

**ESTUDIO DEL INDICE URINARIO  
TESTOSTERONA/CREATININA COMO  
BIOMARCADOR EN LOS  
TRATAMIENTOS CON METADONA Y SU  
APLICACIÓN AL ANALISIS  
POBLACIONAL FARMACOGENETICO**

***R Lozano Ortíz, N Domeque Valiente, V Riba Heredia, C  
Perálvarez Cubillo, I Andrés Arribas, D Torrellas Moreno***

**Hospital Real N<sup>a</sup> S<sup>a</sup> de Gracia . Zaragoza.  
Servicios de Farmacia y Psiquiatría-UAGA**



# OBJETIVO

La Metadona (Met) es utilizada en el tratamiento de la dependencia a opiáceos , siendo uno de sus principales problemas el ajuste posológico; Por ello, nos planteamos utilizar, junto al control clínico, algún parámetro bioquímico para aumentar su eficacia y seguridad.

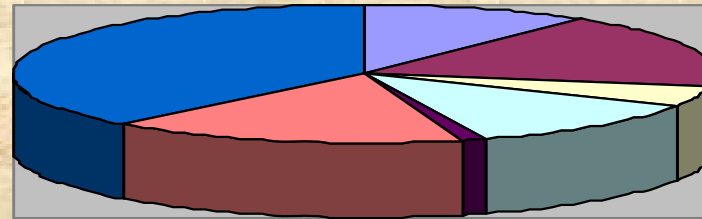
Basándonos en la alteración del eje Hipofisario-Gonadal que producen los opiáceos, hemos estudiado el índice urinario Testosterona/Creatinina como biomarcador en pacientes en PMM (Programa Mantenimiento Metadona)

# MATERIAL Y METODOS

**Muestra compuesta de 40 pacientes,  $40.0 \pm 6.4$  años, 37.5% mujeres, dosis Met de  $90.5 \pm 38.7$  mg, que se iniciaron en el consumo de heroína a los  $18.2 \pm 4.3$  años, se mantienen en PMM desde hace  $8.3 \pm 4.4$  años, continuando actualmente en seguimiento clínico por la Unidad de Politoxicomanías y Conductas Adictivas.**

**A los cuales determino los niveles de Testosterona (RIA) y creatinina en orina, realizándose, a los pacientes con dosis Met superiores a 200 mg, análisis genético de CYP P450, Enzimas met de fase II y algunos receptores y transportadores involucrados en la respuesta farmacológica a distintos fármacos, para detectar los SNPs relacionados con los distintos fenotipos**

# RESULTADOS



En el gráfico podemos apreciar el perfil tóxico-farmacológico de los pacientes. De tal forma, que el 27% consumía diacetilmorfina, 45% cocaína, 12.5% benzodiazepinas, 30% alcohol, 2.5% éxtasis, 42.5% cannabis y el 97.5% tabaco.

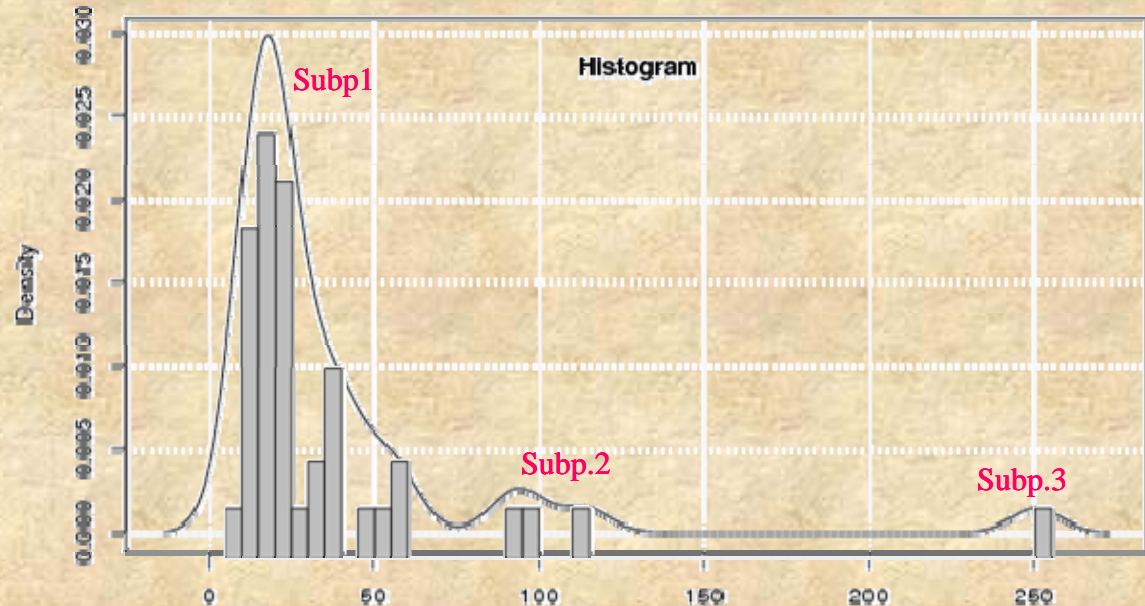
En cuanto al análisis de posibles interacciones farmacológicas, un 20% recibían Ritonavir, 5% Nevirapina y 2.5% Fenobarbital, observándose fenómenos de inducción o inhibición cuantitativamente destacables únicamente con fenobarbital.

La Cr urinaria fue de  $1.5 \pm 0.7$  g/L, la Testosterona de  $51.9 \pm 72.9$  mcg/L y el índice T/Cr de  $36.1 \pm 41.7$  mcg/g, siendo la dosis de metadona ajustada al índice T/Cr de  $83.7 \pm 92.9$  mg, según la relación:

$$[T-Cr]_1 / [T-Cr]_2 = 2^{[(Met\ 1/Met\ 2)-1]}$$

# DISCUSION

## CURVA DENSIDAD DE KERNEL DE DOSIS METADONA



Realizado el test de parzen sobre el índice T/Cr se observaron 3 subpoblaciones, la primera y más importante de ellas (75% pacientes) con una dosis media de Met asociada de  $46.6 \pm 19.1$  mg, la segunda (20% pacientes) con  $137.4 \pm 15.2$  mg Met y la ultima (5% pacientes) con  $443.1 \pm 5.4$  mg Met, respectivamente. De los resultados se deduce un valor óptimo de  $23.7 \pm 13.9$  mcg/g para el marcador subrogado T/Cr asociado a dosis medias de Metadona de 46.6, 167 y 443 mg correspondientes, respectivamente, a cada una de las distintas subpoblaciones derivadas de la presencia o no de SNPs (activos fenotípicamente) en CYP3A4-5, en el caso de pacientes con dosis bajas de Met (subp.1), y NAT2 y MDR1 en aquellos con dosis altas de Met (subpob 2 y 3), pudiendo ser estos últimos los responsables, de la mayor o menor producción de metabolitos activos de vida media mucho mas larga (Metadoles).

# CONCLUSIONES

1. El índice urinario **Testosterona/Creatinina** constituye un buen biomarcador para los tratamientos con Metadona, siendo su valor óptimo de **25-30 mcg/g**.
2. Las dosis medias de Metadona utilizadas fueron 46, 167 y 443 mg respectivamente, dependiendo de la expresión y/o de la presencia de SNPs ,fenotípicamente activos, en CYP3A4-5 para pacientes con dosis bajas Met, y en **NAT2 y MDR1** en aquellos con dosis altas de met.
3. El índice urinario Testosterona/Creatinina es útil en el análisis poblacional farmacogenético de los pacientes en PMM, pudiéndose **detectar los fenotipos**, derivados de los distintos polimorfismos, **que modifican su actividad farmacológica**.

# BIBLIOGRAFIA

**AN *IN VIVO* ASSAY FOR THE ANALYSIS OF THE  
POTENCY AND STRUCTURE RELATIONSHIPS  
OF NARCOTICS: SERUM TESTOSTERONE  
DEPLETION IN THE MALE RAT.**

T J. CICERO. THE *JOURNAL*. OF PHARMACOLOGY  
AND EXPERIMENTAL THERAPEUTICS.1977.Vol.  
202, No. 3:670-675

**GRACIAS**



**GRACIAS**

**54**

**CONGRESO  
SEFH**  
SOCIEDAD ESPAÑOLA DE  
FARMACIA HOSPITALARIA