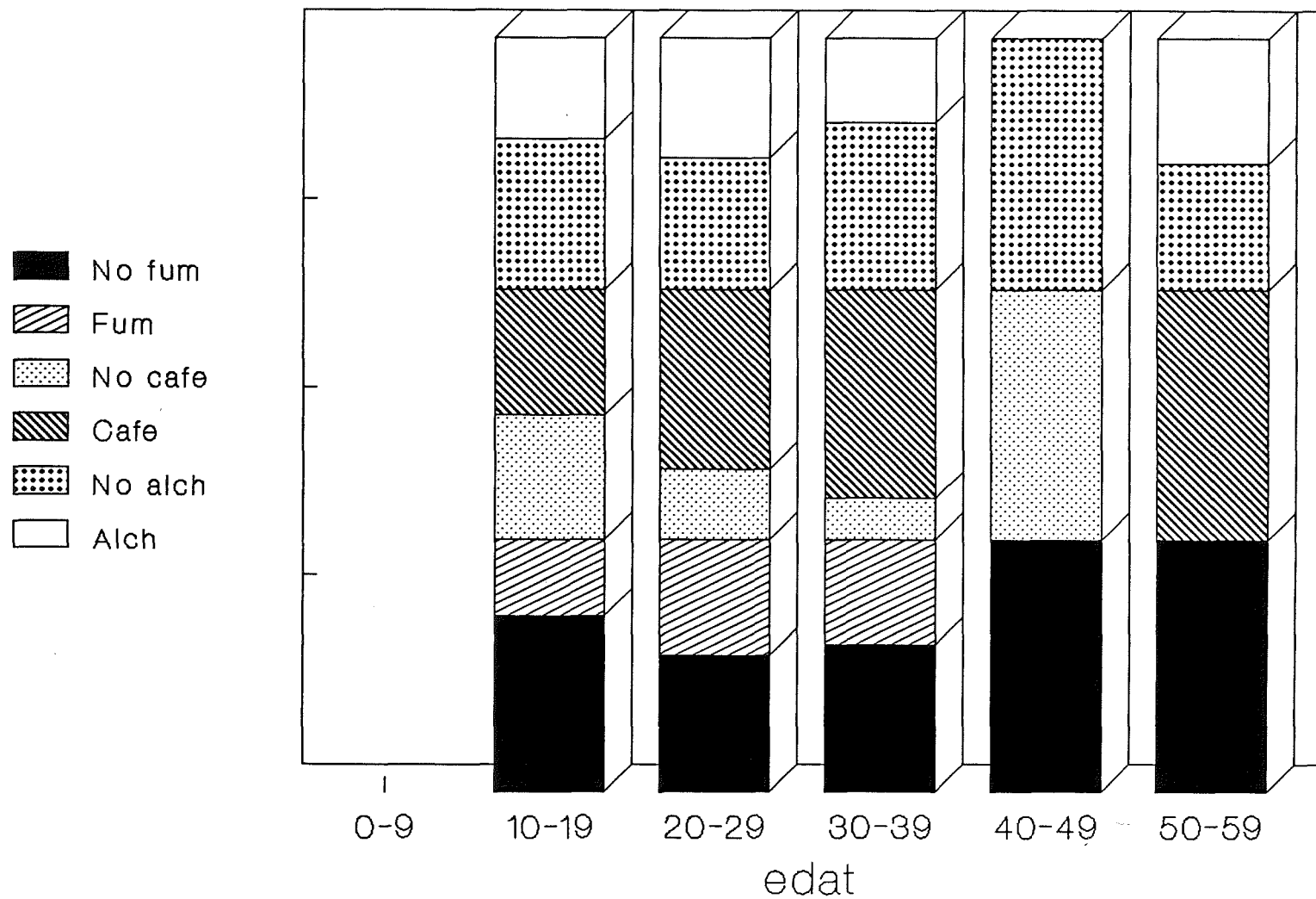


Figura 19.- Relació de l'edat amb els hàbits tòxics en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

Taula 15.- Anàlisi de les característiques demogràfiques i hàbits tòxics presos com a variables contínues en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina (coeficient de corelació de Pearson).

variable	significació (p)	coeficient de corelació (r)
LRatio		
alcohol	0,005	(0,2070)
edat		
café	0,02	(0,1690)
alcohol	0,02	(0,1685)

Taula 16.- Consum de tabac (nombre de cigarrets al dia) en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.			14,5 $\pm$ 8,7
mediana			15
moda			20
mínim = 1 ; màxim = 40			
biaix			0,64
	no fumadors	fumadors	
	56,2%	43,8%	
Quartils	25%	50%	75%
	6	15	20

són consumidors de cafè, amb un màxim de 7 tasses al dia. El valor de consum més freqüent és de 2 tasses al dia (vegeu la taula 17). La mitjana de consum d'alcohol és de  $108,8 \pm 114,9$  grams a la setmana, amb un mínim de 5 i un màxim de 630. Un 45,8% dels individus estudiats són consumidors de begudes alcohòliques (vegeu la taula 18).

La relació metabòlica entre la debrisoquina (D) i la 4-hidroxidebrisoquina (OHD) es distribueix de manera bimodal, sobretot si s'aplica el logaritme de l'esmentada relació D/OHD (vegeu la taula 19 i la figura 20). Amb la representació gràfica de pròbits acumulats també es pot observar la bimodalitat de la distribució dels hidroxiladors de la debrisoquina (vegeu la figura 21). Si s'aplica el test de normalitat de Kolmogorov-Smirnoff a aquesta distribució, es pot comprovar que no s'ajusta a la normal ( $p = 0,001$ ), i que tampoc no s'ajusta a la distribució d'edats de la mostra ( $p < 0,001$ ). L'antimoda que discrimina les dues poblacions està fixada en un valor del paràmetre  $\log D/OHD$  d'1,1, que correspon a un valor de raó metabòlica de 12,6, que diferencia dues subpoblacions: hidroxiladors extensos, amb raons metabòliques inferiors

Taula 17.- Consum de cafè (nombre de tasses al dia) en la mostra en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.			2,4 $\pm$ 1,4
mediana			2
moda			1
mínim = 1; màxim = 7			
biaix			1
	no en prenen	en prenen	
	28,8%	71,2%	
Quartils	25%	50%	75%
	1	2	3



Taula 18.- Consum d'alcohol (g per setmana) en la mostra en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.			108,8 $\pm$ 114,9
mediana			63
moda			63
mínim = 5; màxim = 630			
biaix			2,1
	no en prenen	en prenen	
	54,2%	45,8%	
Quartils	25%	50%	75%
	31,5	63	162

Taula 19.- Log D/OHD en la mostra de població en què s'ha determinat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

mitjana $\pm$ D.E.			-0,31 $\pm$ 0,54
mediana			-0,4
moda			-0,58
mínim = -1,3; màxim = -1,54			
biaix			1,23
	extensos	pobres	
	95,5%	4,5%	
	extensos	intermedis	pobres
	79,5%	16%	4,5%
Quartils	25%	50%	75%
	-0,65	-0,4	-0,16

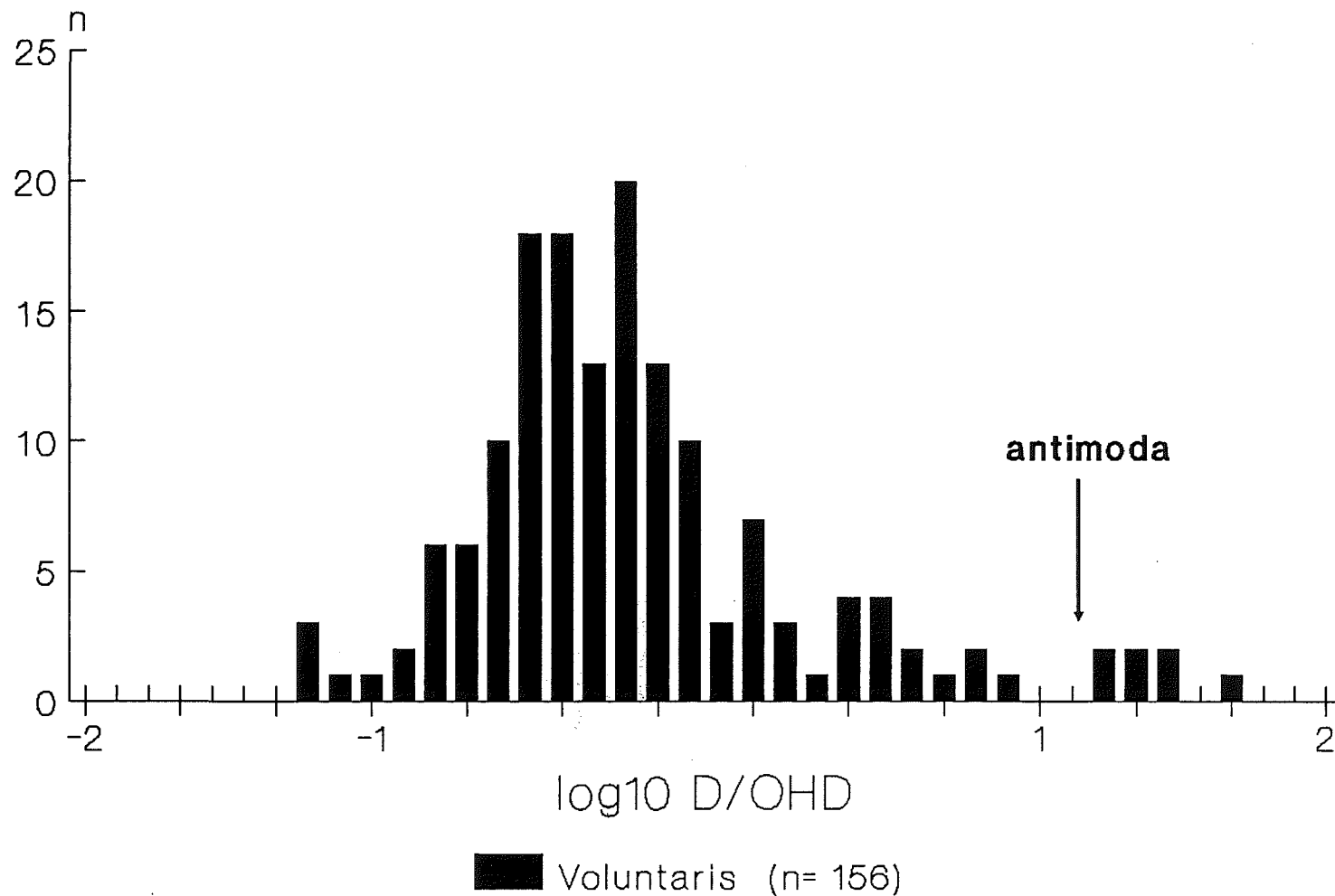
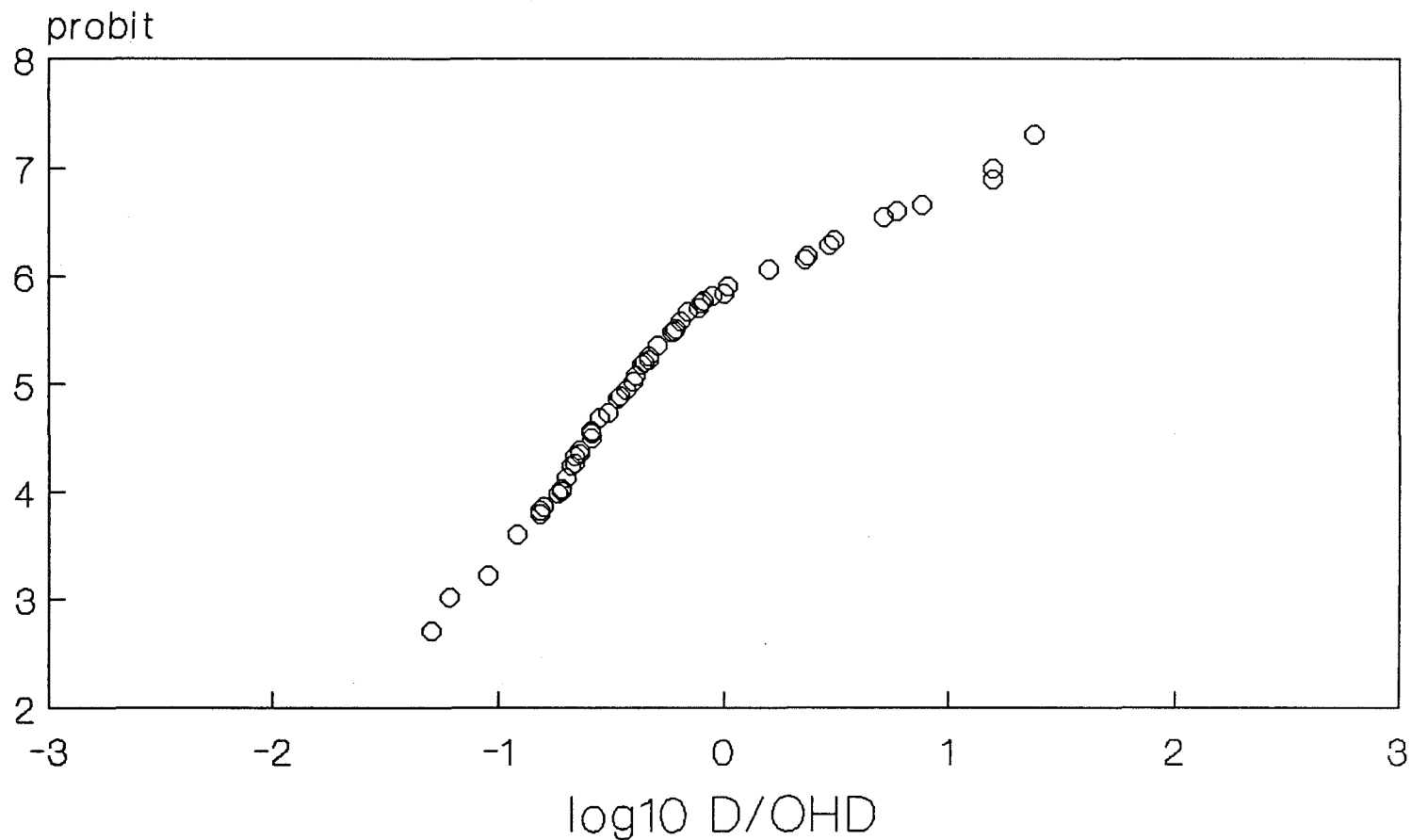


Figura 20.- Fenotip hidroxilador de la debrisoquina. En l'eix d'abscisses es representen els valors del logaritme de la relació debrisoquina/4-hidroxidebrisoquina en orina; en l'eix d'ordenades es representa el nombre d'individus. La distribució es bimodal, amb una antimoda d'1,1 que correspon a una raó metabòlica de 12,6. Hi ha un 95,5% d'hidroxiladors extensos i un 4,5% d'hidroxiladors pobres.



○ Voluntaris sans

Figura 21.- Distribució de "pròbits" del fenotip hidroxilador de la debrisoquina. En l'eix d'abscisses es representen els valors dels logaritmes de la raó metabòlica D/OHD i en el d'ordenades els pròbits més 5 unitats, per tal d'evitar valors negatius. Es pot apreciar que la distribució de pròbits no s'ajusta a una recta, sinó a dues, que corresponen a les dues poblacions d'hidroxiladors extensos i pobres. Aquesta representació gràfica només inclou 60 dels 156 individus estudiats, escollits per mostreig aleatori, perquè el programa de gràfics no admes més punts.

a 12,6, i hidroxiladors pobres, amb raons superiors a aquest valor.

En la mostra estudiada un 95,5% (149) dels individus es poden qualificar com a hidroxiladors extensos i un 4,5% (7) com a pobres. Tal com s'ha descrit per al fenotip acetilador, també en aquest cas es pot definir una tercera subpoblació de metabolitzadors intermedis, amb raons metabòliques compreses entre 1 i 12,6. Si es considera la nostra mostra segons aquest criteri, s'obté un 79,5% d'hidroxiladors extensos, un 16% (25) d'intermedis i un 4,5% de lents (vegeu la taula 19).

Quan s'ha aplicat el test exacte de Fisher per a valorar la possible existència d'associacions entre el fenotip hidroxilador i la resta de variables considerades (edat, sexe, hàbits tòxics), s'ha comprovat que la relació entre el sexe i el consum d'alcohol és estadísticament significativa ( $p = 0,001$ ) (vegeu la taula 14 i la figura 22). Hi ha una associació significativa entre el consum de tabac i el de cafè ( $p = 0,002$ ) i alcohol ( $p = 0,004$ ) (vegeu la taula 20). Un 56,7% dels voluntaris fumadors consumeix

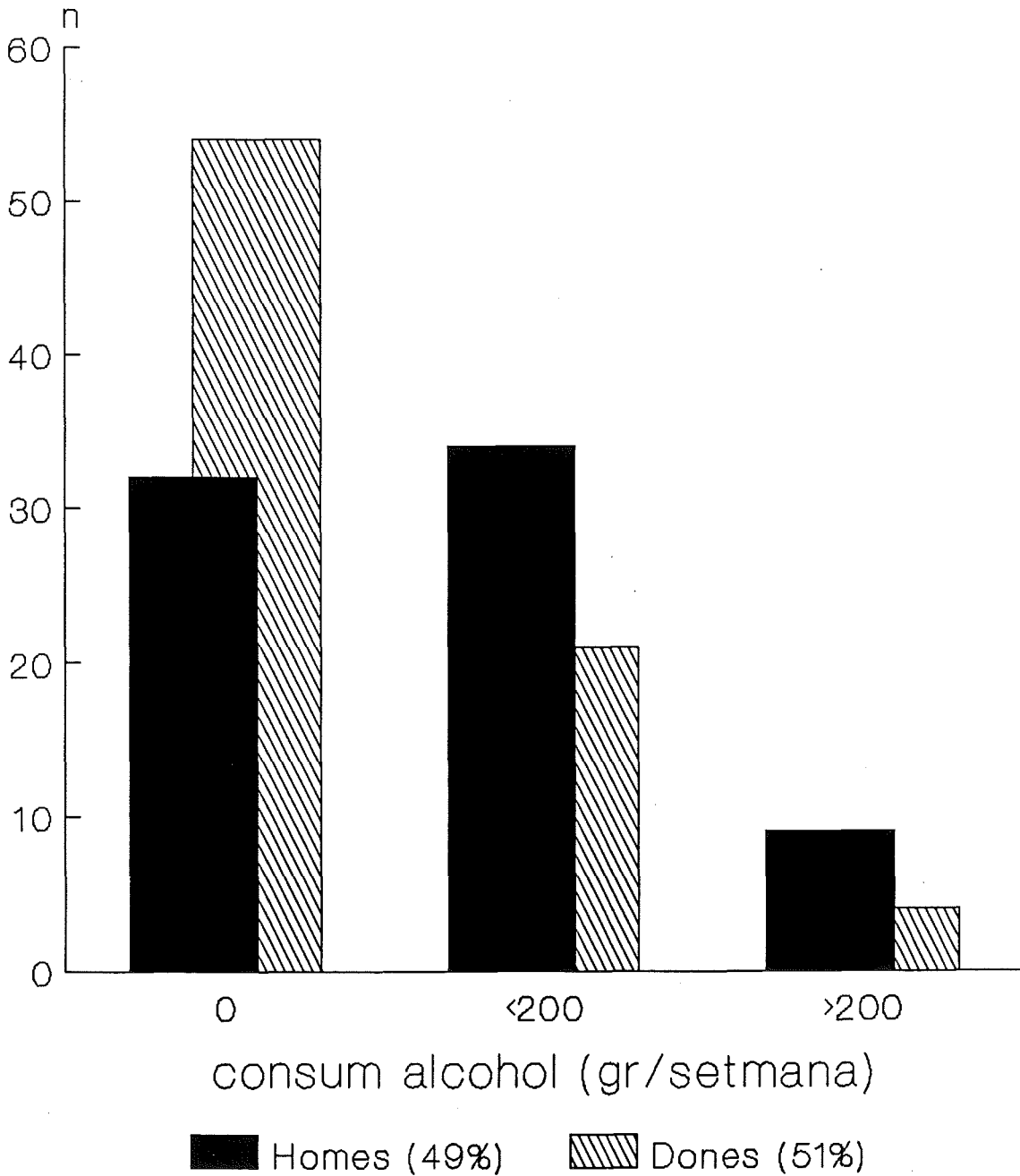


Figura 22.- Relació entre sexe i consum d'alcohol en la població en què s'ha estudiat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina. Es pot observar que el consum d'alcohol és superior entre els homes.

Taula 20.- Dades demogràfiques de la població d'hidroxiladors extensos de la debrisoquina.

	edat	consum de tabac	consum de café	consum d'alcohol
mitjana±D.E.	24,6 ± 5,7	14 ± 8,9	2,4 ± 1,4	101,3 ± 111,3
mediana	23	15	2	63
moda	23	20	2	63
marge	18-56	1-40	1-7	5-630
biaix	3,2	0,63	1	2,26
quartils: 25%	22	8,5	1	30
50%	23	15	2	63
75%	25	20	3	133
< 25 anys	77%			
> 25 anys	23%			
no fumadors		56,8%		
fumadors		43,2%		
no en prenen			28,8%	54,1
en prenen			71,2	45,9