

Taula 31.- Comparació dels resultats obtinguts per Barbeau i col.ls l'any 1985, en dues mostres de voluntaris sans i malalts parkinsonians, amb els resultats del nostre estudi. Observeu que el percentatge d'hidroxiladors intermedis en la població de parkinsonians de l'estudi francès és molt superior al detectat per nosaltres.

	estudi actual	Barbeau i col.ls
Hidroxiladors extensos		
parkinsonians	79,6%	32,5%
controls	79,5%	82,5%
Hidroxiladors intermedis		
parkinsonians	16,7%	57,5%
controls	16,0%	10,0%
Hidroxiladors pobres		
parkinsonians	3,7%	10,0%
controls	4,5%	7,5%

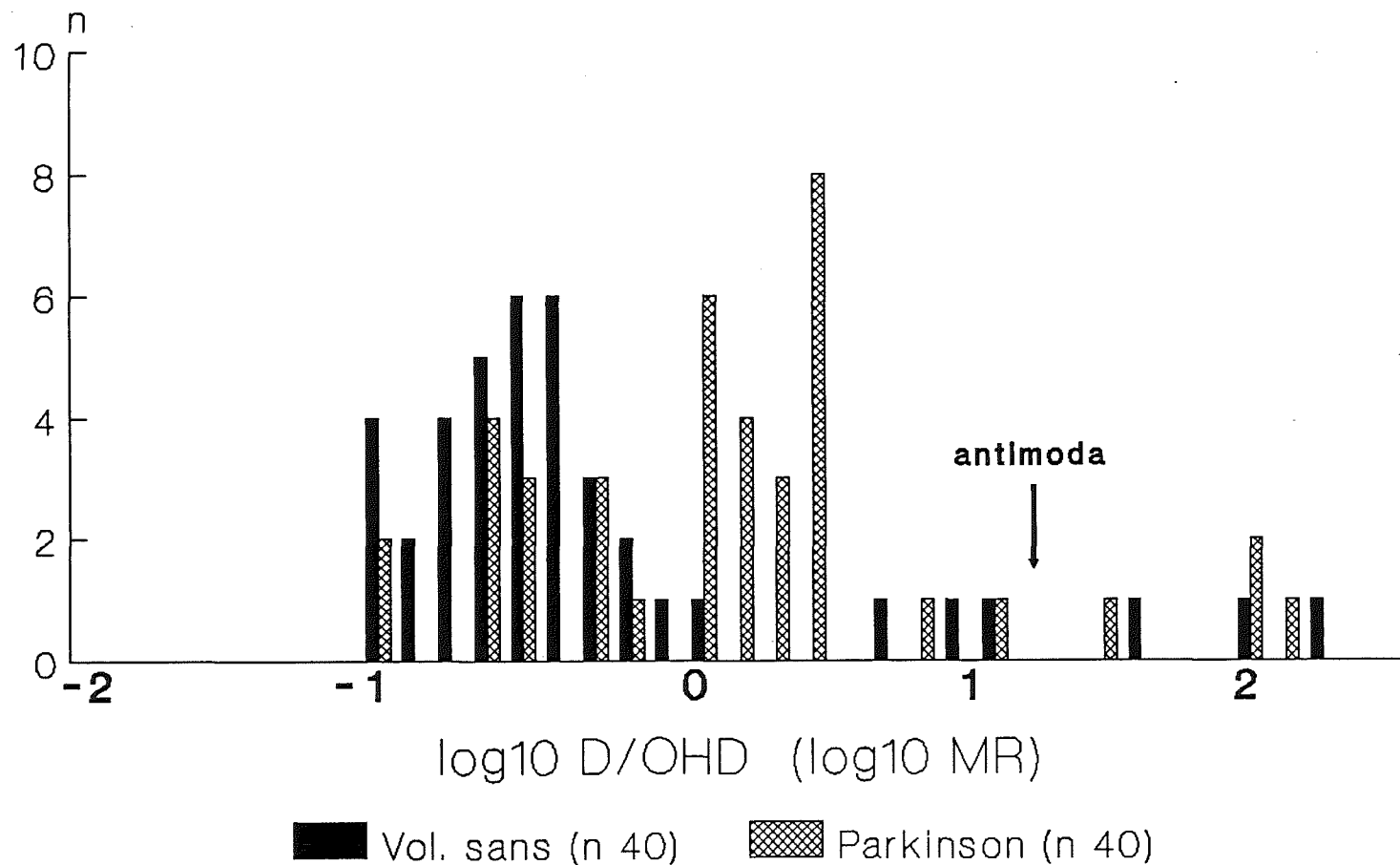


Figura 41.- Fenotip hidroxilador de la debrisoquina en una mostra de voluntaris sans i malalts parkinsonians, estudiada per Barbeau i col.ls l'any 1985. En l'eix d'abscisses es representa el logaritme de la raó metabòlica entre la debrisoquina i la 4-hidroxidebrisoquina. La distribució de les dues mostres és bimodal, amb una mateixa antimoda d'1,1 (raó metabòlica 12,6). No obstant, es pot observar que en la mostra dels parkinsonians hi ha un nombre més elevat d'individus en l'interval de log D/OHD 0-1,1 (raons metabòliques 1-12,6), que correspondrien al subgrup dels hidroxiladors intermedis.

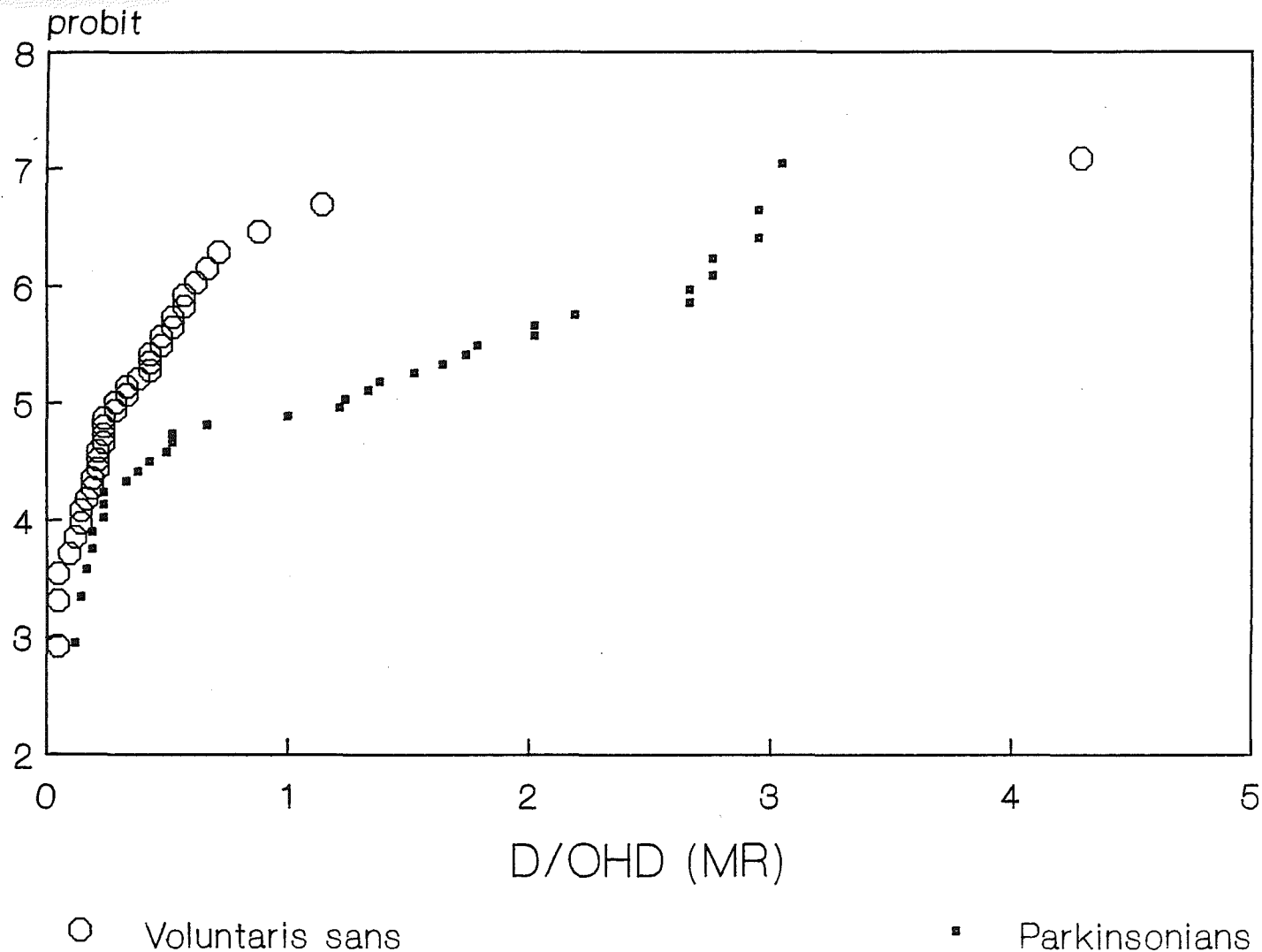


Figura 42.- Distribució de "pròbits" del fenotip hidroxilador de la debrisoquina en dues mostres de voluntaris sans i malalts parkinsonians estudiada per Barbeau i col.ls l'any 1985. En l'eix d'abscisses es representen els valors de la raó metabòlica D/4OHD i en ordenades els pròbits més 5 unitats per tal d'evitar valors negatius. Es pot observar com les dues poblacions presenten una distribució bimodal de log D/4OHD, però amb una distribució clarament diferenciada.

malalts parkinsonians (n = 54) pràcticament no difereix en la distribució del fenotip hidroxilador de la debrisoquina del la dels individus sans (n = 156), amb un percentatge aproximat d'hidroxiladors intermedis d'un 16% en les dues mostres, i amb una distribució de pròbits de la raó metabòlica D/OHD totalment sobreposable (vegeu la taula 31 i la figura 43).

5. DISCUSSIÓ

D'un grup de pacients que presentin la mateixa malaltia, fins i tot en cas que en tots ells es pogués comprovar que la intensitat del procés és la mateixa, no tots responen amb la mateixa intensitat a un fàrmac administrat a la mateixa dosi, per la mateixa via i amb el mateix interval d'administració. La correcció de la dosi en funció del pes tendeix generalment a agrupar la intensitat de la resposta farmacològica, però, tot i així, no aconsegueix una resposta uniforme en tots els pacients.

Des dels anys seixanta les tècniques emprades per a la determinació dels nivells plasmàtics dels fàrmacs s'han desenvolupat enormement: la cromatografia de gasos, la cromatografia líquida d'alta resolució, el ràdio-immunoassaig i després les tècniques de fluorimetria amb enzim-immunoanàlisi han permès millorar la sensibilitat, l'especificitat i la facilitat de realització. Això ha estat una de les bases del desenvolupament de la farmacologia clínica. Aquesta disciplina tendí, en els anys seixanta i començaments dels setanta, a identificar i estudiar les causes farmacocinètiques de la variabilitat interindividual en la resposta als fàrmacs. Actualment se

sap que en condicions "controlades" els processos farmacocinètics constitueixen la principal font de variabilitat interindividual en la resposta als medicaments, i entre aquests el més important des d'un punt de vista quantitatiu és el metabolisme dels fàrmacs.

Durant els anys seixanta el desenvolupament de la farmacologia experimental i clínica va permetre identificar diverses causes de variabilitat interindividual en la capacitat de metabolització dels fàrmacs i en general dels compostos estranys a l'organisme, o xenobiòtics. La més important des d'un punt de vista quantitatiu és, per a la majoria dels fàrmacs, la possibilitat d'inducció enzimàtica. La inhibició enzimàtica produïda per altres xenobiòtics simultàniament presents a l'organisme, per factors fisiològics com l'edat i -per a alguns fàrmacs- el sexe, així com la presència de malalties associades (hepatopaties) també varen ser reconeguts com a possibles causes de variabilitat interindividual en el metabolisme dels medicaments.

Ja fa gairebé trenta anys que es va reconèixer per primera

vegada que l'acetilació d'alguns fàrmacs en l'espècie humana podia estar sotmesa a polimorfisme genètic. Des de llavors, s'han acumulat coneixements sobre els fàrmacs que s'acetilaven per aquesta via polimòrfica, sobre la rellevància clínica del fenotip acetilador quan es reben certs medicaments, sobre la relació entre el fenotip acetilador i algunes patologies, com ara el lupus eritematós sistèmic, i, més recentment, sobre altres polimorfismes del metabolisme de fàrmacs que afecten vies hidroxilatives, les quals intervenen sobre la biotransformació de més fàrmacs que no pas l'acetilació.

5.1. FENOTIP ACETILADOR DE LA ISONIAZIDA

En l'espècie humana s'ha reconegut acetilació polimòrfica de fàrmacs d'estructura hidrazínica (isoniazida, hidralazina, fenelzina, acetilhidrazina, hidrazina), d'estructura d'arilamina (procaïnamida, dapsona, sulfametazina, sulfapiridina, aminoglutetimida), de fàrmacs que es metabolitzen per a formar amines (sulfasalazina, nitrazepam, clona-

zepam, cafeïna, acebutolol) i d'arilamines que han estat reconegudes com a carcinògens (benzidina, 2-aminofluorà, beta-naftilamina, 4-aminobifenil) (Horai i Ishizaki, 1987).

La determinació del fenotip acetilador ràpid o lent en poblacions definides s'ha fet sobretot amb sulfadimidina (sulfametazina) i darrerament gairebé sempre amb isoniazida. Per tant en aquest cas el fàrmac s'emptra només com a identificador del fenotip, i la tècnica farmacogenètica consisteix en l'administració d'una dosi única, la recollida d'una mostra d'orina i la determinació de la relació entre la concentració del fàrmac originalment administrat i la del seu metabòlit acetilat. Per a la determinació del fenotip acetilador de la isoniazida no tots els autors coincideixen o expliciten la xifra d'antimoda a partir de la qual consideren que un individu és acetilador ràpid o lent, però en general s'accepta una xifra d'1,40 en la relació entre la concentració d'acetilisoniazida (AcINH) i la d'isoniazida (INH).

Els nostres resultats, obtinguts en una mostra de 126 voluntaris, suggereixen que l'antimoda de tall de la distri-

bució bimodal dels acetiladors ràpids i lents és de 0,15, que equival a un antilogaritme (raó metabòlica AcINH/INH) d'1,43. Aquesta xifra coincideix amb l'acceptada per la majoria dels autors.

Segons aquest criteri, un 65,1% (n = 82) dels individus de la nostra mostra serien acetiladors lents i un 34,9% (n = 44) acetiladors ràpids. Si s'adopta el criteri de considerar que els individus amb una raó metabòlica compresa entre 1,04 i 1,43 són "acetiladors intermedis", hi hauria un acetilador lent menys i només un individu, del total dels 126 estudiats, seria intermedi.

No hem observat cap relació entre el fenotip acetilador i el sexe. Aquest resultat és lògic si hom té en compte que el fenotip acetilador es transmet per un mecanisme autosòmic; si hi hagués diferències entre els sexes, en aquest cas serien per causa de diferències en factors hormonals. Zideck i col.ls (1979) observaren un efecte estimulants dels estrògens sobre l'acetilació monomòrfica de la rata, però fins ara no coneixem cap dada en aquest sentit referida a l'acetilació polimòrfica en l'espècie humana.

Els nostres resultats tampoc no indiquen cap relació entre el fenotip acetilador i l'edat. Farah i col.ls (1977) observaren que la vida mitjana de la isoniazida no era més llarga en persones d'edat avançada comparades amb persones joves, dins de cada fenotip acetilador. En el nostre medi Ladero i col.ls (1983) no varen detectar diferències significatives en la distribució del fenotip acetilador en funció de l'edat. Gachaly i col.ls (1984) varen observar un percentatge superior d'acetiladors lents en el grup de persones de més de 60 anys en comparació amb individus més joves, fenomen que no ha estat comprovat per Pontiroli i col.ls (1985) ni per Paulsen i Nilsson (1985), bé que en aquests dos darrers treballs es va observar una certa afectació de la velocitat d'eliminació de la isoniazida en els homes de més de 65 anys.

Ladero i col.ls (1988), en un segon treball sobre aquesta qüestió realitzat a Madrid, han observat un augment de la capacitat d'acetilació lligat a l'envelliment. No obstant, el seu treball, que inclou un total de 228 pacients amb edat i sexe coneguts, té pocs elements en els grups d'edats extremes, i tampoc no presenta proves estadísti-

ques de tendència de la distribució dels dos fenotips segons l'edat, sinó només proves de tractament categòric de la variable edat. També recentment, Martínez Roig i col.ls (1986), a Barcelona, varen observar un percentatge d'un 91% d'acetiladors lents en un grup nombrós, de 256 nens, que difereix extraordinàriament dels percentatges descrits a la població espanyola, que oscil.la entre un 57 i un 66,5% (Ladero i col.ls., 1979; Redondo i col.ls, 1980; Martínez Jordà, 1980; Ahumada i col.ls, 1983; Saucedo i col.ls, 1985) (vegeu la taula 32). No incloem en aquesta llista el treball de March (1966), perquè es va fer en una població que podia ser seleccionada i no representativa i perquè s'hi va determinar el fenotip acetilador mitjançant una tècnica espectrofotomètrica -no molt fiable- en pacients presumiblement tractats simultàniament amb altres medicaments que podrien haver interferit en els resultats de laboratori. Les raons d'aquesta diferència no estan clares, però s'ha suggerit la hipòtesi segons la qual la capacitat d'acetilació polimòrfica hepàtica no s'expressaria completament des del naixement, sinó en l'edat postpuberal. En la nostra mostra només hi havia 7 nens menors de 9 anys (3 acetiladors lents i 4 acetiladors

Taula 32.- Estudis de determinació del fenotip acetilador realitzats a Espanya.

autors	n	% ràpids	% lents	tècnica	fàrmac de prova
March (1966) ^a	726	15,0	85,0	Paunescu Buzescu	isoniazida
Ladero i col.ls (1979)	157	42,7 (67)	57,3 (90)	Bratton Marshall	sulfadimidina
Martínez Jordá (1980)	310	35,0 (108)	65,0 (202)	Bratton Marshall	sulfadimidina
Redondo i col.ls (1980)	73	39,7 (29)	60,3 (44)	Varughese	isoniazida
Ahumada i col.ls (1983)	58	43,0 (25)	57,0 (33)	Bratton Marshall	sulfadimidina
Saucedo i col.ls (1985)	203	33,5 (68)	66,5 (135)	Schroeder	sulfadimidina
Martínez Roig i col.ls (1986) ^a	256	9,0	91,0	Eidus	isoniazida
Ladero (1988)	228	39,0 (89)	60,9 (139)	Bratton Marshall	sulfadimidina
estudi actual	126	34,9 (44)	65,1 (82)	Eidus	isoniazida
Totals	1.155	37,2 (430)	62,8 (725)		

^a No s'inclouen en el total.

ràpids), nombre que no permet treure conclusions sobre aquesta hipòtesi.

Tal com s'ha exposat en apartats anteriors i en aquesta mateixa discussió, coneixem vuit estudis fets fins ara sobre població espanyola per tal de determinar-hi el fenotip acetilador. El primer (March, 1966), molt valuós pel seu caràcter peoner i per l'elevat nombre de persones que va incloure (726), no és comparable amb els altres, perquè, com es deia anteriorment, s'hi varen emprar tècniques de mostreig de població i sobretot de laboratori que no tenen la mateixa fiabilitat que les emprades en els altres estudis. No obstant, ha estat l'estudi que ha vist més difosos els seus resultats, i la majoria dels llibres de farmacologia editats a Espanya citen un percentatge d'un 85% d'acetiladors lents en la població espanyola. Un dels darrers, el de Martínez Roig i cols (1986), tampoc es pot considerar comparable als altres per les raons de mostreig (només inclou nens) esmentades anteriorment. Els altres estudis inclouen un total de 1155 persones, de les quals 430 (37,2%) són acetiladors ràpids i 725 (62,8%) són acetiladors lents, xifres coincidents amb les nostres, que

són, respectivament, d'un 34,9% i un 65,1%.

5.2. FENOTIP HIDROXILADOR DE LA DEBRISOQUINA

Només fa uns deu anys que es va descobrir, de manera gairebé simultània per investigadors britànics i alemanys, l'existència d'un polimorfisme en la hidroxilació de la debrisoquina -un antihipertensiu poc utilitzat que ja no està comercialitzat al nostre país- i de l'esparteïna -un oxitòxic i antiarítmic també d'ús molt limitat. Si el polimorfisme del metabolisme s'hagués limitat a aquests dos fàrmacs d'ús poc extens, el polimorfisme de la hidroxilació només podria considerar-se com a un fenomen d'interès purament acadèmic. No obstant, actualment es coneixen més de 20 fàrmacs el metabolisme dels quals es cosegrega -és a dir, coindiceix en cada individu- amb el de la debrisoquina i el de l'esparteïna. Entre aquests hi ha fàrmacs d'acció cardíoc-vascular, com la mateixa debrisoquina, l'encaïnida, la flecainida, el guanoxà, la indoramina, la perhexilina, la N-propilajmalina, la propafenona, l'alpre-

nolol, el metoprolol, el propranolol i el timolol; psicòtrops com l'amiflamina, l'amitriptilina, la clomipramina, la desipramina, la imipramina i la nortriptilina, i altres fàrmacs amb indicacions diverses com el dextrometorfà, la metoxifenamina, la fenacetina i la fenformina.

El polimorfisme de la hidroxilació de la debrisoquina té molta rellevància clínica potencial. Així per exemple, s'han descrit un augment de la incidència i la intensitat de la hipotensió ortostàtica causada per la debrisoquina i el guanoxà, diferències en la intensitat de la resposta a la encainida i la flecainida, una incidència més elevada de neuropatia perifèrica i d'hepatotoxicitat entre els hidroxiladors lents tractats amb perhexilina, o un increment dels casos de toxicitat central (visió borrosa, mareigs, parestèsies) entre els hidroxiladors lents tractats amb propafenona. També s'ha descrit un increment de la resposta bloquejadora beta-adrenèrgica entre hidroxiladors lents de la debrisoquina o de l'esparteïna tractats amb fàrmacs d'ús tan ampli com el metoprolol (Horai i col.ls, 1988), l'alprenolol o el timolol, fins el punt que s'han publicat casos d'atacs d'asma entre pacients hidroxila-

dors lents tractats amb gotes oftàlmiques de timolol.

Més recentment s'han descrit altres tipus de polimorfisme de la hidroxilació, com el de l'oxidació de la mefenitoïna (Küper i col.ls, 1984), la hidroxilació de la tolbutamida (que podria haver estat responsable del fracàs d'aquest fàrmac en l'assaig UGDP sobre la diabetis, en el qual la tolbutamida era administrada a dosis fixes -1 g- a tots els pacients d'un dels grups; Scott i Poffenberger, 1979; Horai i Ishizaki, 1988), l'oxidació de la nifedipina (Kleinbloesen i col.ls, 1984), i la sulfoxidació de la S-carboximetil-L-cisteïna (Mitchell i col.ls, 1984). Ja fa temps que es coneixia un polimorfisme més rar, el de la hidroxilació de la fenitoïna (Steiner i col.ls, 1987).

Els nostres resultats confirmen que l'oxidació de la debrisoquina és polimòrfica en la població espanyola. Evans i col.ls (1980) varen trobar una antimoda del log decimal de la raó metabòlica D/4OH-D d'1,1, valor que s'aplica exactament a la nostra mostra. Aquesta antimoda permet distingir una distribució bimodal d'hidroxiadors extensos o ràpids per una banda i pobres o lents per

l'altra. La freqüència d'hidroxiladors lents és del 4,5%, lleugerament inferior al 6,6% descrit per Benítez i col.ls l'any 1988 en un estudi realitzat a Extremadura (Benítez, 1988). Aquest percentatge és similar al descrit per a altres poblacions de raça blanca en les que s'han emprat la debrisoquina o l'esparteïna com a fàrmacs marcadors (Mahgoub i col.ls., 1977; Price Evans i col.ls., 1980; Steiner i col.ls., 1985; Steiner i col.ls., 1988; Eichelbaum i col.ls., 1979; Brosen i col.ls., 1985; Schmid i col.ls., 1985; Peart i col.ls., 1986; Inaba i col.ls., 1984; Szorady i Snta, 1987; Leclercq i col.ls., 1987).

En altres grups ètnics s'han obtingut resultats diferents. Així per exemple, en una població de 100 japonesos estudiats per Nakamura i col.ls (1985) no es va identificar cap metabolitzador pobre de la debrisoquina. Eichelbaum i Woolhouse (1985) tampoc no varen identificar cap hidroxilador pobre entre 154 ciutadans de Ghana en els quals varen emprar l'esparteïna com a fàrmac marcador. Tampoc Arias i col.ls (1986) no varen identificar cap metabolitzador pobre de l'esparteïna entre 51 indis Cuna a Panamà.

La reunió de les dades dels dos estudis publicats fins ara a Espanya inclou un total de 533 voluntaris sans estudiats, dels quals 501 (94%) han estat metabolitzadors extensos i 32 (6%) metabolitzadors pobres de la debrisoquina.

5.3. RELACIÓ ENTRE EL FENOTIP HIDROXILADOR I EL RISC DE MALALTIA DE PARKINSON

Amb la col.laboració de tres serveis de Neurologia de grans hospitals de Barcelona, hem pogut reunir un total de 54 nous diagnòstics de parkinsonisme. Aquests pacients eren inclosos al nostre estudi independentment de la sospita que el neuròleg que els havia diagnosticat tenia sobre l'etiologia -de vegades iatrogènica o tòxica- de la seva malaltia.

En la darrera dècada s'han produït avenços molt importants en el coneixement de l'etiopatogènia de la malaltia de Parkinson. L'any 1979, Davis i col.ls varen descriure el desenvolupament de malaltia de Parkinson en una persona

que havia intentat sintetitzar un anàleg de la petidina. Aquesta va ser la primera descripció d'una intoxicació per MPTP (1-metil-4-fenil-1,2,3,6-tetrahidropiridina). El MPTP és un producte d'estructura similar al MPPP, un anàleg de la petidina. La ingesta, la injecció o la inhalació del producte, o fins i tot el contacte accidental amb la pell, produeix parkinsonisme greu i prolongat. El MPTP, o algun anàleg seu pres després d'intents poc acurats de síntesi il·lícita de petidina en un laboratori clandestí, va ser responsable dels signes clàssics de la malaltia de Parkinson, així com de l'afectació degenerativa típica de la substància negra a l'autòpsia.

L'anatomia patològica de la intoxicació per MPTP és molt semblant a la de la malaltia "idiopàtica" de Parkinson, amb destrucció ràpida i massiva de les cèl·lules de la zona compacta de la substància negra. No obstant, altres àrees, lesionades en el parkinsonisme idiopàtic, no resulten afectades pel MPTP. El locus ceruleus no resulta destruït, hi ha altres sistemes dopaminèrgics que estan intactes i rarament s'identifica algun corpúscul de Lewis (Burns i col.ls., 1984).

S'han pogut reproduir intoxicacions amb MPTP en monos. L'administració d'aquesta toxina produeix parkinsonisme crònic amb lesions de la substància negra en monos, però no en cobais ni en rates, després d'exposicions breus, de 5 dies (Langston i col.ls., 1984; Calne i col.ls., 1983). Es evident que no hi ha molts parkinsonians que siguin dependents d'opiacis o que treballin en la síntesi de substàncies químiques, però les troballes referents al MPTP i la seva relació amb la simptomatologia parkinsoniana en humans i en animals d'experimentació va obrir la possibilitat d'identificar possibles toxines ambientals que puguin jugar un paper etiològic en la malaltia de Parkinson. De fet, la hipòtesi no és sorprenent, sobretot si es recorden els coneguts efectes extrapiramidals dels fàrmacs amb activitat antidopaminèrgica. A més a més, els estudis realitzats en bessons han demostrat una baixa concordança entre l'aparició d'aquesta patologia i els factors genètics. Sembla molt més probable que certs factors ambientals, de tipus químic o infecciosos, posin de manifest un estat latent de dèficit dopaminèrgic propiciat per l'edat de l'individu (Calne i col.ls., 1983; 1986). Així, els individus amb una capacitat metabòlica disminuï-

da podrien acumular més fàcilment certes neurotoxines, sobretot si aquestes són liposolubles.

Partint d'aquestes consideracions Barbeau i col.ls. (1985) varen dissenyar un estudi per a explorar la contribució del fenotip hidroxilador de la debrisoquina al desenvolupament de la malaltia de Parkinson. Aquests autors varen comparar 40 pacients amb diagnòstic de malaltia de Parkinson amb 40 individus sans (no aparellats per edat i sexe), pel que fa al fenotip hidroxilador de debrisoquina. En aquest estudi es va observar que hi havia un 10% d'hidroxiladors pobres entre els pacients parkinsonians, comparat amb un 7,5% entre els sans; un 57,5% d'hidroxiladors intermedis entre els pacients parkinsonians comparat amb un 10% entre els sans, i un 32,5% d'hidroxiladors ràpids de la debrisoquina entre els parkinsonians, comparat amb un 82,5% entre els sans (vegeu la taula 31). Crida l'atenció el percentatge elevat de metabolitzadors intermedis, a expenses d'una disminució del percentatge de metabolitzadors ràpids.

El nostre estudi no ha objectivat diferències en la dis-

tribució dels pacients parkinsonians segons el seu fenotip, en comparació amb la població normal estudiada. És molt possible que les nostres dades s'acostin més a la realitat. En un estudi ampliat fet pels mateixos autors amb 100 pacients parkinsonians que varen ser comparats amb controls aparellats per edat i sexe, entre els pacients parkinsonians el valor de la raó metabòlica D/OHD va ser significativament més elevat entre els pacients que prenen antihistamínics simultàniament (Poirier i col.ls., 1987). Aquests resultats suggereixen que els antihistamínics interferirien el metabolisme de la debrisoquina, alterant els resultats de la determinació del fenotip. És interessant tenir en compte que entre els pacients parkinsonians de la nostra sèrie no n'hi havia cap que estés prenent antihistamínics en el moment en què es va fer la determinació del fenotip hidroxilador de la debrisoquina.

Tal com es diu al començament d'aquesta discussió, els factors ambientals -i sobretot el diferent grau d'inducció enzimàtica que puguin produir- serien determinants més importants de la variabilitat interindividual en la resposta als fàrmacs que els factors genètics. Anàlogament, en el

desenvolupament de la malaltia de Parkinson, tot i que aquesta pugui ser produïda per neurotoxines ambientals o pel dèficit d'algun oligoelement que afectin el sistema dopaminèrgic, els determinants ambientals poden jugar un paper més important en la seva etiologia. Cal tenir en compte, a més a més que els xenobiòtics, fins i tot si només es consideren els que són metabolitzats per hidroxilació, poden ser oxidats per diferents isoenzims del citocrom P-450. Per aquest motiu seria interessant que en el futur noves investigacions sobre l'etiopatogènia de la malaltia de Parkinson es dirigeixin a l'estudi dels diferents polimorfismes que es vagin descobrint, sobretot els de la hidroxilació, que semblen ser responsables del metabolisme d'un nombre més elevat de xenobiòtics.

6. CONCLUSIONS

- 1) En la mostra de 126 voluntaris estudiats s'ha identificat un 34,9% d'acetiladors ràpids i un 65,1% d'acetiladors lents.
- 2) No s'han observat diferències en la distribució per sexes dels acetiladors ràpids comparats amb els lents.
- 3) No s'han observat diferències en els hàbits de consum de cafè, tabac i alcohol entre els acetiladors ràpids i els lents.
- 4) Una revisió global i agregació dels estudis sobre el fenotip acetilador realitzats a Espanya suggereix que el percentatge d'acetiladors ràpids al nostre país seria d'un 37,2%, proporció ben diferent de la generalment esmentada als textos de farmacologia, d'un 15%.
- 5) En la mostra de 156 voluntaris sans en la qual s'ha estudiat el fenotip hidroxilador, el percentatge d'hidroxiladors extensos de la debrisoquina ha estat d'un 95,5%, similar al descrit per a altres poblacions europees i nord-americanes de raça blanca. L'antimoda de

tall entre les dues poblacions ha estat d'1,1, exactament igual a la descrita originalment per a aquest caràcter fenotípic.

- 6) Entre els 156 voluntaris en els quals s'ha estudiat el fenotip hidroxilador, no s'han observat diferències d'edat ni de sexe entre ambdós fenotips hidroxiladors.
- 7) Entre els 156 voluntaris sans en els quals s'ha estudiat el fenotip hidroxilador de la debrisoquina, no s'ha observat cap diferència en els hàbits de consum de cafè, alcohol i tabac entre ambdós fenotips hidroxiladors.
- 8) L'agregació de les dades obtingudes en els estudis realitzats fins ara a Espanya sobre el fenotip hidroxilador de la debrisoquina suggereix que el percentatge d'hidroxiladors ràpids entre la població espanyola seria d'un 6%.
- 9) Els 54 pacients amb diagnòstic recent de parkinsonisme presenten una distribució bimodal de la raó metabòlica debrisoquina/4-hidroxidebrisoquina en orina, que no difereix de la de la població general.

10) Aquestes dades suggereixen que el fenotip hidroxilador de la debrisoquina no tindria relació amb el risc de patir síndrome de Parkinson, probablement perquè altres estudis que havien donat inicialment un resultat en sentit contrari no havien tingut en compte l'ús de fàrmacs possibles inhibidors del metabolisme de la debrisoquina entre els pacients parkinsonians.

7. BIBLIOGRAFIA

1. Adam AM, Thagers HJ, Amiel AM, Thunbers W. The effect of acetylator phenotype on the disposition of aminogluthimide. Br J Clin Pharmacol, 18, 495-505, 1984.
2. Ahmad RA, Rogers HB. Plasma and salivary pharmacokinetics of dapsone estimated by a thin layer chromatographic-method. Eur J Clin Pharmacol, 17, 129-133, 1980.
3. Ahmad RA, Rogers HJ, Vandenburg M, Wright P. Effects of concurrent administration of other substrates of N-acetyltransferase on dapsone acetylation. Br J Clin Pharmacol, 12, 83-86, 1981.
4. Ahumada J, Durán J, Santana ML. Fenotipo acetilador en una muestra de la población andaluza. Actas 2a. Reunión Luso-española de farmacología. Coimbra, 1983.
5. Alarcon-Segovia D. Drug-induced antinuclear antibodies and lupus syndromes. Drugs, 12, 69-77, 1976.

6. Alarcon-Segovia D, Fishbein E, Alcola H. Isoniazid acetylation rate and development of antinuclear antibodies upon isoniazid treatment. Arthr Rheumat, 14, 748-752, 1971.

7. Allen JG, East PB, Francis RJ, Haigh JL. Metabolism of debrisoquine sulfate. Identification of some urinary metabolites in rat and man. Drug Metab Disp, 3, 332-337, 1975.

8. Alvan G, von Bahr C, Seideman P, Sjqvist F. High plasma concentrations of beta-receptor blocking drugs and deficient debrisoquine hydroxylation. Lancet, 1, 333, 1982.

9. Andoh B, Idle JR, Sloan TP, Smith RL, Woolhouse N. Inter-ethnic and interphenotype differences amongst Ghanaians and Caucasians in the metabolic hydroxylation of phenytoin. Br J Clin Pharmacol, 9, 282P-283P, 1980.