

Facultad de Ciencias Médicas "General Calixto García"

## Estudio del polimorfismo de debrisoquina en una muestra de la población cubana

Mayra Álvarez Corredera,<sup>1</sup> Bárbaro Pérez Hernández,<sup>2</sup> Adrián Llerena,<sup>3</sup> María Labacena Rodríguez,<sup>4</sup> Lourdes García Bacallao<sup>1</sup> y Delia Rojo Hernández<sup>5</sup>

### Resumen

Las diferencias en la capacidad con que cada individuo metaboliza una droga por una vía determinada tiene relevancia clínica para medicamentos de amplio uso, de estrecho margen de seguridad, si esa es la principal vía en la eliminación de la droga, o si el número de alternativas terapéuticas es limitada; por tanto, la información farmacogenética es esencial en la terapéutica individualizada y contribuye a un uso racional de medicamentos. Como el citocromo P4502D6 (CYP2D6) cataliza más del 65 % de los fármacos comúnmente empleados en la práctica habitual, se propuso identificar la presencia de diferentes fenotipos metabolizadores del CYP2D6 en una muestra de 104 sujetos de la población cubana. Se determinó la razón metabólica entre las concentraciones urinarias de debrisoquina y su metabolito 4OH-debrisoquina, cuantificados mediante cromatografía líquida de alta resolución. Se encontró que el 3,84 % de los individuos estudiados son metabolizadores lentos.

**Palabras clave:** Polimorfismo genético, polimorfismo de debrisoquina, CYP2D6.

El término farmacogenética fue definido en 1959 por *Friedrich Vogel* como el "estudio del rol de la genética en la respuesta a las drogas".<sup>1</sup>

El polimorfismo genético está referido a variaciones genéticas que se presentan en más del 1 % de una población, de modo que para el caso de las enzimas responsables de la biotransformación de fármacos puedan existir diferencias en la capacidad con que cada individuo metaboliza una droga por una vía determinada,<sup>1-4</sup> hecho que cobra una mayor relevancia clínica si la droga es de amplio uso, o tiene un estrecho margen de seguridad, o si esa vía metabólica es la principal vía de eliminación de la droga, o si el número de alternativas terapéuticas es limitada,<sup>1,5</sup> por lo que la información farmacogenética puede desempeñar una función esencial en la terapéutica individualizada y contribuir a un uso racional de medicamentos.<sup>1,2,5,6</sup>

El CYP2D6 cataliza más del 65 % de los fármacos más comúnmente empleados en la práctica habitual que incluyen: antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, antiarrítmicos, betabloqueadores, opiáceos, y precisamente, este ha sido el polimorfismo genético mejor caracterizado, identificándose en este gen polimorfismos para alrededor de 70

nucleótidos simples y otras variantes genéticas de importancia funcional, muchas de las cuales dan como resultado una enzima inactiva, mientras que otras disminuyen la actividad catalítica, aunque también puede presentarse la duplicación de genes con el consiguiente aumento en la actividad metabolizadora y como consecuencia, se han descrito 4 subpoblaciones de metabolizadores: lentos, intermedios, rápidos y ultrarrápidos.<sup>1-3,7</sup>

Aunque algunas de estas variantes son bastante raras, se ha demostrado entre el 5 y el 110 % de metabolizadores lentos en individuos de origen caucásico y europeo, mientras que la frecuencia de este fenotipo homocigótico en descendientes del sudeste asiático es del 1 al 2 %.<sup>2,5,8</sup>

Una deficiencia en la actividad de la hidroxilasa de debrisoquina en una población determinada, refleja una o más mutaciones en el gen que codifica al CYP2D6, lo que determina que las proteínas que este genera queden trunca o muestren menor actividad enzimática; por tanto, un método para estudiar el estado del metabolismo oxidativo asociado con el CYP2D6 consiste en la administración de dosis única de debrisoquina y la cuantificación en orina de su metabolito 4-hidroxidebrisoquina. Aunque en el 95 % de la población esto puede conocerse con precisión mediante el estudio de una muestra de sangre y la determinación del genotipo, estos estudios resultan muy caros, por lo que el presente trabajo se propuso identificar la presencia de diferentes fenotipos metabolizadores de debrisoquina en una muestra de sujetos de la población cubana.

## Métodos

Se seleccionó una muestra de 104 sujetos voluntarios (70 mujeres y 34 hombres) con edades comprendidas entre 16 y 51 años, tomada de los estudiantes y trabajadores de la Facultad Calixto García, los cuales dieron su consentimiento informado por escrito para participar en el estudio. A todos se les realizaron examen físico e interrogatorio y ninguno se encontraba bajo tratamiento medicamentoso.

Se le indicó a cada individuo que ingiriera una tableta de 10 mg de debrisoquina (Declinax, Hoffman-La Roche) a la hora de dormir (entre 10:00 y 11:00 p.m.) luego de vaciar la vejiga mediante la micción. Se le instruyó que recolectara toda la orina de la noche incluyendo la micción de la mañana al despertar. En cada caso se midió el volumen de la orina colectada y se almacenaron 4 muestras de 15 mL, cada una en frascos plásticos a temperatura de congelación. Las concentraciones de debrisoquina y su metabolito 4 hidroxidebrisoquina, fueron determinadas mediante cromatografía líquida de alta presión con columna Hypersyl ODS 5 µm C18 Sharlau x 15, y detección a 210 nm.

Se calculó la razón metabólica (RM) como:  $RM = \text{concentración debrisoquina} / \text{concentración 4OH-debrisoquina}$ .

Se hizo el histograma de frecuencias de la muestra estudiada a partir de la determinación del logaritmo en base 10 de la RM (log RM).

## Resultados

En la muestra analizada la razón metabólica varió en un rango entre 0,01 y 23,69.

La distribución del log RM se muestra en la figura 1, en la cual se observa que los valores se distribuyen en forma bimodal.

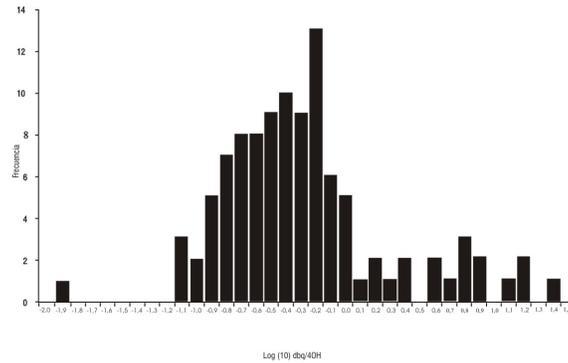


FIG. 1. Histogramas de frecuencias del logaritmo en base 10 de la razón metabólica de la debrisoquina y su metabolito 4OH debrisoquina.

Utilizando el valor de la antimoda  $\log RM = 1.10$ ,<sup>9,10</sup> fueron identificados 4 sujetos metabolizadores lentos, tres del sexo femenino y uno del sexo masculino, lo que representa el 3,84 % de la muestra.

La figura 2 muestra cromatogramas de un metabolizador rápido y uno lento.

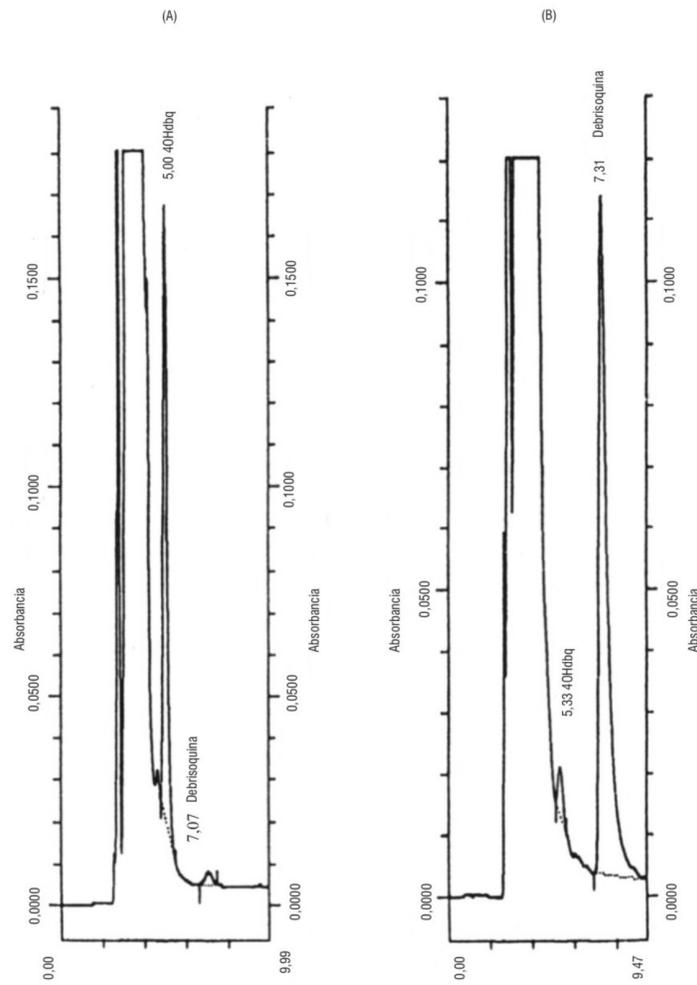


FIG. 2. Cromatograma de un metabolizador rápido (A) y un metabolizador lento (B).

## Discusión

Los resultados indican que la oxidación de debrisoquina es polimórfica en la muestra estudiada, pudiéndose diferenciar entre metabolizadores rápidos y lentos, con valores inferiores a los reportes de estudios hechos en caucasianos europeos,<sup>1,2,8,11,12</sup> uruguayos<sup>13,14</sup> y negros ganeses,<sup>11,14</sup> algo superiores a los encontrados en orientales y árabes,<sup>1,5,11,14</sup> y semejantes a estudios realizados en México<sup>15</sup> y afroamericanos adultos.<sup>1</sup>

Con frecuencia es difícil determinar si una diferencia poblacional dada radica en factores ambientales o genéticos, ya que las variaciones interindividuales son fundamentalmente genéticas, pero las diferencias entre 2 poblaciones pueden ser de causas no genéticas como el estilo de vida, clima, alimentación y otras.<sup>14,16</sup>

Se ha planteado que aproximadamente el 79 % de las variaciones interindividuales en el metabolismo de la debrisoquina son de causa genética; los estudios realizados sobre la influencia de la edad, sexo, consumo de alcohol, café o hábito de fumar, indican que tienen poco o ningún impacto sobre la actividad de la enzima metabolizante,<sup>11,12,14</sup> lo que conlleva a la necesidad de un estudio genético de

estos individuos, para confirmar si las bases de este polimorfismo encontrado en esta muestra de la población cubana son genéticas o no.

En conclusión, se identificó la presencia de diferentes fenotipos metabolizadores de debrisoquina en la muestra estudiada, y se encontró que el 3,84 % son metabolizadores lentos.

## Summary

### Study of debrisoquine polymorphism in a sample of the Cuban population.

The differences in the capacity with which every individual metabolises a drug by a specific route has a clinical relevance for widely used drugs of a narrow safety range if that is the main route in the elimination of the drug, or if the number of therapeutic alternatives is limited; therefore, the pharmacogenetic information is essential in the personalized therapeutics and it contributes to a rational use of drugs. As the cytochrome P450D6 (CYP2D6) catalyzes more than 65% of the commonly used drugs, the aim of this paper was to identify different CYP2D6 metabolising phenotypes in a sample of 104 subjects of the Cuban population by determining the metabolic ratio between urinary concentrations of debrisoquine and its metabolite 4OH-debrisoquine, quantified by high performance liquid chromatography. We found that 3.84% of the individuals studied were slow metabolisers.

**Key words:** Genetic polymorphism, debrisoquine polymorphism, CYP2D6.

## Referencias Bibliográficas

1. Ma K, Woo MH, Mcleod HL. Genetic Basis of Drug Metabolism. *Am J Health-Syst Pharm.* 2002;59(21):2061-9.
2. Wilkinson GR. Farmacocinética: dinámicas de absorción, distribución y eliminación de fármacos. En: Hardman JG, Limbird LE, Goodman A. Goodman and Gilman. Las bases farmacológicas de la terapéutica. 10 ed. México DF: McGraw-Hill Interamericana; 2003. p. 5-34.
3. Winn-Deen E. SNPs: Will human genetic variation lead to new medical practices? *Lab Medica International.* 2003;20(3):15-6.
4. El Manual Merck de diagnóstico y tratamiento. [Programa de ordenador]. Brees MH, Berkow R (eds). 10 ed. Madrid: Harcourt; 1999.
5. Kitada M. Genetic polymorphism of cytochrome P450 enzymes in Asian populations: focus on CYP2D6. *Int J Clin Pharmacol Res.* 2003;23(1):31-5.
6. Daly AK. Pharmacogenetics of the major polymorphic metabolizing enzymes. *Fundam Clin Pharmacol.* 2003;17(1):27-41.
7. Kawanishi C, Lundgren S, Agren H, Bertilsson L. Increased incidence of CYP2D6 gene duplication in patients with persistent mood disorders: ultrarapid metabolism of antidepressants as a cause of nonresponse. *Eur J Clin Pharmacol.* 2004;59(11):803-7.
8. Gaikovitch EA, Cascorbi I, Mrozikiewicz PM, Brockmoller J, Frotschl R, Kopke K, et al. Polymorphisms of drug-metabolizing enzymes CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP1A1, NAT2

- and of P-glycoprotein in a Russian population. *Eur J Clin Pharmacol*. 2003;59(4):303-12.
9. Benítez J, Llerena A, Cobaleda J. Debrisoquin oxidation polymorphism in a Spanish population. *Clin Pharmacol Ther*. 1988;44:74-7.
  10. Evans D, Magoub A, Sloan T, Idle J, Smith R. A family population study of the genetic polymorphism of debrisoquin oxidation in a white British population. *J Med Genet*. 1980;45:102-5.
  11. Genetic differences in drug disposition. *J Clin Pharmacol*. 1994;34:881-97.
  12. Brockmoller J, Roots I. Assessment of liver metabolic function: clinical implications. *Clin Pharmacokinet*. 1994;27(3):216-48.
  13. Estévez F, Giusty M, Parrillo S, Oxandabrat J. Dextromethorfan O-demethylation polymorphism in the Uruguayan population. *Eur J Clin Pharmacol*. 1997;52:417-8.
  14. Llerena A, Cobaleda J, Martínez C, Benítez J. Interethnic differences in drug metabolism: influence of genetic and environmental factors on debrisoquin hydroxylation phenotype. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet*. 1996;21(2):129-38.
  15. Mendoza R, Wan YJ, Poland RE, Smith M, Zheng Y, Berman N, et al. CYP2D6 polymorphism in a Mexican American population. *Clin Pharmacol Ther*. 2001;70(6):552-60.
  16. Holgate ST. Pharmacogenetics: the new science of personalizing Treatment. *Curr Opin Allergy Clin Immunol*. 2004;4(1):37-8.

Recibido: 20 de diciembre de 2004. Aprobado: 8 de enero de 2005.

Lic. *Mayra Alvarez Corredera*. Calle I No. 260, Plaza de la Revolución, Ciudad de La Habana, Cuba.

- 1 **Profesor Auxiliar.**
- 2 **Profesor Titular.**
- 3 **PhD. Universidad de Extremadura, España.**
- 4 **Licenciada.**
- 5 **Profesora Asistente.**