

Actividad serotoninérgica y evitación de daño en adictos abstinentes a drogas

C. Gómez-Perretta de Mateo^a, M. Portolés Sanz^a, M^a. I. Pérez Díaz^a, M^a. L. Gómez-Perretta de Mateo^a y R. Salom Serra^b

^a Centro de Investigación. ^b Servicio de Psiquiatría. Hospital Universitario La Fe. Valencia.

Serotonergic activity and harm avoidance in abstinent drug addicts

Resumen

Introducción. Este estudio ha valorado la relación entre las dimensiones del Cuestionario de personalidad tridimensional y la actividad 5-HT en un grupo de adictos abstinentes a las drogas.

Metodología. Dieciséis sujetos varones que cumplían el criterio DSM-III-R/DSM-IV de desorden de abuso de sustancias fueron evaluados mediante la administración del Cuestionario de personalidad tridimensional; su actividad serotoninérgica fue determinada mediante una prueba de provocación con fenfluramina.

Resultados. Sólo la dimensión «buscador de novedad» se diferenciaba estadísticamente de los valores de una población estándar sana, mientras que «evitación de daño» y no otras dimensiones correlacionó significativamente con los valores de prolactina post-estimulación con fenfluramina ($r = 0,80$, $p < 0,001$).

Conclusión. Este trabajo confirma que los adictos a las drogas son personas ávidas de experimentar sensaciones nuevas y apoya la hipótesis de que la dimensión «evitación de daño» se relaciona con la actividad serotoninérgica.

Palabras clave: abuso de sustancias, actividad serotoninérgica, buscador de novedad, cuestionario tridimensional personalidad, evitación de daño.

Summary

Introduction. The present study was to assess the relationship between the Tridimensional Personality Questionnaire scores and the 5-HT activity in abstinent drug addicts.

Methodology. 16 men who satisfied the DSM-III-R/DSM-IV criteria for substance abuse disorder accomplished the Cloninger's Tridimensional Personality Questionnaire; their serotonergic activity was measured using the Fenfluramine Challenge Test.

Results. The Novelty Seeking is the only dimension showing a statistical difference versus a standard healthy sample, while harm avoidance and not the other dimensions was significantly correlated with the prolactin post-fenfluramine peak ($r = 0.80$, $p < 0.001$).

Conclusion. This work confirm that drug addicts are high Novelty Seekers and support the hypothesis that Harm Avoidance dimension correlate with serotonergic activity.

Key words: harm avoidance, novelty seeking, serotonergic activity, substance abuse, tridimensional personality questionnaire.

INTRODUCCIÓN

Cloninger^{1,2} propuso un modelo biosocial de personalidad basado en un patrón de respuesta de adaptación frente a novedad, peligro o daño y recompensa. Mediante el desarrollo de un autocuestionario, el Cuestionario de personalidad tridimensional (CTP),

pudo cuantificar las variaciones individuales de comportamiento atendiendo a cada una de las tres dimensiones hipotetizadas: buscador de novedad (BN), evitador de daño (ED), y dependencia de la recompensa (DR). Según este modelo, las tres dimensiones han sido postuladas como heredables e independientes entre sí y mediadas biológicamente por los neurotransmisores dopamina, serotonina y norepinefrina, respectivamente.

Diversos estudios con pacientes deprimidos con o sin desorden obsesivo-compulsivo (DOC) han permitido valorar una posible correlación entre estas dimensiones y la actividad serotoninérgica. En un caso, los valores de ED y DR generalmente elevados en estos pacientes, podían predecir de manera significativa la respuesta a la nefazodona, sustancia antagonista del receptor 5-HT₂ e inhibi-

CORRESPONDENCIA:

C. Gómez-Perretta.
Unidad de Adicciones. Centro de Investigación.
Hospital Universitario La Fe.
Av. de Campanar 21.
46009 Valencia.
Correo electrónico: gomez_cla@gva.es

dor de la recaptación de serotonina 5-HT³. En otro estudio, los valores de ED mostraban una correlación inversa con la Bmax LSD-I¹²⁵ plaquetar (marcador del receptor 5HT₂, que disminuye por *down regulation* tras la liberación de 5-HT presináptica) poniendo de manifiesto que un incremento de la función 5HT mediaba el comportamiento evitador de estos sujetos⁴.

Más recientemente, el grupo de Hansenne^{5,6} mediante la estimulación neuroendocrina de la actividad neurotransmisora ha descrito también una correlación positiva entre ED y la actividad serotoninérgica central. En este caso, se trataba de medir la variación de prolactina en sangre inducida por el flesinoxán, un potente agonista selectivo del receptor 5-HT_{1A}, lanzando la hipótesis de que una hiperactividad específica de este receptor pudiera mediar dicho comportamiento.

Sin embargo, otros dos estudios^{7,8}, empleando marcadores periféricos de actividad serotoninérgica no encontraron una asociación significativa entre la actividad serotoninérgica y la dimensión ED; el primero realizado con pacientes diagnosticados de DOC y con valores elevados de ED, y el segundo en una muestra de mujeres diagnosticadas de bulimia, utilizando como marcadores de actividad 5HT la medida de la unión plaquetar a imipramina y los valores sanguíneos de serotonina total, respectivamente.

Por otro lado, estudios recientes han relacionado la alteración de la función serotoninérgica con la adicción y con otros desórdenes psiquiátricos comórbidos aunque sin revelar claramente su relación con el estatus temperamental^{9,10}.

Además, se presenta una hipótesis en la actualidad, que un mejor conocimiento de los rasgos temperamentales ayudaría a entender cuestiones tan debatidas como la comorbilidad.

Por ello, y con el fin de conocer mejor cuestiones fundamentales de la fisiología celular en relación con el comportamiento humano, hemos investigado la posible relación entre neurotransmisión serotoninérgica central y las dimensiones de personalidad de una muestra de abstinentes adictos a las drogas (AAD), mediante el CTP y la determinación de la actividad serotoninérgica central mediante el *challenge test* con fenfluramina, fármaco que promueve la liberación de 5HT desde la membrana presináptica.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos

A partir de una muestra de sujetos varones que seguían un programa de rehabilitación voluntario por antecedentes de abuso a drogas se seleccionaron 16 con una edad media de 26,5 años (DE= 5,9), sanos, y con prueba del virus de la inmunodeficiencia humana (VIH) negativa. Todos satisfacían el criterio DSM-III-R/DSM-IV^{11,12} de desorden de abuso de sustancias, principalmente de benzodiazepinas, cannabis, anfetaminas, cocaína, inhalantes

y heroína; no se detectaron drogas en su orina momentos antes de iniciarse el estudio bioquímico.

A todos los sujetos se les informó por escrito del contenido del estudio y de su aprobación por parte del comité ético.

Administración del Cuestionario de personalidad tridimensional

Este protocolo¹ (versión española del CPT-4-5/87) cuantifica las dimensiones de personalidad BN, ED y DR. Sujetos con puntuaciones extremas de BN tienden a ser curiosos, impulsivos, irascibles y desordenados (cota superior) o reflexivos, estoicos, atemperados y ordenados (cota inferior). Los valores extremos de ED definen tendencias aprensivas, tímidas, pesimistas (cota superior) u optimistas, despreocupadas, extrovertidas y energéticas (cota inferior). Finalmente, los valores de DR orientan hacia la sentimentalidad, sensibilidad social, persistencia, compasión y abnegación (cota superior) o hacia la insensibilidad, practicidad, irresolución y frialdad (cota inferior).

Challenge Test con fenfluramina

Utilizamos el método descrito por Mc Bride y Muldoon^{13,14}. Los sujetos accedían al laboratorio a las 8 a.m. sin haber ingerido alimento alguno durante las 8 horas previas al estudio, tras ser acomodados en una silla, se les introducía un catéter heparinizado y aséptico en vena a través de la fosa antecubital. Después de 30 minutos de adaptación, se extraía una muestra de sangre para la determinación basal de prolactina y posteriormente se les administraba D,L-fenfluramina (1 miligramo/ kilogramo de peso) en forma oral. Tres horas y media después se extraía otra muestra de sangre para la determinación plasmática de prolactina post-D,L-fenfluramina. Seleccionamos este período de tiempo ya que el pico de prolactina ocurre típicamente entre 3-4 horas después de la administración de D,L-fenfluramina¹³.

Las muestras conservadas a 4 °C se centrifugaban dentro de un período no superior a 4 horas, y el plasma extraído se congelaba inmediatamente manteniéndose a -60 °C hasta el momento del análisis.

La concentración de prolactina se determinó por radioinmunoensayo (RIA, Diagnostic Products Corporation-DIPESA) obteniendo coeficientes de variación intraensayo e interensayo menores del 4,5% y un límite de detección de 5 ng/ml plasma. La variable principal utilizada fue el pico de prolactina (el valor de prolactina post-D,L-fenfluramina menos el valor de prolactina basal).

Análisis estadístico

TABLA 1. Resultados del análisis del cuestionario tridimensional de la personalidad en sujetos AAD y controles

Dimensiones	AAD	Control
Búsqueda de novedad	21,75 ± 4,18	13,65 ± 4,04*
Evitación de daño	15,56 ± 5,28	13,40 ± 4,35
Dependencia de recompensa	19,87 ± 5,34	21,25 ± 3,29

Media ± DE; n= 16. Valor de p: * p<0,001; AAD: abstinentes adictos a las drogas.

El análisis se realizó usando el SPSS 6.1 para Windows (Statsoft Inc. 1993). La relación entre las dimensiones del CTP y los picos de prolactina se obtuvo mediante el análisis de correlación de Pearson.

RESULTADOS

La tabla 1 muestra los valores medios y desviaciones estándar (DE) de las tres dimensiones BN, ED y DR en sujetos AAD (n=16), junto a los valores medios de una población estándar sana¹⁵. Se aprecia en AAD un aumento de las dimensiones BN del 59% y ED del 16%.

La tabla 2 muestra los valores individuales de edad, incremento de prolactina, BN, ED y DR, así como sus respectivos valores medios y DE, en la población AAD.

Los picos de prolactina oscilaban entre 0,6 hasta 13,1 ng/ml, con un valor medio de 6,05 (DE: 3,83).

La dimensión de ED correlacionó significativamente con los valores de prolactina post-estimulación con fenfluramina ($r=0,80$, $p<0,001$) (fig. 1). Sin embargo, las otras dos dimensiones búsqueda de novedad y dependencia de recompensa no mostraron correlación alguna.

DISCUSIÓN

TABLA 2. Resultados individuales del incremento de prolactina (INC-PRL) plasmática tras la prueba de fenfluramina, y valores de las dimensiones buscador de novedad, evitación de daño y dependencia de recompensa

Sujetos	Edad (años)	INC-PRL (ng/ml)	BN	ED	DR
1	36	8,6	23	16	26
2	23	10,8	24	24	16
3	23	9,4	20	20	9
4	17	5,9	23	10	27
5	32	5,5	28	15	27
6	35	1,1	25	13	21
7	25	1,7	18	5	17
8	22	13,1	23	26	13
9	23	8,2	28	18	17
10	30	9,2	26	15	17
11	17	8,69	22	20	23
12	35	0,7	13	10	20
13	32	2,5	18	18	23
14	25	3,5	23	12	15
15	22	0,6	19	11	28
16	27	7,4	15	16	19
Media	26,50	6,06	21,75	15,56	19,87
DE	5,97	3,83	4,18	5,28	5,34

BN: buscador de novedad; ED: evitación de daño; DR: dependencia de recompensa.

La comparación de las dimensiones del CTP de los AAD con valores control medidos en la población española¹⁵ pone de manifiesto una tendencia extrema por la búsqueda de novedad y de situaciones excitantes entre los abstinentes además de caracterizar un comportamiento desordenado e impulsivo. Esta búsqueda de sensaciones se corresponde clásicamente con niveles bajos de dopamina² y serotonina⁹ lo que explicaría en parte, el uso de sustancias ilícitas dopaminérgicas o el empleo terapéutico de agentes serotoninérgicos¹⁰.

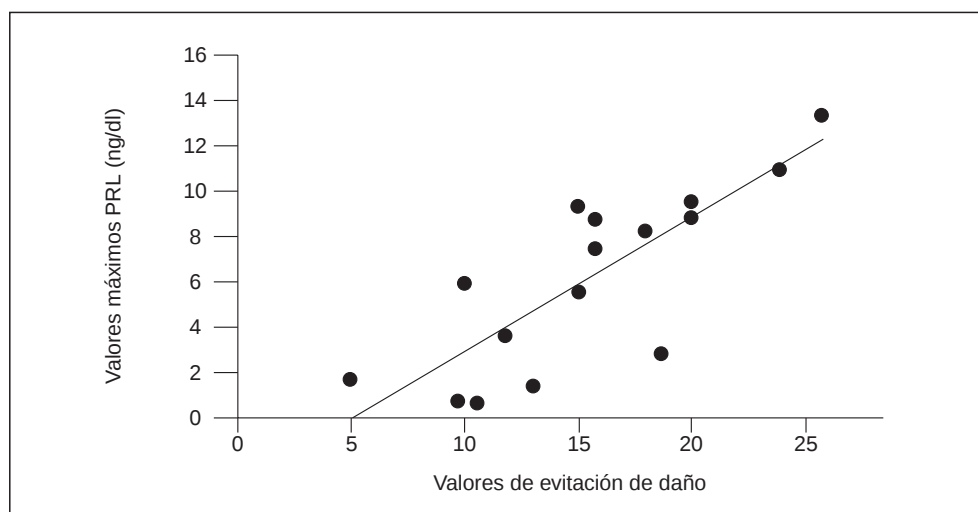


Fig. 1. Correlación entre los valores de evitación de daño y las respuestas de prolactina a la administración de D,L fenfluramina en sujetos AAD ($r=0,80$, $p<0,001$; $n=16$).

Durante las dos últimas décadas se ha descrito una relación inversa entre los índices de actividad serotoninérgica central y periférica con la predisposición a la agresión impulsiva y al comportamiento suicida¹⁶⁻¹⁸ avalando la hipótesis de que una disfunción de algunos de los receptores 5HT pudieran estar implicados en tales comportamientos.

No obstante, se ha descrito un aumento de la actividad serotoninérgica relacionada con la tendencia a la agresividad en niños impulsivos con déficit de atención y desorden de hiperactividad (DADH)¹⁹ y en adictos a la cocaína²⁰. Esta aparente contradicción podría explicarse reconociendo un nexo biológico común entre ambas morbilidades DADH y adicción a la cocaína (déficit de la actividad dopaminérgica secundario probablemente a la hiperactividad serotoninérgica) que les confiera una excepcionalidad frente a la hipótesis generalmente más demostrada.

Sin embargo, algunos autores cuestionan que sea la impulsividad el rasgo más fiablemente relacionado con la actividad 5HT, planteando en la actualidad que el nivel de actividad serotoninérgico se correlacione más bien con irritabilidad asociada a hostilidad (Handelsmann comunicación personal).

En este sentido, la dimensión BN (correlacionada con impulsividad) de nuestros sujetos no parece depender de la actividad serotoninérgica y sí, y de forma intensa y directa, de la dimensión ED. Esto último está en consonancia con el modelo biosocial de la personalidad que asocia específicamente a la dimensión ED con la actividad serotoninérgica. De esta forma, puntuaciones mórbidas de esta dimensión se corresponderían con una hiper o hipoactividad serotoninérgica según fueran los sujetos altos o bajos evitadores de daño respectivamente. Por lo tanto, la asociación descrita clásicamente entre excitabilidad e impulsividad con hipoactividad serotoninérgica podría deberse no a aquel rasgo *per se* sino a su frecuente asociación con una tendencia baja a evitar las situaciones de daño. Sin embargo, existen en la literatura referencias de que un temperamento evitador de daño puede dar lugar a comportamiento *acting out*, al menos si coexiste con valores altos de BN tal y como se describe en jóvenes deprimidos y tratados en régimen de comunidad^{21,22}.

Finalmente, la utilización de pruebas neuroendocrinas parece reflejar fidedignamente la actividad neurotransmisora, ya que la liberación de prolactina desde la glándula pituitaria está controlada por neuronas con actividad específica serotoninérgica central. Por lo tanto, su elevación tras una dosis de un agonista como la fenfluramina representaría probablemente mejor dicha actividad que la medida lumbar del 5 hidroxindol-acético¹⁷ o los estudios con marcadores periféricos. En este sentido, aunque los receptores serotoninérgicos plaquetarios son proteínas comparables a las de los tejidos cerebrales, se cuestiona en la actualidad que su medida refleje fielmente la actividad serotoninérgica central^{23,24}.

En conclusión, este trabajo confirma la necesidad de conocer y cuantificar los rasgos temperamentales que subyacen tras los procesos morbosos psiquiátricos, espe-

cialmente en el caso de los AAD, ya que además de explicar cuestiones tan actuales como la comorbilidad permite establecer correlaciones significativas más íntimas entre los diferentes *pathways* que regulan la fisiología celular. Además, corrobora trabajos anteriores que indicaban que los AAD son personas ávidas de experimentar sensaciones nuevas, entre ellas la de consumir drogas, y apoya la hipótesis de que la dimensión ED y solo ésta, se relaciona específica y directamente con la actividad SA en estos sujetos.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cloninger CR. A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Dev* 1986;3:167-226.
2. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.
3. Nelson EC, Cloninger CR. The tridimensional personality questionnaire as a predictor of response to nefazodone treatment of depression. *J Affect Disord* 1995;35:51-7.
4. Nelson EC, Cloninger CR, Pryzbeck TR, Csernansky JG. Platelet serotonergic markers and Tridimensional Personality Questionnaire measures in a clinical sample. *Biol Psychiatry* 1996;40:271-8.
5. Hansenne M, Pitchot W, Gonzalez Moreno A, Reggers J, Machurot PY, Ansseau M. Harm avoidance dimension of the Tridimensional Personality Questionnaire and serotonin-1A activity in depressed patients. *Biol Psychiatry* 1997;42:959-61.
6. Hansenne M, Ansseau M. Harm avoidance and serotonin. *Biol Psychol* 1999;51:77-81.
7. Pfohl B, Black D, Noyes R Jr, Kelley M, Blum N. A test of the tridimensional personality theory: association with diagnosis and platelet imipramine binding in obsessive-compulsive disorder. *Biol Psychiatry* 1990;28:41-6.
8. Waller DA, Gullion CM, Petty F, Hardy BW, Murdock MV, Rush AJ. Tridimensional Personality Questionnaire and serotonin in bulimia nervosa. *Psychiatry Res* 1993;48:9-15.
9. Gerra G, Zaimovic A, Timpano M, Zambelli U, Begarani M, Marzocchi GF, et al. Neuroendocrine correlates of temperament traits in abstinent opiate addicts. *J Subst Abuse* 2000;11:337-54.
10. Bano MD, Agujetas M, López ML, Tena T, Rodríguez A, Lora-Tamayo C, et al. Fluoxetine (FX) efficacy in the treatment of cocaine dependence methadone maintenance patients. Interaction with plasma levels. *Actas Esp Psiquiatr* 1999;27:321-4.
11. American Psychiatric Association. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. Third Edition-Revised: DSM-III-R. Washington, DC: American Psychiatric Association; 1987.
12. First MB, Gibbon M, Spitzer RL, Williams JBW. User's guide for the Structured Clinical Interview for DSM-

- IV for Axis I Disorders-Research Version (SCID-I, Version 2.0, Final Version). February, 1996.
13. McBride PA, Tierney H, DeMeo M, Chen JS, Mann JJ. Effects of age and gender on CNS serotonergic responsivity in normal adults. *Biol Psychiatry* 1990; 27:1143-55.
14. Muldoon MF, Manuck SB, Jansma CL, Moore AL, Perel J, Mann JJ. D,L- Fenfluramine challenge test: experience in nonpatient sample. *Biol Psychiatry* 1996; 39:761-8.
15. Gómez-Perretta C, Pérez C, Portolés M, Salom R. Tridimensional theory of personality: applications to substance abuse disorders. *Actas Esp Psiquiatr* 2001; 29:143-7.
16. Mann J, McBride PA, Brown RP, Linnoila M, Leon AC, DeMeo M, et al. Relationship between central and peripheral serotonin indexes in depressed and suicidal psychiatric inpatients. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49:442-6.
17. Coccaro EF, Kavoussi RJ, Cooper TB, Hauger RL. Central serotonin activity and aggression: inverse relationship with prolactin response to d-fenfluramine, but not CSF 5-HIAA concentration, in human subjects. *Am J Psychiatry* 1997;154:1430-5.
18. López-Ibor JJ Jr, Lana F, Saiz Ruiz J. Impulsive suicidal behavior and serotonin. *Actas Luso Esp Neurol Psiquiatr Cienc Afines* 1990;18:316-25.
19. Halperin JM, Sharma V, Siever LJ, Schwartz ST, Matier K, Wornell G, et al. Serotonergic function in aggressive and nonaggressive boys with attention deficit hyperactivity disorder. *Am J Psychiatry* 1994;51:243-8.
20. Handelsman L, Kahn RS, Sturiano C, Rinaldi PJ, Gabriel S, Schmeidler JP, et al. Hostility is associated with a heightened prolactin response to meta-chlorophenylpiperazine in abstinent cocaine addicts. *Psychiatry Res* 1998;80:1-12.
21. Wills TA, Vaccaro D, McNamara G. Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: an application of Cloninger's theory. *J Subst Abuse* 1994;6:1-20.
22. Cole DA, Carpentieri S. Social status and the comorbidity of child depression and conduct disorder. *J Consult Clin Psychol* 1990;58:748-57.
23. Lesch KP, Wolozin BL, Murphy DL, Riederer P. Primary structure of the human platelet serotonin uptake site: identity with the brain serotonin transporter. *J Neurochem* 1993;60:2319-22.
24. Cook EH Jr, Fletcher KE, Wainwright M, Marks N, Yan SY, Leventhal BL. Primary structure of the human platelet serotonin 5-HT_{2A} receptor: identity with frontal cortex serotonin 5-HT_{2A} receptor. *J Neurochem* 1994;63:465-9.