

Estudio de la asociación alélica entre el polimorfismo TaqI A1 del gene al receptor D₂ a dopamina, el alcoholismo, y los rasgos de personalidad en la población mexicana

Carlos Cruz Fuentes,¹ Beatriz Camarena Medellín,¹ Verónica Eroza López,² Juan Ramón de la Fuente,³ David Kerse-
novich,⁴ Humberto Nicolini¹

Summary

The proposed association between the TaqI A1 allele of the D₂ receptor human gene with alcoholism was studied in a Mexican population, by comparing the genotypes of 25 controls and 29 individuals who met the DSM-III-R diagnostic criteria for abuse or alcohol dependence. All subjects were male, with parents and grandparents of Mexican origin. The alcoholics in our sample suffered one of the following conditions: delirium tremens, alcoholic hallucinations or non complicated withdraw syndrome; 50% also showed at least one of the following diagnoses: major depression, panic attacks, or poly-substance abuse. Ninety percent of the controls carried the A1 allele. This allele frequency is 3-fold higher than Caucasians, but similar to North American Indian tribes. There were no significant differences in the prevalence or allele frequency between alcoholics and controls. Also, there was not significant differences when alcoholics were subtyped according to severity, age of onset or family history. Alcoholics had higher scores than controls in the neuroticism and psychoticism subscales of the Eysneck question naire. However, no relationship between personality traits and genotypes was found. This study does not support an association between the D₂ receptor gene and alcoholism.

Resumen

Estudiamos la posible asociación entre el alelo TaqI A1 del gene al receptor D₂ a dopamina y el diagnóstico de alcoholismo y los rasgos de personalidad, comparando los genotipos de 25 sujetos controles no alcohólicos contra los de 29 sujetos que cumplieron con los criterios de dependencia y/o abuso en el consumo de alcohol, definidos por el DSM-III-R. Los sujetos del estudio fueron todos del sexo masculino, y de padres y abuelos mexicanos. Todos los alcohólicos mostraron alguno de los siguientes problemas psiquiátricos relacionados con el periodo de supresión: episodio de abstinencia no complicado *delirium tremens* o alucinosis alcohólica y, en el 50% de los casos, mostraron al menos uno de los siguientes diagnósticos comórbidos: dependencia a múltiples sustancias, crisis de angustia o depresión mayor. El alelo A1 estuvo representado en el 90% de los individuos de la población estudiada. La frecuencia del mismo fue tres veces mayor a la reportada en diferentes grupos de origen caucásico, pero similar a la de ciertas poblaciones indígenas de Norteamérica. No se detectaron diferencias significativas en la prevalencia y frecuencia del alelo A1 entre los grupos control y de alcohólicos, independientemente de si estos fueron

¹ Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica, PUIS-Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calz. México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México, D.F.

² Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez.

³ Facultad de Medicina, UNAM.

⁴ Instituto Nacional de la Nutrición Salvador Zubirán.

Correspondencia a: Dr. Humberto Nicolini, Departamento de Genética Molecular Psiquiátrica, División de Investigaciones Clínicas, Instituto Mexicano de Psiquiatría, Calzada México-Xochimilco 101, San Lorenzo Huipulco, 14370 México D.F.

subdivididos por la severidad de su consumo de alcohol, por su edad de inicio o por tener una historia familiar positiva. El grupo de alcohólicos obtuvo puntajes más altos en los rasgos de psicoticismo y neuroticismo, comparados con los controles. No se observó que entre ellos hubiera relación entre los rasgos de personalidad, la severidad del alcoholismo y la presencia de un determinado genotipo. Nuestros resultados no indican que haya relación entre el alcoholismo y la presencia del alelo TaqI A1.

Introducción

El alcoholismo es uno de los principales y más devastadores problemas de salud a nivel mundial, y como entidad psiquiátrica se cataloga como una de las más comunes entre la población general. Aun cuando se desconoce la etiología de la enfermedad, se le considera como una entidad heterogénea que surge de la combinación de factores biológicos, psicológicos y sociales, lo cual se manifiesta, por una parte, en la presentación de formas clínicas diversas y, por la otra, en diferencias interindividuales en la susceptibilidad o vulnerabilidad al alcohol u otras drogas.

Los datos obtenidos de estudios de adopción, de gemelos y de familias, apoyan la existencia de factores genéticos en la etiología del abuso de sustancias, incluyendo el alcoholismo.¹³ La naturaleza y contribución de los mismos al desarrollo de la enfermedad se desconoce, sin embargo se sugiere que podría variar dependiendo del subtipo de alcoholismo de que se trate.

Se ha demostrado que las sustancias adictivas comparan la habilidad para activar la transmisión nerviosa dopaminérgica a nivel de los circuitos mesolímbicos y mesocorticales, los cuales se supone que participan como elementos generales e importantes de control en los comportamientos apetitivos y exploratorios, como lo es la búsqueda del alcohol.⁶ Por ejemplo, se ha observado que las dosis bajas de etanol ejercen un efecto excitatorio sobre las neuronas dopaminérgicas del área tegmental ventral, en tanto que las lesiones estructurales o el bloqueo farmacológico de estos circuitos nerviosos, en los animales de experimentación, modifican el autoconsumo de etanol y de otras clases de sustancias de abuso.^{17,25} Estas evidencias sugieren, por lo tanto, que la ingestión de alcohol proporciona, en primera instancia, una recompensa farmacológica que facilita el comportamiento de la búsqueda del mismo, lo cual se ve reflejado en sus efectos eufóricos. Por ello, las diferencias en la estructura o expresión de los genes involucrados en la transmisión dopaminérgica, podrían contribuir a la variabilidad genética en el desarrollo o al riesgo de que se presente este trastorno.

En 1990, Blum y cols. reportaron que el alelo A1 al receptor D₂ a dopamina se encontraba presente en 69%

de las muestras de ADN extraídas del tejido cerebral *postmortem*, obtenidas de 35 sujetos fallecidos por complicaciones por el abuso del alcohol, en tanto que sólo el 20% de una muestra similar de individuos no alcohólicos presentaba este alelo.³ Estos resultados llevaron a sugerir que la presencia de esta variante molecular del receptor D₂ podría estar relacionada (ya sea de manera independiente o asociada con otros genes) con la vulnerabilidad o susceptibilidad al abusar del alcohol. Los estudios posteriores en sujetos vivos han producido resultados similares.^{1,2,4,7,17,20} Sin embargo, hay otros grupos que no han confirmado la existencia de esta asociación alélica.^{5,8,10,11,22}

Los resultados obtenidos de los estudios de asociación genética dependen, en gran medida, del origen racial y étnico de los grupos de individuos que se escojan como sujetos de estudio, ya que parece haber diferencias en la frecuencia de los alelos en las distintas poblaciones. Por ello, el objetivo del presente trabajo fue determinar la frecuencia del alelo TaqI A1 del gene al receptor dopaminérgico D₂ humano en una población conformada por sujetos nacidos en México y cuyos antecedentes familiares de origen mexicano se remontan por lo menos a dos generaciones. Asimismo estudiamos la posible asociación en esta población entre la presencia de este marcador genético, con el diagnóstico de abuso o dependencia del alcohol y los rasgos de personalidad.

Material y métodos

Selección de grupos

La selección de los pacientes y controles se hizo con base en los criterios de exclusión e inclusión siguientes:

Alcohólicos

Los sujetos del grupo alcohólico de este estudio eran pacientes de la unidad de cuidados especiales del Hospital Psiquiátrico Fray Bernardino Alvarez (HPFBA), que cumplían con los siguientes criterios: a) sus padres y abuelos eran mexicanos, b) tenían entre 18 y 55 años, c) eran de sexo masculino, y d) habían recibido el diagnós-

tico de abuso o dependencia del alcohol, además de presentar o haber presentado alguno de los siguientes cuadros de acuerdo con el criterio del DSM-III-R: síndrome de abstinencia no complicado, *delirium tremens* o alucinosis alcohólica.

Los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- 1) la negativa del paciente a participar en este estudio, y
- 2) tener patología psiquiátrica concurrente, con excepción de los trastornos de ansiedad, depresión mayor unipolar y farmacodependencia.

Controles

Los sujetos del grupo control se reclutaron entre el personal que labora en el HPFBA, quienes tuvieron que cumplir con los criterios a, b y c del apartado anterior, además de los siguientes: d) no presentar antecedentes positivos de patología psiquiátrica y e) no abusar ni ser dependiente del alcohol ni de los fármacos, ni ellos, ni sus familiares de primer grado.

Después de recibir autorización de la comisión de investigación y ética del HPFBA para hacer el estudio y de acuerdo con la ley general de investigación para la salud, se reclutó a un total de 60 individuos entre alcohólicos y controles, y se obtuvo su consentimiento por escrito para participar en el estudio. A todos ellos se les aplicó una entrevista psiquiátrica estructurada, se obtuvo su familiograma y se determinó su perfil de los rasgos de personalidad (neuroticismo, psicoticismo, extraversión y deseabilidad social) mediante la aplicación del cuestionario de Eysneck, en su versión validada en español.⁹ La severidad, o en su caso, la exclusión del criterio de abuso de alcohol se determinó mediante la aplicación de la prueba AUDIT (*Alcohol use Disorders Identification Test*).¹⁸

A los pacientes alcohólicos con síndrome de abstinencia se les aplicaron los instrumentos de evaluación una vez que desapareció el cuadro de supresión no complicada, el *delirium* o la alucinosis. La historia familiar de alcoholismo se llevó a cabo mediante entrevista directa a los sujetos. Aquellos que manifestaron tener por lo menos un pariente de primer grado con historia de dependencia de alcohol, fueron clasificados como pertenecientes al tipo de historia familiar positiva.

Extracción del ADN genómico

De todos los pacientes y controles se obtuvo una muestra de sangre (30 cc en tubos vacutainer con ACD como anticoagulante); cada una de éstas se congeló a -80°C hasta el momento de procesarlas.

El ADN genómico de los leucocitos se obtuvo utilizando el método reportado por John y cols.¹⁴ Este método

incluye la lisis de los núcleos de las células sanguíneas y el aislamiento del ADN mediante extracciones consecutivas de fenol, cloroformo-alcohol isoamílico. El ADN obtenido se precipitó con alcohol al 70% y se resuspendió en *buffer* TE (Tris-EDTA, pH 7.4), almacenándose a 4°C .

Obtención del genotipo DRD2/TaqI A1

Se digirieron $10\mu\text{g}$ de cada una de las muestras, con 30 U de la endonucleasa de restricción TaqI (65°C durante 17 horas).

Se separaron los fragmentos de restricción mediante electroforesis, en gel de agarosa al 0.8% en *buffer* TAE (Tris-acetatos-EDTA), durante toda la noche a 30 V. El gel que contenía los fragmentos de restricción fue tratado en una solución alcalina con objeto de desnaturar el DNA. Una vez neutralizado el ADN en el gel, éste se transfirió a una membrana de nylon (Hybond N) mediante el método de transferencia por capilaridad tipo *Southern* (*Southern blot*), y se fijó covalentemente al mismo, por medio de la irradiación con luz UV (UV *cross-linking*); después se horneó al vacío (80°C , 20 plg/mm Hg.).

La hibridación se llevó a cabo durante 48 horas a 42°C en 10 ml. de solución que contenía 5X SSC (cloruro de sodio 0.75M, citrato de sodio 0.75M, pH 7.4), 0.05M NaHPO_4 , 50% formamida, 5X de solución de Denhardt's, 10% de dextran sulfato, 200 $\mu\text{g}/\text{ml}$. de DNA de espermatozoos de salmón y 3×10^6 cpm/ml. de la sonda de hibridación.

Los filtros hibridados se lavaron una vez a la temperatura ambiente durante 30 min con 2xSSC, 0.1% SDS; después se lavaron consecutivamente durante 30 min a 42°C , con 2X y 0.5X SSC, 0.1% SDS, respectivamente. Se obtuvieron los autorradiogramas correspondientes, exponiendo los filtros a películas Cronex con pantalla intensificadora, por lo menos durante 4 días a -80°C .

La sonda que se empleó para reconocer el polimorfismo TaqI en el *locus* DRD₂, fue la denominada pHD₂-1.7 (una subclona en plásmido del fragmento de 1.7kb BamHI de la clona original lambdaD₂G1, donada por el Dr. D. Grandy, del *Vollum Institute* de la *Oregon Health Sciences University*). El polimorfismo detectado por esta sonda se encuentra fuera de la región codificante del receptor D₂ a dopamina, 3' al exón 8, que es el último exón del gene. La sonda se marcó con dCTP-alfa^{32P} por el método de *random priming*, a una actividad específica $< 10^9$ cpm/ μg DNA.

Los RFLPs y los genotipos fueron asignados por medio de la lectura de los autorradiogramas, por 3 individuos independientes, sin conocimiento previo del estado clínico de los sujetos. En todos los casos hubo un 100% de concordancia.

Análisis estadístico

Para evaluar la posible asociación entre la presencia del RFLP TaqI A1 con el abuso en el consumo de alcohol se utilizó la prueba de X^2 corregida para continuidad, por Yates, que se deriva de los cuadros de 2×2 correspondientes, utilizando como variable la frecuencia del alelo.

Asimismo, se evaluó la relación que hubiera entre los genotipos y los puntajes obtenidos de los rasgos de personalidad, AUDIT, y la edad de inicio, mediante la prueba t de Student de 2 vías.

Resultados

Se escogieron 30 pacientes alcohólicos y 30 sujetos sanos (controles). El grupo de alcohólicos tenía una edad promedio de 34 ± 7.7 años, con un rango de 21 a 47 años; mientras que en los controles sanos, la edad promedio era de 30.8 ± 7.2 años, con un rango de 20 a 50 años, sin que hubiera diferencias significativas entre los grupos ($p = 0.07$). Los puntajes obtenidos en el AUDIT por el grupo control y el de alcohólicos, fueron 2.9 ± 2.3 y 28.3 ± 8.1 , respectivamente, de un máximo de 40 ($p < 0.0001$).

Los sujetos alcohólicos presentaron los siguientes diagnósticos en relación con el tipo de supresión: alucinosis alcohólica (56.6%), episodios de abstinencia alcohólica no complicada (26.6%), y *delirium tremens* (16.6%). A 15 de los sujetos pertenecientes al grupo de

alcohólicos se les detectaron los siguientes diagnósticos comórbidos: dependencia a múltiples sustancias (20%), crisis de angustia (16.6%), crisis de angustia y dependencia a múltiples sustancias (10%), y depresión mayor (3.3%). Asimismo, 20 de los alcohólicos (6.6%) tenían antecedentes de abuso de alcohol en pacientes de primer grado.

Se obtuvieron los genotipos de 25 sujetos controles y de 29 alcohólicos. La figura 1 ilustra el patrón polimórfico obtenido para el gene humano del receptor D₂ a dopamina, utilizando la sonda pH₂-1.7. El patrón de hibridación en el autorradiograma del *Southern blot* muestra claramente la presencia de 3 bandas: una banda constante de 10.5 Kb y dos bandas de 6.6 Kb y 3.7 Kb, que definen al sistema RFLP de alelos A1 y A2, respectivamente.

El cuadro 1 presenta la distribución de los genotipos entre los individuos controles y alcohólicos. El porcentaje de individuos homocigotos A1A1, A2A2 o heterocigotos A1A2 fue similar en ambos grupos. Estos porcentajes fueron congruentes, con un equilibrio entre los alelos del tipo Hardy-Weinberg, por lo que ni la frecuencia del acarreador ni la prevalencia (vg. número de individuos que portan el alelo A1 entre el número total de individuos de cada grupo) fueron significativamente diferentes entre ambas poblaciones (prueba exacta de Fisher $p = 0.29$; $X^2 = 0.0304$ $p = 0.86$).

En el cuadro 2 se muestra, la frecuencia del alelo A1 en la población mexicana control en relación con las frecuencias reportadas en otras poblaciones estudiadas. Como se observa, la frecuencia del alelo A1 fue entre 3 y 6 veces mayor que la reportada en las poblaciones de Francia, Alemania, Finlandia, y Estados Unidos (definidas como de "raza blanca y de origen caucásico") y poco menor que entre las poblaciones de China, Japón y de los afroamericanos de los Estados Unidos; mientras que fue similar a la de los indios del pueblo Jemez y a la de los indios Cheyene del oeste americano.

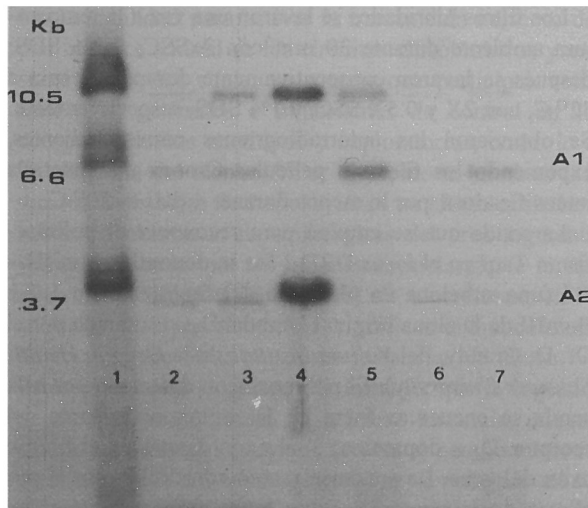


Figura 1. Patrón de hibridación del inserto de 1.7kb BamHI pH₂ a fragmentos de digestión TaqI de ADN genómico. Se observan 3 bandas que consisten en un fragmento constante de 10.5kb, y dos fragmentos de 6.6 kb y 3.7 kb, que definen a los alelos A1 y A2 respectivamente. Los carriles 1,2,3 y 6 corresponden a individuos con un genotipo heterocigoto A1/A2, en tanto que los carriles 4 y 5 pertenecen a sujetos homocigotos A2/A2 y A1/A1.

CUADRO 1
Genotipos, prevalencia y frecuencia del alelo A1 en alcohólicos y controles

	Genotipos							Alelos		p(A1)-n
	n	A1A1 n %	A1A2 n %	A2A2 n %	Fa %	A1 n	A2 n			
Alcohólicos	29	11 38	16 55	2 7	93	38	20	0.66		
Controles	25	8 32	14 56	3 12	88	30	20	0.60		
Total	54	19 35	30 56	5 9	91	68	40	0.63		

Fa = prevalencia del acarreador (número de individuos que portan el alelo específico/ número total de individuos) X 100
 p(A1) = frecuencia del alelo A1 (número de alelos A1/ número total de alelos)
 * p(A1) control vs. p(A1) alcohólicos $X^2 = 0.35$; $p = 0.56$

CUADRO 2
Frecuencia del alelo A1 en diferentes poblaciones

Poblaciones	n	p(A1)	Referencia
Caucásicos	167	0.19	11,12
Finlandeses	112	0.20	11
Afroamericanos	44	0.38	4
Japoneses	100	0.42	2
Mexicanos	25	0.60	
Indios Jemez	23	0.63	12
Indios Cheyenes	52	0.80	12

p(A1)= frecuencia del alelo A1

El análisis estadístico de la frecuencia del alelo A1 en la muestra de alcohólicos, comparada con el grupo control, no mostró ninguna diferencia significativa (cuadro 1). Sin importar si los alcohólicos fueron divididos de acuerdo con la edad de inicio, la historia familiar positiva de alcoholismo o la severidad del caso, determinado por el puntaje del AUDIT (cuadro 3). De los grupos de pacientes alcohólicos que padecían de alguna otra entidad psiquiátrica, ninguno mostró diferencias en la frecuencia del acarreador o del alelo A1, al compararlas con el grupo control (cuadro 3).

Por otra parte, no se observaron diferencias en la prevalencia o frecuencia del alelo A1 entre los distintos subgrupos de alcohólicos.

Rasgos de personalidad, genotipos y severidad del alcoholismo

Los resultados obtenidos de los rasgos de personalidad, muestran puntajes más elevados en las subescalas de psicoticismo y neuroticismo en los alcohólicos, comparadas con los controles: psicoticismo: alcohólicos 6 ± 3 vs controles 3 ± 2.3 , $p < 0.001$; neuroticismo: alcohólicos 16 ± 4.2 vs. controles 6 ± 5.1 , $p < 0.001$.

En consecuencia, cuando se compara la presencia de un determinado genotipo (A1A1 o A1A2), o genotipos (A1A1 vs. A1A2) entre los grupos de alcohólicos y de controles, sólo hay diferencias significativas en los rasgos antes mencionados.

En el grupo de pacientes alcohólicos se encontró una correlación significativa entre los puntajes de la escala de psicoticismo y los del AUDIT ($r = 0.43$, $p = 0.008$) y también entre los de la escala de neuroticismo y los del AUDIT ($r = 0.39$, $p = 0.02$). En contraste, se observó una correlación negativa entre los puntajes del AUDIT y los puntajes de la subescala de deseabilidad social del Eysenck ($r = -0.34$, $p = 0.037$).

No se observó ninguna correlación entre los puntajes de los rasgos de personalidad y la presencia de alguno de los genotipos (A1A1 vs. A1A2) entre los alcohólicos, a excepción de una diferencia pequeña pero significativa en los puntajes de la subescala de deseabilidad social ($p < 0.05$).

CUADRO 3
Subgrupos de alcohólicos en el estudio

		n	Genotipos			Alelos		p(A1)	Fa(%,
			A1A2	A1A2	A2A2	A1	A2		
Edad de inicio	<17	21	8(38)	12(57)	1(5)	28	14	.67 ^a	95
Inicio	>17	8	3(37)	4(50)	1(13)	10	6	.63 ^b	88
Historia Familiar	+	25	10(40)	14(56)	1(4)	34	16	.50 ^c	96
	-	4	1(25)	2(50)	1(25)	4	4	.50 ^d	75
Audit	9-10	3	2(67)	---	1(33)	4	2	.67 ^e	67
	20-29	10	5(50)	4(40)	1(10)	14	6	.70 ^f	90
	30-40	16	4(25)	12(75)	---	20	12	.63 ^g	100
Alucinosis		17	7(41)	8(47)	2(12)	22	12	.65 ^h	88
Delirium tremens	5	3	3(60)	2(40)	---	8	2	.80 ⁱ	100
Sx. abstinencia		7	1(14)	6(86)	---	8	6	.57 ⁱ	100
Comorbilidad con	CA	4	---	4(100)	---	4	4	.50	100
	CA/FMD	3	1(33)	2(67)	---	4	2	.67	100
	DM	1	---	1(100)	---	1	1	1.00	100
	FMD	6	1(17)	4(66)	1(17)	6	6	.50	83

p(A1)= frecuencia del alelo A1

Fa= frecuencia del acarreador

CA= crisis de angustia

FMD= farmacodependencia

DM= depresión mayor.

@ Los valores representan el número de individuos en cada grupo que presentan el genotipo determinado.

Los números entre parentesis el porcentaje de individuos que poseen un genotipo específico.

a vs. b; $p = 0.99$, p(A1) control = 0.60 vs. g; $p = 0.82$ vs. j; $p = 0.90$

b vs. d; $p = 0.56$, vs. c; $p = 0.66$, vs. h; $p = 0.67$

f vs. g; $p = 0.79$, vs. f; $p = 0.62$, vs. i; $p = 0.59$

El hecho de poseer de una o dos copias del alelo A1 no se correlaciona con un alcoholismo más severo, determinado por los promedios obtenidos en el AUDIT, ni con haber iniciado a temprana edad el consumo del alcohol (datos no mostrados).

Discusión

Diversos grupos de investigación han mostrado que el alelo A1 al receptor D₂ a dopamina se presenta con mayor frecuencia en sujetos que abusan o dependen de las sustancias adictivas, como el alcohol u otras drogas, comparados con los individuos que no dependen de ellas.^{1,3,4,17,20} Esta asociación del alelo A1 con el alcoholismo se observa particularmente en los grupos de pacientes clasificados como con un alcoholismo "severo", mediante la utilización de diversos instrumentos de diagnóstico. En otros grupos, sin embargo, no se ha encontrado correlación entre este marcador genético y la enfermedad,^{5,8,10,11,19,22} lo cual ha originado una controversia en torno a este punto. La razón de estas diferencias en los resultados no son del todo claras, aunque se les ha relacionado particularmente con la selección de los grupos, ya que no siempre se excluyó el diagnóstico de alcoholismo en los controles, mientras que en algunos de los estudios se incluyeron individuos afectados que no mostraban en ese momento una forma severa de la enfermedad. A pesar de las discrepancias, el análisis global de todos los estudios de asociación, muestra una tendencia discreta pero significativa de asociación entre el marcador genético TaqI A1 y la susceptibilidad o vulnerabilidad al abuso de alcohol u otras sustancias.^{1,16,23,24}

La gran mayoría de estos estudios se llevó a cabo en grupos de sujetos blancos de la población norteamericana y de países del norte de Europa, definidos de manera genérica como de origen caucásico. La gran diversidad de grupos étnicos de origen caucásico que conforman una parte importante de la población de los Estados Unidos, así como las diferencias socio-culturales de unos y otros, sugieren que las poblaciones estudiadas pudieran estar formadas por una mezcla de individuos pertenecientes a distintos subgrupos, los cuales presentan diferencias significativas tanto en la frecuencia con que presentan los alelos, como en su susceptibilidad específica para volverse alcohólicos. Esta posible estratificación poblacional podría llegar a generar asociaciones casuales, espurias o difíciles de repetir entre los marcadores genéticos y los rasgos patológicos.

Son pocos los estudios en los que se ha analizado el RFLP TaqI A1 al gene al receptor D₂ dopaminérgico en grupos de individuos con orígenes distintos a los de la raza caucásica,^{2,12} y el nuestro es el primero en estudiar a una población latinoamericana. Como se muestra en la

cuadro 2, hay diferencias sustanciales en la frecuencia del alelo A1 en las distintas poblaciones. En particular, nuestros datos muestran que este es un alelo prevalente en la población mexicana, que aparece en alrededor del 90% de los individuos analizados. La frecuencia del alelo A1 se asemeja a la reportada en dos poblaciones de tribus indígenas de Norteamérica¹² y a la descrita recientemente en un grupo de indígenas mayas $p(A1) = 0.7$ (K. Kidd Yale University School of Medicine, comunicación personal).

Los grupos analizados en nuestro estudio eran todos de origen mexicano, y comparables en género y edad. La muestra utilizada como control estuvo constituida por individuos no relacionados entre sí, que además de no satisfacer los criterios de alcoholismo incluidos en el DSM-III-R, mostraron valores en el AUDIT muy por debajo de lo que se considera como de riesgo actual o futuro para su forma de beber, en tanto que el grupo de sujetos afectados estuvo conformado por individuos cuyo consumo de alcohol podría considerarse como severo, y en los cuales se presentaron trastornos psiquiátricos que se manifestaron durante el periodo de supresión. El análisis de los genotipos de los sujetos del estudio, no mostró diferencias significativas en la prevalencia o en la frecuencia del alelo A1 entre ambos grupos, independientemente de si los alcohólicos fueron subdivididos por la severidad de la enfermedad, la edad de inicio o una historia familiar positiva.

Diversos estudios muestran una alta incidencia de patología en el carácter en los pacientes alcohólicos; por ejemplo, los diagnósticos de personalidad antisocial, como la psicopatía o el trastorno de personalidad antisocial (ASP) exhiben comorbilidad frecuente con el abuso de sustancias; lo que ha llevado a sugerir que hay factores genéticos comunes que contribuyen a la patogénesis de ambos trastornos.²¹

Aun cuando en este estudio no se trató específicamente de definir los comportamientos sociopatas de los individuos afectados (vg ASP), los datos obtenidos de los instrumentos de Eysneck y AUDIT indican la existencia de rasgos notables de neuroticismo y psicoticismo en la mayoría de ellos, así como de reacciones psicológicas adversas que les ocasionan problemas en su comportamiento. El 70% de los alcohólicos estudiados manifestó, además, haber empezado a beber desde muy jóvenes (rango 1-17 años), y sólo uno de los sujetos dijo haber empezado a beber mucho hasta la edad de 25 años. Estos datos sugieren que un gran porcentaje de la muestra estudiada posee el subtipo de alcoholismo caracterizado por Cloninger como de tipo 2 (haber empezado a beber desde joven, tener conducta antisocial y, ser excitable e impulsivo),⁶ lo cual tiene un componente genético y hereditario sustancial. Por otra parte Arinami y cols. (1993) describieron recientemente que los valores de la

severidad promedio del alcoholismo en los alcohólicos de su estudio, aumentaba de manera progresiva en la medida en que estos tuvieran un genotipo en particular, y que en los sujetos homocigotos A1A1 era en quienes se manifestaban las formas más severas de la enfermedad.²

Nuestros resultados no mostraron, sin embargo, que hubiera correlación entre los alcohólicos que tenían un genotipo específico y la presencia de un rasgo específico de personalidad, alcoholismo severo o haber empezado a beber a temprana edad. Tampoco se ha podido probar en otros estudios, que haya relación entre la presencia del alelo A1 o de un genotipo determinado en los individuos, y el abuso de sustancias asociado con personalidad antisocial,^{5,17} historia criminal¹¹ o psicopatía.²¹

En resumen, nuestros datos no indican que haya relación entre el diagnóstico de alcoholismo, su severidad, los rasgos de personalidad y la presencia del RFLP TaqI A1 del gene para el receptor D₂. Es posible, sin embargo, que este marcador genético se asocie con otros subtipos de alcoholismo no relacionados con las complicaciones psiquiátricas manifestadas en el grupo de pacientes estudiados. Asimismo, creemos que es un requisito indispensable llevar a cabo los estudios de esta asociación en grupos de individuos que compartan un origen étnico o racial.

Por la descripción hecha recientemente de un nuevo sistema de alelos (Taq B1-B2) en el gen del receptor D₂ a dopamina, sería interesante estudiar la existencia de un posible desequilibrio en el enlace entre los dos sistemas alélicos, y el alcoholismo, además de estudiar a sujetos que hayan tenido problemas médicos relacionados con su consumo de alcohol (como por ejemplo, cirrosis hepática, pancreatitis o hepatitis alcohólica), antes de poder llegar a una conclusión definitiva.

Referencias

1. AMADEO S, ABBAR M, FOURCADE ML, WASKMAN G, LEROUX MG, MADEC A, SELIN M, CHAMPIAT J-C, BRETHOME A, LECLAIRE Y, CASTELNAU D, VENISSE J-L, MALLET J: D₂ dopamine receptor gene and alcoholism. *J Psychiat Res*, 27:173-179.
2. ARINAMI T, ITOKAWA M, KOMIYAMA T, MITSUSHIO H, MORI H, MIFUNE H, HAMAGUCHI H, TORU M: Association between severity of alcoholism and the A1 allele of the dopamine D₂ receptor gene TaqI A RFLP in Japanese. *Biol Psychiatry*, 33:108-114, 1993.
3. BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, MONTGOMERY A, RITCHIE T, JAGADEESWARAN P, NOGAMI H, BRIGGS AH, COHN JB: Allelic association of human dopamine D₂ receptor gene in alcoholism. *JAMA*, 263:2055-2060, 1990.
4. BLUM K, NOBLE EP, SHERIDAN PJ, FINLEY O, MONTGOMERY A, RITCHIE T, OZKARAGOZ T, FITCH RJ, SADLACK F, SHEFFIELD D, DAHLMANN T, HALDABIER S, NOGAMI H: Association of the A1 allele of the D₂ dopamine receptor gene. *Alcohol*, 8:409-416, 1991.
5. BOLOS AM, DEAN M, LUCAS-DERSE S, RAMSBURG M, BROWN GL, GOLDMAN D: Population and pedigree studies reveal a lack of association between the dopamine D₂ receptor gene and alcoholism. *JAMA*, 264:3156-3160, 1990.
6. CLONINGER CR: Neurogenetic adaptative mechanism in alcoholism. *Science*, 236:410-416, 1987.
7. COMINGS DE, COMINGS BG, MUHLEMAN D, DIETZ G, SHAHBAHRAMI B, TAST D, KNELL E, KOCKSIS P, BAUMGARTEN R, KOVACS BW, LEVY DL, SMITH M, BORISON RL, EVANS DD, KLEIN DN, MACMURRAY J, TOSK JM, SVERD J, GYSIN R, FLANAGAN SD: The dopamine D₂ receptor locus as a modifying gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA*, 266:1793-1800, 1991.
8. COOK BL, WANG ZW, CROWE RR, HAUSER R, FREIMER M: Alcoholism and the D₂ receptor gene. *Alcoholism: Clin and Exp Res*, 16:806-809, 1992.
9. EYSNECK S, LARA C: Un estudio transcultural de la personalidad en adultos mexicanos e ingleses. *Salud Mental*, 12:14-20, 1989.
10. GELENTER J, O'MALLEY S, RISCH N, KRANZLER HR, KRYSTAL J, MERIKANGAS K, KENNEDY JL, KIDD KK: No association between an allele at the D₂ dopamine receptor gene (DRD2) and alcoholism. *JAMA*, 266:1801-1807, 1991.
11. GOLMAN D, DEAN M, BROWN GL, BOLOS AM, TOKOLA R, VIRKKUNEN M, LINNOILA M: D₂ dopamine receptor genotype and cerebrospinal fluid homovanilic acid, 5-hydroxyindoleacetic acid and 3-methoxy-4-hydroxyphenylglycol in alcoholics in Finland and the United States. *Acta Psychiatr Scand*, 86:351-357 1992.
12. GOLDMAN D, BROWN GL, ALBAUGH B, ROBIN R, GOODSON S, TRUNZO M, AKHTAR L, LUCAS-DERSE S, LONG J, LINNOILA M, DEAN M: DRD2 dopamine receptor genotype, linkage disequilibrium, and alcoholism in american indians and other populations. *Alcoholism: Clinical and Exp Res*, 17:199-204, 1993.
13. HILL S: Is there a genetic basis of alcoholism? *Biol Psychiatry*, 32:955-957, 1992.
14. JOHN SWM, WEITZER G, ROZEN R, SCRIVER CR: A rapid procedure for extracting genomic DNA from leukocytes. *Nucleic Acid Res*, 19:408, 1991.
15. NOBLE EP, BLUM K, RITCHIE T, MONTGOMERY A, SHERIDAN PJ: Allelic association of the D₂ dopamine receptor gene with receptor-binding characteristics in alcoholism. *Arch Gen Psychiatry*, 48:648-654, 1991.
16. NOBLE EP: The D₂ dopamine receptor gene: A review of association studies in alcoholism. *Behavior Genetics*, 23:119-129, 1993.
17. PARSIAN A, TODD RD, DEVOR EJ, O'MALLEY KL, SUAREZ BK, REICH T, CLONINGER CR: Alcoholism and alleles of the human D₂ dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch Gen Psychiatry*, 48:665-663, 1991.
18. SAUNDERS JB, AASLAND OG, BABOR TF, DE LA FUENTE JR, GRANT M: Development of the Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT) WHO Collaborative project on early detection of persons with harmful alcohol consumption-II. *Addiction*, 88:791-804, 1993.
19. SCWHAB S, SOYKA M, NIEDEVECKER M, ACKENHEIL M, SCHERER J, WILDENAUER DB: Allelic association of human dopamine D₂ receptor polymorphism ruled out in 45 alcoholics. *Am J Human Genetics*, 4(Suppl.):203, 1991.
20. SMITH SS, O'HARA BF, PERSICO AM, GORELICK DA, NEWLIN DB, VLAHOV D, SOLOMON L, PICKENS R, UHL GR: Genetic vulnerability to drug abuse. The D₂ dopamine receptor TaqI restriction fragment length polymorphism appears more frequently in polysubstance abusers. *Arch Gen Psychiatry*, 49:723-727, 1992.
21. SMITH SS, NEWMAN JP, EVANS A, PICKENS R, WYDEVEN J, UHL GR, NEWLIN DB: Comorbid psychopathy is not associated with increased D₂ dopamine receptor TaqIA or B gene marker frequencies in incarcerated substance abusers. *Biol Psychiatry*, 33:845-848, 1993.

C. CRUZ FUENTES Y COL.

22. TURNER E, EWING J, SHILING P, SMITH TL, IRWIN M, SCHUCKIT M, KELSOE JR: Lack of association between an RFLP near the D₂ dopamine receptor gene and severe alcoholism. *Biol Psychiatry*, 31:285-290, 1992.
23. UHL GR, PERSICO AM, STEVENS SM: Current excitement with D₂ dopamine receptor gene alleles in substance abuse. *Arch Gen Psychiatry*, 49:157-160, 1992.
24. UHL G, BLUM K, NOBLE E, SMITH S. Substance abuse vulnerability and D₂ receptor genes. *TINS*, 16:83-88, 1993.
25. WISE RA, ROMPRE PP: Brain dopamine and reward. *Ann Rev Psychol*, 40:191-225, 1989.