

RASGOS DE PERSONALIDAD, RESPUESTA AL TRATAMIENTO DE MANTENIMIENTO CON METADONA Y FARMACOGENÓMICA EN PACIENTES ADICTOS A OPIÁCEOS

Fonseca F⁽¹⁾, de Cid R⁽²⁾, Gratacós M⁽²⁾, Bellsolà M⁽¹⁾, Farré M⁽³⁾, de la Torre R⁽³⁾, Martín-Santos R^(1,3), Estivill X⁽²⁾, Torrens M⁽¹⁾

⁽¹⁾Institut d'Atenció Psiquiàtrica: Salut Mental i Toxicomanies (IAPS). Hospital del Mar.

⁽²⁾Centre de Regulació Genòmica (CRG). Programa Genes y Malaltia. Barcelona.

⁽³⁾Unitat de Recerca en Farmacologia, Institut Municipal d'Investigació Mèdica (IMIM) Universitat Autònoma de Barcelona (UAB), Universitat Pompeu Fabra (UPF). Barcelona. Passeig Marítim 25-29, 08003-Barcelona. mtorrens@imim.es

Introducción

Los programas de mantenimiento con metadona han demostrado su eficacia en el tratamiento del trastorno por dependencia de opiáceos tanto para reducir el consumo de opiáceos ilegales, las conductas de riesgo (relacionadas con la infección VIH) y delictivas además de mejorar la calidad de vida relacionada con la salud (Farré et al., 2002). Sin embargo, todavía hay un elevado porcentaje de pacientes que no responden al tratamiento, alrededor del 40%, que varía dependiendo de la definición de "mala respuesta".

A diferencia de otras áreas de la psiquiatría son escasos los estudios farmacogenómicos dedicados a estudiar la respuesta al tratamiento con metadona: Hasta el momento hay dos únicos estudios, uno sobre un polimorfismo en el gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2) y otro en el gen del citocromo P450 2D6 (Lawford et al., 2000; Eap et al., 2001).

Sin embargo, otros genes candidatos podrían ser el gen del receptor opioide μ (OPRM1). El SNP más comúnmente estudiado es la sustitución A118G en el exón 1. Este raro polimorfismo implica la sustitución de adenina por guanina en la posición 118 de la secuencia de ADN y se traduce por la presencia de ácido aspártico en lugar de asparagina en la posición 40 del terminal amino del receptor (Asp40). Este cambio de aminoácido suprime un potencial lugar de glicosilación en la región N terminal del receptor que a su vez modifica la afinidad del receptor para la β -endorfina (Bond et al., 1998). Se han hallado diferencias alélicas de este gen en poblaciones con dependencia de opiáceos hispánica (Bond et al., 1998), china (Szeto et al., 2001) e india (Tan et al., 2003); finalmente, en un estudio en población china se ha hallado una relación entre el policonsumo y una interacción entre la presencia del alelo G118 y los portadores homocigotos de IVS2+G31A (Shi et al., 2002); dato no confirmado por otros autores (Gelernter et al., 1999; Franke et al., 2001). No hemos hallado en la literatura estudios que evalúen la relación de este polimorfismo con la respuesta al tratamiento.

Por otro lado, con respecto a rasgos de personalidad y respuesta terapéutica, algunos estudios, han relacionado puntuaciones elevadas del Inventario de Temperamento y Carácter, TCI (Cloninger et al., 1991), principalmente la "búsqueda de novedad" y la "auto-trascendencia", con recaídas en el consumo y abandonos del tratamiento en pacientes con abuso/dependencia de sustancias (Gutiérrez et al., 2002). Un estudio reciente no halló relación entre el polimorfismo de nucleótido único y rasgos de personalidad estudiados con el cuestionario (NEO-P) en pacientes con abuso de sustancias (Hernández-Ávila et al., 2004).

Objetivo

Estudiar los rasgos de personalidad y la variabilidad genética en pacientes con trastorno por dependencia de opiáceos con buena y mala respuesta al tratamiento de mantenimiento con metadona (TMM).

Método

Se llevó a cabo un estudio caso-control prospectivo con 62 pacientes consecutivos, que inician un TMM y se comparan con 46 sujetos control sin consumo de sustancias. A los 7 meses, los pacientes según la respuesta al tratamiento se dividieron en buenos y malos respondedores, en base al consumo de opiáceos ilegales y la retención en tratamiento. Tras firmar el consentimiento informado, se obtuvo de forma protocolizada datos sociodemográficos y características del tratamiento. La presencia de comorbilidad psiquiátrica se evaluó mediante la Psychiatric Research Interview for Substance and Mental Disorders (PRISM; versión española por Torrens et al., 2004). Pacientes y controles fueron evaluados mediante el Inventario de temperamento y carácter de Cloninger (TCI); la variabilidad genética se estudió en los genes: DRD2, DRD3, DRD4, OPRM1 y OPRK1. El estudio fue aprobado por el comité ético de la institución.

Resultados

1. A los 7 meses fueron reevaluados 62 pacientes, 27 (44%) con buena respuesta y 29 (46%) con mala respuesta de los cuales 17 (27%) presentaban consumo continuado de opiáceos y 12 (19%) habían abandonado el tratamiento. Seis sujetos salieron del estudio (10%) por cambio geográfico o por ingreso en prisión. Las características de los pacientes y los controles se describen en la tabla 1.

Tabla 1. Características de los pacientes (con buena y mala respuesta) y el grupo control. Test de χ^2 y One-way ANOVA.

	Pacientes n=56		Controles n=47 (%)	p
	Buena respuesta n=27 (%)	Mala respuesta n=29 (%)		
Hombres	23 (85.2)	22 (75.9)	34 (72.3)	NS
Etnia caucásica	25 (92.6)	26 (89.7)	46 (97.9)	NS
Soltero	16 (61.5)	11 (39.3)	22 (46.8)	NS
Trabajo activo	10 (38.5)	9 (40.9)	39 (83)	<0.001*
Infección VIH	7 (25.9)	4 (14.3)	-	NS
Patología dual	18 (66.7)	16 (66.7)	-	NS
	Media \pm DS	Media \pm DS	Media \pm DS	
Edad	36.2 \pm 7	36.5 \pm 10	34 \pm 8	NS
Años escolarización	9 \pm 3	8 \pm 4	18 \pm 2	<0.001*
Meses de consumo	126 \pm 97	90 \pm 52	-	NS
Dosis de metadona (mg/día)	73 \pm 49	52 \pm 37	-	NS

**Diferencias significativas entre pacientes vs. controles; sin diferencias entre buenos y malos respondedores.
- Frecuencia 0 en el grupo control.

2. Al comparar pacientes y controles, los primeros mostraron puntuaciones más elevadas en las escalas "evitación del daño" (p=0.002) y "auto-trascendencia" (p<0.001) y puntuaciones significativamente más bajas en las escalas "dependencia de la recompensa" (p<0.001), "auto-dirección" (p<0.001) y "cooperación" (p<0.001) que los segundos. Al comparar sujetos con buena y mala respuesta se apreciaron diferencias significativas en la escala "auto-trascendencia" (46 \pm 10 vs 38 \pm 8; p<0.001). Estos resultados se hallan resumidos en la tabla 2.

Tabla 2. Puntuaciones medias en el cuestionario de temperamento y carácter. One-way ANOVA.

	Pacientes (n=56)		Controles n=47 Media \pm DS	p
	Buena respuesta n=27 Media \pm DS	Mala respuesta n=29 Media \pm DS		
Evitación del daño	59 \pm 8	55 \pm 8	52 \pm 7	0.002*
Búsqueda de sensaciones	53 \pm 8	54 \pm 10	50 \pm 9	NS
Dependencia recompensa	44 \pm 7	45 \pm 7	54 \pm 8	<0.001*
Persistencia	43 \pm 9	43 \pm 11	43 \pm 9	NS
Auto-dirección	41 \pm 13	42 \pm 9	58 \pm 6	<0.001*
Cooperación	42 \pm 7	44 \pm 8	55 \pm 5	<0.001*
Auto-trascendencia	38 \pm 8	46 \pm 10	34 \pm 9	<0.001* [†]

* Diferencias significativas entre pacientes y controles
[†] Diferencias entre buen y mal respondedores.

3. En el análisis de la variante del gen OPRM1 A118G realizada a 38 pacientes, la puntuación de la escala "auto-trascendencia" era marginalmente menor (p=0.055) en pacientes portadores de la variante poco común (A118G) del gen OPRM1: 36.5 \pm 3, 95%CI[30.3-42.6] vs. 43.2 \pm 1.8, IC 95% [39.8-46.9].

El análisis de regresión logística en función de la respuesta al tratamiento y las puntuaciones de "auto-trascendencia", era significativo cuando la variante OPRM1 A118G se incluía en el modelo (p=0.049). Los pacientes con buena respuesta portadores de esta variante presentaban resultados más bajos, aunque no estadísticamente significativos en esta escala del TCI comparado con los portadores de la variante más habitual: (29.3 \pm 5.1, IC95% [18.9-39.7] vs. 40.1 \pm 2.4, IC95% [35.25-44.8]). Ver tabla 3.

Tabla 3. Puntuaciones medias de la escala "auto-trascendencia" dependiendo del genotipo A118G.

	Asp118 N= 11 Media \pm DS	Asn118 N= 27 Media \pm DS	p
Auto-trascendencia	36.5 \pm 3	43.2 \pm 1.8	0.055

Discusión

Este trabajo presenta resultados preliminares de un estudio longitudinal que deben ser confirmados en una muestra de mayor tamaño. Sin embargo es interesante resaltar los siguientes hallazgos:

- La ausencia de diferencias significativas en los datos sociodemográficos entre buen y mal respondedores al tratamiento de mantenimiento con metadona.
- Los resultados iniciales nos sugieren que algunas escalas del TCI podrían describirse como marcadores del trastorno por dependencia de opiáceos.
- No hemos hallado hasta el momento diferencias en los polimorfismos analizados, excepto para la escala de "auto-trascendencia en pacientes con OPRM1 Asn40Asp".

Bibliografía

- Bond C., LaForge K.S., Tian M., Melia D., Zhang S., Borg L., et al. Proc Natl Acad Sci USA 1998; 95: 9608-9613.
- Eap C.B., Broly F., Mino A., Hämmig R., Déglon J., et al. J Clin Psychopharmacol 2001; 21: 229-234.
- Farré M., Mas A., Torrens M., Moreno V., Camí J. Drug Alcohol Depend 2002; 65:283-90.
- Franke P., Wang T., Nöthen M., Knapp M., Neidt H., Albrecht S et al. Am J Med Genet 2001; 105: 114-119.
- Gelernter J., Kranzler H. y Cubells J. Mol Psych 1999; 4 : 476-483.
- Gutiérrez F., Sangorrín J., Martín-Santos R., Torres X. y Torrens M. J Personal Disord 2002; 16: 344-59.
- Hernandez-Avila C.A., Covault J., Gelernter J., Kranzler H.R. Psychiatr Genet 2004; 14: 89-92.
- Lawford B.R., Young R.McD., Noble E.P., Sargent J., Rowell J, et al. Am J Med Genet 2000; 96: 592-598.
- Shi J., Hui L., Xu Y., Wang F., Huang F, Huang W. et al. Hum Mutat 2002; 19: 459-460.
- Szeto C.Y.K., Tang N.L.S., Lee D.T.S. y Stadlin A. Neuroreport 2001; 12: 1103-1106.
- Tan E.C., Tan C.H., Karupathivan U. y Yap E.P.H. Neurorep 2003; 14: 569-572
- Torrens M., Serrano D., Astals M., Perez-Dominguez G., Martín-Santos R. Am J Psychiatry 2004;161:1231-1237.

Este proyecto ha sido financiado en parte por la Marató de TV3 Dra. Marta Torrens (10810), la Red de Trastornos adictivos: Fondo de Investigaciones Sanitarias, Dra. Marta Torrens (G03/005) y la Red de Genotipación y Psiquiatría Genética: Fondo de Investigaciones Sanitarias, Dra. Martín-Santos (G03/184).