

19



OFICINA ESPAÑOLA DE
PATENTES Y MARCAS

ESPAÑA



11 Número de publicación: **2 664 083**

51 Int. Cl.:

C12Q 1/68 (2006.01)

12

TRADUCCIÓN DE PATENTE EUROPEA

T3

96 Fecha de presentación y número de la solicitud europea: **01.07.2011 E 14173142 (2)**

97 Fecha y número de publicación de la concesión europea: **01.11.2017 EP 2801625**

54 Título: **Enfoque genético molecular para el tratamiento y diagnóstico de la dependencia de alcohol y drogas**

30 Prioridad:

02.07.2010 US 361203 P
03.01.2011 US 201161429416 P
20.05.2011 US 201161488328 P

45 Fecha de publicación y mención en BOPI de la traducción de la patente:
18.04.2018

73 Titular/es:

UNIVERSITY OF VIRGINIA PATENT FOUNDATION
(100.0%)
250 West Main Street, Suite 300
Charlottesville, VA 22902, US

72 Inventor/es:

JOHNSON, BANKOLE A.

74 Agente/Representante:

ISERN JARA, Jorge

ES 2 664 083 T3

Aviso: En el plazo de nueve meses a contar desde la fecha de publicación en el Boletín Europeo de Patentes, de la mención de concesión de la patente europea, cualquier persona podrá oponerse ante la Oficina Europea de Patentes a la patente concedida. La oposición deberá formularse por escrito y estar motivada; sólo se considerará como formulada una vez que se haya realizado el pago de la tasa de oposición (art. 99.1 del Convenio sobre Concesión de Patentes Europeas).

DESCRIPCIÓN

Enfoque genético molecular para el tratamiento y diagnóstico de la dependencia de alcohol y drogas

5 Referencia cruzada con aplicaciones relacionadas

Esta aplicación tiene derecho prioritario de conformidad con el Título 35 del Código de Estados Unidos § 119 (e) con respecto los núms. de solicitud de patente provisional 61/361,203 de EE. UU., presentada el 2 de julio de 2010: 61/429,416, presentada el 3 de enero de 2011; y 61/488,328, presentada el 20 de mayo de 2011.

10 DECLARACIÓN RESPECTO A LA INVESTIGACIÓN O EL DESARROLLO PATROCINADOS POR EL GOBIERNO FEDERAL

15 Esta invención se ha llevado a cabo con el apoyo del gobierno bajo subvenciones núm. AA010522-12, AA0032903, AA001016 y AA012964 otorgadas por los Institutos Nacionales de Salud. El gobierno tiene ciertos derechos en la invención.

Contexto

20 El abuso y la dependencia del alcohol están extendidos y se estima que 14 millones de adultos estadounidenses abusaron del alcohol o dependían de él en 1992 y que aproximadamente el 10% de los estadounidenses se verán afectados por la dependencia del alcohol en algún momento de sus vidas. La dependencia del alcohol, que se caracteriza por la preocupación por el consumo de alcohol, la tolerancia y la abstinencia, es un trastorno crónico con factores genéticos, psicosociales y ambientales que influyen en su desarrollo y manifestaciones. Los estudios han demostrado la importancia de los opioides (es decir, beta-endorfina), dopamina (DA), serotonina (5-HT), ácido γ -aminobutírico (GABA) y glutamato para el desarrollo y mantenimiento de la dependencia del alcohol.

25 Se han usado varios medicamentos y terapia conductual para tratar la dependencia del alcohol. Los objetivos neuronales del alcohol incluyen muchos sistemas de neurotransmisores y moléculas que participan o regulan los sistemas, como GABA, glutamato, DA, opioides y serotonina (para un análisis, ver Johnson, 2004, Expert Opin. Pharmacother., 5:9: 1943-1955).

30 A pesar del gran número de estudios realizados en esta área, existen pocos medicamentos que hayan sido aprobados para la dependencia del alcohol en EE. UU. Los medicamentos aprobados son disulfiram, naltrexona, Vivitrex®/ Vivitrol® (una formulación de naltrexona de liberación prolongada) y acamprosato. El disulfiram es un inhibidor irreversible de la aldehído deshidrogenasa que causa niveles elevados de acetaldehído, un intermedio tóxico en el metabolismo del alcohol. Los pacientes que toman disulfiram y beben alcohol experimentan un aumento de la dilatación del tono arterial y capilar que produce hipotensión, náuseas, vómitos, sofocos, dolor de cabeza y posiblemente en algunos, peores síntomas. Por lo tanto, el concepto detrás del uso de disulfiram es que el individuo dependiente del alcohol asocia beber con eventos adversos desagradables y, como resultado, evita el consumo de alcohol. Sin embargo, investigaciones recientes muestran que el disulfiram tiene una utilidad limitada porque el cumplimiento terapéutico es bajo a menos que una pareja o cónyuge lo administre.

35 La disfunción serotoninérgica (5-HT) probablemente contribuya al desarrollo del alcoholismo. Los receptores de serotonina contribuyen al consumo de alcohol en animales, ya que el alcohol aumenta los niveles basales de 5-HT que afectan a los receptores. De las siete familias distintas de receptores 5-HT, se sabe que tres contribuyen a la dependencia del alcohol: los receptores 5-HT_{1A} pueden estar asociados con el consumo de alcohol y el desarrollo de tolerancia; los receptores 5-HT₂ con recompensa; y los receptores 5-HT₃ con el desarrollo de refuerzo. Con base en tal evidencia, se han examinado varios fármacos serotoninérgicos, pero con resultados inconsistentes. Actualmente solo la sertralina y el ondansetrón (un antagonista de la serotonina-3 (5-HT₃) parecen prometedores con ciertos subtipos de pacientes alcohólicos y la fluoxetina con alcohólicos deprimidos (ver Kenna, 2005, Drug Discovery Today: Therapeutic Strategies, 2: 1: 71-78 y (Johnson, 2000, Alcohol. Clin. Exp. Res., 24:1597-1601).

40 El receptor 5-HT₃ está involucrado en la expresión de los efectos gratificantes del alcohol. Los estudios farmacológicos conductuales muestran que muchos de los efectos gratificantes del alcohol están mediados por las interacciones entre los receptores DA y 5-HT en el cerebro medio y la corteza. Los receptores 5-HT están densamente distribuidos en los terminales de las neuronas que contienen DA mesocorticolímbica, donde regulan la liberación de DA a estas regiones del cerebro. Estas vías dopaminérgicas, particularmente las del núcleo accumbens, están involucradas en la mediación de los efectos gratificantes de las sustancias de las que se abusan, como el alcohol. Demostración de que el bloqueo del receptor 5-HT₃ reduce la actividad dopaminérgica, y por lo tanto los efectos gratificantes de las drogas abusadas (incluido el alcohol) provienen de al menos tres paradigmas animales diferentes. Antagonistas del receptor 5-HT₃: 1) atenuar la hiperlocomoción en la rata inducida por dopamina o por la inyección de etanol en el núcleo accumbens; 2) inhibir la hiperlocomoción inducida por DiMe-C7 (una neurocinina), que también es atenuada por el antagonista DA, flufenazina; y 3) disminuir el consumo de alcohol en varios modelos animales y en diferentes especies.

Estudios en animales demostraron que el receptor 5-HT₃ facilita algunos de los efectos bioquímicos y conductuales del alcohol mediante la liberación de dopamina en el cerebro medio, se ha demostrado de forma sistemática que los antagonistas 5-HT₃ inhibe la preferencia de alcohol en estudios animales, con datos recientes que sugieren que el requisito de subunidad de receptor 5-HT_{3A} para reducciones del consumo de alcohol inducidas por antagonista 5-HT₃.

El ondansetrón, un antagonista del receptor 5-HT₃ tiene efectos funcionalmente opuestos a los ISRS y bloquea el agonismo de la serotonina en el receptor 5-HT₃. Según los estudios, el ondansetrón puede ser efectivo para los alcohólicos de aparición temprana pero no para los alcohólicos de aparición tardía, donde la edad de inicio del alcoholismo (más jóvenes versus mayores de 25 años) es la base para establecer subtipos de alcohólicos (Johnson, 2000, Alcohol. Clin. Exp. Res., 24: 1597-1601). En un ensayo controlado con placebo, 271 participantes se estratificaron en subtipos de alcohólicos de aparición temprana y alcohólicos de aparición tardía por dosis de de ondansetrón de 1, 4 y 16 µg/kg dos veces al día frente al uso de placebo (Johnson, 2000, J. Am. Med. Assoc., 284:963-971). Los pacientes con alcoholismo de aparición temprana que recibieron ondansetrón mostraron reducciones significativas en el consumo de alcohol (en especial aquellos que recibieron dosis de 4 µg/kg dos veces al día) en comparación con los de alcoholismo de aparición tardía en todos los grupos. En otro estudio, se demostró que es más probable que el tratamiento con ondansetrón se asocie con mejores resultados de consumo de alcohol entre alcohólicos de aparición temprana en comparación con los de aparición tardía (Kranzler et al, (2003, Alcohol. Clin. Exp. Res., 27: 1150-1 1 5), Se sigue investigando el ondansetrón para individuos con alcoholismo de aparición temprana.

Las razones de estos efectos diferenciales son desconocidas; sin embargo, una hipótesis sugiere que los alcohólicos con una predisposición biológica presentan una desregulación de la función serotoninérgica asociada principalmente con la función del transportador de serotonina (SERT) (Johnson, 2000, Alcohol. Clin. Exp. Res. 24:1597-1601). La variación polimórfica del SERT (el 5-HTTLPR) está hipotéticamente relacionada con la efectividad del ondansetrón y la sertralina en individuos dependientes del alcohol en aparición temprana y tardía, respectivamente. Dado que los estudios epidemiológicos demuestran que la dependencia del alcohol tiene una heredabilidad de aproximadamente el 50-60%, la posibilidad de resultados positivos para el tratamiento farmacológico, al menos dependiente en parte de la predisposición genética en algunos alcohólicos, es alta. Por consiguiente, estudios recientes han intentado delinear los componentes genéticos asociados con la dependencia del alcohol. Estos hallazgos destacan el papel que desempeña el 5-HT en el consumo de alcohol, aunque los ensayos con medicamentos que utilizan serotoninérgicos han tenido dificultades para delimitar sujetos que responden de los que no lo hacen.

La vulnerabilidad a la dependencia del alcohol es hereditaria, con una tasa que varía de 0,52 a 0,64 (Kendler, 2001). A pesar de esta alta tasa de heredabilidad, solo un alelo marcador (genes de aldehído deshidrogenasa que metabolizan el alcohol) ha sido identificado de forma sistemática como asociado con el alcoholismo (Kranzler et al, 2002). De los diversos sistemas de neurotransmisores a través de los cuales el alcohol media sus efectos, se ha demostrado que el sistema serotoninérgico desempeña un papel en la preferencia y el consumo de alcohol (Johnson, 2004). La neurotransmisión serotoninérgica sináptica finaliza cuando la serotonina (5-HT) es transportada de nuevo a las neuronas presinápticas por los transportadores de 5-HT (5-HTT) (Talvenheim y Rudnick, 1980). Por lo tanto, el 5-HTT regula una gran parte de la capacidad funcional del sistema serotoninérgico. Los episodios de consumo excesivo de alcohol se asocian con numerosas afecciones médicas psiquiátricas y generales que suponen un gran coste para la salud pública (Cargiulo, 2007). Varios estudios han expuesto una relación dosis-respuesta entre el grado de consumo excesivo de alcohol y el riesgo de morbilidad y mortalidad relacionadas con el alcohol entre bebedores empedernidos (Makela y Mustonen, 2007; Gastfriend et al, 2007). En consecuencia, la reducción del consumo excesivo de alcohol se utiliza como un indicador de la respuesta al tratamiento en los ensayos clínicos destinados a tratar la dependencia del alcohol.

WO03/100091 describe el uso de "setrones" para tratar o prevenir "enfermedades asociada a los setrones", por ejemplo, emesis o náuseas en un paciente que tiene un genotipo con un alelo variante primero o segundo, que incluye alelos de CYP2D6 y HTR3B.

El uso de polimorfismos en el gen HTR3B y su uso en aplicaciones diagnósticas y terapéuticas también se describen en WO03/0987873.

Ducci et al (2009, Alcohol 43; 473-84) concluyeron que no existe asociación entre el gen HTR3A y los trastornos por consumo de alcohol.

La asociación entre el gen HTR3A y la respuesta terapéutica a la risperidona en pacientes con esquizofrenia fue investigada por Bo Gu et al (2008; Pharmacogenetics and Genomics; 18: 721-727).

La región promotora reguladora de 5-HTTLPR del gen SERT presenta dos polimorfismos, sobre los que se hipotetizó si estaban asociados con el alcoholismo de aparición temprana en el documento WO2009/108837.

Sanacora y Duman (2009) revelaron que el promotor HTR3A SNP rs1150226 está asociado con el alcoholismo (Biological Psychiatry; 65 (8): 825-1625).

Durante mucho tiempo ha existido una gran necesidad de desarrollar composiciones y métodos útiles para diagnosticar, tratar y controlar trastornos del alcohol y susceptibilidad a trastornos del alcohol.

Resumen de la invención

5 La presente invención se refiere a técnicas de genética molecular para predecir qué sujetos dependientes de alcohol o drogas son susceptibles de tratamientos específicos y para predecir aquellos sujetos para los que tal tratamiento podría producir un evento adverso.

10 La presente invención también se refiere a métodos y ensayos útiles para determinar si un sujeto tiene una predisposición a desarrollar una enfermedad o trastorno adictivo, determinar si un sujeto responderá a tratamientos particulares, y composiciones para usar en métodos para tratar un sujeto que necesita tratamiento.

15 La presente invención también se refiere a composiciones útiles en métodos útiles para tratar sujetos que tienen una enfermedad o trastorno adictivo (o que están predispuestos a ellos) basándose en la identificación de marcadores genéticos indicativos de que un sujeto está predispuesto a dicha enfermedad o trastorno o está predispuesto a responder al tratamiento de los mismos.

20 La presente invención también se refiere a técnicas de genética molecular y/u otras formas de subtipar grupos mediante medidas biológicas o psicológicas o variables para determinar qué sujetos responderán mejor al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo.

25 Estos y otros aspectos que se pondrán de manifiesto se basan en el descubrimiento de que las técnicas de genética molecular pueden usarse para predecir qué sujetos dependientes del alcohol u otras drogas son susceptibles de tratamientos específicos y para predecir aquellos sujetos para los cuales dicho tratamiento podría producir un evento adverso. A continuación, se describen diversos aspectos de la invención con más detalle. La presente invención proporciona un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol en un paciente en el que se sabe que el gen HTR3A y/o HTR3B presenta:

- 30 a) el genotipo AG de rs1150226;
b) el genotipo AC de rs17614942; o
c) el genotipo GG de rs1176713.

Breve descripción de los dibujos

35 La Figura 1 proporciona datos que muestran Dosis de alcohol/Día de ingesta en rs1042173 SNP (es decir, TT frente a TG/GG) entre 278 alcohólicos que recibieron ondansetrón o placebo. *Nota:* El número medio de los valores de dosis/día de ingesta (DDD) representado por "Logaritmo natural (X+1)" en el eje Y son los siguientes: 1=1,718; 1,5=3,482; 2=6,389; 2,5=11,182: X=Número de bebidas/día de ingesta. La media de DDD en receptores de ondansetrón (OND) se representa con barras cerradas, y la media de DDD en receptores de placebo se representa con barras abiertas; las barras azules y negras representan los genotipos TG/GG y TT, respectivamente. El número de sujetos en cada grupo genotípico rs1042173 es el siguiente: TG/GGplacebo-92, TTplacebo-47, TG/GG ond-94 y TTond-45.

40 La Figura 2 muestra las ubicaciones de 2 SNP en el gen 5HT3b (panel superior), rs4938056 y rs17614942 y 2 SNP en el gen 5HT3a (panel inferior), rs1150226 y rs1062613.

La Figura 3 muestra la DDD en el grupo genotípico rs4938056.

La Figura 4 muestra la DDD en el grupo genotípico rs17614942.

45 La Figura 5 muestra la tasa de retención versus semana de estudio en el Estudio VA/NIDA #1025-Topiramato para el tratamiento de la dependencia a la metanfetamina ("#1025-Topiramate for the Treatment of Methamphetamine Dependence").

50 La Figura 6 muestra el porcentaje de sujetos con consumo negativo de metanfetamina en las semanas 6-12 (todas las pruebas de detección de metanfetamina en orina son negativas).

55 La Figura 7 muestra el porcentaje de sujetos con una semana de uso negativo de metanfetamina en las semanas 6-12 para usuarios de metanfetamina de nivel moderado (<= 18 días de uso) en el Estudio VA/NIDA #1025-Topiramato para el tratamiento de la dependencia a la metanfetamina.

La Figura 8 muestra el porcentaje de sujetos con una semana negativa de uso de metanfetamina en las semanas 6-12 para usuarios de metanfetaminas únicamente de nivel intensivo (> 18 días de uso) Estudio VA/NIDA #1025-Topiramato para el tratamiento de la dependencia a la metanfetamina.

60 La Figura 9 muestra la semana de estudio; grupo de tratamiento y resultado del último análisis de orina antes del desglose aleatorio para el porcentaje de sujetos con una semana de uso negativo de metanfetamina en las semanas 6-12 en el estudio VA/NIDA #1025-Topiramato para el tratamiento de la dependencia de la metanfetamina.

La Figura 10 muestra la probabilidad de la edad de inicio del uso de metanfetamina para cada uno de los tres genotipos 5-HTTLPR.

65 Las Figuras 11A-C proporcionan datos que demuestran que los portadores LL/t+ presentan un efecto sobre PHDD, DDD y PDA y responden al tratamiento con ondansetrón.

La Figura 12 representa datos sobre pacientes con menos de 3 (1/mes) días de consumo excesivo de alcohol (“consumo seguro”) durante 12 semanas.

Descripción detallada

- 5 Abreviaturas, nombres genéricos y acrónimos
- 10 5-HT - serotonina
 5-HT₃ - un subtipo de receptor de serotonina, el receptor de serotonina-3
 5-HTOL - 5-hidroxitriptofol
 5-HTT - transportador de serotonina (también conocido como SERT, 5HTT, HTT y OCD1)
 5-HTTLPR - región polimórfica ligada al transportador de serotonina
 AAM - Administración de atención médica
 ADE - efecto de privación alcohólica (por sus siglas en inglés)
 15 ADI - entrevista diagnóstica para adolescentes (por sus siglas en inglés)
 ATV - área tegmental ventral
 b.i.d. - dos veces al día (del latín)
 BBCET - Breve tratamiento de mejora del cumplimiento conductual (por sus siglas en inglés)
 B_{max} - densidad de fijación máxima de paroxetina específica
 20 BRENDA - modelo de consejo y evaluación directa, biopsicosocial, informativa, empática y de necesidades (por sus siglas en inglés)
 C - corto
 CBI - intervención conductual combinada (por sus siglas en inglés)
 ChIPS - entrevista para síndromes psiquiátricos en niños (por sus siglas en inglés)
 25 CMDA - dopamina cortico-mesolímbica (por sus siglas en inglés)
 DA - dopamina
 DDD - dosis de alcohol/día de ingesta (por sus siglas en inglés)
 DSM - Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (por sus siglas en inglés)
 EOA - alcohólico(s) de inicio temprano (por sus siglas en inglés)
 30 G2651T - un sitio dentro de una señal putativa de poliadenilación para un sitio de poliadenilación 3 comúnmente usado del gen SLC6A4; también tiene el número de identificación de referencia rs1042173 en el sitio web de GenBank del Centro Nacional para la Información Biotecnológica
 GABA – ácido- γ -aminobutírico (también conocido como- γ -ácido 4-aminobutanóico y- γ -amino butírico)
 35 GGT – γ -glutamil transferasa
 IP - intraperitoneal
 ISRS - Inhibidor selectivo de la recaptación de serotonina
 K_d - constante de afinidad
 K_m - constante de equilibrio
 L - largo
 40 LOA - alcohólico(s) de inicio tardío (por sus siglas en inglés)
 N. E. - no especificado de otra manera
 NA_C - núcleo accumbens
 Naltrexona - antagonista receptor μ de opioides
 n_CRNA - ARN no codificante
 45 NMDA - N-metil-D-aspartato
 Ondansetrón (Zofran®) - un antagonista del receptor de la serotonina
 P - ratas que prefieren alcohol
 SERT - transportador de serotonina (también conocido como 5-HTT)
 SLC6A4 - gen transportador 5-HT humano
 50 SNP - polimorfismo de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés)
 TA - trastorno por atracón
 TCA - trastorno por consumo de alcohol
 TCC - Terapia cognitivo-conductual de resolución de problemas, también conocida como terapia cognitivo-conductual
 CDT - transferrina deficiente en carbohidratos
 55 TCI - trastorno de control de impulsos
 TMM - Terapia de mejora motivacional
 miRNA - micro ARN
 Topiramato (Topamax®) - un anticonvulsivo
 TPA - trastorno de personalidad antisocial
 TSF - Terapia de facilitación de doce pasos (por sus siglas en inglés). P. ej., Alcohólicos anónimos)
 60 V_{máx} - velocidad máxima de captación de serotonina

Definiciones

Al describir y reivindicar la invención, se utilizará la siguiente terminología de acuerdo con las definiciones establecidas a continuación. A menos que se defina lo contrario, todos los términos técnicos y científicos usados en la presente memoria tienen el mismo significado que entiende comúnmente un experto habitual en la técnica a la que pertenece esta invención. Todos los métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en este documento pueden usarse en la práctica o prueba de la presente invención. Tal y como se usa en este documento, cada uno de los siguientes términos tiene el significado asociado a él en esta sección. Los valores específicos que se enumeran a continuación para radicales, sustituyentes y rangos son solo ilustrativos; no excluyen otros valores definidos u otros valores dentro de los rangos definidos para los radicales y sustituyentes.

Como se usa en el presente documento, los artículos “un”/“una” y “unos”/“unas” se refieren a uno o a más de uno, es decir, al menos uno, del objeto gramatical del artículo. A modo de ejemplo, “un elemento” significa un elemento o más de un elemento.

El término “aproximadamente”, como se usa en el presente documento, significa alrededor de, cerca de, casi o sobre. Cuando el término “aproximadamente” se utiliza junto con un rango numérico, modifica ese rango extendiendo los límites por encima y por debajo de los valores numéricos establecidos. En general, el término “aproximadamente” se usa en el presente documento para modificar un valor numérico por encima y por debajo del valor indicado con una desviación del 20%.

Un experto en la materia apreciará que los trastornos adictivos tales como los relacionados con el alcohol o las drogas, significa que un sujeto es dependiente a menos que se defina específicamente como tal.

El término “compuesto terapéuticamente activo adicional”, en el contexto de la presente invención, se refiere al uso o administración de un compuesto para un uso terapéutico adicional diferente al trastorno particular que se trata. Tal compuesto, por ejemplo, podría incluir uno que se usa para tratar una enfermedad o trastorno no relacionado, o una enfermedad o trastorno que puede no ser sensible al tratamiento primario para la enfermedad o trastorno adictivo que se trata. La enfermedad y los trastornos que se tratan con el agente terapéuticamente activo adicional incluyen, por ejemplo, hipertensión y diabetes.

Como se usa en el presente documento, el término “aerosol” se refiere a suspensión en el aire. En particular, aerosol se refiere a la atomización de una formulación de la invención y su suspensión en el aire.

Las células o el tejido se “afectan” por una enfermedad o trastorno si las células o el tejido tienen un fenotipo alterado en relación con las mismas células o tejido en un sujeto no afectado por una enfermedad, afección o trastorno.

Tal y como se usa en este documento, un “agonista” es una composición de materia que, cuando se administra a un mamífero, como un ser humano, potencia o extiende una actividad biológica de interés. Tal efecto puede ser directo o indirecto.

El término “abusador de alcohol”, como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto que cumple los criterios del DSM IV para el abuso del alcohol (es decir, “uso repetido a pesar de las consecuencias adversas recurrentes”) pero no es dependiente del alcohol.

Como se usa en este documento, un “análogo” de un compuesto químico es un compuesto que, a modo de ejemplo, se parece a otro en estructura, pero no es necesariamente un isómero (por ejemplo, el 5-fluorouracilo es un análogo de la timina).

Un “antagonista” es una composición de materia que cuando se administra a un mamífero, tal como un ser humano, inhibe o impide una actividad biológica atribuible al nivel o la presencia de un compuesto endógeno en el mamífero. Tal efecto puede ser directo o indirecto.

Como se usa en el presente documento, el término “agente antialcohol” se refiere a cualquier fármaco, formulación o método activo que muestre actividad para tratar o prevenir uno o más síntoma(s) de adicción al alcohol, abuso de alcohol, intoxicación alcohólica y/o abstinencia, incluidos medicamentos, formulaciones y métodos que reducen, limitan o evitan el consumo de alcohol de forma significativa en mamíferos.

El término “supresión del apetito”, como se usa en este documento, significa una reducción, una disminución o, en casos de un consumo excesivo de alimentos, una mejora en el apetito. Esta supresión reduce el deseo o antojo de comida. La supresión del apetito puede provocar la pérdida de peso o el control del peso, según se desee.

El término “consumo promedio”, como se usa en este documento, se refiere a la cantidad media de bebidas consumidas durante el período de una semana. El término “consumo promedio” se usa indistintamente en este documento con el término “nivel medio de consumo”.

Un “biomarcador” es un compuesto bioquímico específico en el cuerpo que tiene una característica molecular particular que lo hace útil para medir el progreso de la enfermedad o los efectos del tratamiento, o para medir un proceso de interés.

5 Un “compuesto”, como se usa en este documento, se refiere a cualquier tipo de sustancia o agente que comúnmente se considera un fármaco, o un candidato para su uso como fármaco, así como combinaciones y mezclas de los anteriores.

10 Un sujeto de “control” es un sujeto que tiene las mismas características que un sujeto de prueba, como un tipo similar de dependencia, etc. El sujeto de control puede, por ejemplo, examinarse precisamente o casi al mismo tiempo que se trata o examina al sujeto de prueba. El sujeto de control también puede, por ejemplo, examinarse en un momento distante del momento en el que se examina al sujeto de prueba, y los resultados del examen del sujeto de control pueden registrarse para que puedan compararse con los resultados obtenidos en el examen de un sujeto de prueba.

15 Un sujeto de “prueba” es un sujeto que está recibiendo tratamiento.

20 Como se usa en este documento, un “derivado” de un compuesto se refiere a un compuesto químico que puede producirse a partir de otro compuesto de estructura similar en una o más etapas, como la sustitución de H por un grupo alquilo, acilo o amino.

25 Como se usa en el presente documento, el término “diagnóstico” se refiere a la detección de un riesgo o propensión a una enfermedad o trastorno relacionado con la adicción. En cualquier método de diagnóstico existen falsos positivos y falsos negativos. Cualquier método de diagnóstico no proporciona un 100% de precisión.

30 Una “enfermedad” es un estado de salud de un sujeto en el que el sujeto no puede mantener la homeostasis, y en el que, si la enfermedad no mejora, la salud de los sujetos continúa deteriorándose. Por el contrario, un “trastorno” en un sujeto es un estado de salud en el que el sujeto puede mantener la homeostasis, pero en el que el estado de salud de los sujetos es menos favorable de lo que sería en ausencia del trastorno. Sin embargo, las definiciones de “enfermedad” y “trastorno” descritas anteriormente no pretenden reemplazar las definiciones o el uso común relacionado con enfermedades o trastornos adictivos específicos.

35 Una enfermedad, afección o trastorno se “alivia” si se reduce la gravedad de un síntoma de la enfermedad o trastorno, la frecuencia con que un paciente experimenta dicho síntoma o ambos.

40 Tal como se usa en este documento, una “dosis efectiva” significa una cantidad suficiente para producir el efecto seleccionado, tal como aliviar los síntomas de una enfermedad o trastorno. En el contexto de la administración de dos o más compuestos, la cantidad o dosis de cada compuesto, cuando se administra en combinación con otro(s) compuesto(s), puede ser diferente de cuando ese compuesto se administra solo. El término “más eficaz” significa que el efecto seleccionado se alivia en mayor medida por un tratamiento en relación con el segundo tratamiento con el que se compara.

45 El término “elixir”, como se usa en el presente documento, se refiere en general a un líquido transparente, edulcorado, que contiene alcohol, habitualmente líquido hidroalcohólico que contiene sustancias aromatizantes y a veces agentes medicinales activos.

50 El término “bebedor excesivo”, como se usa en el presente documento, se refiere a los hombres que beben más de 21 unidades de alcohol por semana y las mujeres que consumen más de 14 unidades de alcohol por semana. Una bebida estándar consiste en 14,8 ml (0,5 oz) de alcohol absoluto, equivalente a 295 ml (10 oz) de cerveza, 118 ml (4 oz) de vino o 29,5ml (1 oz) de licor alc. 50% vol. Estas personas no son dependientes del alcohol, pero pueden o no cumplir con los criterios del DSM IV para abuso de alcohol.

55 Tal y como se usa en este documento, una molécula “funcional” es una molécula en una forma en la que exhibe una propiedad o actividad por la que se caracteriza. Una enzima funcional, por ejemplo, es una que manifiesta la actividad catalítica característica mediante la cual se caracteriza la enzima.

60 El término “bebedor empedernido”, como se usa en el presente documento, se refiere a los hombres que beben más de 14 unidades de alcohol por semana y las mujeres que consumen más de 7 unidades de alcohol por semana. Una bebida estándar consiste en 14,8 ml (0,5 oz) de alcohol absoluto, equivalente a 295 ml (10 oz) de cerveza, 118 ml (4 oz) de vino o 29,5ml (1 oz) de licor alc. 50% vol. Estas personas no son dependientes del alcohol, pero pueden o no cumplir con los criterios del DSM IV para abuso de alcohol.

65 El término “beber en exceso”, como se usa con respecto a la población dependiente de alcohol del Ejemplo 1, se refiere a beber al menos aproximadamente 21 bebidas estándar/semana para mujeres y al menos 30 bebidas/semana para hombres durante los 90 días anteriores a la inscripción en el estudio y se describe con más detalle en el mismo.

Un “día de ingesta de alcohol excesiva”, como se usa en el presente documento, se refiere al consumo de más de aproximadamente cinco o cuatro bebidas estándar por día para hombre y mujer, respectivamente.

5 El término “uso intensivo de drogas”, como se usa aquí, se refiere al uso abusivo de cualquier droga, lo que incluye, entre otras, cocaína, metanfetamina, otros estimulantes, fenciclidina, otros alucinógenos, marihuana, sedantes, tranquilizantes, hipnóticos, opiáceos a intervalos o en cantidades mayores que la norma. Los intervalos de uso incluyen intervalos tales como al menos una vez al mes, al menos una vez a la semana y al menos una vez al día. El “uso intensivo de drogas” se define como dar “positivo” para el uso de esa droga en al menos 2 ocasiones en una semana determinada con al menos 2 días de diferencia entre prueba y prueba.

10 Tal y como se usa en este documento, el término “inhalador” se refiere a dispositivos para la administración tanto nasal como pulmonar de un fármaco, por ejemplo, en solución, polvo y similares. Por ejemplo, el término “inhalador” pretende abarcar un inhalador impulsado mediante un propulsor, tal como el que se usa para administrar antihistamínicos para ataques de asma agudos, así como envases pulverizadores de plástico, como los que se usan para administrar descongestionantes.

15 El término “inhibir un complejo”, como se usa en el presente documento, se refiere a inhibir la formación de un complejo o la interacción de dos o más proteínas, así como a inhibir la función o actividad del complejo. El término también abarca la interrupción de un complejo formado. Sin embargo, el término no implica que todas y cada una de estas funciones se deban inhibir al mismo tiempo.

20 Tal y como se usa en el presente documento, un “material de instrucción” incluye una publicación, un registro, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que puede usarse para comunicar la utilidad de un compuesto de la invención en el equipo para aliviar de las diversas enfermedades o trastornos que se enumeran en este documento. De forma opcional o alternativa, el material de instrucción puede describir uno o más métodos para aliviar las enfermedades o trastornos en un sujeto. El material de instrucción del equipo de la invención puede, por ejemplo, fijarse a un recipiente que contenga la invención del compuesto identificado o se envíe junto con un recipiente que contenga el compuesto identificado. De forma opcional, el material de instrucción se puede enviar por separado del contenedor con la intención de que el material de instrucción y el compuesto sean utilizados de forma conjunta por el destinatario.

25 La “intensidad de la ingesta” se refiere a la cantidad de bebidas alcohólicas, lo que se puede equiparar con valores como bebidas/día, bebidas/día de bebida, etc. Por lo tanto, una mayor intensidad en la ingesta significa más bebidas/día, o bebidas/día de bebida, etc.

30 Tal y como se usa en este documento, un “ligando” es un compuesto que se une específicamente a un compuesto o molécula diana. Un ligando “se une específicamente a” o “es específicamente reactivo con” un compuesto cuando el ligando funciona en una reacción de unión que es determinante de la presencia del compuesto en una muestra de compuestos heterogéneos.

35 Un “receptor” es un compuesto o molécula que se une específicamente a un ligando.

40 El término “medir el nivel de expresión” o “determinar el nivel de expresión” como se usa en el presente documento se refiere a cualquier medida o ensayo que puede usarse para correlacionar los resultados del ensayo con el nivel de expresión de un gen o proteína de interés. Dichos ensayos incluyen medir el nivel de ARNm, niveles de proteína, etc., y se pueden realizar mediante ensayos tales como análisis de transferencias Northern y Western, ensayos de unión, inmunotransferencias, etc. El nivel de expresión puede incluir velocidades de expresión y puede medirse en términos de la cantidad real de un ARNm o proteína presente.

45 El término “administración nasal” en todas sus formas gramaticales se refiere a la administración de al menos un compuesto de la invención a través de la membrana mucosa nasal al torrente sanguíneo para la administración sistémica de al menos un compuesto de la invención. Las ventajas de la administración nasal para el parto son que no requiere inyección usando una jeringa y una aguja, evita la necrosis que puede acompañar a la administración intramuscular de fármacos, y la administración transmucosa de un fármaco es altamente susceptible a la autoadministración.

50 La “obesidad” se conoce comúnmente como una condición de aumento del peso corporal debido al exceso de grasa. Los medicamentos para tratar la obesidad generalmente se dividen en tres grupos: (1) los que disminuyen la ingesta de alimentos, como los que interfieren con los receptores de monoaminas, como los receptores noradrenérgicos, los receptores de serotonina, los receptores de dopamina y los receptores de histamina; (2) los que aumentan el metabolismo; y (3) aquellos que aumentan la termogénesis o disminuyen la absorción de grasa inhibiendo la lipasa pancreática (Bray, 2000, Nutrition, 16: 953-960 y Leonhardt et. al., 1999, Eur. J. Nutr., 38:1-13). La obesidad se ha definido en términos de índice de masa corporal (IMC). El IMC se calcula como el peso (kg)/[altura (m)]², según las pautas de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades de EE. UU. (CDC) y la Organización Mundial de la Salud (OMS).

Estado físico: uso e interpretación de la antropometría. Ginebra, Suiza: Organización Mundial de la Salud 1995. Series de Informes Técnicos de OMS, para adultos mayores de 20 años, el IMC encaja en una de estas categorías: menos de 18,5 se considera peso insuficiente, 18,5-24,9 se considera normal, 25,0-29,9 se considera sobrepeso y 30,0 y más se considera obesidad.

5 El término “por aplicación” como se usa en este documento se refiere a la administración de un fármaco o compuesto a un sujeto.

10 Tal y como se usa en este documento, el término “vehículo farmacéuticamente aceptable” incluye cualquiera de los vehículos farmacéuticos estándar, tales como una solución salina tamponada con fosfato, agua, emulsiones, como una emulsión aceite/agua o agua/aceite, y diversos tipos de agentes humectantes. El término también abarca a cualquiera de los agentes aprobados por una agencia reguladora del gobierno federal de EE. UU. o incluidos en la Farmacopea de EE. UU. para su uso en animales, incluidos los humanos.

15 Como se usa en el presente documento, el término éster o sal “fisiológicamente aceptable” significa un éster o forma de sal del ingrediente activo que es compatible con cualquier otro ingrediente de la composición farmacéutica, y que no es perjudicial para el sujeto al que se va a aplicar la composición.

20 Una “predisposición” a una enfermedad o trastorno adictivo se refiere a situaciones en las que un sujeto tiene una mayor probabilidad de abusar de una sustancia como el alcohol o una droga o de volverse adicto al alcohol o a una droga u otras enfermedades o trastornos adictivos.

25 El término “prevenir”, como se usa en el presente documento, significa evitar que algo suceda, o tomar medidas anticipadas contra que algo que es posible o probable que suceda. En el contexto de la medicina, la “prevención” generalmente se refiere a las medidas tomadas para disminuir la posibilidad de contraer una enfermedad o afección.

30 El término “bebedor problemático”, tal como se usa en el presente documento, abarca a las personas que beben en exceso y que informan que su consumo de alcohol les está causando problemas. Estos problemas incluyen, por ejemplo, conducir en estado de ebriedad, problemas en el trabajo causados por un consumo excesivo de alcohol y problemas en las relaciones causados por un consumo excesivo de alcohol por parte del sujeto.

35 El término “programa de gestión psicosocial”, tal como se usa en este documento, se refiere al uso de varios tipos de técnicas de asesoramiento y gestión utilizadas para complementar el tratamiento combinado de farmacoterapia de enfermedades y trastornos adictivos y relacionados con el alcohol.

“Reducir”- ver “inhibir”.

40 El término “reducción en el consumo”, como se usa en este documento, se refiere a una disminución en el consumo según una o más de las mediciones de consumo, como ingesta excesiva de alcohol, cantidad de bebidas/día, cantidad de bebidas/día de consumo, etc.

El término “regular” se refiere a estimular o inhibir una función o actividad de interés.

45 Una “muestra”, tal y como se usa en este documento, se refiere a una muestra biológica de un sujeto, que incluye, entre otras, muestras de tejido normal, muestras de tejido enfermo, biopsias, sangre, saliva, heces, semen, lágrimas y orina. Una muestra también puede ser cualquier otra fuente de material obtenido de un sujeto que contenga células, tejidos o fluidos de interés tal y como se interpreta en el contexto de la reivindicación y del tipo de ensayo que se vaya a realizar usando esa muestra.

50 Se entiende por “ARN pequeño de interferencia (ARNip)”, entre otras cosas, una molécula de ARB bicatenario aislada que comprende tanto una cadena de sentido como una cadena antisentido. Por una parte, su longitud es superior a 10 nucleótidos, el ARNip también se refiere a un único transcrito que tiene las secuencias sentido y complementarias antisentido del gen diana, por ejemplo, un ARNip en horquilla incluye además cualquier forma de ARN bicatenario (productos escindidos proteolíticamente de un ARN bicatenario más grande, ARN parcialmente purificado, ARN esencialmente puro, ARN sintético, ARN producido de forma recombinante) así como también ARN alterado que difiere del ARN de origen natural mediante la adición, delección, sustitución y/o alteración de uno o más nucleótidos.

60 Con el término “uniones específicas”, tal y como se usa en este documento, se entiende una molécula que reconoce y se une a una molécula específica, pero no reconoce ni se une a otras moléculas en una muestra, o significa unión entre dos o más moléculas como parte de un proceso de regulación celular, donde las moléculas no reconocen ni se unen sustancialmente a otras moléculas en una muestra.

65 En este documento el término “estándar” se refiere a algo que se usa como comparación. Por ejemplo, puede ser un agente o compuesto estándar conocido que se administra o agrega y usa para comparar resultados al agregar un compuesto de prueba, o puede ser un parámetro o función estándar que se mide para obtener un valor de control

cuando se mide el efecto de un agente o compuesto en un parámetro o función. Estándar también puede referirse a un “estándar interno”, como un agente o compuesto que se agrega en cantidades conocidas a una muestra y es útil para determinar datos, como tasas de recuperación o purificación, cuando una muestra se procesa o se somete a procedimientos de purificación o extracción antes de que se mida un marcador de interés. Los patrones internos son a menudo un marcador de interés purificado que ha sido catalogado, como con un isótopo radiactivo, lo que permite que se distinga de un marcador endógeno.

El término “bebida estándar” se usa en este documento como sinónimo de 14,8 ml (0,5 oz) de alcohol absoluto, lo que equivale a 295 ml (10 oz) de cerveza, 118 ml (4 oz) de vino, o 29,5ml (1 oz) de licor alc. 50% vol.

Un “sujeto” de diagnóstico o tratamiento es un mamífero, lo que incluye seres humanos.

El término “sujeto comprende una predisposición a la aparición temprana del alcoholismo”, y tal como se usa en el presente documento, se refiere a un sujeto que tiene, o se caracteriza por, una predisposición a la aparición temprana del alcoholismo.

El término “síntoma”, como se usa en este documento, se refiere a cualquier fenómeno mórbido o desviación de la estructura, función o sensación normal experimentada por el paciente e indicativa de enfermedad. En contraste, un signo es evidencia objetiva de enfermedad. Por ejemplo, una nariz que sangra es un signo. Es algo evidente para el paciente, el médico, la enfermera y otros observadores.

Tal y como se usa en el presente documento, el término “tratar” puede incluir la profilaxis de la enfermedad, trastorno o afección específica, o el alivio de los síntomas asociados con una enfermedad, trastorno o afección específica y/o prevenir o eliminar los síntomas. Un tratamiento “profiláctico” es un tratamiento administrado a un sujeto que no muestra signos de una enfermedad o muestra solo signos tempranos de la enfermedad con el propósito de disminuir el riesgo de desarrollar una patología asociada con la enfermedad. “Tratamiento” se usa indistintamente con “terapia” en este documento.

Un tratamiento “terapéutico” es un tratamiento administrado a un sujeto que muestra signos de patología con el propósito de disminuir o eliminar esos signos.

Una “dosis terapéuticamente efectiva” de un compuesto es la cantidad de compuesto que es suficiente para proporcionar un efecto beneficioso al sujeto al que se administra el compuesto.

El término “sal farmacéuticamente aceptable” se refiere a sales que retienen la efectividad biológica y las propiedades de los compuestos de esta invención y que no son indeseables biológicamente ni de otro modo. En muchos casos, los compuestos de la presente invención son capaces de formar sales ácidas y/o básicas en virtud de la presencia de grupos amino o carboxilo o grupos similares a los mismos.

Modos de realización

La presente invención proporciona un método para identificar pacientes con enfermedades o trastornos adictivos con un pronóstico favorable para el tratamiento farmacológico, lo que comprende: identificar patrones genéticos favorables a la respuesta al tratamiento, tal como se establece en las reivindicaciones.

El método para identificar pacientes con enfermedades o trastornos adictivos con un pronóstico favorable para el tratamiento farmacológico (el paciente puede ser tratado/puede responder favorablemente al tratamiento), puede comprender: a) obtener patrones genéticos (variaciones genéticas) de dos o más regiones genéticas (por ejemplo, regiones genéticas en genes que rigen la función de la serotonina, como genes que están asociados con cambios en la función y expresión del transportador de serotonina) de los pacientes, en donde los patrones genéticos predicen enfermedades o trastornos adictivos; b) estandarizar, con un procesador (como una CPU (unidad de procesamiento central)/procesador en un ordenador), los patrones genéticos para cada una de las regiones genéticas, donde la estandarización comprende: mapear el posible rango de patrones genéticos a un rango de probabilidades condicionales que varían de aproximadamente 0 a aproximadamente 1; y, c) operar, con un procesador, los patrones genéticos estandarizados usando un procedimiento computacional para transformar los patrones genéticos estandarizados en un resultado compuesto que tiene un error predictivo o de diagnóstico para identificar pacientes con enfermedades o trastornos adictivos con pronóstico favorable para el tratamiento farmacológico inferior a cualquiera de las regiones genéticas individuales solas.

Los polimorfismos identificados en este documento también incluyen su expresión, niveles o estados de función de miARN, ARNm, ARN no codificante o proteína, u otros productos bioquímicos o asociaciones químicas, que pueden servir como biomarcadores.

La presente invención proporciona un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para uso en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol en un paciente en el que se sabe que el gen HTR3A y/o HTR3B presenta:

- d) el genotipo AG de rs1150226;
- e) el genotipo AC de rs17614942; o
- f) el genotipo GG de rs1176713.

5 Ejemplos del antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ incluyen ondansetrón, tropisetron, granisetron, palonosetrón, dolasetron y metoclopramida.

El antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ puede ser ondansetrón.

10 Ejemplos de la dosificación del antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón) incluyen: (a) aproximadamente 0,1-1000 µg/kg per; (b) aproximadamente 1 µg/kg; (c) aproximadamente 2 µg/kg; (d) aproximadamente 3 µg/kg; (e) aproximadamente 4 µg/kg; (f) aproximadamente 5 µg/kg (g) aproximadamente 6 µg/kg; (h) aproximadamente 7 µg/kg; (i) aproximadamente 8 µg/kg; (k) aproximadamente 10, aproximadamente 11, aproximadamente 12, aproximadamente 13, aproximadamente 14, aproximadamente 15, aproximadamente 16, aproximadamente 17, aproximadamente 18, aproximadamente 19, aproximadamente 20, aproximadamente 21, aproximadamente 22, aproximadamente 23, aproximadamente 24, aproximadamente 25, aproximadamente 26, aproximadamente 27, aproximadamente 28, aproximadamente 29, aproximadamente 30, aproximadamente 35, aproximadamente 40, aproximadamente 45, aproximadamente 50, aproximadamente 55, aproximadamente 60, aproximadamente 65, aproximadamente 70, aproximadamente 75, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100 µg/kg; y, (1) aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 800, aproximadamente 900, hasta aproximadamente 1000 µg/kg,

25 Algunos ejemplos de los tiempos de administración incluyen la administración: (a) una vez al día, (b) dos veces al día, (c) una vez a la semana, dos veces a la semana, (e) una vez al mes, (f) dos veces al mes, (g) una vez cada 3 meses, y (h) una vez cada 6 meses.

La enfermedad o trastorno adictivo es una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol.

30 La enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol se selecciona del grupo que consiste en alcoholismo de inicio temprano, alcoholismo de inicio tardío, trastorno psicótico inducido por alcohol con delirios, abuso de alcohol, beber en exceso, consumo excesivo de alcohol, intoxicación alcohólica, abstinencia, delirio por intoxicación alcohólica, delirio por abstinencia alcohólica, demencia persistente inducida por el alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por el alcohol, dependencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por alcohol, trastorno bipolar asociado o inducido por alcohol, trastorno de estrés posttraumático, inducido o causado por el alcohol, trastorno de ansiedad inducido por alcohol, disfunción sexual inducida por alcohol, trastorno del sueño inducido por alcohol, trastorno de juego inducido o asociado al alcohol, trastorno sexual asociado o inducido por alcohol, trastorno relacionado con el alcohol no especificado, intoxicación por alcohol y abstinencia de alcohol.

40 La enfermedad o el trastorno relacionado con el alcohol puede ser alcoholismo de aparición temprana. La enfermedad o el trastorno relacionado con el alcohol puede ser alcoholismo de aparición tardía.

45 La respuesta del tratamiento puede comprender: una reducción en el consumo de alcohol. Los ejemplos de reducción en el consumo incluyen, entre otros, reducción de (a) consumo intensivo de alcohol, (b) consumo excesivo de alcohol, (c) bebidas/día, (d) porcentaje de sujetos que no beben de forma intensiva, (e) bebidas/día de consumo, (f) porcentaje de sujetos sin consumo excesivo de alcohol y (g) porcentaje de sujetos que se abstienen.

50 El uso del antagonista de la invención en un método para tratar una enfermedad relacionada con el alcohol puede reducir la cantidad de alcohol consumido en comparación con la cantidad de alcohol consumido antes de dicho tratamiento o en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento. El consumo de alcohol puede incluir consumo intensivo o consumo excesivo de alcohol.

55 El uso del antagonista de la invención en un método para tratar una enfermedad relacionada con el alcohol puede mejorar las secuelas físicas o psicológicas asociadas con el consumo de alcohol en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

60 El uso del antagonista de la invención en un método para tratar una enfermedad relacionada con el alcohol puede aumentar la tasa de abstinencia de dicho sujeto en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

El uso del antagonista de la invención en un método para tratar una enfermedad relacionada con el alcohol puede reducir el nivel medio de consumo de alcohol en comparación con el nivel anterior a dicho tratamiento o en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

65

El uso del antagonista de la invención en un método para tratar una enfermedad relacionada con el alcohol puede reducir el consumo de alcohol y aumentar la abstinencia en comparación con el consumo de alcohol y la abstinencia antes de dicho tratamiento o en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

5 El sujeto puede someterse a un programa de gestión psicosocial.

El programa de gestión psicosocial puede seleccionarse del grupo que consiste en Breve tratamiento de mejora del cumplimiento conductual; Terapia cognitivo-conductual de resolución de problemas; Terapia de mejora motivacional; Terapia de facilitación de doce pasos; Intervención conductual combinada; Administración de atención médica; psicoanálisis; tratamiento psicodinámico; modelo de consejo y evaluación directa, biopsicosocial, informativa, empática y de necesidades; y educación o tratamiento impartido por ordenador.

El sujeto puede ser sometido a hipnosis o acupuntura.

15 Se pueden administrar dosis efectivas de al menos dos antagonistas.

Se pueden administrar dosis efectivas de al menos tres antagonistas.

20 La presente invención proporciona un método para seleccionar pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que responderán al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, lo que comprende:

determinar si el gen HTR3A y/o el gen HTR3B del paciente presenta:

25 a) el genotipo AG de rs1150226;
b) el genotipo AC de rs17614942; o

el genotipo GG de rs1176713.

30 Se puede administrar un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente si cumple con uno de los criterios (a)-(c).

La presente invención proporciona el uso de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ en la elaboración de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol en un paciente, en el que se sabe que el gen HTR3A y/o HTR3B presentan:

35 a) el genotipo AG de rs1150226;
b) el genotipo AC de rs17614942; o
c) el genotipo GG de rs1176713.

40 Esta información describe un método para predecir la respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un sujeto, lo que comprende: determinar si el gen SLC6A4 transportador de serotonina del paciente cumple con uno de los criterios (a)-(c).

45 También se puede administrar una dosis terapéuticamente eficaz de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, topiramato y/o naltrexona) con el antagonista del receptor de serotonina 5HT₃. También se pueden usar otras terapias y tratamientos complementarios, como los regímenes de gestión psicosocial, hipnosis y acupuntura.

50 La presente información describe composiciones y métodos para tratar una enfermedad o trastorno adictivo usando composiciones farmacéuticas, que comprenden: dosis efectivas de ondansetrón, topiramato y/o naltrexona.

55 Esta información describe un método para tratar una enfermedad o trastorno adictivo que consiste en administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, donde se sabe que el gen SLC6A4 transportador de serotonina del paciente tiene el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs1042173. Puede que se sepa que el paciente tiene el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina- región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

60 La presente información describe un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un paciente, lo que consiste en determinar si el paciente tiene el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs1042173 del gen transportador de serotonina SLC6A4. La presencia del genotipo TG es una indicación de que el paciente responderá al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo. La información describe el proceso de determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

65 El método puede predecir la respuesta al tratamiento con al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón).

La presente información describe un método de selección de pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que sean reactivos al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, lo que consiste en determinar si el paciente tiene el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs1042173 del gen transportador de serotonina SLC6A4. La información describe el proceso de determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La presente información describe un método para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno adictivo, lo que comprende:

- a) determinar si el paciente tiene el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs1042173 del gen transportador de serotonina SLC6A4; y
- b) administrar al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente que presenta el genotipo TG.

La información describe determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La presente información describe un método para tratar una enfermedad o trastorno adictivo, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, en donde se sabe que el gen SLC6A4 del transportador de serotonina del paciente presenta el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b). Puede que se sepa que el paciente tiene el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina- región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La presente información describe un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un paciente, lo que comprende: determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. La información describe determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

El método de la divulgación puede predecir la respuesta al tratamiento con al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón).

La presente información describe un método de selección de pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que sean reactivos al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, que comprende: determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido único rs17614942 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. La información describe la determinación de si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La presente información describe un método para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno adictivo, que comprende:

- a) determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4; y
- b) administrar al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente que presenta el genotipo TG.

La información describe la determinación de si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La información describe un método para tratar una enfermedad o trastorno adictivo, que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, en el que se sabe que el gen SLC6A4 del transportador de serotonina del paciente presenta el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs4938056 (5HT3b). Puede que se sepa que el paciente tiene el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina- región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La información describe un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un paciente, lo que comprende: determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido único rs4938056 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. La información describe el proceso de determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

El método de la divulgación puede predecir la respuesta al tratamiento con al menos un antagonista de la serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón).

La presente información describe un método de selección de pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que sean reactivos al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, que comprende: determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido único rs4938056 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. La información describe el proceso de determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

La presente descripción describe un método para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno adictivo, que comprende:

- a) determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido único rs4938056 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4; y
- b) administrar al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente que presenta el genotipo TG.

La información describe determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del polimorfismo funcional del transportador de serotonina-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

Un experto en la materia apreciará que, en algunos casos, un paciente tratado por un trastorno adictivo no es necesariamente dependiente. Dichos pacientes incluyen, por ejemplo, pacientes que abusan del alcohol, beben de forma intensiva o en exceso, tienen problemas al beber o son consumidores de drogas de forma intensiva. La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para tratar o prevenir estos comportamientos en pacientes no dependientes.

La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para mejorar las secuelas físicas o psicológicas asociadas con el consumo de alcohol en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento,

La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para aumentar la tasa de abstinencia de un sujeto en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para reducir el nivel medio de consumo de alcohol en un sujeto en comparación con el nivel de consumo de alcohol antes del tratamiento o en comparación con el nivel de consumo de alcohol de un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para reducir el consumo de alcohol y para aumentar la abstinencia en comparación con el consumo de alcohol del sujeto antes del tratamiento o con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para tratar sujetos con predisposición a un alcoholismo de aparición temprana.

La presente invención proporciona composiciones útiles en métodos para tratar sujetos con predisposición al alcoholismo de aparición tardía.

Un experto en la materia apreciará que existen múltiples parámetros o características del consumo de alcohol que pueden caracterizar a un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol. También se apreciará que las terapias de combinación pueden ser efectivas en el tratamiento de más de un parámetro y que existen múltiples formas de analizar la efectividad del tratamiento. Los parámetros analizados al medir el consumo de alcohol o la frecuencia de consumo de alcohol incluyen, entre otros, días de consumo intensivo de alcohol, número de días de consumo intensivo de alcohol, días de consumo promedio, cantidad de bebidas por día, días de abstinencia, número de personas que no beben de forma intensiva o se abstienen durante un período de tiempo determinado y apetencia. Se pueden usar medidas subjetivas y objetivas para analizar la efectividad del tratamiento.

Por ejemplo, un sujeto puede autoinformarse de acuerdo con las pautas y procedimientos establecidos para dicho informe. Los procedimientos se pueden realizar varias veces antes, durante y después del tratamiento. Además, los ensayos están disponibles para medir el consumo de alcohol. Estos ensayos incluyen lecturas con alcoholímetro, medición de los niveles de CDT (transferrina deficiente en carbohidratos) y GOT (transaminasa glutámico-oxalacética) en suero y medición de los niveles de 5-HTGL en orina.

Cuando se usa terapia de combinación, el tiempo de administración de la combinación puede variar. Primer ejemplo, el primer compuesto y un segundo compuesto se pueden administrar casi de forma simultánea. Otros ejemplos incluyen (a) el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto, (b) el primer compuesto se administra

posteriormente al segundo compuesto, y (c) si se administran tres o más compuestos, un experto en la materia apreciará que los tres o más compuestos pueden administrarse de forma simultánea o en orden variable,

5 La presente invención proporciona el antagonista para uso en el método de tratamiento en el que el método de tratamiento consiste en administrar al menos dos compuestos seleccionados del grupo compuesto por topiramato, ondansetrón y naltrexona. Se pueden usar topiramato y ondansetrón.

10 Debido a que el sistema serotoninérgico tiene conexiones íntimas y está modulado en el cerebro por otros neurotransmisores, particularmente dopamina, GABA, glutamato, opioides y cannabinoide, la presente invención también abarca el uso de medicamentos y sustancias que afectan la estructura y función de estos otros neurotransmisores cuando se combina con cualquier agente serotoninérgico (incluido el ondansetrón). La combinación puede ser eficaz para individuos con los polimorfismos descritos en este documento. La presente invención proporciona composiciones y compuestos útiles en métodos que están asociados con estos neurotransmisores comoduladores (es decir, dopamina, GABA, glutamato, opioides y cannabinoide), que incluyen, entre otros, topiramato, baclofeno, gabapentina, naltrexona, nalmefeno y rimonabant, en combinación con cualquier agente serotoninérgico (que incluye, entre otros, ondansetrón, bloqueadores selectivos de la recaptación de serotonina y otros agonistas o antagonistas de otros receptores o fracciones de serotonina) pueden producir un efecto terapéutico para mejorar los resultados clínicos en individuos que usan, abusan, hacen un uso indebido o son dependientes del alcohol. Debido a que se predice que las sustancias abusadas funcionan median mecanismos similares, la presente invención proporciona combinaciones de estos fármacos comoduladores con cualquier otro agente serotoninérgico para tratar individuos con cualquier uso, abuso, uso indebido, dependencia o comportamiento de formación de hábitos de sustancias con los polimorfismos que se describen en este documento o en cualquier otro lugar en los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos o comoduladores (es decir, dopamina, GABA, glutamato, opioides y cannabinoide), solos o en combinación.

25 La combinación de tratamiento de farmacoterapia se puede usar junto con modificación o terapia conductual.

30 La dosificación del (o de los) compuesto(s) activo(s) que se administra(n) dependerá de la afección que se trate, el compuesto particular y otros factores clínicos tales como edad, sexo, peso y salud del sujeto a tratar, la vía de administración del (o de los) compuesto(s), y el tipo de composición que se administra (tableta, cápsula de gel, cápsula, solución, suspensión, inhalador, aerosol, elixir, pastilla, inyección, parche, ungüento, crema, etc.). Debe entenderse que la presente invención tiene aplicación tanto para uso humano como veterinario.

35 Los medicamentos se pueden administrar en formulaciones que contienen todos los medicamentos que se usan o se pueden administrar por separado. En algunos casos, se prevé que sean útiles múltiples dosis/tiempos de administración. La presente invención permite además la variación del período de tiempo de tratamiento.

40 Esta invención proporciona una composición para uso que comprende un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃. La composición puede comprender además un segundo agente terapéutico. La composición puede comprender además un tercer agente terapéutico.

45 Topiramato (C₁₂H₂₁NO₈S; Nombre IUPAC: sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-D-D-fructopiranosas; Número de registro CAS 97240-79-4) se describe en el presente documento como un fármaco útil en la terapia farmacológica combinada. Ejemplos de topiramato:

50 iii. el genotipo AG de rs1150226, el genotipo LL de 5-HTTLPR y el genotipo TT de rs1042173;
iv. el genotipo AG de rs1150226, el genotipo AC de rs17614942, el genotipo LL de 5-HTTLPR y el genotipo TT de rs1042173;
v. el genotipo AC de rs17614942; o
vi. el genotipo AC de rs17614942, el genotipo LL de 5-HTTLPR y el genotipo TT de rs1042173;

55 (e) el genotipo AA de rs1176719;
(f) el genotipo GG de rs1176713;
(g) el genotipo AC de rs17614942 y el genotipo LL de 5-HTTLPR;
(h) el genotipo AG de rs1150226 y al menos un genotipo seleccionado de:

iii. el genotipo AC de rs17614942; y
iv. el genotipo LL de 5-HTTLPR;

60 (i) el genotipo AA de rs1176719 y al menos un genotipo seleccionado de:

iv. el genotipo AC de rs17614942;
v. el genotipo LL de 5-HTTLPR; y,
vi. el genotipo TT de rs1042173;

65

(j) el genotipo AC de rs17614942 y al menos un genotipo seleccionado de:

- iv. el genotipo AA de rs1176719;
- v. el genotipo LL de 5-HTTLPR; y,
- vi. el genotipo TT de rs1042173;

(k) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- iii. el genotipo LL de 5-HTTLPR; y,
- iv. el genotipo TT de rs1042173;

(l) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- iii. el genotipo AC de rs17614942; y,
- iv. el genotipo LL de 5-HTTLPR;

(m) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- iii. el genotipo AC de rs17614942; y,
- iv. el genotipo TT de rs1042173;

(n) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- iii. el genotipo AG de rs1150226; y,
- iv. el genotipo TT de rs1042173;

(o) el genotipo TT de rs3758987 y al menos un genotipo seleccionado de los conjuntos de genotipo (i)-(iv);

- v. el genotipo TT de rs1042173;
- vi. el genotipo AA de rs2276307 y el genotipo LL de 5-HTTLPR;
- vii. el genotipo TT de rs1042173 y el genotipo LL de 5-HTTLPR; o
- viii. el genotipo TT de rs1042173, el genotipo AA de rs2276307 y el genotipo LL de 5-HTTLPR; o

(p) el genotipo TC de rs3758987 y al menos un genotipo seleccionado de los conjuntos de genotipo (i)-(iv);

- v. el genotipo TT de rs1042173;
- vi. el genotipo AA de rs2276307 y el genotipo LL de 5-HTTLPR;
- vii. el genotipo TT de rs1042173 y el genotipo LL de 5-HTTLPR; o
- viii. el genotipo TT de rs1042173, el genotipo AA de rs2276307 y el genotipo LL de 5-HTTLPR.

Por otra parte, el método de selección comprende, además: administrar un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para el paciente, si el paciente cumple con uno de los criterios (a)-(p).

Por otra parte, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con una enfermedad adictiva o un trastorno, lo que comprende:

- a) determinar si el paciente, en el gen SLC6A4 del transportador de serotonina del paciente, cumple con uno de los criterios (a)-(p); y,
- b) administrar un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente, si el paciente cumple con uno de los criterios (I)-(IV).

Asimismo, la presente invención proporciona un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un sujeto, que consiste en determinar si el paciente, en el gen SLC6A4 del transportador de serotonina, cumple con uno de los criterios (a) - (p).

Por otra parte, la presente invención comprende, además: administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de un segundo agente terapéutico (por ejemplo, topiramato y/o naltrexona). La invención abarca además el uso de tratamientos adyuvantes y terapia como regímenes de gestión psicosocial, hipnosis y acupuntura.

Asimismo, la presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar una enfermedad o trastorno adictivo usando composiciones farmacéuticas, que consisten en dosis efectivas de ondansetrón, topiramato y/o naltrexona.

Por otra parte, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno adictivo, que consiste en administrar a un paciente que lo necesita una cantidad terapéuticamente eficaz de un antagonista del

receptor de serotonina 5-HT₃, donde se sabe que el paciente, en el gen SLC6A4 del transportador de serotonina, presenta el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs 1042173. Por otra parte, se sabe además que el paciente presenta el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

5 Por otra parte, la presente invención proporciona un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un paciente, lo que comprende determinar si el paciente presenta el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs1042173 del gen transportador de serotonina SLC6A4. La presencia del genotipo TG es una indicación de que el paciente responderá al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo.

10 Asimismo, la invención comprende de forma adicional determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

15 Además, el método predice la respuesta al tratamiento con al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón).

Por otra parte, la presente invención proporciona un método de selección de pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que sean reactivos al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, lo que consiste en determinar si el paciente tiene el genotipo TG del polimorfismo de un solo nucleótido rs1042173 del gen SLC6A4 transportador de serotonina. Asimismo, la invención comprende además determinar si el paciente tiene también el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

25 Por otra parte, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno adictivo, que comprende:

- a) determinar si el paciente tiene el genotipo TG del polimorfismo de nucleótido único rs1042173 del gen transportador de serotonina SLC6A4; y
- 30 b) administrar al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente que presenta el genotipo TG.

Por otro lado, la invención comprende de forma adicional: determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

35 Además, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastornos adictivos, lo que comprende: administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, en donde se sabe que el paciente, en el gen SLC6A4 del transportador de serotonina, presenta el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b). Además, se sabe que el paciente presenta el genotipo LL del transportador de serotonina de poliformismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

45 Por otro lado, la presente invención proporciona un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un paciente, lo que comprende determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. Asimismo, la invención comprende de forma adicional determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

50 Por otra parte, el método predice la respuesta al tratamiento con al menos un antagonista del receptor 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón).

Además, la presente invención proporciona un método para seleccionar pacientes con una enfermedad adictiva o trastorno que sean reactivos al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, lo que comprende: determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. Por otro lado, la invención comprende, además: determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de poliformismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

60 Además, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno adictivo, que lo que comprende:

- a) determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs17614942 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4; y
- 65 b) administrar al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente que presenta el genotipo TG.

Por otro lado, la invención comprende de forma adicional: determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

5 Asimismo, la presente invención proporciona un método para tratar una enfermedad o trastorno adictivo, lo que comprende administrar a un paciente que lo necesita una dosis terapéuticamente eficaz de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, donde se sabe que el paciente, en el gen SLC6A4 del transportador de serotonina, presenta el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido único rs4938056 (5HT3b). Por otra parte, se sabe además que el paciente presenta el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

10 Asimismo, la presente invención proporciona un método para predecir una respuesta al tratamiento de una enfermedad o trastorno adictivo en un paciente, lo que comprende determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido único rs4938056 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4.

15 Asimismo, la invención comprende de forma adicional determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

20 Por otra parte, el método predice la respuesta al tratamiento con al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ (por ejemplo, ondansetrón).

Además, la presente invención proporciona un método de selección de pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que sean reactivos al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, lo que comprende: determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de nucleótido simple rs4938056 (5HT3b) del gen transportador de serotonina SLC6A4. Asimismo, la invención comprende de forma adicional determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

25 Por otro lado, la presente invención proporciona un método para tratar a un paciente con una enfermedad o trastorno adictivo, lo que comprende:

- 30
- a) determinar si el paciente tiene el genotipo AA o AC del polimorfismo de un solo nucleótido rs4938056 (5HT3b) del transportador de serotonina SLC6A4; y
 - b) administrar al menos un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ al paciente que presenta el genotipo TG.
- 35

Además, la invención comprende de forma adicional: determinar si el paciente tiene además el genotipo LL del transportador de serotonina de polimorfismo funcional-región polimórfica 5-HTTLPR asociada al gen transportador de serotonina SLC6A4.

40 Un experto en la materia apreciará que, en algunos casos, un paciente tratado por un trastorno adictivo no es necesariamente dependiente. Dichos pacientes incluyen, por ejemplo, pacientes que abusan del alcohol, beben de forma intensiva, beben excesivamente, tienen problemas relacionados con la bebida o consumen drogas de forma intensiva. La presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar o prevenir estos comportamientos en pacientes no dependientes.

45 Por otro lado, la presente invención proporciona composiciones y métodos para mejorar las secuelas físicas o psicológicas asociadas con el consumo de alcohol en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

50 Asimismo, la presente invención proporciona composiciones y métodos para aumentar la tasa de abstinencia de un sujeto en comparación con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

55 Por otra parte, la presente invención proporciona composiciones y métodos para reducir el nivel medio de consumo de alcohol en un sujeto en comparación con el nivel de consumo de alcohol antes del tratamiento o en comparación con el nivel de consumo de alcohol de un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

Asimismo, la presente invención proporciona composiciones y métodos para reducir el consumo de alcohol y para aumentar la abstinencia en comparación con el consumo de alcohol del sujeto antes del tratamiento o con un sujeto de control que no recibe el tratamiento.

60 Por otro lado, la presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar un sujeto con una predisposición a un alcoholismo de aparición temprana.

65 Asimismo, la presente invención proporciona composiciones y métodos para tratar un sujeto con una predisposición a un alcoholismo de aparición tardía.

Un experto en la materia apreciará que existen múltiples parámetros o características del consumo de alcohol que pueden caracterizar a un sujeto afectado por una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol. También se apreciará que las terapias de combinación pueden ser efectivas en el tratamiento de más de un parámetro y que existen múltiples formas de analizar la efectividad del tratamiento. Los parámetros analizados al medir el consumo de alcohol o la frecuencia de consumo de alcohol incluyen, entre otros, días de consumo intensivo de alcohol, número de días de consumo intensivo de alcohol, días de consumo promedio, cantidad de bebidas por día, días de abstinencia, número de personas que no beben de forma intensiva o se abstienen durante un período de tiempo determinado y apetencia. Se pueden usar medidas subjetivas y objetivas para analizar la efectividad del tratamiento.

Por ejemplo, un sujeto puede autoinformarse de acuerdo con las pautas y procedimientos establecidos para dicho informe. Los procedimientos se pueden realizar varias veces antes, durante y después del tratamiento. Además, los ensayos están disponibles para medir el consumo de alcohol. Estos ensayos incluyen lecturas con alcoholímetro, medición de los niveles de CDT (transferrina deficiente en carbohidratos) y GGT (γ -glutamyl-transferasa) en suero y medición de los niveles de 5-HTOL en orina.

Cuando se usa terapia de combinación, el tiempo de administración de la combinación puede variar. Primer ejemplo, el primer compuesto y un segundo compuesto se pueden administrar casi de forma simultánea. Otros ejemplos incluyen (a) el primer compuesto se administra antes del segundo compuesto, (b) el primer compuesto se administra de forma posterior al segundo compuesto, y (c) si se administran tres o más compuestos, un experto en la materia apreciará que los tres o más compuestos pueden administrarse de forma simultánea o en orden variable.

Asimismo, la presente invención proporciona un método de tratamiento, que comprende administrar al menos dos compuestos seleccionados del grupo que consiste en topiramato, ondansetrón y naltrexona. Además, se usan topiramato y ondansetrón.

Debido a que el sistema de serotonina tiene conexiones íntimas y está modulado en el cerebro por otros neurotransmisores, en particular dopamina, GABA, glutamato, opioides y cannabinoides, la presente invención también abarca el uso de medicamentos y sustancias que afectan a la estructura y función de estos otros neurotransmisores cuando se combina con cualquier agente serotoninérgico (incluido el ondansetrón). Por una parte, la combinación es eficaz para individuos con el polimorfismo descrito en este documento. Por otra, la presente invención proporciona composiciones, compuestos y métodos que están asociados con estos neurotransmisores comoduladores (es decir, dopamina, GABA, glutamato, opioides y cannabinoide), que incluyen, entre otros, topiramato, baclofeno, gabapentina, naltrexona, nalmefeno y rimonabant, en combinación con cualquier agente serotoninérgico (lo que incluye, pero no se limita, al ondansetrón, bloqueadores selectivos de la recaptación de serotonina y otros agonistas o antagonistas de otros receptores o fracciones de serotonina) puede producir un efecto terapéutico que mejore los resultados clínicos en personas que usan, abusan, usan de forma indebida o son dependientes del alcohol. Debido a que se predice que las sustancias abusadas funcionan mediante mecanismos similares, la presente invención proporciona combinaciones de estos fármacos comoduladores con cualquier otro agente serotoninérgico para tratar individuos que presenten uso, abuso, uso indebido y dependencia de sustancias o comportamiento de formación de hábito con el polimorfismo descrito en este documento o en cualquier otro lugar de los sistemas de neurotransmisores serotoninérgicos o comoduladores (es decir, dopamina, GABA, glutamato, opioides y cannabinoide), ya sea solos o en combinación.

Además, la combinación de tratamiento de farmacoterapia se usa junto con terapia o modificación conductual.

La dosificación del (de los) compuesto(s) activo(s) que se administra(n) dependerá de la afección de que se trate, el compuesto particular y otros factores clínicos tales como edad, sexo, peso y salud del sujeto a tratar, la vía de administración del (o de los) compuesto(s), y el tipo de composición que se administra (tableta, cápsula de gel, solución, suspensión, inhalador, aerosol, elixir, pastilla, inyección, parche, ungüento, crema, etc.). Debe entenderse que la presente invención tiene aplicación tanto para uso humano como veterinario.

Los medicamentos se pueden administrar en formulaciones que contienen todos los medicamentos que se usan o se pueden administrar por separado. En algunos casos, se prevé que sean útiles múltiples dosis/tiempos de administración. La presente invención permite además la variación del período de tiempo de los tratamientos.

Por otro lado, la presente invención proporciona una composición que consiste en un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃. Asimismo, la composición comprende de forma adicional un segundo agente terapéutico. Por otra parte, la composición comprende adicionalmente un tercer agente terapéutico.

Topiramato (C₁₂H₂₁NO₈S; Nombre IUPAC: sulfamato de 2,3:4,5-bis-O-(1-metiletilideno)-beta-D-fructopiranososa; Número de registro CAS: 97240-79-4) se describe en el presente documento como una sustancia útil en la terapia farmacológica combinada. Los ejemplos de dosificaciones de topiramato incluyen: (a) aproximadamente 15, aproximadamente 25, aproximadamente 35, aproximadamente 35, aproximadamente 55, aproximadamente 65, aproximadamente 75, aproximadamente 85, aproximadamente 95, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, aproximadamente 500, aproximadamente 600, aproximadamente 700, aproximadamente 800, aproximadamente 900, aproximadamente 1000, aproximadamente 1100, aproximadamente

1200, aproximadamente 1300, aproximadamente 1400, aproximadamente 1500, aproximadamente 1600, aproximadamente 1700, aproximadamente 1800, aproximadamente 1900, aproximadamente 2000, aproximadamente 2100, aproximadamente 2200, aproximadamente 2300, aproximadamente 2400, hasta aproximadamente 2500 mg/día, (b) aproximadamente 25-1000 mg/día, (c) aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90, aproximadamente 100, aproximadamente 200, aproximadamente 300, aproximadamente 400, hasta aproximadamente 500 mg/día, (f) aproximadamente 275 mg/día, (g) aproximadamente 1 mg/día, (h) aproximadamente 1 mg/kg, (i) aproximadamente 10 mg/kg, (j) aproximadamente 100 mg/kg, y (k) aproximadamente 0,1, aproximadamente 0,2, aproximadamente 0,3, aproximadamente 0,4, aproximadamente 0,5, aproximadamente 0,6, aproximadamente 0,7, aproximadamente 0,8, aproximadamente 0,9, aproximadamente 1,0, aproximadamente 2, aproximadamente 3, aproximadamente 4, aproximadamente 5, aproximadamente 6, aproximadamente 7, aproximadamente 8, aproximadamente 9, aproximadamente 10, aproximadamente 20, aproximadamente 30, aproximadamente 40, aproximadamente 50, aproximadamente 60, aproximadamente 70, aproximadamente 80, aproximadamente 90 a aproximadamente 100 mg/kg/día.

Un aspecto de los medicamentos psicotrópicos es que producen aumento de peso. Estos aumentos en el aumento de peso pueden inducir diversos problemas metabólicos, como un metabolismo anormal de azúcar, grasa y carbohidratos. Debido a que el topiramato puede causar pérdida de peso y mejorar la función endocrina, en este documento se propone que el topiramato se use para mejorar el aumento de peso causado por las sustancias psicotrópicas con las que se combina, así como también alcohol y cualquier otra sustancia de la que se abuse.

Un evento adverso de topiramato es el deterioro cognitivo. En la población general, el 2,4% de las personas que toman topiramato comunican este efecto (Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development. Investigator's Brochure: Topiramate (RWJ-17021-000), 10th ed.; diciembre 2005). En el campo del abuso de sustancias, la tasa de aparición de deterioro cognitivo es aproximadamente del 18,7% (Johnson, BA, Ait-Daoud N, Bowden CL et al. Oral topiramate for treatment of alcohol dependence: a randomized controlled trial. Lancet 2003, 361:1677-1685). Los efectos cognitivos asociados a topiramato se deben a sus propiedades antiglutaminérgicas. Por lo tanto, no resulta obvio que el ondansetrón, un antagonista del receptor de serotonina 3, vaya a aliviar estas quejas de deterioro cognitivo. El ondansetrón parece tener efectos colinérgicos, tal vez debido a las interacciones con el sistema GABA que parecen mejorar el deterioro cognitivo asociado al topiramato. Por lo tanto, la tasa de deterioro cognitivo aquejada por esta triple combinación sería menor que la del topiramato en sí mismo.

Ondansetrón (C₁₈H₁₉N₃O; Número de registro CAS: 99614-02-5; Nombre de IUPAC: 9-metil-3-[(2-metil-1H-imidazol-1-il)metil] -1,2,3,9-tetrahidrocarbazol-4-ona) se describe en el presente documento como un fármaco útil solo o como parte de terapia combinada. El ondansetrón es un antagonista del receptor 5-HT₃ y tiene efectos funcionalmente opuestos a los ISRS y bloquea el agonismo de la serotonina en el receptor 5-HT₃. La dosificación y el régimen de tratamiento para la administración de ondansetrón cuando se usa como compuesto de una terapia combinada pueden variar según el otro medicamento o fármacos con los que se administra, o según otros criterios, como edad, sexo, salud y peso del sujeto.

La presente invención contempla además el uso de otros fármacos tales como naltrexona (C₂₀H₂₃NO₄; Clorhidrato de 17-(ciclopropilmetil) -4,5 a-epoxi-3,14-dihidroximorfinan-6-ona; Número de registro CAS: 16590 - 1 - 3) como parte de la terapia de combinación que se describe en este documento. Algunos ejemplos de dosis de naltrexona incluyen: (a) 10 mg/día, (b) 50 mg/día, (c) 100 mg/día, (d) de 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 150, 200, 250 a 300 mg por aplicación, (e) 10-50 mg por aplicación, y (f) 25 mg por aplicación.

La naltrexona también tiene eventos adversos, náuseas y vómitos, que reducen el cumplimiento terapéutico de la misma. De hecho, aproximadamente el 15% de las personas en ensayos con alcohol no pueden tolerar una dosis de naltrexona de 50 mg/día. Esto ha llevado al desarrollo de formulaciones de liberación prolongada que liberan naltrexona lentamente para reducir la incidencia de náuseas y vómitos. Sin embargo, estas formulaciones de liberación prolongada parecen tener tasas de cumplimiento terapéutico similares a la forma oral de la medicación. Ondansetrón reduce las náuseas y disminuye los vómitos al ralentizar la motilidad intestinal. Por lo tanto, una combinación que agregue ondansetrón a la naltrexona disminuirá las náuseas y los vómitos causados por la naltrexona. Este es un avance terapéutico porque muchas más personas podrán tolerar el tratamiento debido a un mayor cumplimiento terapéutico, y pueden administrarse dosis mayores que la dosis de naltrexona que se administra de forma normal de 50 mg/día para mejorar la respuesta terapéutica.

La presente invención proporciona múltiples métodos para administrar los compuestos de la invención. Los compuestos se pueden proporcionar también, por ejemplo, como composiciones farmacéuticas en múltiples formatos, que incluyen, entre otros, tabletas, cápsulas, píldoras, pastillas, jarabes, ungüentos, cremas, elixires, supositorios, suspensiones, inhalantes, inyecciones (como preparados de liberación prolongada) y líquidos.

La información describe el tratamiento y la prevención de la obesidad, es decir, modificar la pérdida de peso y prevenir el aumento de peso. La obesidad es un trastorno que se caracteriza por la acumulación de exceso de grasa en el cuerpo. La obesidad ha sido reconocida como una de las principales causas de enfermedad y está emergiendo como un problema a nivel mundial. El aumento de casos de complicaciones como hipertensión, diabetes mellitus no insulino dependiente, arteriosclerosis, dislipidemia, ciertas formas de cáncer, apnea del sueño y osteoartritis se han

relacionado con un aumento en los casos de obesidad en la población general; la información describe la administración a un sujeto que lo necesita una terapia de combinación para inducir la pérdida de peso. Por ejemplo, los sujetos que tienen un IMC superior a aproximadamente 25 (entre 25,0-29,9 se considera que tienen sobrepeso) se identifican para el tratamiento. Por otra parte, los individuos que tienen un IMC de más de 30 (30 o más) se consideran obesos. Puede seleccionarse al sujeto para un tratamiento de prevención de aumento de peso. Se puede indicar a un individuo que tome al menos un compuesto de esta información al menos una vez al día y al menos un segundo compuesto al menos una vez al día. El compuesto puede estar en forma de, por ejemplo, tableta, pastilla, líquido, etc. Se puede tomar un tercer compuesto a diario. Los compuestos se pueden tomar más de una vez al día. Los compuestos pueden tomarse menos de una vez al día. Las dosis se pueden determinar con base en lo que se conoce o se determina que es mejor para un sujeto de esa edad, sexo, salud, peso, etc. Los compuestos útiles para tratar la obesidad según los métodos de esta información incluyen, entre otros, topiramato, naltrexona y ondansetrón. Ver Weber (EE. UU. Pat. Pub. Núm. 20070275970) y McElroy (EE. UU. Pat. Núm. 6.323.236) para obtener información y técnicas adicionales para administrar fármacos útiles para tratar la obesidad, trastornos adictivos y trastornos de control de impulsos, y para determinar planes de dosificación.

Las sales de adición de base farmacéuticamente aceptable se pueden preparar a partir de bases inorgánicas y orgánicas. Las sales derivadas de bases inorgánicas incluyen, a modo de ejemplo, sales de sodio, potasio, litio, amonio, calcio y magnesio. Las sales derivadas de bases orgánicas incluyen, entre otras, sales de aminas primarias, secundarias y terciarias, tales como alquilaminas, dialquilaminas, trialquilaminas, aminas alquil-sustituidas, diaminas(alquil-sustituidas) triaminas(alquil-sustituidas), alquenilaminas, dialquenilaminas, trialquenilaminas, aminas alquenil-sustituidas, diaminas(alquenil-sustituidas), triaminas(alquenil-sustituidas), cicloalquilaminas, diaminas(cicloalquil), triaminas(cicloalquil), cicloalquilaminas sustituidas, cicloalquilaminas disustituidas, cicloalquilaminas trisustituidas, cicloalquenilaminas, diaminas(cicloalquenil), triaminas(cicloalquenil), aminas cicloalquenil-sustituidas, cicloalquenilaminas disustituidas, cicloalquenilaminas trisustituidas, arilaminas, diarilaminas, triaril aminas, heteroarilaminas, diheteroarilaminas, triheteroarilaminas, aminas heterocíclicas, diaminas heterocíclicas, triaminas heterocíclicas, di- y triaminas mixtas donde al menos dos de los sustituyentes y la amina son diferentes y se seleccionan del grupo que consiste en alquilo, alquilo sustituido, alquenilo, alquenilo sustituido, cicloalquilo, cicloalquilo sustituido, cicloalquenilo, cicloalquenilo sustituido, arilo, heteroarilo, heterocíclico y similares. También se incluyen aminas en las que los dos o tres sustituyentes, junto con el nitrógeno amino, forman un grupo heterocíclico o heteroarilo. Los ejemplos de aminas adecuadas incluyen, a modo de ejemplo, isopropilamina, trimetilamina, dietilamina, triamina(iso-propilo), triamina(n-propil), etanolamina, 2-dimetilaminoetanol, trometamina, lisina, arginina, histidina, cafeína, procaína, hidrabamina, colina, betaína, etilendiamina, glucosamina, N-alquilglucaminas, teobromina, purinas, piperazina, piperidina, morfina, N-etilpiperidina y similares. También debe entenderse que otros derivados del ácido carboxílico serían útiles en la práctica de esta invención, por ejemplo, amidas de ácido carboxílico, lo que incluye carboxamidas, alquilcarboxamidas inferiores, dialquilcarboxamidas y similares.

Las sales de adición de ácido farmacéuticamente aceptables se pueden preparar a partir de ácidos inorgánicos y orgánicos. Las sales derivadas de ácidos inorgánicos incluyen ácido clorhídrico, ácido bromhídrico, ácido sulfúrico, ácido nítrico, ácido fosfórico y similares. Las sales derivadas de ácidos orgánicos incluyen ácido acético, ácido propiónico, ácido glicólico, ácido pirúvico, ácido oxálico, ácido málico, ácido malónico, ácido succínico, ácido maleico, ácido fumárico, ácido tartárico, ácido cítrico, ácido benzoico, ácido cinámico, ácido mandélico, ácido metanosulfónico, ácido etanosulfónico, ácido p-toluenosulfónico, ácido salicílico y similares.

Gestión e intervención psicosocial

Los tratamientos de combinación de fármacos de la presente invención se pueden complementar de forma adicional proporcionando a los sujetos una forma de intervención y/o gestión psicosocial, tal como el Breve tratamiento de mejora del cumplimiento conductual (BBCET por sus siglas en inglés). El BBCET, un breve procedimiento de mejora del cumplimiento psicosocial estandarizado y guiado por un manual (es decir, se hace en aproximadamente 15 minutos), enfatiza que el cumplimiento de la medicación es crucial para cambiar el comportamiento de consumo de los participantes (Johnson et al., Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual. En: Johnson, BA, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of clinical alcoholism treatment. Baltimore, MD: Lippincott Williams y Wilkins; 2003, 282-301). Intervenciones breves (Edwards et al., J. Stud. Alcohol. 1977, 38: 1004-1031) tales como el BBCET, han demostrado que benefician el tratamiento de la dependencia del alcohol. El BBCET se basó en el modelo de la condición de gestión clínica en el ensayo de depresión colaborativa del Instituto Nacional de Salud Mental, que se utilizó como complemento de la condición de medicación para ese estudio (Fawcett et al. Psychopharmacol Bull. 1987, 23:309-324). El BBCET se ha utilizado con éxito como plataforma de tratamiento psicosocial en los ensayos de eficacia de sitio único y multisitio de topiramato para tratar la dependencia del alcohol (Johnson, et al., Lancet. 2003, 361:1677-1685; Johnson et al., JAMA, 2007, 298:1641-1651). Se imparte por médicos capacitados, lo que incluye profesionales de enfermería, y otras personas que no son especialistas. La uniformidad y la consistencia de la entrega del BBCET están garantizados por la formación y supervisión continua. El BBCET es material sujeto a derechos de autor (Johnson et al., Brief Behavioral Compliance Enhancement Treatment (BBCET) manual. En: Johnson BA, Ruiz P, Galanter M, eds. Handbook of clinical alcoholism treatment. Baltimore, MD: Lippincott Williams y Wilkins; 2003, 282-301).

La presente invención abarca además el uso de regímenes de gestión psicosocial distintos del BBCET, lo que incluye, entre otros, la Terapia cognitiva-conductual de resolución de problemas (TCC) (Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J Stud Alcohol. 1997; 58:7-29), Motivational Enhancement Therapy (MET) (Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997, 58:7-29), Twelve-Step Facilitation Therapy (TSF) (Project MATCH Research Group. Matching Alcoholism Treatments to Client Heterogeneity: Project MATCH posttreatment drinking) outcomes. J. Stud. Alcohol. 1997, 58:7-29), Combined Behavioral Intervention (CBI), (Anton et al., JAMA, 2006, 295:2003-2017) Medical Management (MM) (Anton et al., JAMA, 2006, 295:2003-2017), or the Biopsychosocial, Report, Empathy, Needs, Direct advice, and Assessment (BRENDA) model (Garbutt et al., JAMA, 2005, 293:1617-1625). La presente invención abarca además el uso de intervenciones alternativas tales como la hipnosis o la acupuntura para ayudar a tratar una enfermedad o trastorno adictivo.

Los programas de gestión psicosocial pueden usarse antes, durante y después de tratar al sujeto con la terapia de combinación de la invención.

Un experto en la materia reconocerá que los procedimientos de gestión psicosocial, así como las intervenciones alternativas, como hipnosis o acupuntura, también se pueden usar junto con la terapia farmacológica combinada para tratar trastornos adictivos y relacionados con los impulsos distintos de las enfermedades y trastornos relacionados con el alcohol.

La presente información describe el uso de la farmacoterapia de combinación y la intervención o entrenamiento conductual (psicosocial) para tratar otros trastornos de control de impulsos y/o adictivos.

Por ejemplo, el trastorno por atracón (TA) se caracteriza por periodos específicos de atracones durante los cuales se consumen grandes cantidades de alimentos en un periodo de tiempo específico y existe una sensación de control sobre la ingesta de alimentos. Se ha descubierto que las personas con bulimia nerviosa presentan anomalías electroencefalográficas y que muestran atracones reducidos en respuesta al medicamento antiepiléptico fenitoína. Además, en ensayos controlados en pacientes con epilepsia, el topiramato se asoció con la supresión del apetito y la pérdida de peso sin relación con los atracones. Se ha demostrado que el ondansetrón reduce los atracones.

El TA es un subconjunto de una clasificación más amplia de trastornos mentales ampliamente definidos como trastornos de control de impulsos (TCI) que se caracterizan por comportamientos dañinos realizados en respuesta a impulsos irresistibles. Se ha sugerido que los TCI pueden estar relacionados con el trastorno obsesivo-compulsivo o a otras formas de trastornos obsesivo-compulsivos. También se ha formulado la hipótesis de que los TCI pueden estar relacionados con trastornos del estado de ánimo o pueden ser formas de trastorno del espectro afectivo, una familia hipotética de trastornos que comparten al menos una anomalía fisiológica común con la depresión severa. En el Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos Mentales (DSM-IV), la característica esencial de un TCI es la incapacidad de resistir un impulso, deseo o tentación de realizar un acto que sea dañino para la persona o para los demás. Para la mayoría de los TCI, el individuo siente una sensación creciente de tensión o excitación antes de cometer el acto, y luego experimenta placer, gratificación o liberación en el momento de cometer el acto. Después de que se realiza el acto, puede o no haber remordimiento o culpa. Los TCI se enumeran en una categoría residual, los trastornos TCI no clasificados en ninguna otra parte, lo que incluye el trastorno explosivo intermitente (TEI), la cleptomanía, el juego patológico, la piromanía, la tricotilomanía y los trastornos TCI no especificados (N. E.). Algunos ejemplos de trastornos TCI no especificados son ñas compras compulsivas, la automutilación repetitiva, las adicciones sexuales no parafilicas, morderse las uñas de forma grave, rascarse la piel de manera compulsiva, trastornos de la personalidad con características impulsivas, trastorno por déficit de atención/hiperactividad, trastornos alimenticios caracterizados por atracones y trastornos por consumo de sustancias,

Muchas drogas pueden causar adicción física y/o psicológica. Las drogas más conocidas incluyen los opiáceos, como la heroína, el opio y la morfina; las sustancias simpaticomiméticas, como el alcohol, las benzodiazepinas y los barbitúricos; y la nicotina, que tiene efectos similares a los opioides y simpaticomiméticos. La adicción a las drogas se caracteriza por un ansia o compulsión por consumir la sustancia y la incapacidad de limitar su ingesta. Además, la dependencia de las drogas se asocia con la tolerancia a estas sustancias, la pérdida de efecto de la sustancia después de una administración repetida y abstinencia, la aparición de síntomas físicos y conductuales cuando no se consume la droga. La sensibilización ocurre si la administración repetida de una sustancia conduce a una respuesta incrementada a cada dosis. La tolerancia, la sensibilización y la abstinencia son fenómenos que evidencian un cambio en el sistema nervioso central como resultado del uso continuado de una sustancia. Este cambio motiva a la persona adicta a seguir consumiendo la droga a pesar de serias consecuencias sociales, legales, físicas y/o procesionales.

Los trastornos de déficit de atención incluyen, entre otros, trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo predominantemente inatento; trastorno por déficit de atención/hiperactividad, tipo predominantemente hiperactivo-impulsivo; trastorno por déficit de atención con hiperactividad, tipo combinado; trastorno por déficit de atención e hiperactividad no especificado (N. E.); trastorno de conducta; trastorno de oposición desafiante; y trastorno de comportamiento perturbador no especificado (N. E.).

Los trastornos depresivos incluyen, entre otros, trastorno depresivo severo, recurrente; trastorno distímico; trastorno depresivo no especificado (N. E.); y trastorno depresivo severo, único episodio.

5 La enfermedad de Parkinson incluye, entre otras cosas, parkinsonismo inducido por neurolépticos.

Los trastornos adictivos incluyen, entre otros, trastornos de la alimentación, trastornos del control de los impulsos, trastornos relacionados con el alcohol, trastornos relacionados con la nicotina, trastornos relacionados con anfetaminas, trastornos relacionados con el cannabis, trastornos relacionados con la cocaína, juegos de azar, 10 trastornos sexuales, trastornos por consumo de alucinógenos, trastornos relacionados con inhalantes y trastornos relacionados con opioides, todos los cuales se subclasifican adicionalmente según se detalla a continuación.

Los trastornos alimenticios incluyen, entre otros, bulimia nerviosa, sin purga; bulimia nerviosa, con purga; y trastorno 15 de la alimentación no especificado (N. E.).

Los trastornos de control de impulsos incluyen, entre otros, trastorno explosivo intermitente, cleptomanía, piromanía, juego patológico, tricotilomanía y trastorno de control de impulsos no especificado (N. E.).

Los trastornos relacionados con la nicotina incluyen, entre otros, dependencia de nicotina, abstinencia de nicotina y 20 trastorno relacionado con nicotina no especificado (N. E.).

Los trastornos relacionados con anfetaminas incluyen, entre otros, dependencia de anfetaminas, abuso de anfetaminas, intoxicación con anfetaminas, abstinencia de anfetaminas, delirio por intoxicación de anfetaminas, trastorno psicótico 25 inducido por anfetaminas con delirios, trastornos psicóticos inducidos por anfetaminas con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por anfetaminas, trastorno de ansiedad inducido por anfetaminas, disfunción sexual inducida por anfetaminas, trastorno del sueño inducido por anfetaminas y trastorno relacionado con anfetaminas no especificado (N. E.).

Los trastornos relacionados con cannabis incluyen, entre otros, la dependencia del cannabis; abuso de cannabis; 30 intoxicación por cannabis; delirio de intoxicación por cannabis; trastorno psicótico inducido por cannabis con ideas delirantes; trastorno psicótico inducido por cannabis con alucinaciones; desorden de ansiedad inducido por cannabis y trastorno relacionado con el cannabis no especificado (N. E.).

Los trastornos relacionados con la cocaína incluyen, entre otros, dependencia de la cocaína, abuso de cocaína, 35 intoxicación por cocaína, abstinencia de cocaína, delirio de intoxicación por cocaína, trastorno psicótico inducido por cocaína con delirios, trastornos psicóticos inducidos por la cocaína con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por la cocaína, trastorno de ansiedad inducido por cocaína, disfunción sexual inducida por cocaína, trastornos del sueño inducidos por cocaína y trastorno relacionado con la cocaína no especificado (N. E.).

Los trastornos por consumo de alucinógenos incluyen, entre otros, dependencia de los alucinógenos, abuso de 40 alucinógenos, intoxicación por alucinógenos, abstinencia de alucinógenos, delirio por intoxicación por alucinógenos, trastorno psicótico inducido por alucinógenos con delirios, trastorno psicótico inducido por alucinógenos con alucinación, trastorno del estado de ánimo inducido por alucinógenos, trastorno de ansiedad inducido por alucinógenos, disfunción sexual inducida por alucinógenos, trastorno del sueño inducido por alucinógenos, trastorno 45 relacionado con alucinógenos no especificado (N. E.) y trastorno de percepción persistente por alucinógenos (flashbacks).

Los trastornos relacionados con inhalantes incluyen, entre otros, dependencia de los inhalantes; abuso de 50 inhalantes; intoxicación por inhalantes; delirio de intoxicación por inhalación; trastorno psicótico inducido por inhalantes, con ideas delirantes; trastorno psicótico inducido por inhalantes con alucinaciones; desorden de ansiedad inducido por inhalantes y trastorno relacionado con inhalantes no especificado (N. E.).

Los trastornos relacionados con los opioides incluyen, entre otros, dependencia de opioides, abuso de opioides, 55 intoxicación por opioides, delirio de intoxicación por opioides, trastorno psicótico inducido por opioides, con delirios, trastorno psicótico inducido por opioides con alucinaciones, trastorno de ansiedad inducido por opioides, trastorno relacionado con opioides no especificado (N. E.) abstinencia de opioides.

Los trastornos de tic incluyen, entre otros, síndrome de Tourette, trastorno de tic motor o vocal crónico, trastorno de 60 tic transitorio, trastorno de tic no especificado (N. E.), tartamudeo, trastorno autista y trastorno de somatización.

La presente invención abarca además el tratamiento de al menos dos enfermedades o trastornos adictivos o 65 trastornos de control de impulsos de forma simultánea. Por ejemplo, la presente invención proporciona el tratamiento simultáneo de trastornos relacionados con el alcohol y el control del peso (véanse los Ejemplos).

La presente invención también abarca el uso de los compuestos y las terapias de combinación de la invención en 65 circunstancias e las que puede ser aplicable el tratamiento obligatorio. Por ejemplo, un tribunal puede requerir que un sujeto se trate o participe en un programa de tratamiento usando compuestos o terapias combinadas de la

invención como parte de una terapia obligatoria relacionada con el abuso del alcohol, el consumo excesivo de alcohol, el uso de drogas, etc. Más en particular, la invención abarca usos forenses en los que un tribunal podría requerir que un sujeto que haya sido condenado por conducir bajo la influencia del alcohol use los compuestos en métodos de acuerdo con la invención como parte de una condición de libertad bajo fianza, libertad condicional, tratamiento, etc.

La invención también abarca el uso de composiciones farmacéuticas que contienen compuestos de la invención para practicar los métodos que se describen en este documento, las composiciones que contienen al menos un compuesto apropiado y un vehículo farmacéuticamente aceptable.

Se pueden encontrar otros métodos útiles para poner en práctica la invención, por ejemplo, en Estados Unidos. Pat. Pub. Núm. 2006/0173064 (Lippa et al.), EE. UU. Pat. Núm. 6,323,236 (McElroy), EE. UU. Pat. Pub. Núm. 2007/0275970, solicitud PCT PCT/US/2008/052628 (Johnson et al.) presentada el 31 de enero de 2008, y solicitud PCT PCT/US/2007/088100 (Johnson and Tiouririne), presentada el 19 de diciembre de 2007.

Las composiciones farmacéuticas útiles para poner en práctica la invención pueden administrarse, por ejemplo, para una dosis de entre 1 ng/kg/día y 100 mg/kg/día.

Las composiciones farmacéuticas que son útiles en los métodos de la invención pueden administrarse, por ejemplo, de forma sistemática en formulaciones sólidas orales, o como formulaciones oftálmicas, supositorias, en aerosol, tópicas u otras formulaciones similares. Además de los compuestos apropiados, como composiciones farmacéuticas pueden contener vehículos farmacéuticamente aceptables y otros ingredientes conocidos por potenciar y facilitar la administración del fármaco. Otras formulaciones posibles, como nanopartículas, liposomas, eritrocitos resellados y sistemas basados en inmunología, también se pueden usar para administrar un compuesto apropiado, o una modificación análoga, o un derivado del mismo de acuerdo con los métodos de la invención.

Los compuestos que se identifican usando cualquiera de los métodos descritos en este documento se pueden formular y administrar a un sujeto para el tratamiento de las enfermedades que se describen en el documento. Un experto en la materia reconocerá que estos métodos también son útiles para otras enfermedades, trastornos y afecciones.

La divulgación describe la preparación y el uso de composiciones farmacéuticas que contienen un compuesto útil para el tratamiento de las enfermedades que aquí se describen como ingrediente activo. Dicha composición farmacéutica puede consistir en el ingrediente activo solo, en una forma adecuada para la administración a un sujeto, o la composición farmacéutica puede contener el ingrediente activo y uno o más vehículos farmacéuticamente aceptables, uno o más ingredientes adicionales o alguna combinación de estos. El ingrediente activo puede estar presente en la composición farmacéutica en forma de éster o sal fisiológicamente aceptable, como en combinación con un catión o anión fisiológicamente aceptable, tal y como se conoce en esta materia.

Las formulaciones de las composiciones farmacéuticas descritas en este documento se pueden preparar mediante cualquier método conocido o desarrollado a continuación en la técnica de la farmacología. En general, tales métodos preparatorios incluyen el proceso de poner el ingrediente activo en asociación con un transportador o uno o más de otros ingredientes accesorios, y luego, si se desea, dar forma o empaquetar el producto en una unidad deseada de dosis única o múltiple,

Aunque las descripciones de las composiciones farmacéuticas que se proporcionan en este documento se refieren principalmente a composiciones farmacéuticas adecuadas para una administración ética en humanos, el experto en la materia entenderá que tales composiciones son por lo general adecuadas para la administración a animales de todo tipo. La modificación de las composiciones farmacéuticas adecuadas para la administración a seres humanos con el fin de hacerlas adecuadas para la administración a diversos animales se entiende bien, y un farmacólogo veterinario experto puede diseñar y realizar estas modificaciones con experimentación básica, si la hubiese. Los sujetos en los que se contempla la administración de las composiciones farmacéuticas de la invención incluyen, entre otros, humanos y otros primates, mamíferos, incluyendo mamíferos comerciales, tales como vacas, cerdos, caballos, ovejas, gatos y perros, y aves, como pollos, patos, gansos y pavos.

Un tipo de administración es la parenteral, que incluye, entre otras cosas, la administración de una composición farmacéutica por inyección, la aplicación mediante incisión quirúrgica, la aplicación a través de un tejido no penetrante y similares. En particular, se contempla la administración parenteral que incluye, entre otras, inyección subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intraesternal, y técnicas de infusión de diálisis en el riñón.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar o vender en formulaciones adecuadas para administración oral, rectal, vaginal, parenteral, tópica, pulmonar, intranasal, por inhalación, bucal, oftálmica, intratecal u otra vía de administración. Otras de las formulaciones que se incluyen son nanopartículas proyectadas, preparaciones liposomales, eritrocitos resellados que contienen el ingrediente activo y formulaciones con base inmunológica.

La composición farmacéutica de la invención se puede preparar, envasar o vender en bloque, como una única dosis unitaria, o como un conjunto de diversas dosis unitarias individuales. Como se usa en el presente documento, una "dosis unitaria" es una cantidad específica de la composición farmacéutica que contiene una cantidad predeterminada del ingrediente activo. La cantidad de ingrediente activo es por lo general igual a la dosificación del ingrediente activo que se administraría a un sujeto, o una fracción conveniente de tal dosificación, como, por ejemplo, la mitad o un tercio de dicha dosificación.

Las cantidades relativas del ingrediente activo, el vehículo farmacéuticamente aceptable y cualquier ingrediente adicional en una composición farmacéutica variarán, dependiendo de la identidad, el tamaño y el estado del sujeto a tratar y además dependerá de la vía por la cual se va a utilizar la composición administrada. A modo de ejemplo, la composición puede contener entre 0,1% y 100% (p/p) de ingrediente activo.

Además del ingrediente activo, una composición farmacéutica de la invención puede contener uno o más agentes farmacéuticamente activos adicionales. Los agentes adicionales que se contemplan en particular incluyen antieméticos y depuradores, como agentes neutralizadores de cianuro y cianato.

Las formulaciones de liberación controlada o sostenida de una composición farmacéutica se pueden hacer usando tecnología convencional.

Una formulación de una composición farmacéutica de la invención adecuada para la administración oral puede prepararse, envasarse o venderse en forma de una unidad de dosis sólida que incluye, entre otras, una tableta, una cápsula dura o blanda, un comprimido o una pastilla, que contenga una cantidad predeterminada del ingrediente activo. Otras formulaciones adecuadas para administración oral incluyen, entre otras, una formulación en polvo o granular, una suspensión acuosa u oleosa, una solución acuosa u oleosa, o una emulsión.

Tal y como se usa en el presente documento, un líquido "oleoso" es uno que comprende una molécula líquida que contiene carbono y que presenta un carácter menos polar que el agua.

Una tableta que contiene el ingrediente activo puede prepararse, por ejemplo, comprimiendo o moldeando el ingrediente activo, y de forma adicional añadiendo uno o más ingredientes adicionales. Las tabletas comprimidas se pueden preparar comprimiendo, en un dispositivo adecuado, el ingrediente activo en una forma libre, como polvo o una preparación granular, mezclado de forma opcional con uno o más aglutinantes, un lubricante, un excipiente, un agente tensioactivo y un agente dispersante. Los comprimidos moldeados pueden prepararse moldeando, en un dispositivo adecuado, una mezcla del ingrediente activo, un vehículo farmacéuticamente aceptable y al menos suficiente líquido para humedecer la mezcla. Los excipientes farmacéuticamente aceptables que se utilizan en la fabricación de tabletas incluyen, entre otros, diluyentes inertes, agentes de granulación y desintegración, agentes de unión y agentes lubricantes. Los agentes dispersantes conocidos incluyen, entre otros, almidón de patata y almidón glicolato sódico. Los agentes tensioactivos conocidos incluyen, entre otros, el lauril sulfato de sodio. Los diluyentes conocidos incluyen, entre otros, carbonato de calcio, carbonato de sodio, lactosa, celulosa microcristalina, fosfato de calcio, hidrogenofosfato de calcio y fosfato de sodio. Los agentes de granulación y disgregación conocidos incluyen, entre otros, almidón de maíz y ácido algínico. Los agentes de unión conocidos incluyen, entre otros, gelatina, goma arábiga, almidón de maíz pregelatinizado, polivinilpirrolidona e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes lubricantes conocidos incluyen, entre otros, estearato de magnesio, ácido esteárico, sílice y talco.

Los comprimidos pueden revestirse o recubrirse usando métodos conocidos para lograr la desintegración retrasada en el tracto gastrointestinal del sujeto, proporcionando de este modo la liberación sostenida y la absorción del ingrediente activo. A modo de ejemplo, puede usarse para recubrir comprimidos un material tal como monoestearato o diestearato de glicerilo. Además, como ejemplo, las tabletas pueden recubrirse utilizando los métodos descritos en EE. UU. Patentes números 4,256,108; 4,160,452; y 4,265,874 para formar tabletas de liberación controlada osmóticamente. Los comprimidos pueden comprender adicionalmente un agente edulcorante, un agente aromatizante, un agente colorante, un conservante o alguna combinación de estos con el fin de proporcionar una preparación farmacéuticamente refinada y apetecible.

Las cápsulas duras que contienen el ingrediente activo pueden prepararse usando una composición fisiológicamente degradable, como gelatina. Estas cápsulas duras contienen el ingrediente activo, y pueden contener además ingredientes adicionales que incluyen, por ejemplo, un diluyente sólido inerte tal como carbonato de calcio, fosfato de calcio o caolín.

Las cápsulas de gelatina blanda que contienen el ingrediente activo se pueden preparar usando una composición fisiológicamente degradable, como gelatina. Estas cápsulas blandas contienen el ingrediente activo, que se puede mezclar con agua o un medio oleoso, como aceite de cacahuete, parafina líquida o aceite de oliva.

La lactulosa también se puede usar como relleno erosionable y es útil cuando los compuestos se preparan en forma de cápsula.

Las formulaciones líquidas de una composición farmacéutica que son adecuadas para la administración oral pueden prepararse, envasarse y venderse en forma líquida o en forma de producto seco destinado a su reconstitución con agua u otro vehículo adecuado antes de su uso.

5 Las suspensiones líquidas se pueden preparar usando métodos convencionales para lograr la suspensión del ingrediente activo en un vehículo acuoso u oleoso. Los vehículos acuosos incluyen, por ejemplo, agua y soluciones salinas isotónicas. Los vehículos oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales, como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco, aceites vegetales fraccionados y aceites minerales, como parafina líquida. Las suspensiones líquidas pueden contener además uno o más ingredientes adicionales que
10 incluyen, entre otros, agentes de suspensión, agentes dispersantes o humectantes, agentes emulsionantes, demulcentes, conservantes, tampones o buffers, sales, aromatizantes, agentes colorantes y edulcorantes. Las suspensiones oleosas pueden comprender de forma adicional un agente espesante. Los agentes de suspensión conocidos incluyen, entre otros, jarabe de sorbitol, grasas hidrogenadas comestibles, alginato de sodio, polivinilpirrolidona, goma tragacanto, goma arábica y derivados de celulosa, tales como carboximetilcelulosa de sodio, metilcelulosa e hidroxipropilmetilcelulosa. Los agentes dispersantes o humectantes conocidos incluyen, entre otros,
15 fosfátidos naturales tales como lecitina, productos de condensación de un óxido de alquileo con un ácido graso, con un alcohol alifático de cadena larga, con un éster parcial derivado de un ácido graso y un hexitol, o con un éster parcial derivado de un ácido graso y un anhídrido de hexitol (por ejemplo, estearato de polioxietileno, heptadecaetilenoxicetanol, monooleato de polioxietileno sorbitol y monooleato de polioxietileno de sorbitán, respectivamente). Los agentes emulsionantes conocidos incluyen, entre otros, lecitina y goma arábica. Los conservantes conocidos incluyen, entre otros, metil, etil o n-propil para hidroxibenzoatos, ácido ascórbico y ácido sórbico. Los agentes edulcorantes conocidos incluyen, por ejemplo, glicerol, propilenglicol, sorbitol, sacarosa y sacarina. Los agentes espesantes conocidos para suspensiones oleosas incluyen, por ejemplo, cera de abejas, parafina dura y alcohol cetílico.

25 Una preparación en forma de jarabe o elixir o para administrar en forma de gotas puede comprender ingredientes activos junto con un edulcorante, que puede no contener calorías, y que puede incluir además metilparabeno o propilparabeno como antiséptico, saborizante y color adecuado.

30 Las soluciones líquidas del ingrediente activo en disolventes acuosos u oleosos pueden prepararse básicamente de la misma manera que las suspensiones líquidas, siendo la principal diferencia que el ingrediente activo se disuelve en el disolvente, en lugar de suspenderse. Las soluciones líquidas de la composición farmacéutica pueden comprender cada uno de los componentes descritos con respecto a las suspensiones líquidas, entendiéndose que los agentes de suspensión no ayudarán necesariamente a la disolución del ingrediente activo en el disolvente. Los disolventes acuosos incluyen, por ejemplo, agua y soluciones salinas isotónicas. Los disolventes oleosos incluyen, por ejemplo, aceite de almendras, ésteres oleosos, alcohol etílico, aceites vegetales, como aceite de cacahuete, oliva, sésamo o coco, aceites vegetales fraccionados y aceites minerales, como parafina líquida.

40 Las formulaciones en polvo y granulares de una preparación farmacéutica se pueden preparar usando métodos conocidos. Estas formulaciones pueden administrarse directamente a un sujeto, usarse, por ejemplo, para formar comprimidos, para llenar cápsulas, o para preparar una suspensión o solución acuosa u oleosa mediante la adición de un vehículo acuoso u oleoso al mismo. Cada una de estas formulaciones puede contener, además, uno o más agentes dispersantes o humectantes, un agente de suspensión y un conservante. En estas formulaciones también se pueden incluir excipientes adicionales, como rellenos y agentes edulcorantes, aromatizantes o colorantes.

45 Una composición farmacéutica también se puede preparar, envasar o vender en forma de emulsión de aceite en agua o de agua en aceite. La fase oleosa puede ser un aceite vegetal, como aceite de oliva o de cacahuete, un aceite mineral, como parafina líquida, o una combinación de ambos. Dichas composiciones pueden contener además uno o más agentes emulsionantes, lo que incluye gomas naturales, como goma arábica o goma tragacanto, fosfátidos naturales, como fosfátido o lecitina de soja, ésteres o ésteres parciales derivados de combinaciones de ácidos grasos y anhídridos de hexitol, como monooleato de sorbitán, y productos de condensación, como ésteres parciales con óxido de etileno, como monooleato de polioxietileno de sorbitán. Estas emulsiones también pueden contener ingredientes adicionales, como, por ejemplo, agentes edulcorantes o saborizantes.

50 Una composición farmacéutica puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración rectal. Dicha composición puede estar en forma de, por ejemplo, supositorio, preparación de enema de retención y una solución para irrigación rectal o colónica.

60 Las formulaciones de supositorios pueden prepararse combinando el ingrediente activo con un excipiente farmacéuticamente aceptable no irritante que sea sólido a temperatura ambiente normal (es decir, aproximadamente a 20°C) y que sea líquido a la temperatura rectal del sujeto (es decir, aproximadamente 37°C en un humano sano). Los excipientes farmacéuticamente aceptables adecuados incluyen, entre otras, manteca de cacao, polietilenglicoles y diversos glicéridos. Las formulaciones de supositorios pueden comprender de forma adicional diversos ingredientes adicionales, lo que incluye, entre otros, antioxidantes y conservantes.

65

Las preparaciones de enema de retención o soluciones para irrigación rectal o colónica se pueden hacer combinando el ingrediente activo con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Como es bien sabido por los expertos, las preparaciones de enema pueden administrarse y envasarse en un dispositivo de administración adaptado a la anatomía rectal del sujeto. Las preparaciones de enema pueden comprender adicionalmente diversos ingredientes adicionales que incluyen, entre otros, antioxidantes y conservantes.

Una composición farmacéutica puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración vaginal. Dicha composición puede estar en forma de, por ejemplo, supositorio, material insertable por vía vaginal impregnado o recubierto, como un tampón, preparación para ducha vaginal, gel o crema o una solución para irrigación vaginal.

Los métodos para impregnar o recubrir un material con una composición química son conocidos por los expertos, e incluyen, entre otros, métodos para depositar o unir una composición química sobre una superficie, métodos para incorporar una composición química en la estructura de un material durante la síntesis del material (es decir, como con un material fisiológicamente degradable), y los métodos para absorber una solución o suspensión acuosa u oleosa en un material absorbente, con o sin secado posterior.

Las preparaciones o soluciones de duchas para irrigación vaginal pueden prepararse combinando el ingrediente activo con un vehículo líquido farmacéuticamente aceptable. Como es bien sabido por los expertos, las preparaciones de duchas vaginales pueden administrarse y envasarse en un dispositivo de administración adaptado a la anatomía vaginal del sujeto. Las preparaciones para duchas pueden comprender además diversos ingredientes adicionales que incluyen, entre otros, antioxidantes, antibióticos, agentes antifúngicos y conservantes.

Tal y como se usa en el presente documento, la "administración parenteral" de una composición farmacéutica incluye cualquier vía de administración que se caracterice por la ruptura física de un tejido del sujeto y la administración de la composición farmacéutica a través de tal ruptura. La administración parenteral incluye así, entre otras, la administración de una composición farmacéutica por inyección, la aplicación de la composición a través de una incisión quirúrgica, a través de una herida no quirúrgica que penetre en el tejido y similares. En particular, se contempla que la administración parenteral incluya, entre otras, inyecciones subcutánea, intraperitoneal, intramuscular e intraesternal, y técnicas de infusión de diálisis en el riñón.

Las formulaciones de una composición farmacéutica adecuada para administración parenteral contienen el ingrediente activo combinado con un vehículo farmacéuticamente aceptable, tal como agua esterilizada o soluciones salinas isotónicas esterilizadas. Dichas formulaciones se pueden preparar, envasar o vender en una forma adecuada para su administración en bolo o para administración continua. Las formulaciones inyectables pueden prepararse, envasarse o venderse en forma de dosificación unitaria, como ampollas, o en recipientes multidosis que contengan conservantes. Las formulaciones para administración parenteral incluyen, entre otras, suspensiones, soluciones, emulsiones en vehículos aceitosos o acuosos, pastas, y formulaciones implantables de liberación sostenida o biodegradables. Estas formulaciones pueden comprender de forma adicional uno o más ingredientes adicionales, lo que incluye, entre otros, agentes de suspensión, estabilizantes o dispersantes; en una formulación para administración parenteral, el ingrediente activo se proporciona en forma seca (es decir, en polvo o granulado) para la reconstitución con un vehículo adecuado (por ejemplo, agua esterilizada sin pirógenos) antes de la administración parenteral de la composición reconstituida.

Las composiciones farmacéuticas se pueden preparar, envasar o vender en forma de suspensión o solución acuosa u oleosa inyectable y esterilizada. Esta suspensión o solución se puede formular de acuerdo con las técnicas conocidas, y puede comprender, además del ingrediente activo, ingredientes adicionales, como los agentes dispersantes, agentes humectantes o agentes de suspensión que se describen en este documento. Estas formulaciones inyectables esterilizadas se pueden preparar usando un diluyente o disolvente no tóxico parenteralmente aceptable, como agua o butano-1,3-diol, por ejemplo. Otros diluyentes y disolventes aceptables incluyen, entre otros, solución de Ringer, solución de cloruro de sodio isotónico y aceites fijos, como mono o diglicéridos sintéticos. Otras formulaciones administrables de manera parenteral que son útiles incluyen aquellas que contienen el ingrediente activo en forma microcristalina, en una preparación liposómica, o como componente de un sistema de polímero biodegradable. Las composiciones para implantación o liberación sostenida pueden comprender materiales poliméricos o hidrófobos farmacéuticamente aceptables, como una emulsión, una resina de intercambio iónico, un polímero o sal escasamente solubles.

Las formulaciones adecuadas para administración tópica incluyen, entre otras, preparaciones líquidas o semilíquidas, como linimentos, lociones, emulsiones de aceite en agua o de agua en aceite, como cremas, ungüentos o pastas, y soluciones o suspensiones. Las formulaciones administrables por vía tópica pueden comprender, por ejemplo, de aproximadamente el 1% a aproximadamente el 10% (p/p) de ingrediente activo, aunque la concentración del ingrediente activo puede ser tan alta como el límite de solubilidad del ingrediente activo en el disolvente. Las formulaciones para administración tópica pueden comprender de forma adicional uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en este documento.

Una composición farmacéutica se puede preparar, envasar o vender en una formulación adecuada para la administración pulmonar a través de la cavidad bucal. Dicha formulación puede contener partículas secas que comprenden el ingrediente activo y que tienen un diámetro en el intervalo de aproximadamente 0,5 a aproximadamente 7 nanómetros, y de aproximadamente 1 a aproximadamente 6 nanómetros. Estas composiciones vienen convenientemente en forma de polvos secos para su administración usando un dispositivo que comprende un depósito de polvo seco al que se puede dirigir una corriente propelente para dispersar el polvo o usar un recipiente dispensador de disolvente/polvo autopropulsado, como un dispositivo que contenga el ingrediente activo disuelto o suspendido en un recipiente sellado con un propelente de bajo punto de ebullición. Dichos polvos pueden contener partículas en las que al menos el 98% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 0,5 nanómetros y al menos el 95% de las partículas en número tienen un diámetro inferior a 7 nanómetros. En una unidad, al menos el 95% de las partículas en peso tienen un diámetro mayor que 1 nanómetro y al menos el 90% de las partículas en número tienen un diámetro inferior a 6 nanómetros. Las composiciones de polvo en seco pueden incluir un diluyente de polvo fino sólido, como azúcar, y se proporcionan convenientemente en una forma de dosis unitaria.

Los propelentes de bajo punto de ebullición generalmente incluyen propulsores líquidos que tienen un punto de ebullición inferior a 18,3°C (65°F) a presión atmosférica. Generalmente, el propulsor puede constituir aproximadamente del 50% al aproximadamente 99,9% (pp) de la composición, y el ingrediente activo puede constituir aproximadamente del 0,1% al aproximadamente 20% (p/p) de la composición. El propelente puede comprender de forma adicional ingredientes adicionales, como un tensioactivo aniónico o no iónico líquido o un diluyente sólido (incluyendo aquellos que tienen un tamaño de partícula del mismo orden que las partículas que comprenden el ingrediente activo).

Las composiciones farmacéuticas formuladas para administración pulmonar también pueden proporcionar el ingrediente activo en forma de gotitas de una solución o suspensión. Estas formulaciones se pueden preparar, envasar o vender como soluciones o suspensiones alcohólicas acuosas o diluidas, esterilizadas de forma opcional, que contengan el ingrediente activo, y se puedan administrar convenientemente usando cualquier dispositivo de nebulización o atomización. Estas formulaciones pueden comprender de forma adicional uno o más ingredientes adicionales que incluyen, entre otros, un agente aromatizante, como sacarina sódica, un aceite volátil, un agente tamponante, un agente tensioactivo o un conservante, como metilhidroxibenzoato. Las gotitas proporcionadas por esta vía de administración pueden tener un diámetro promedio en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros.

Las formulaciones que se describen en este documento que son útiles para la administración pulmonar también son útiles para la administración intranasal de una composición farmacéutica de la invención,

Otra formulación adecuada para administración intranasal es un polvo grueso que comprende el ingrediente activo y que tiene una partícula promedio de aproximadamente 0,2 a aproximadamente 500 micrómetros. Dicha formulación se administra de la misma manera en la que se consume el rapé, es decir, por inhalación rápida a través del conducto nasal desde un recipiente con el polvo que se mantiene cerca de las fosas nasales.

Las formulaciones adecuadas para la administración nasal pueden, por ejemplo, comprender desde aproximadamente 0,1% (p/p) hasta aproximadamente 100% (p/p) del ingrediente activo, y pueden comprender de forma adicional uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en este documento.

Una composición farmacéutica puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración bucal. Estas formulaciones pueden, por ejemplo, estar en forma de tabletas o pastillas hechas usando métodos convencionales, y pueden contener, por ejemplo, de aproximadamente 0,1% a aproximadamente 20% (p/p) de ingrediente activo, siendo el resto una composición oral soluble o degradable y, de forma opcional, uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en este documento. De forma alternativa, las formulaciones adecuadas para la administración bucal pueden comprender un polvo o una solución o suspensión en forma de aerosol o atomizada con el ingrediente activo. Estas formulaciones en polvo, en forma de aerosol o atomizadas, cuando se dispersan, pueden tener un tamaño medio de partículas o gotitas en el intervalo de aproximadamente 0,1 a aproximadamente 200 nanómetros, y pueden comprender además uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en este documento.

Una composición farmacéutica se puede preparar, envasar o vender en una formulación adecuada para administración oftálmica. Estas formulaciones pueden estar, por ejemplo, en forma de gotas para los ojos, lo que incluye, por ejemplo, una solución o suspensión del ingrediente activo en un vehículo líquido acuoso u oleoso de 0,1% a 1,0% (p/p). Dichas gotas pueden comprender además agentes tamponantes, sales o uno o más de los ingredientes adicionales que se describen en este documento. Otras formulaciones administrables por vía oftálmica que son útiles incluyen aquellas que comprenden el ingrediente activo en forma microcristalina o en una preparación liposómica.

Una composición farmacéutica puede prepararse, envasarse o venderse en una formulación adecuada para administración intramucosal. La presente invención proporciona la administración intramucosal de compuestos para

permitir el paso o la absorción de los compuestos a través de las mucosas. Este tipo de administración es útil para la absorción oral (gingival, sublingual, bucal, etc.), rectal, vaginal, pulmonar, nasal, etc.

5 En algunos aspectos, la administración sublingual presenta una ventaja para los ingredientes activos que en algunos casos, cuando se administran por vía oral, están sujetos a un importante metabolismo de primer paso y degradación enzimática a través del hígado, lo que se traduce en una rápida metabolización y la pérdida de actividad terapéutica relacionada con la actividad de las enzimas hepáticas que convierten la molécula en metabolitos inactivos, o cuya actividad se reduce debido a esta bioconversión.

10 En algunos casos, una vía de administración sublingual es capaz de producir un inicio de acción rápido debido a la considerable permeabilidad y vascularización de la mucosa bucal. Además, la administración sublingual también puede permitir la administración de ingredientes activos que normalmente no se absorben a nivel de mucosa estomacal o mucosa digestiva tras la administración oral, o que de forma alternativa se degradan parcial o completamente en el medio ácido tras la ingestión de, por ejemplo, una tableta.

15 Las técnicas de preparación de comprimidos sublinguales de la técnica anterior se preparan normalmente mediante la compresión directa de una mezcla de polvos que contienen el ingrediente activo y con excipientes para la compresión, como diluyentes, aglutinantes, agentes disgregantes y adyuvantes. En un método alternativo de preparación, el ingrediente activo y los excipientes de compresión pueden ser granulados en seco o en húmedo de antemano. En un aspecto, el ingrediente activo se distribuye por toda la masa de la tableta. WO 00/16750 describe una tableta para uso sublingual que se desintegra rápidamente y comprende una mezcla ordenada en la que el ingrediente activo está en forma de micropartículas que se adhieren a la superficie de partículas solubles en agua que son sustancialmente mayores en tamaño. Constituyen un soporte para las micropartículas activas. La composición comprende también un agente mucoadhesivo. WO 00/57858 describe una tableta para uso sublingual, que comprende un ingrediente activo combinado con un sistema efervescente destinado a promover la absorción, y también un modificador de pH.

20 Los compuestos para usar en la invención se pueden preparar en una formulación o composición farmacéutica apropiada para la administración que permite o mejora la absorción a través de la mucosa. Los potenciadores de absorción de la mucosa incluyen, entre otros: una sal biliar, un ácido graso, un surfactante o alcohol. El potenciador de la permeación puede ser colato de sodio, dodecilsulfato de sodio, desoxicolato de sodio, quelato de taurodesilo, glicocolato de sodio, dimetilsulfóxido o etanol. Un compuesto para usar en la invención se puede formular con un potenciador de penetración de la mucosa para facilitar la administración del compuesto. La formulación también se puede preparar con un pH optimizado para la solubilidad, la estabilidad del fármaco y la absorción a través de la mucosa, tal como: la mucosa nasal, la mucosa oral, la mucosa vaginal, la mucosa respiratoria y la mucosa intestinal.

30 Para mejorar aún más la administración a través de la mucosa de los agentes farmacéuticos dentro de la invención, las formulaciones que incluyen el agente activo también pueden contener un compuesto hidrófilo de bajo peso molecular como una base o excipiente. Dichos compuestos hidrófilos de bajo peso molecular proporcionan un medio de paso a través del cual un agente activo soluble en agua, tal como un péptido o proteína fisiológicamente activa, puede difundirse a través de la base a la superficie del cuerpo donde se absorbe el agente activo. El compuesto hidrófilo de bajo peso molecular absorbe opcionalmente la humedad de la mucosa o la atmósfera de administración y disuelve el péptido activo soluble en agua. El peso molecular del compuesto hidrófilo de bajo peso molecular generalmente no es más de 10000 y en una realización de no más de 3000. Ejemplos de compuestos hidrófilos de bajo peso molecular incluyen: compuestos de poliol, tales como oligo-, di- y monosacáridos tales como sacarosa, manitol, lactosa, L-arabinosa, D-eritrosa, D-ribosa, D-xilosa, D-manosa, D-galactosa, lactulosa, celofiosa, gentibiosa, glicerina y polietilenglicol. Otros ejemplos de compuestos hidrófilos de bajo peso molecular útiles como portadores dentro de la invención incluyen: N-metilpirrolidona y alcoholes (por ejemplo, alcohol oligo vinílico, etanol, etilenglicol, propilenglicol, etc.). Estos compuestos hidrófilos de bajo peso molecular pueden usarse solos, combinados entre sí o con otros componentes activos o inactivos de formulación intranasal.

35 Cuando una preparación farmacéutica de liberación controlada contiene además una base hidrófila, hay muchas opciones disponibles para su inclusión. Polímeros hidrófilos tales como polietilenglicol y polivinilpirrolidona, alcoholes de azúcar tales como D-sorbitol y xilitol, sacáridos tales como sacarosa, maltosa, lactulosa, D-fructosa, dextrano y glucosa, surfactantes como polioxietileno-aceite de ricino hidrogenado, polioxietileno, polioxipropileno ésteres de ácidos grasos superiores de glicol y polioxietileno sorbitán, sales tales como cloruro de sodio y cloruro de magnesio, ácidos orgánicos como ácido cítrico y ácido tartárico, aminoácidos como glicina, beta-alanina e hidrocloreto de lisina y aminosacáridos tales como meglumina. Éstos son ejemplos de la base hidrófila. Se pueden usar polietilenglicol, sacarosa, polivinilpirrolidona y polietilenglicol. Una o una combinación de dos o más bases hidrófilas se puede usar en la presente invención.

60 La administración pulmonar, nasal u oral se puede realizar a través de un inhalador. El suministro de un inhalador puede ser una dosis medida.

65 Un inhalador es un dispositivo para la autoadministración del paciente de al menos un compuesto para usar en la invención que comprende un inhalador en aerosol (p. ej., un inhalador en aerosol nasal, oral o pulmonar) que contiene una formulación en aerosol de al menos un compuesto para su uso en la invención y un dispersante

aceptable a nivel farmacéutico. El dispositivo puede dosificarse para dispersar una cantidad de la formulación de aerosol formando una spray que contiene una dosis de al menos un compuesto para usar en la invención eficaz para tratar una enfermedad o trastorno abarcado por la invención. El dispersante puede ser un surfactante, tal como, pero no limitado a: ésteres de ácidos grasos de polioxietileno, alcoholes de ácidos grasos de polioxietileno y ésteres de ácidos grasos de polioxietilensorbitán. También se pueden usar surfactantes basados en fosfolípidos.

La formulación en aerosol puede proporcionarse como una formulación en aerosol en polvo seco en la que un compuesto para usar en la invención está presente como un polvo finamente dividido. La formulación en polvo seco puede incluir además un agente espesante, tal como, pero sin limitación a: lactosa, sorbitol, sacarosa y manitol.

La formulación en aerosol puede ser una formulación de aerosol líquido que incluye además un diluyente aceptable a nivel farmacéutico, tal como, pero sin limitación a: agua estéril, solución salina, solución salina tamponada y solución de dextrosa.

La formulación en aerosol puede comprender además al menos un compuesto adicional para usar en la invención en una concentración tal que la cantidad medida de la formulación en aerosol dispersada por el dispositivo contenga una dosis del compuesto adicional en una cantidad medida que sea efectiva para mejorar los síntomas de una enfermedad o trastorno descrito en el presente documento cuando se usa en combinación con al menos un primer o segundo compuesto para usar en la invención.

Por lo tanto, la invención proporciona un compuesto para usar en un método de auto administración para el tratamiento ambulatorio de una enfermedad o trastorno relacionado con la adicción tal como una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol. Dicha administración puede ser utilizada en un hospital, en un consultorio médico o fuera de un hospital o consultorio médico por personal no médico para la auto administración.

Los compuestos para usar en la invención se prepararán en una formulación o composición farmacéutica apropiada para administración nasal. Los compuestos para usar en la invención se pueden formular con un potenciador de penetración de la mucosa para facilitar la administración del fármaco. La formulación también se puede preparar con un pH optimizado para mejorar la solubilidad y estabilidad del fármaco, la absorción a través de la mucosa nasal y otras consideraciones.

Las cápsulas, ampollas y cartuchos para usar en un inhalador o insuflador se pueden formular para que contengan una mezcla en polvo de las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento; una base en polvo adecuada, tal como lactosa o almidón; y un modificador del rendimiento, como 1-leucina, manitol o estearato de magnesio. La lactosa puede ser anhidra o en forma de monohidrato. Otros excipientes adecuados incluyen: dextrano, glucosa, maltosa, sorbitol, xilitol, fructosa, sacarosa y trehalosa. Las composiciones farmacéuticas proporcionadas en este documento para administración inhalada/intranasal pueden comprender además un aroma adecuado, tal como mentol y levomentol, o edulcorantes, tales como sacarina o sacarina sódica.

Para la administración por inhalación, los compuestos para usar de acuerdo con la invención se administran convenientemente en forma de una presentación en aerosol a partir de envases presurizados o un nebulizador, con el uso de un propelente adecuado, por ejemplo: diclorodifluorometano, triclorofluorometano, diclorotetrafluoroetano, dióxido de carbono u otro gas adecuado. En el caso de un aerosol presurizado, la unidad de dosificación puede determinarse proporcionando una válvula para suministrar una cantidad medida. Pueden formularse cápsulas y cartuchos de, por ejemplo, gelatina para usar en un inhalador o insuflador que contienen una mezcla en polvo de los fármacos y una base en polvo adecuada tal como lactosa o almidón.

Como se usa en el presente documento, "ingredientes adicionales" incluyen, pero no se limitan a, uno o más de los siguientes: excipientes; agentes de superficie activa; agentes dispersantes; diluyentes inertes; agentes de granulación y desintegración; agentes ligantes; agentes lubricantes; agentes edulcorantes; agentes aromatizantes; agentes colorantes; conservantes; composiciones fisiológicamente degradables tales como gelatina; portadores acuosos y solventes; portadores y solventes aceitosos; agentes de suspensión; agentes dispersantes o humectantes; agentes emulsionantes, demulcentes; protectores; sales; agentes espesantes; rellenos; agentes emulsionantes; antioxidantes; antibióticos; agentes antifúngicos; agentes estabilizantes y materiales poliméricos o hidrófobos aceptables a nivel farmacéutico. Otros "ingredientes adicionales" que se pueden incluir en las composiciones farmacéuticas de la invención son conocidos en la técnica y se describen, por ejemplo, en Genaro, ed., 1985, Remington's Pharmaceutical Sciences, Mack Publishing Co., Easton, PA.

Típicamente, las dosificaciones de los compuestos para usar en la invención que se pueden administrar a un animal, incluyendo un humano, varían en una cantidad de aproximadamente 1,0 µg a aproximadamente 100 g por kilogramo de peso corporal del animal. La dosificación precisa administrada variará dependiendo de cualquier cantidad de factores, que incluyen, pero no se limitan a: el tipo de animal y el tipo de enfermedad que se trata, la edad del animal y la vía de administración. La dosificación del compuesto variará de aproximadamente 1 mg a aproximadamente 10 g por kilogramo de peso corporal del animal. La dosificación puede variar de aproximadamente 10 mg a aproximadamente 1 g por kilogramo de peso corporal del animal.

5 Los compuestos se pueden administrar a un sujeto con la misma frecuencia varias veces al día, o se pueden administrar con menos frecuencia, como una vez al día, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes o incluso con menos frecuencia, como una vez cada varios meses o incluso una vez al año o menos. La frecuencia de la dosis será fácilmente evidente para el experto en la materia y dependerá de cualquier cantidad de factores, tales como, entre otros, el tipo y la gravedad de la enfermedad que se está tratando, el tipo y la edad del animal, etc.

10 La divulgación también describe un kit que comprende los compuestos para usar en la invención y un material de instrucción que describe la administración de los compuestos. Este kit puede comprender un disolvente (por ejemplo, estéril) adecuado para disolver o suspender la composición para usar en la invención antes de administrar el compuesto al mamífero.

15 Como se usa en el presente documento, un "material de instrucción" incluye una publicación, un registro, un diagrama o cualquier otro medio de expresión que pueda usarse para comunicar la utilidad de los compuestos para usar en la invención en el kit para efectuar el alivio de las diversas enfermedades o trastornos enumerados en este documento. Opcionalmente o alternativamente, el material de instrucción puede describir uno o más métodos para aliviar las enfermedades o trastornos. El material de instrucción del kit puede, por ejemplo, fijarse a un recipiente que contiene un compuesto para usar en la invención o se puede enviar junto con un recipiente que contiene los compuestos. Alternativamente, el material de instrucción se puede enviar por separado desde el contenedor con la intención de que el material de instrucción y el compuesto sean utilizados cooperativamente por el destinatario.

20 Otros métodos y técnicas útiles para la práctica de la invención que no se describen son conocidos en la técnica, por ejemplo, véase la solicitud internacional nº PCT/US2008/064232 (WO2009/029308).

25 Sin más descripción, se cree que un experto en la materia puede, usando la descripción precedente y los siguientes ejemplos ilustrativos, preparar y utilizar los compuestos para el uso de la presente invención y practicar los métodos descritos. Los siguientes ejemplos de trabajo, por lo tanto, señalan las realizaciones de la presente invención, y no deben interpretarse como que limitan de ninguna manera al resto de la divulgación.

30 **Ejemplos**

35 La adicción a la metanfetamina plantea un serio problema de salud pública para el cual no existe un medicamento aprobado. El topiramato es un medicamento para las convulsiones que ha demostrado su eficacia en adicciones al alcohol y a la cocaína. El ensayo de prueba de concepto de ensayo de fase II doble ciego y controlado con placebo, y otros divulgados a continuación, se llevaron a cabo para evaluar la seguridad y eficacia del topiramato para el tratamiento de la adicción a la metanfetamina.

40 Otros métodos no descritos en este documento son útiles para la práctica de la presente invención. Por ejemplo, véanse las Solicitudes de Patente Internacional Nº PCT/US2007/088100 (WO2008/077092) (B. Johnson y N. Ait-Daoud Tiourine), PCT/US2009/035420 (WO2009/108837) (B. Johnson), y PCT/US2008/064232 (WO2009/029308) (Johnson et al.).

Ejemplo 1:

45 La presente solicitud proporciona composiciones para usar en métodos para un solo fármaco y terapias de combinación que utilizan ondansetrón y topiramato, en combinación con el uso de ensayos de diagnóstico genético para ayudar a determinar qué tratamientos serán los mejores para sujetos dependientes al alcohol o a las drogas.

50 En PCT/US2009/035420(WO2009/108837) se predijo que ciertos tipos alélicos ofrecerían el mejor resultado de tratamiento con ondansetrón. Con base en la matriz de genotipo de abajo, la predicción actual sugiere que todas las casillas marcadas con una X serán eficaces, siendo XA la mejor, Y puede responder un poco, y Z no responderá o empeorará.

	TT	TG	GG
LL	XA	X	X
LS	X	Y	Y
SS	X	Z	Z

55 Por lo tanto, los alcohólicos que están en las casillas XA o X tendrán un efecto adicional de ondansetrón por encima de su respuesta al topiramato. Es decir, la combinación de ondansetrón y topiramato será más eficaz que por separado o con placebo en individuos con genotipo LL/TT, LL/TG, LL/GG, LS/TT o SS/TT. Con ese fin, la presente divulgación sugiere que los alcohólicos de las casillas XA, X o Y tendrán un efecto adicional de ondansetrón por

encima de su respuesta al topiramato. Es decir, la combinación de ondansetrón y topiramato será más eficaz que por separado o con placebo en individuos con genotipo LL/TT, LL/TG, LL/GG, LS/TT, LS/TG, LS/GG o SS/TT.

5 La presente divulgación sugiere además que los alcohólicos de las casillas ZZ que reciben topiramato no tendrán un efecto añadido de ondansetrón. Es decir, los alcohólicos con genotipo SS/TG o SS/GG. La presente divulgación también sugiere que los alcohólicos de las casillas Z o Y que reciben topiramato no tendrían un efecto añadido de ondansetrón. Es decir, los alcohólicos con genotipo LS/TG, LS/GG, SS, TG o SS/GG.

10 Los nuevos datos que respaldan estas sugerencias se proporcionan en los ejemplos a continuación, muestran un efecto de LL y también LL/TT que tiene una respuesta superior al ondansetrón en comparación con el placebo. Los métodos y resultados de la Solicitud Provisional de EE. UU. N° 61/263,599 (B. Johnson), presentada el 23/11/09.

15 Los datos sugieren además que algunos individuos con ciertos polimorfismos en el sistema de glutamato podrían no responder al topiramato, disminuyendo así la eficacia de la combinación de ondansetrón y topiramato o podrían experimentar efectos secundarios significativos del topiramato que reducirían la eficacia de la COMBINACIÓN porque podrían tomar una dosis más baja, omitir las dosis o no tomar todos los medicamentos por completo. Por ejemplo, estos polimorfismos pueden estar en el sistema GluR1-GluR5 o en el sistema GABA-A o GABA-B.

20 Las dosificaciones y combinaciones útiles incluyen las encontradas en PCT/US2007/088100 (WO2005/077092) (B. Johnson and N. Ait-Daoud Tiouririne).

Ejemplo 2: LOS INDIVIDUOS DEPENDIENTES AL ALCOHOL CON EL GENOTIPO TT (TG/GG) DE LA REGIÓN 3-UTR PUEDEN RESPONDER DIFERENCIALMENTE AL TRATAMIENTO DE ONDANSETRÓN VS PLACEBO - Referencia

25 Doscientos setenta y ocho hombres y mujeres dependientes al alcohol fueron ingresados en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, de 12 semanas. Estos individuos se dividieron en grupos TT vs. TG/GG del rs1042173 SNP del 3-UTR en el gen transportador de serotonina, así como en ondansetrón (4 mcg/kg) vs. grupos de placebo. Los polimorfismos en la región 3'-UTR de un gen pueden afectar los niveles de expresión del ARNm al alterar su estabilidad. Proponemos que el genotipo TT de rs 1042173 se asociará con niveles inferiores de expresión de ARNm en comparación con los del genotipo TG/GG. Nuestra hipótesis es que debido a la inhibición presináptica en el autorreceptor de la serotonina, el efecto neto de la expresión reducida de ARNm sería un estado hipo serotoninérgico relativo que conduciría a receptores de serotonina postsinápticos aumentados. Nosotros, por lo tanto, proponemos además que el ondansetrón (un antagonista del receptor de la serotonina-3) podría ejercer un efecto terapéutico en individuos con el genotipo TT al bloquear estos receptores postsinápticos aumentados.

40 Los datos se transformaron en su registro natural para corregir la asimetría. El análisis del modelo mixto de bebidas/día de consumo de alcohol (nuestro criterio de valoración principal para medir la gravedad del problema de bebida) mostró que el ondansetrón es más beneficioso que el placebo para reducir la ingesta grave de alcohol entre individuos con genotipo TT ($p=0,028$). Además, descubrimos que el consumo de alcohol más bajo se encontró en el grupo de TT que recibió ondansetrón (TTond - media logarítmica = $1,36 \pm 0,10$ bebidas/día de consumo de alcohol). Por el contrario, el grupo TT que recibió placebo (placebo TT) consumió una Media logarítmica de $1,61 \pm 0,09$ bebidas/día de consumo de alcohol. Hubo una diferencia estadísticamente significativa entre los grupos TTond y TG/GG ond (diferencia de medias logarítmicas = $-0,3395\%$ I.C. $-0,53$ a $-0,13$, $p = 0,002$). Del diagrama (Figura 1), es evidente que el consumo del grupo TT placebo fue menor que el del grupo placebo TG/GG - Media logarítmica = $1,72 \pm 0,07$ bebidas/día de consumo de alcohol o el grupo TT/GG ond - Media logarítmica = $1,68 \pm 0,07$ bebidas/día de consumo de alcohol. Además, entre el placebo, no hubo diferencias significativas en la gravedad del consumo de alcohol entre los grupos TT y TG/GG (Diferencia de media logarítmica $-0,10$ I.C. 95% $-0,30$ a $0,10$ bebidas/día de consumo de alcohol, $p = 0,315$) (Figura 1).

50 En resumen, estos datos mostraron que las personas con el genotipo TT que recibieron ondansetrón mejoraron significativamente sus resultados de consumo de alcohol (es decir, mostraron una mayor reducción en el consumo excesivo de alcohol) en comparación con sus compañeros TG/G. Además, aquellos con genotipo TT que recibieron ondansetrón mejoraron significativamente sus resultados de consumo de alcohol en comparación con los individuos del genotipo TT que recibieron placebo. Estos datos proporcionan un respaldo preliminar de que el ondansetrón puede ser diferencialmente eficaz entre los individuos con el genotipo TT.

Ejemplo 3: efectos de los SNPs 5HT3a y 5HT3b en el resultado del tratamiento con ondansetrón

60 Los efectos genéticos de los SNPs dentro de los dos genes que codifican las dos subunidades del receptor 5HT3, en el resultado del tratamiento con ondansetrón se analizaron usando un modelo de regresión lineal de efectos mixtos. En total, diez SNPs de los genes 5HT3a y nueve SNPs de 5HT3b fueron analizados en este estudio:

Resumen de resultados para el análisis de SNP 5HT3b:

- 2 SNPs en el gen 5HT3b (rs4938056 y rs17614942) interactuaron significativamente con el tratamiento con ondansetrón:

1. Tratamiento rs4938056*: $P=0,024$; $F=5,11$ (Tanto el tratamiento como los efectos principales del genotipo no fueron significativos en la población estudiada)
2. Tratamiento rs17614942*: $P=0,01$; $F=6,62$ (En la población estudiada, el efecto principal del tratamiento fue significativo a $P=0,019$; el efecto principal del genotipo no fue significativo).

Las ubicaciones de estos 2 SNPs dentro del gen 5HT3b se muestran en la Figura 2.

- Ondansetrón redujo los DDD diferencialmente en los 2 grupos genotípicos de rs4938056:

Los T-portadores tuvieron una reducción de DDD de 1,30sd en comparación con los sujetos CC ($P=0,013$, IC 95%=-2,32 a -0,27).

- La reducción de los DDD por ondansetrón también fue significativamente diferente en sujetos portadores de genotipos AC/AA y CC para rs17614942: los AC/AA tratados con ondansetrón tuvieron una reducción de 1,97sd de DDD en comparación con los sujetos CC.
- Dentro del grupo AC/AA de rs17614942, el ondansetrón redujo los DDD en 2,41sd en comparación con el placebo ($P=0,008$, I.C. 95%=-4,21 a -0,62)
- Sin embargo, dentro del grupo estudiado para las asociaciones 5HT3b, el ondansetrón tuvo un efecto significativo sobre la reducción de los DDD, independientemente de los genotipos de rs17614942 (diferencia de DDD media estimada para OND vs. placebo = -1,15 ($P=0,019$; I.C. 95%=-2,11 a -0,19)).

Las Figuras 3 y 4 muestran los DDD en diferentes grupos genotípicos de rs4938056 y rs17614942, respectivamente.

Resumen de resultados para el análisis de 5HT3b SNPs + 5HTTLPR:

rs4938056 +5HTTLPR

- Los genotipos combinados tuvieron un efecto ligeramente mayor que los efectos de los genotipos rs4938056 solos.
- Ondansetrón redujo los DDD en 1,82sd en sujetos con genotipos LL+CT/TT en comparación con sujetos que no tienen esta combinación de genotipos ($P=0,001$; I.C. 95%=-2,88 a -0,77).
- Dentro del grupo LL+CT/TT, el ondansetrón redujo los DDD significativamente mejor que el placebo (diferencia media de mínimos cuadrados) = 1,74sd; $P=0,011$; I.C. 95%=-3,08 a -0,04)

rs17614942 + 5HTTLPR

- Cuando los genotipos rs17614942 se combinaron con los genotipos 5HTTLPR del gen transportador de la serotonina, el ondansetrón mostró el mayor efecto sobre la reducción de los DDD. Ondansetrón redujo los DDD en 3,33sd en sujetos portadores de genotipos LL+AC/AA en comparación con sujetos que no tienen esta combinación de genotipos ($P=0,001$; I.C. 95%=-5,34 a -1,32).
- Dentro del grupo LL+AC/AA, el ondansetrón redujo los DDD significativamente mejor que el placebo (diferencia media de mínimos cuadrados = 3,6sd; $P=0,013$; I.C. 95%= 6,42 a -0,77)

Resumen de resultados para el análisis de SNP 5HT3a:

SNP rs1062613 en el gen 5HT3a mostró una interacción marginalmente significativa con el tratamiento de la reducción de DDD: tratamiento rs11062613*: $P=0,047$; $F=3,93$ (tanto el tratamiento como los efectos principales del genotipo no fueron significativos en la población estudiada)

- Ondansetrón redujo los DDD diferencialmente en los 2 grupos genotípicos de rs1062613: los C-portadores tuvieron una reducción de DDD en 1,17sd en comparación con los sujetos TT ($P=0,016$, I.C. 95%= -2,12 a -0,22).

El SNP rs1150226 en 5HT3a también mostró una asociación significativa con DDD pero su interacción con el tratamiento mostró solo una tendencia ($P=0,065$; $F=3,42$).

- Ondansetrón redujo los DDD en 1,74sd en sujetos AG/AA de rs1150226, en comparación con sujetos GG ($P=0,006$, 95% CI= 2,97 a -0,5).
- Dentro del grupo AG/AA de rs1150226, ondansetrón redujo los DDD en 1,57sd en comparación con el placebo ($P=0,050$; I.C. 95%=-3,14 a -0,001)

Ninguno de los SNPs 5HT3a anteriores fue significativo cuando se combinó con genotipos 5-HTTLPR.

Ejemplo 4: topiramato para el tratamiento de la adicción a la metanfetamina

5 Métodos: el estudio se realizó en 8 sitios, 140 sujetos aceptados, fueron evaluados para la elegibilidad del estudio y cumplieron los criterios del DSM-IV para la dependencia a la metanfetamina. Los sujetos fueron asignados al azar a topiramato o placebo a 50 mg, aumentando a 200 mg de topiramato al día durante las semanas 1-5, y 200 mg al día durante las semanas 6-12. La medida de resultado primaria fue la abstinencia de metanfetamina durante las semanas de estudio 6 a 12. El consumo de metanfetamina se determinó mediante pruebas cualitativas de orina en un laboratorio central. El resultado primario se analizó utilizando un modelo de estimación generalizada de ecuaciones (GEE) durante las semanas 6 a 12. Los resultados secundarios incluyeron la reducción del consumo en comparación con el período inicial, la tasa de recaída en sujetos con orina negativa en la aleatorización y el deseo.

15 Se tomaron muestras de sangre para comprobar los marcadores genéticos y examinar los efectos del topiramato sobre la expresión genética y para correlacionar subtipos genéticos con la respuesta al tratamiento. Se recogieron muestras de RNA de sangre completa de 50 individuos tratados con topiramato y 49 tratados con placebo en el período inicial y en las semanas 8 y 12. Se compararon los perfiles de expresión de todo el genoma entre los sujetos que responden y los que no responden para las semanas 8 y 12 de los grupos tratados con placebo y topiramato.

20 Resultados: (ver Figuras 5-9) 338 adultos de edades comprendidas entre los 18 y 45 años fueron evaluados para inscribir a 140 sujetos en ocho sitios. De estos, 77 (55%) sujetos completaron las 12 semanas de tratamiento y al menos una visita en la semana 13. Para las semanas 6-12, se dispuso de datos parciales de análisis de orina de 105 sujetos, y 66 sujetos proporcionaron muestras durante la semana 12. La edad media fue de 38,4 años en el grupo de topiramato y 37,5 años en el grupo de placebo. Los varones constituyeron el 59,4% de la muestra en el grupo de topiramato, en comparación con (67,6%) que tomaron placebo. El topiramato fue generalmente bien tolerado y seguro.

30 Para la variable de resultado primario, no se observó un efecto de tratamiento significativo para el topiramato. En general, los resultados fueron similares a otros resultados secundarios derivados directamente de los datos del análisis de orina. Sin embargo, los análisis exploratorios de los datos indicaron que los sujetos (n=35) cuyo período inicial era <18 días de los 30 anteriores, o que tenían orina negativa antes de la aleatorización (n=26) tuvieron un efecto de tratamiento significativo sobre el topiramato ($p=0,03$ y $0,02$ respectivamente).

35 En el nivel de un solo gen, se identificaron 1848, 959, 675 y 741 genes expresados diferencialmente, respectivamente, para el topiramato de la semana 8, el placebo de la semana 8, el topiramato de la semana 12 y los grupos de placebo de la semana 12. Entre ellos, algunos genes implicados en el desarrollo del sistema nervioso, el metabolismo u otras funciones fundamentales solo fueron compartidos por los grupos de topiramato de las semanas 8 y 12: PRKACB, USP38, BUB3, GPR183, GNG2, PTPRN2, USP16, ZNF443, ACAA2, SLC30A6, UBE2A estaban todos regulados al alza y que CAMTA2, SLCO3A1, TIMP2, SLC19A1, ADM, TLR5 y NTNG2 estaban regulados a la baja en los grupos tratados con topiramato. El análisis de ruta reveló que 24 rutas enriquecidas se compartieron entre las semanas 8 y 12 de los grupos con topiramato. Seis rutas biológicas fueron detectadas por al menos dos herramientas de descubrimiento de ruta; cuatro de estas rutas, la potenciación a largo plazo, la ruta de señalización de Fc epsilon RI, la ruta de señalización de MAPK y la ruta de señalización de GnRH, se ha informado anteriormente que desempeñan papeles en la adicción a las drogas.

45 Conclusiones-ejemplo 4: las limitaciones del estudio fueron la alta tasa de desgaste al final del estudio y la subestimación de la dosis efectiva mínima. La mayoría de los sujetos tampoco lograron alcanzar una dosis diaria de al menos 150 mg de topiramato, y solo seis sujetos informaron tomar 200 mg al día. El topiramato moduló significativamente los niveles de expresión de los genes implicados en varios procesos biológicos subyacentes al comportamiento de la adicción, pero un número insuficiente de sujetos en la semana 12 impide las correlaciones definitivas entre el tratamiento con topiramato y la modulación genética posterior. A pesar del fracaso de las variables de resultado por protocolo, se identificó a un subconjunto de consumidores de metanfetamina "más leves" como sujetos que responden al tratamiento de forma positiva. Las investigaciones futuras con topiramato deben concentrarse en alcanzar una dosis de al menos 150 mg/día e identificar a los pacientes que son susceptibles de iniciar la abstinencia e investigar el papel del topiramato como medicamento para la prevención de recaídas.

Ejemplo 5:

1. RS1062613 en 5-HT3A

60 a. RS1062613 SNP

Tabla 1- ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS1062613 (TT, TC/CC)	1,64	0,201
Tratamiento	0,67	0,412
Tratamiento RS1062613*	3,23	0,072

Tabla 2- ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
TC/CC	5,58	0,29
TT	6,02	0,25
Placebo	5,94	0,27
OND	5,66	0,27
TC/CC: Placebo	6,03	0,39
OND	5,13	0,40
TT: Placebo	5,85	0,34
OND	6,19	0,33

Tabla 3- ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre OND: TC/CC vs. TT</i>	-1,06	-2,01	-0,11	0,029
<i>Entre TC/CC: OND vs. Placebo</i>	-0,90	-1,94	0,14	0,089

Tabla 4- ejemplo 5: frecuencia de RS1062613

RS1062613	Frecuencia
CC	13 (4,4%)
TC	107 (36,2%)
TT	176 (59,5%)

b. 5-HTTLPR y RS1062613

Tabla 1, parte b.- Ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS1062613 (TT, TC/CC)	1,75	0,186
Tratamiento	2,03	0,154
Tratamiento RS1062613*	3,02	0,082
5-HTTLPR (LL, LS/SS)	2,94	0,086
Tratamiento 5-HTTLPR*	4,79	0,029

Tabla 2, parte b. Ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
TC/CC	5,53	0,30
TT	5,98	0,26
Placebo	6,01	0,29
OND	5,50	0,28
TC/CC: Placebo	6,08	0,40
OND	4,98	0,40

Efecto	Media estimada	Error estándar
TT: Placebo	5,94	0,36
OND	6,02	0,33
LS/SS	6,06	0,25
LL	5,45	0,31
LS/SS: Placebo	5,93	0,32
OND	6,19	0,33
LL: Placebo	6,09	0,45
OND	4,80	0,41

Tabla 3, parte b, ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre OND:</i>				
LL vs.LS/SS	-1,39	-2,36	-0,42	0,005
<i>Entre LL:</i>				
OND vs. Placebo	-1,29	-2,43	-0,15	0,027
<i>Entre OND:</i>				
TC/CC vs. TT	-1,05	-1,99	-0,10	0,030
<i>Entre TC/CC:</i>				
OND vs. Placebo	-1,10	-2,15	-0,06	0,039

5 2. RS1150226 en 5-HT3A a. RS1150226

Tabla 1, sección 2, parte a, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS1150226 (GG, AG/AA)	3,17	0,075
Tratamiento	1,930,165	
Tratamiento RS1150226*	2,350,126	

Tabla 2, sección 2, parte a, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AG/AA	5,22	0,41
GG	6,01	0,23
Placebo	5,92	0,33
OND	5,31	0,33
AG/AA: Placebo	5,86	0,58
OND	4,58	0,58
GG: Placebo	5,98	0,30
OND	6,04	0,29

10

Tabla 3, sección 2, parte a: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y placebo y sus intervalos de confianza de 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre OND:</i>				
AG/AA vs. GG	-1,47	-2,69	-0,24	0,019
AG/AA vs. GG	-0,79	-1,66	0,08	0,705

15

Tabla 4, sección 2, parte a, ejemplo 5: frecuencia de RS1150226

RS1150226	Frecuencia
AA	5 (1,7%)
AG	47 (15,9%)
GG	243 (82,4%)

b. 5-HTTLPR y RS1150226

5

Tabla 1, sección 2, parte b, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS1150226 (GG, AG/AA)	2,48	0,116
Tratamiento	2,79	0,095
Tratamiento RS1150226*	1,54	0,214
5-HTTLPR (LL, LS/SS)	2,34	0,126
Tratamiento 5-HTTLPR*	4,02	0,045

Tabla 2, sección 2, parte b, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AG/AA	5,25	0,41
GG	5,95	0,24
Placebo	5,97	0,34
OND	5,23	0,33
AG/AA: Placebo	5,90	0,58
OND	4,60	0,57
GG: Placebo	6,05	0,31
OND	5,85	0,30
LS/SS	5,87	0,29
LL	5,33	0,33
LS/SS: Placebo	5,89	0,37
OND	5,86	0,40
LL: Placebo	6,06	0,48
OND	4,59	0,43

Tabla 3, sección 2, parte b, ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

10

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre OND: LL vs. LS/SS</i>	-127	-2,25	-0,29	0,011
<i>Entre LL: OND vs. Placebo</i>	-1,47	-2,70	-0,23	0,020
<i>Placebo entre OND: AG/AA vs. GG</i>	-1,25	-2,48	-0,01	0,047

3. RS17614942 en 5-HT3B

a. RS17614942

15

Tabla 1, sección 3, parte a, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS17614942 (CC, AC/AA)	1,09	0,297

	F-Valor	P-Valor
Tratamiento	3,86	0,049
Tratamiento RS17614942*	4,85	0,028

Tabla 2, sección 3, parte a, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AC/AA	5,42	0,47
CC	5,94	0,22
Placebo	6,16	0,37
OND	5,20	0,37
AC/AA: Placebo	6,44	0,66
OND	4,40	0,66
CC: Placebo	5,88	0,29
OND	6,00	0,29

5

Tabla 3, sección 3, parte a, ejemplo 5: diferencia de media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-valor
<i>Entre OND:</i>				
AC/AA vs. CC	-1,60	-3,00	-0,23	0,022
<i>Entre AC/AA:</i>				
OND vs. Placebo	-2,04	-3,83	-0,26	0,025
OND vs. Placebo	-0,96	-1,92	-0,002	0,050

Tabla 4, sección 3, parte a, ejemplo 5: frecuencia de RS17614942

RS17614942	Frecuencia
AA	2 (0,7%)
AC	38 (12,9%)
CC	255 (86,4%)

b. RS17614942 y 5-HTTLPR

10

Tabla 1, sección 3, parte b, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS17614942 (CC, AC/AA)	0,83	0,362
5-HTTLPR (LL, LS/SS)	2,77	0,096
Tratamiento	5,17	0,023
	F-Valor	P-Valor
Tratamiento RS17614942*	4,23	0,040
Tratamiento 3-HTTLPR*	4,23	0,040

Tabla 2, sección 3, parte b, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AC/AA	5,43	0,47
CC	5,88	0,23
Placebo	6,22	0,38
OND	5,09	0,37
AC/AA: Placebo	6,50	0,65
OND	4,37	0,65
CC: Placebo	5,94	0,31
OND	5,82	0,29
LS/SS	5,95	0,31
LL	5,36	0,35
LS/SS: Placebo	6,15	0,41
OND	5,76	0,42
LL: Placebo	6,29	0,50
OND	4,43	0,46

Tabla 3, sección 3, parte b, ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>OND vs. Placebo</i>	-1,13	-2,10	-0,15	0,023
<i>Entre OND:</i>				
<i>LL vs. LS/SS</i>	-1,33	-2,30	-0,36	0,008
<i>Entre LL:</i>				
<i>OND vs. Placebo</i>	-1,86	-3,16	-0,56	0,005
<i>Entre OND:</i>				
<i>AC/AA vs. CC</i>	-1,45	-2,81	-0,09	0,037
<i>Entre AC/AA:</i>				
<i>OND vs. Placebo</i>	-2,13	-3,91	-0,35	0,019

5

4. RS4938056 en 5-HT3B

a. RS4938056

10

Tabla 1, sección 4, parte a, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS4938056 (TT/TC, CC)	1,51	0,219
Tratamiento	0,23	0,628
RS4938056* Tratamiento	4,66	0,031

Tabla 2, sección 4, parte a, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
CC	6,19	0,33
CT/TT	5,73	0,24
Placebo	5,87	0,29
OND	6,05	0,29
CC: Placebo	5,71	0,44
OND	6,67	0,46
CT/TT: Placebo	6,03	0,32
OND	5,43	0,31

Tabla 3, sección 4, parte a, ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
Entre OND: CT/TT vs.CC	-1,24	-2,27	-0,21	0,018

5

Tabla 4, sección 4, parte a, ejemplo 5: frecuencia de RS4938056

RS4938056	Frecuencia
TT	68 (23,4%)
CT	131 (45,0%)
CC	92 (31,6%)

b. RS4938056 y 5-HTTLPR

Tabla 1, sección 4, parte b, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS4938056 (CC, CT/TT)	1,17	0,279
5-HTTLPR (LL, LS/SS)	2,80	0,095
Tratamiento	0,04	0,836
Tratamiento RS4938056*	4,10	0,043
	F-Valor	P-Valor
Tratamiento 5-HTTLPR*	4,61	0,032

10

Tabla 2, sección 4, parte b, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
CC	6,10	0,34
CT/TT	5,70	0,25
Placebo	5,94	0,30
OND	5,86	0,30
CC: Placebo	5,77	0,45
OND	6,42	0,46
CT/TT: Placebo	6,10	0,33
OND	5,29	0,31
LS/SS	6,20	0,25
LL	5,60	0,33
LS/SS: Placebo	5,85	0,32
OND	6,54	0,34
LL: Placebo	6,02	0,46
OND	5,18	0,43

Tabla 3, sección 4, parte b, ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	La diferencia media estimada es	I.C. inferior al 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
Entre OND: LL vs.LS/SS	-1,37	-2,34	-0,39	0,006
Entre OND: CT/TT vs.CC	-1,13	-2,15	-0,11	0,031
Entre CT/TT OND vs. Placebo	-0,81	-1,03	0,01	0,054

Modelo simplificado

5

Tabla 1, sección 4, parte c, ejemplo 5: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
Comb. Genotipo (LL+CT/TT, Otros)	2,97	0,085
Tratamiento	2,28	0,132
Comb. Tratamiento Genotipo*	5,87	0,016

Tabla 2, sección 4, parte c, ejemplo 5: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
LL+CT/TT	5,39	0,36
Otros	6,07	0,23
Placebo	6,02	0,31
OND	5,43	0,30
LL+CT/TT: Placebo	6,16	0,52
OND	4,61	0,47
Otros: Placebo	5,89	0,30
OND	6,25	0,31

10 Tabla 3, sección 4, parte c, ejemplo 5: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
Entre OND: LL+CT/TT vs. Otros	-1,64	-2,69	-0,58	0,002
LL+CT/TT OND vs. Placebo	-1,55	-2,89	-0,20	0,024

Tabla 4, sección 4, parte c, ejemplo 5: frecuencia de genotipo combinado y tratamiento

Tratamiento	Genotipo combinado	
	LL y CT/TT	Otros
OND	38 (13,1%)	108 (37,1%)
Placebo	32 (11,0%)	113 (38,8%)

15 Ejemplo 6: análisis de los efectos del tratamiento sobre el consumo con ajuste de diferencias al inicio debido al genotipo:

Estudio de Metanfetamina/Ondansetrón - Referencia

5 Métodos: los datos se modelaron usando ecuaciones de estimación generalizadas (GEE). La variable dependiente para el análisis fue binaria: 0 = el sujeto tomó metanfetamina durante la semana y 1 = el sujeto no tomó metanfetamina durante la semana. Las variables independientes fueron genotipo, grupo, semanas desde la aleatorización y la interacción entre el grupo de tratamiento y las semanas desde la aleatorización. La hipótesis de interés principal pregunta si el tratamiento con genotipo influye en el efecto del ondansetrón en el consumo. Específicamente, esta hipótesis fue probada al preguntar si la interacción del genotipo semana x grupo x difirió significativamente de cero. Los términos de grupo y genotipo del modelo permitieron posibles diferencias al inicio debido a la aleatorización ineficaz y al genotipo, respectivamente. El grupo consistió en dos niveles: placebo versus todas las secciones activas combinadas, donde todas las secciones activas se combinaron a petición del patrocinador del estudio y los investigadores. Los sujetos eran de tres genotipos diferentes: SS, LL y LS. A solicitud del investigador, se realizaron dos análisis de GEE por separado, uno por cada emparejamiento de un homocigoto con el heterocigoto (*i.e.*, SS-LS y LL-LS). Debido a la pequeña cantidad de sujetos para los que se realizó la genotipificación ($n = 34$), las pruebas de hipótesis utilizaron estadísticas de puntuación generalizada tipo III. El análisis se restringió a los datos obtenidos después de la aleatorización.

20 Resultados: los datos estaban disponibles en 34 sujetos. Los resultados adjuntos indican que la proporción de sujetos con una semana libre de metanfetamina permaneció aproximadamente estable para el grupo activo, pero disminuyó con el tiempo para la sección de placebo. La diferencia en el cambio a lo largo del tiempo entre activo y placebo se acercó al valor estadístico para el análisis ajustado por LLS ($p = 0,0586$) pero no para el análisis ajustado por SLS ($p = 0,5711$). Ninguno de los análisis indica que el genotipo influyó en el efecto del tratamiento ($p = 0,6125$ para SLS y $p = 0,7740$ para LLS).

25 Todos los resultados presentados aquí deben interpretarse con cautela, ya que el abandono superó el 50% al final del estudio ($1 - 15/34 = 0,56$), y el análisis GEE supuso que los abandonos no estaban relacionados con el tratamiento.

		Proporción con Semana Limpia											
		SSLS						Si					
		No			Activo			No			Activo		
		No		Si		No		Si		No		Si	
		Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD	N	Media	SD	N
N													
SEMANA DE ESTUDIO TRANSCURRIDA DESDE ALEATORIZACIÓN													
1		0,67	0,58	3	1,00	0,00	2	0,67	0,50	9	0,50	0,51	18
2		0,50	0,71	2	0,50	0,71	2	0,44	0,53	9	0,50	0,52	14
3		0,50	0,71	2	1,00	0,00	2	0,43	0,53	7	0,59	0,51	17
4		0,50	0,71	2	0,50	0,71	2	0,25	0,46	8	0,53	0,52	15
5		0,50	0,71	2	0,50	0,71	2	0,33	0,52	6	0,42	0,51	12
6		0,50	0,71	2	0,50	0,71	2	0,33	0,52	6	0,30	0,48	10
7		0,00		1	0,50	0,71	2	0,20	0,45	5	0,45	0,52	11
8		0,00	0,00	2	0,50	0,71	2	0,00	0,00	4	0,50	0,55	6

ES 2 664 083 T3

Estadísticas de puntuación para el análisis GEE tipo 3

Fuente	DF	chi-cuadrado	Pr> Chi-cua
Activo	1	0,94	0,3323
semana_de_estudio	1	4,51	0,0337
semana_de_estudio x Activo	1	0,32	0,5711
semana_de_estudio x Activo x SSLS	1	0,26	0,6125

Estadísticas de puntuación para el análisis GEE tipo 3

Fuente	DF	chi-cuadrado	Pr> Chi-cua
Activo	1	0,88	0,3482
semana_de_estudio	1	4,52	0,0334
semana_de_estudio x Activo	1	3,58	0,0586
semana_de_estudio x Activo x LLLS	1	0,08	0,7740

Ejemplo 7: análisis de los efectos del tratamiento en el consumo con ajuste de las diferencias al inicio debido al genotipo:

5 El estudio de metanfetamina/ondansetrón (parte II) - referencia

10 Métodos: los datos se modelaron usando ecuaciones de estimación generalizadas (GEE). La variable dependiente para el análisis fue binaria: 0 = el sujeto tomó metanfetamina durante la semana y 1 = el sujeto no tomó metanfetamina durante la semana. Las variables independientes fueron genotipo, grupo, semanas desde la aleatorización y la interacción entre el grupo de tratamiento y las semanas desde la aleatorización. La hipótesis de interés principal preguntó si el tratamiento con ondansetrón influye en la tasa de variación en el consumo de metanfetamina a lo largo del tiempo. Específicamente, esta hipótesis fue probada al preguntar si la interacción del grupo de la semana x difirió significativamente de cero. Los términos de grupo y genotipo del modelo permitieron posibles diferencias en el período inicial debido a la aleatorización ineficaz y al genotipo, respectivamente. El grupo consistió en dos niveles: placebo versus todas las secciones activas combinadas, donde todas las secciones activas se combinaron a petición del patrocinador del estudio y los investigadores. Los sujetos eran de tres genotipos diferentes: SS, LL y LS. A solicitud del investigador, se realizaron dos análisis de GEE por separado, uno por cada emparejamiento de un homocigoto con el heterocigoto (*i.e.*, SS-LS y LL-LS). Debido a la pequeña cantidad de sujetos para los que se realizó la genotipificación ($n=34$), las pruebas de hipótesis utilizaron estadísticas de puntuación generalizada tipo III. El análisis se restringió a los datos obtenidos después de la aleatorización.

25 Resultados: los datos estaban disponibles en 34 sujetos. Los resultados adjuntos indican que la proporción de sujetos con una semana libre de metanfetamina permaneció aproximadamente estable para el grupo activo, pero disminuyó con el tiempo para la sección de placebo. La diferencia en las pendientes entre activo y placebo se acercó a la significación estadística para cada análisis ($p=0,0525$ para SSSLs-ajustado y $p=0,0510$ para LLLS-ajustado). Sin embargo, estos resultados deben interpretarse con precaución, ya que el abandono excedió el 50% al final del estudio ($1 - 15/34 = 19/34 \approx 0,56$), y el análisis GEE asumió que los abandonos no estaban relacionados con el tratamiento.

	N	Proporción con Semana Limpia					
		Sección activa					
		No			Sí		
		Media	SD	N	Media	SD	N
SEMANA DE ESTUDIO TRANSCURRIDA DESDE ALEATORIZACIÓN							
1	34	0,67	0,49	12	0,55	0,51	20
2	30	0,45	0,52	11	0,50	0,52	16
3	29	0,44	0,53	9	0,63	0,50	19
4	28	0,30	0,48	10	0,53	0,51	17
5	23	0,38	0,52	8	0,43	0,51	14
6	21	0,38	0,52	8	0,33	0,49	12
7	21	0,17	0,41	6	0,46	0,52	13
8	15	0,00	0,00	6	0,50	0,53	8

Fuente	DF	Chi-cuadrado	valor p
SSLS	1	0,55	0,4587
semana_de_estudio	1	4,55	0,0329
semana_de_estudio x Activo	1	3,76	0,0525
Fuente	DF	Chi-cuadrado	valor p
Activo	1	0,68	0,4103

30

	Proporción con Semana Limpia						
	Sección activa						
	No			Sí			
	N	Media	SD	N	Media	SD	N
SEMANA DE ESTUDIO TRANSCURRIDA DESDE ALEATORIZACIÓN							
1	34	0,67	0,49	12	0,55	0,51	20
2	30	0,45	0,52	11	0,50	0,52	16
3	29	0,44	0,53	9	0,63	0,50	19
4	28	0,30	0,48	10	0,53	0,51	17
5	23	0,38	0,52	8	0,43	0,51	14
6	21	0,38	0,52	8	0,33	0,49	12
7	21	0,17	0,41	6	0,46	0,52	13
8	15	0,00	0,00	6	0,50	0,53	8

Fuente	DF	Chi-cuadrado	valor p
LLLS	1	0,34	0,5597
semana_de_estudio	1	4,58	0,0323
semana_de_estudio x Activo	1	3,81	0,0510
Activo	1	0,83	0,3636

5 Ejemplo 8: asociación entre el genotipo de la región polimórfica ligada al transportador de serotonina del gen transportador de serotonina y la edad de inicio de consumo de metanfetamina: referencia

10 La metanfetamina es un estimulante del sistema nervioso central altamente adictivo, y los individuos dependientes crónicos a la metanfetamina actuales y recientemente abstinentes pueden desarrollar cambios estructurales y neuroquímicos irreversibles en el cerebro con déficits cognitivos y motores duraderos (Chang et al., 2002; Seiden and Ricourte, 1987, Thompson et al., 2004).

15 La dependencia a la metanfetamina está en aumento en los Estados Unidos y en otras partes del mundo (Winslow et al., 2007). De acuerdo con encuestas financiadas por el National Institute on Drug Abuse (Instituto nacional sobre el abuso de drogas) en 2005, 10,4 millones de estadounidenses de 12 años o más y un 4,5% de estudiantes de 12º grado habían consumido metanfetamina al menos una vez en su vida (National Institute on Drug Abuse, 2006). El aumento de la producción y expansión del consumo de metanfetamina a otras partes del país desde sus áreas endémicas tradicionales en el oeste y medio oeste ha generado más preocupación sobre la creciente prevalencia de adicción a la metanfetamina (Ehlers et al., 2007; Johnson et al., en prensa).

20 Diversos estudios realizados en varios países y con diferentes poblaciones étnicas, han informado de una mayor prevalencia de la dependencia a la metanfetamina en adultos cuando el inicio del consumo de metanfetamina ocurrió en la adolescencia (Nordahl et al., 2003). La progresión desde el consumo de drogas por primera vez hasta el desarrollo de la dependencia depende, sin embargo, de la interacción de los factores genéticos y ambientales (Goldman et al., 2005; McGue et al., 2006); por lo tanto, no todos los adolescentes que experimentan con la metanfetamina progresan a la dependencia de la metanfetamina como adultos (Fowler et al., 2007).

30 La importancia de los factores genéticos ha sido destacada por Ehlers y colegas (2007), quienes mostraron, en una población relativamente homogénea de nativos americanos en el suroeste de California, que la propensión al inicio del consumo de estimulantes es altamente hereditaria en una tasa estimada del 38%. Comprender la naturaleza de los factores genéticos que aumentan el riesgo de iniciación de consumo de estimulantes puede ayudar con el diagnóstico apropiado y la intervención temprana para aquellos que son ambientalmente vulnerables a la exposición a la metanfetamina. Además, puede facilitar el desarrollo de medicamentos específicos para el tratamiento de aquellos que se vuelven dependientes.

35 La administración crónica de metanfetamina a ratas daña la estructura del sistema nervioso central al degradar los extremos terminales de las neuronas de serotonina (5-HT) (Ricourte et al., 1980). Los estudios de imágenes del cerebro humano también han demostrado que los consumidores crónicos de metanfetamina pueden exhibir

densidades significativamente reducidas del transportador de 5-HT (5-HTT), una indicación de daño neuronal terminal en diferentes regiones cerebrales (Sekine et al., 2006). Debido a que estas reducciones en la densidad de 5-HTT ocurrieron de manera dependiente del tiempo y de la concentración, se puede esperar que las personas con el inicio más temprano y el mayor consumo de metanfetamina experimenten el daño cerebral más estructural.

Las neuronas 5-HT son inhibidores tónicos de las neuronas de dopamina en el sistema nervioso central (Johnson, 2000). Por lo tanto, la degradación de las neuronas 5-HT puede conducir a un aumento de los niveles de dopamina extracelular (Nordahl et al., 2003), lo que a su vez aumenta la propensión conductual del individuo hacia un mayor consumo de metanfetamina (Volkow and Li, 2004).

Por lo tanto, es razonable formular hipótesis de que, una vez establecido, el consumo crónico de metanfetamina da lugar a un proceso de retroalimentación por el cual el aumento del consumo de metanfetamina provoca un aumento del daño a las neuronas 5-HT, lo que a su vez conduce a una mejora del impulso conductual de consumir más metanfetamina. Como una extensión lógica de esta hipótesis, sería razonable sospechar que un componente de vulnerabilidad biológica o genética hacia el inicio del consumo de metanfetamina podría residir dentro de los sistemas reguladores que modulan la función y la densidad de 5-HT.

De los mecanismos que controlan la función sináptica de 5-HT, quizás el más convincente se relaciona con el estado funcional del 5-HTT presináptico. El 5-HTT es responsable de eliminar 5-HT de la hendidura sináptica (Lesch et al., 2002). De hecho, hasta el 60% de la función de 5-HT neuronal es controlada por el 5-HTT. La eliminación sináptica de 5-HT se determina por el número de 5-HTTs expresados en la superficie presináptica y la afinidad de 5-HTTs por 5-HT (Beckman and Quick, 1998).

El gen 5-HTT se encuentra en el locus SLC6A4 en el cromosoma 17q11.1-q12, y su región promotora reguladora en 5' contiene un polimorfismo funcional conocido como la región polimórfica unida a 5-HTT (5'-HTTLPR) (Heils et al., 1996, 1997). Este polimorfismo es una mutación de inserción/deleción en la que la variante larga (L) tiene 44 pares de bases que están ausentes en la variante corta (C). La variante L-alélica del 5'-HTTLPR se asocia con tasas de transcripción aumentadas en linfoblastos y en cultivo celular. En la población general, el genotipo LL, comparado con los genotipos SS y heterocigotos (LS), se asocia con una mayor captación de 5-HT en plaquetas humanas (Greenberg et al., 1999) y linfoblastos (Lesch et al., 1996) y mayor [¹²³I] 2 beta-carboximetoxi-3 beta-(4-yodofenil) tropano (□-CIT) vinculante en núcleos del rafe humanos (Heinz et al., 2000). Por lo tanto, los individuos con el genotipo LL tienen una captación mayor y, presumiblemente, niveles de 5-HT intrasinápticos y neurotransmisión de 5-HT reducidos (Heils et al., 1996; Lesch et al., 1996). Johnson (2000) ha propuesto que este estado hiposerotonérgico relativo puede predisponer a un individuo a un comportamiento impulsivo, incluido el comportamiento de toma de sustancias. Dado que los niveles elevados de comportamiento impulsivo se han asociado con el consumo de metanfetamina (Semple et al., 2005), aunque se ha debatido si es una causa o una consecuencia, se hipotetiza que estos individuos con el genotipo LL también pueden ser más propensos que los S- portadores a desarrollar un consumo de metanfetamina temprano.

El consumo temprano de metanfetamina aumenta la prevalencia de la dependencia a la metanfetamina durante toda la vida. Un inicio más temprano en el consumo de metanfetamina conduce a un mayor daño en los extremos terminales de las neuronas de serotonina, una mayor reducción en la densidad del transportador de serotonina (5-HTT) y una mayor propensión hacia un mayor consumo de metanfetamina. Debido a que la variación genética dentro de la región promotora del gen 5-HTT (la región polimórfica unida a 5-HTT; 5'-HTTLPR) conduce a la expresión diferencial del 5-HTT, examinamos, por primera vez, si esto podría ser un sitio candidato asociado con la predisposición hacia el consumo de metanfetamina temprano. Intentamos determinar si existe una asociación diferencial entre las variantes polimórficas largas (L) y cortas (C) de 5'-HTTLPR y la edad del primer consumo de metanfetamina.

MATERIALES Y MÉTODOS

Sujetos

Se incluyeron en este estudio treinta y seis personas de 150 en busca de tratamiento que dieron su consentimiento para esta evaluación genética, y que se inscribieron en un ensayo clínico para el tratamiento de la dependencia a la metanfetamina. Todos los sujetos tenían al menos 18 años de edad y fueron diagnosticados como dependientes a la metanfetamina según los criterios del Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales), 4ª edición (DSM-IV) (American Psychiatric Association, 1994). Los sujetos inscritos debían tener al menos una muestra de orina con metanfetamina positiva durante el período de referencia de 2 semanas. Tenían buena salud física según lo determinado por exámenes físicos y de laboratorio (es decir, evaluación hematológica, bioquímica y análisis de orina). Los criterios de exclusión fueron la dependencia actual a cualquier sustancia psicoactiva (según los criterios del DSM-IV) además de la metanfetamina, la nicotina o la marihuana, o la dependencia fisiológica al alcohol o a un sedante hipnótico, por ejemplo, una benzodiazepina que requiere desintoxicación médica. También excluimos a personas con diagnósticos actuales de trastornos de ansiedad, afectivos o psicóticos. No estudiamos a personas que recibieron un mandato de los tribunales para recibir tratamiento por dependencia a la metanfetamina, estaban embarazadas o no usaban una forma aceptable de anticoncepción (es decir,

anticonceptivos orales, implantes hormonales o quirúrgicos, esterilización o espermicida y barrera). tomaban medicación psicotrópica, estaban tomando sustitutos opiáceos dentro de los 2 meses de la inscripción, eran asmáticos o tenían SIDA.

5 Recibimos la aprobación ética de las juntas de revisión institucional apropiadas. Los sujetos de estudio fueron reclutados entre agosto de 2002 y julio de 2003 a través de periódicos, televisión o anuncios de radio.

Después de obtener el consentimiento informado por escrito, y antes de la inscripción de los sujetos en el ensayo clínico, determinamos el diagnóstico psiquiátrico utilizando la Entrevista Clínica Estructurada para DSM-IV (First et al., 1994) y la edad de inicio de consumo de metanfetamina utilizando el índice de gravedad de la adicción Addiction Severity Index-Lite (Cacciola et al., 2007). Se recopilaron otras medidas estructuradas en el momento del reclutamiento y en los intervalos programados durante el ensayo clínico, como se informó en otra parte (Johnson et al., en prensa).

15 Recolección de muestras de sangre por genotipificación

Se extrajeron diez mililitros de sangre de cada sujeto en el período inicial para obtener glóbulos blancos para la determinación de genotipos 5'-HTTLPR.

20 Genotipificación

El ADN se extrajo usando un kit Genra Puregene® (QIAGEN Inc., Valencia, CA). Cincuenta nanogramos de ADN genómico hicieron reacción en cadena de la polimerasa amplificada para el polimorfismo repetido de la región promotora del par de bases 5'-HTTLPR 44 usando los cebadores 5'-TCCTCCG CTTTGGCGCCTCTTCC-3 '(en adelante; SEQ ID NO:1) y 5'- TGGGG GTTGCAGGGGA-GATCCTG-3 '(inverso, SEQ ID NO:2) en un volumen final de 20- µl con 2,5 U de ADN polimerasa BIOLASE™ (Bioline, Londres, Reino Unido), 1x tampón de reacción de NH₄, 0,5 AMM MgCl₂, 0,8 AMM desoxinucleótidos trifosfatos, dimetilsulfóxido y 100 AMM de cada cebador. El ciclo térmico incluyó la desnaturalización inicial a 95 °C durante 15 min, 45 ciclos de 94 °C durante 30 s, 65,5 °C durante 90 s, y 72 °C durante 1 min, una extensión final de 72 °C durante 10 min, y una terminal de espera a 4 °C. Los alelos para 5'-HTTLPR se separaron por electroforesis en gel usando 3% de agarosa (Cambrex, Rockland, ME) y se visualizaron mediante un sistema de detección de bromuro de etidio/ultravioleta.

Análisis estadístico

35 Utilizamos el modelo de riesgos proporcionales de Cox para evaluar el riesgo relativo de un inicio más temprano de consumo de metanfetamina para el genotipo LL en comparación con los heterocigotos (LS) y los S portadores de 5'-HTTLPR del gen 5-HTT. Además, probamos modelos genéticos aditivos, dominantes y recesivos en los análisis. Utilizamos el método de Kaplan-Meier para estimar las probabilidades en el tiempo (años) para el cual los individuos con el genotipo LL vs. LS heterocigotos o S portadores consumieron por primera vez metanfetamina, y una prueba de log-rank para comparar estas probabilidades. Se utilizó un análisis de varianza para comparar las edades medias de inicio de consumo de aquellos con el genotipo LL versus heterocigotos LS o S portadores del 5'-HTTLPR.

RESULTADOS Muestras de ADN de 36 sujetos dependientes a la metanfetamina

A.	Genotipo LL (n=6) H=2; M=4	Genotipo LS (n=19) H=14; M=5	Genotipo SS (n=11) H=2; M=9	p Valor (F Valor)
----	-------------------------------	---------------------------------	--------------------------------	-------------------

45 de edades comprendidas entre 19 y 55 años fueron genotipos en este estudio. De estos sujetos, el 78% eran blancos y el 12% eran hispanos; 32% eran mujeres y 68% hombres. Además, la distribución genotípica del grupo era de 16% LL, 53% LS y 31% SS (Tabla 1).

50 Los homocigotos L mostraron un riesgo significativamente mayor de un inicio más temprano del consumo de metanfetamina en comparación con los heterocigotos LS (cociente de riesgo=3,7; Intervalo de confianza [IC] del 95% = 1,3-10,0; p = 0,01). En comparación con los homocigotos S, los sujetos LL también mostraron un inicio más temprano de consumo de metanfetamina (cociente de riesgo=2,78, I.C. del 95%=0,98-7,69; p=0,05), mientras que la diferencia entre sujetos LS y SS no fue estadísticamente significativa. Cuando las edades medias combinadas de inicio de consumo de metanfetamina en sujetos SS y LS se compararon con sujetos con el genotipo LL, el riesgo de consumir metanfetamina en homocigotos L fue 3,27 veces mayor (I.C. 95%=1,26-8,50; p=0.01) que entre los S portadores. Esto sugiere un efecto dominante del alelo L sobre el alelo S.

60 Usando el método de Kaplan-Meier (Figura 10), se puede observar que los individuos con el genotipo LL en comparación con sus contrapartes LS o SS se volvieron dependientes a la metanfetamina significativamente más temprano (log-rank, todos los valores p <0,05). Además, los individuos con el genotipo LL, en comparación con los S-portadores, consumieron metanfetamina por primera vez unos 5 años antes (p=0,04) (Tabla 1). La tabla 1 describe las edades de inicio de consumo de metanfetamina para los genotipos 5'-HTTLPR - H = hombres; M = mujeres

Tabla 1- Ejemplo 8:

Media (SD) edad de inicio de consumo	17,3 (1,63)	22,2 (6,35)	21,9 (3,22)	0,13 (2,11)
	Genotipo LL (n=6)	Genotipo LS/SS (n=30)		p Valor (F Valor)
	H=2; M=4	H=16; M=14		
Media (SD) edad de inicio de consumo	17,3 (1,63)	22,1 (5,35)		0,04 (4,31)
	Genotipo LL/LS (n=25)		Genotipo SS (n=11)	p Valor (F Valor)
	H=16; M=9		H=2; M=9	
Media (SD) edad de inicio de consumo	21,0 (5,93)		21,9 (3,22)	0,69 (0,16)

DISCUSIÓN- Ejemplo 8:

- 5 Los datos presentados aquí sugieren que entre las personas dependientes a la metanfetamina, la posesión del genotipo LL en el 5'-HTTLPR, en comparación con sus contrapartes S-portadores, se asoció con un riesgo 3 veces mayor de haber tenido un consumo más temprano de metanfetamina.

10 El 5-HTT juega un papel en el control de la duración y el grado de neurotransmisión serotoninérgica (Johnson, 2000). El alelo L de la región promotora del gen 5-HTT, que transcribe un número mayor de copias de 5-HTT en comparación con el alelo S (Heils et al., 1996), altera los niveles de expresión del transportador en diferentes regiones cerebrales (Heinz et al., 2000). Como se mencionó anteriormente, los niveles de expresión más elevados de 5-HTT se asocian con un aumento de la absorción de 5-HT, lo que conduce a un relativo estado hiposerotonérgico intrasináptico y a una reducción de la neurotransmisión serotoninérgica (Greenberg et al., 1999).

15 También propusimos que las personas con el genotipo LL en el 5 'HTTLPR que poseen este estado hiposerotonérgico relativo tendrían una mayor propensión al comportamiento impulsivo y, en consecuencia, al consumo de metanfetamina.

20 Además, especulamos que el consumo agudo de metanfetamina, al producir una liberación repentina de 5-HT (Winslow et al., 2007) y una mayor transmisión serotoninérgica debido a la activación mejorada de las neuronas serotoninérgicas en los núcleos del rafe (Johnson, 2000; Rao et al., 2007), daría como resultado una mejora transitoria del estado hiposerotonérgico relativo. Debido a que las personas con este estado hiposerotonérgico relativo también podrían ser propensas a un efecto negativo (Young and Leyton, 2002), se espera que el alivio de estos síntomas por la metanfetamina aumente sus efectos reforzadores. En consecuencia, habría un mayor estímulo

25 hacia un mayor consumo de metanfetamina. Sin embargo, el consumo crónico de metanfetamina daña los extremos terminales de las neuronas 5-HT (Nordahl et al., 2003). Esto disminuye la densidad de 5-HTT (Sekine et al., 2006) y la desinhibición resultante del control tónico de liberación de dopamina mediado por 5-HT serviría para aumentar aún más el aumento de los niveles de dopamina extracelular después del consumo de metanfetamina. Hipotéticamente, esto crearía un proceso farmacológico de retroalimentación por el cual el aumento del consumo de metanfetamina

30 proporciona un estímulo cada vez mayor para seguir tomándola posteriormente.

Debido a que este es el primer estudio para examinar si las personas dependientes a la metanfetamina que varían en genotipo en el HTTLPR 5 'difieren en la edad de inicio de consumo de metanfetamina, no existen estudios con los que podamos comparar directamente nuestros resultados. Sin embargo, Johnson y colegas (2008) demostraron recientemente que los L-portadores en el 5'HTTLPR, en comparación con sus contrapartes S-portadores, tienen una mayor historia y severidad de consumo de por vida. En cambio, queda por determinar si las personas que desarrollan dependencia al alcohol, a la metanfetamina o a ambas comparten una cantidad apreciable de rasgos genéticos comúnmente hereditarios.

40 Este estudio tiene cinco limitaciones notables. En primer lugar, este estudio fue solo un análisis preliminar con una pequeña muestra de población que no proporcionó suficiente poder estadístico para examinar posibles diferencias étnicas o de género asociadas con la variabilidad genotípica. De hecho, una segunda advertencia es que debido al pequeño tamaño de la muestra, los grupos genotípicos tenían un tamaño desequilibrado, lo que reduce nuestra capacidad para sacar conclusiones firmes de nuestros resultados. Por lo tanto, se necesitan estudios a gran escala para replicar y ampliar nuestros hallazgos. En tercer lugar, debido a la naturaleza transversal del estudio, no pudimos

45

evaluar cómo la variación genética en el 5-HTTLPR interactuó con la progresión del consumo de metanfetamina a lo largo del tiempo. En cuarto lugar, nuestro grupo estaba compuesto por individuos dependientes a la metanfetamina que buscaban tratamiento. Puesto que los solicitantes de tratamiento pueden variar en fisiopatología de los de la comunidad, a menudo están más motivados y generalmente son más saludables, no sabemos si nuestros hallazgos pueden generalizarse a toda la población de consumidores de metanfetamina. En quinto lugar, dado que el grupo de este estudio genético no fue extraído de la población general, sino de una subpoblación de personas que buscaban tratamiento dependientes a la metanfetamina, el riesgo absoluto de un consumo temprano de metanfetamina entre miembros de la comunidad que poseen el genotipo LL de 5-HTTLPR no se puede determinar.

En resumen, nuestros hallazgos proporcionan evidencia preliminar de que la vulnerabilidad genética puede ser hereditaria, y que la posesión del genotipo LL en el 5-HTTLPR podría conferir una mayor predisposición al consumo temprano de metanfetamina.

Ejemplo 8 Bibliografía

- American Psychiatric Association, 1994. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales), 4th edition. American Psychiatric Association, Washington, DC.
- Beckman, M.L., Quick, M.W., 1998. Neurotransmitter transporters: regulators of function and functional regulation. *Membr. Biol.* 164, 1-10.
- Cacciola, J.S., Alterman, A.I., McLellan, A.T., Lin, Y.-T., Lynch, K.G., 2007. Initial evidence for the reliability and validity of a "Lite" version of the Addiction Severity Index. *Drug Alcohol Depend.* 87, 297-302.
- Chang, L., Ernst, T., Speck, O., Patel, H., DeSilva, M., Leonido-Yee, M., Miller, E.N., 2002. Perfusion MRI and computerized cognitive test abnormalities in abstinent methamphetamine users. *Psychiatry Res.* 114, 65-79.
- Ehlers, C.L., Wall, T.L., Corey, L., Lau, P., Gilder, D.A., Wilhelmsen, K., 2007. Heritability of illicit drug use and transition to dependence in Southwest California Indians. *Psychiatr. Genet.* 17, 171-176.
- First, M.B., Spitzer, R.L., Gibbon, M., Williams, J.B.W., 1994. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P, Version 2.0). New York State Psychiatric Institute, Biometrics Research Department, New York.
- Fowler, T., Lifford, K., Shelton, K., Rice, F., Thapar, A., Neale, M.C., McBride, A., van den Bree, M.B., 2007. Exploring the relationship between genetic and environmental influences on initiation and progression of substance use. *Addiction* 102, 413-422.
- Goldman, D., Oroszi, G., Ducci, F., 2005. The genetics of addictions: uncovering the genes. *Nat. Rev. Genet.* 6, 521-532.
- Greenberg, B.D., Tolliver, T.J., Huang, S.J., Li, Q., Bengel, D., Murphy, D.L., 1999. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am. J. Med. Genet.* 88, 83-87.
- Heils, A., Mossner, R., Lesch, K.P., 1997. The human serotonin transporter gene polymorphism---basic research and clinical implications. *J. Neural Transm.* 104, 1005-1014.
- Heils, A., Teufel, A., Petro, S., Stober, G., Riederer, P., Bengel, D., Lesch, K.P., 1996. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J. Neurochem.* 66, 2621-2624.
- Heinz, A., Jones, D.W., Mazzanti, C., Goldman, D., Ragan, P., Hommer, D., Linnoila, M., Weinberger, D.R., 2000. A relationship between serotonin transporter genotype and in vivo protein expression and alcohol neurotoxicity. *Biol. Psychiatry* 47, 643-649.
- Johnson, B.A., 2000. Serotonergic agents and alcoholism treatment: rebirth of the subtype concept---an hypothesis. *Alcohol. Clin. Exp. Res.* 24, 1597-1601.
- Johnson, B.A., Ait-Daoud, N., Elkashef, A.M., Smith, E.V., Kahn, Z., Vocci, F., Li, S.-H., Bloch, D.A., Methamphetamine Study Group, in press. A preliminary randomized, double-blind, placebo-controlled study of the safety and efficacy of ondansetron in the treatment of methamphetamine dependence. *Int. J. Neuropsychopharmacol.*
- Johnson, B.A., Javors, M.A., Roache, J.D., Seneviratne, C., Bergeson, S.E., Ait-Daoud, N., Dawes, M.A., Ma, J.Z., 2008. Can serotonin transporter genotype predict serotonergic function, chronicity, and severity of drinking? *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry* 32, 209-216.
- Lesch, K.P., Bengel, D., Heils, A., Sabol, S.Z., Greenberg, B.D., Petri, S., Benjamin, J., Muller, C.R., Hamer, D.H., Murphy, D.L., 1996. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 274, 1527-1531.
- Lesch, K.P., Greenberg, B.D., Higley, J.D., 2002. Serotonin transporter, personality, and behavior: toward dissection of gene-gene and gene-environment interaction. En: Benjamin, J., Ebstein, R.P., Belmaker, R.H. (Eds.), *Molecular Genetics and the Human Personality*. American Psychiatric Publishing, Washington, DC, pp. 109-136.
- McGue, M., Iacono, W.G., Krueger, R., 2006. The association of early adolescent problem behavior and adult psychopathology: a multivariate behavioral genetic perspective. *Behav. Genet.* 36, 591-602.
- National Institute on Drug Abuse, 2006. InfoFacts de NIDA: methamphetamine (Ver el sitio web de NIDA). U.S. Department of Health and Human Services, Bethesda, MD.
- Nordahl, T.E., Salo, R., Leamon, M., 2003. Neuropsychological effects of chronic methamphetamine use on neurotransmitters and cognition: a review. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 15, 317-325.

Rao, H., Gillihan, S.J., Wang, J., Korczykowski, M., Sankoorikal, G.M., Kaercher, K.A., Brodtkin, E.S., Detre, J.A., Farah, M.J., 2007. Genetic variation in serotonin transporter alters resting brain function in healthy individuals. *Biol. Psychiatry* 62, 600-606.

Ricaurte, G.A., Schuster, C.R., Seiden, L.S., 1980. Long-term, effects of repeated methylamphetamine administration on dopamine and serotonin neurons in the rat brain: a regional study. *Brain. Res.* 193, 153-163.

Seiden, L.S., Ricaurte, G., 1987. Neurotoxicity of methamphetamine and related drugs. En: Meltzer, H.Y. (Ed.), *Psychopharmacology: the third generation of progress*. Raven Press, New York, pp. 359-366.

Sekine, Y., Ouchi, Y., Takei, N., Yoshikawa, E., Nakamura, K., Futatsubashi, M., Okada, H., Minabe, Y., Suzuki, K., Iwata, Y., Tsuchiya, K.J., Tsukada, H., Iyo, M., Mori, N., 2006. Brain serotonin transporter density and aggression in abstinent methamphetamine abusers. *Arch. Gen. Psychiatry* 63, 90-100.

Semple, S.J., Zians, J., Grant, I., Patterson, T.L., 2005. Impulsivity and methamphetamine use. *J. Subst. Abuse Treat.* 29, 85-93.

Thompson, P.M., Hayashi, K.M., Simon, S.L., Geaga, J.A., Hong, M.S., Sui, Y., Le, J.Y., Toga, A.W., Ling, W., London, E.D., 2004. Structural abnormalities in the brains of human, subjects who use methamphetamine. *J. Neurosci.* 24, 6028-6036.

Volkow, N.D., Li, T.-K., 2004. Drug addiction: the neurobiology of behaviour gone awry. *Nat. Rev. Neurosci.* 5, 963-970.

Winslow, B.T., Voorhees, K.I., Pehl, K.A., 2007. Methamphetamine abuse. *Am. Fam. Physician* 76, 1169-1174.

Young, S.N., Leyton, M., 2002. The role of serotonin in human mood and social interaction. Insight from altered tryptophan levels. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 71, 857-865.

Ejemplo 9-

Los datos divulgados en este ejemplo demuestran que las personas con el alelo TT tienen el antojo más alto en el laboratorio humano. Este es un estudio de laboratorio humano donde a los individuos se les presentó alcohol o señales neutras. Los alcohólicos preferían el alcohol a las señales neutras. Se puede ver a continuación que los alcohólicos TT tenían el mayor deseo y preferencia por las señales de alcohol en comparación con sus contrapartes Gx. Estos datos complementan los estudios previos que indican que el alelo TT se asocia con una mayor severidad de consumo, y que aquellos con el alelo TT responden al tratamiento con ondansetrón.

Sección 1, ejemplo 9: diferencia entre la media de los puntos de tiempo 4º y 5º y la media de puntos de tiempo 1º, 2º y 3º en el deseo de la Escala Analógica Visual (VAS)

Tabla 1- ejemplo 9: tabla ANOVA de diferencia entre la media de puntos de tiempo 4º y 5º y la media de puntos de tiempo 1º, 2º y 3º en el deseo de VAS (TT, TG, GG)

Variable	"Impulso de beber"		"Desear una bebida"	
	F-Valor	P-Valor	F-Valor	P-Valor
Tratamiento (reducción de triptófano)	2,12	0,151	0,05	0,818
RS1042173 (TT, TG, GG)	0,23	0,796	0,10	0,901
Impulso	7,54	0,008	6,34	0,014
Impulso RS1042173*	3,39	0,040	1,86	0,163
Edad de inicio de consumo	0,61	0,441	0,26	0,613

Tabla 2- ejemplo 9: estimaciones basadas en modelos de la diferencia media entre la media de puntos de tiempo 4º y 5º y la media de puntos de tiempo 1º, 2º y 3º de deseo de VAS (TT, TG, GG)

VAS	Comparación	Diferencia Estimada	SE	P-Valor	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%
"Impulso de beber"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	7,46	2,72	0,008	2,03	12,88
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	17,70	4,98	0,0007	7,75	27,66
"Desear una bebida"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	7,12	2,83	0,014	1,48	12,76
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	14,98	5,23	0,006	4,55	25,42

Tabla 3- ejemplo 9: tabla de diferencia ANOVA entre la media de puntos de tiempo 4º y 5º y la media de puntos de tiempo 1º, 2º y 3º de deseo de VAS (TT, TG/GG)

Variable	"Impulso de beber"		"Desear una bebida"	
	F-Valor	P-Valor	F-Valor	P-Valor
Tratamiento (reducción de triptófano)	2,25	0,139	0,06	0,807
RS 1042173 (TT, TG/CG)	0,28	0,603	0,20	0,656
Impulso	11,63	0,001	8,68	0,004
Impulso RS1042173*	6,69	0,012	3,70	0,059
Edad de inicio de consumo	0,62	0,440	0,28	0,600

5 Tabla 4: estimaciones basadas en modelos de la diferencia media entre la media de puntos de tiempo 4º y 5º y la media de puntos de tiempo 1º, 2º y 3º de deseo de VAS (TT, TG / GG)

VAS	Comparación	Diferencia Estimada	SE	P-Valor	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%
"Impulso de beber"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	10,07	2,95	0,001	4,17	15,97
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	17,70	4,96	0,0007	7,79	27,61
"Desear una bebida"	ALCOHOL NEUTRO IMPULSO	9,08	3,08	0,004	2,93	15,23
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	15,00	5,19	0,005	4,63	25,36

Sección II- ejemplo 9: diferencia entre puntos de tiempo 4º y 3º de deseo de VAS

10 Tabla 1- sección II- ejemplo 9: tabla de diferencias ANOVA entre puntos de tiempo 4º y 3º de deseo de VAS (TT, TG, GG)

Variable	"Impulso de beber"		"Desear una bebida"	
	F-Valor	P-Valor	F-Valor	P-Valor
Tratamiento (reducción de triptófano)	1,51	0,222	0,15	0,697
RS1042173 (TT, TG, GG)	0,06	0,942	0,14	0,866
Impulso	5,71	0,019	3,30	0,073
Impulso RS1042173*	2,56	0,083	2,45	0,093
Edad de inicio de consumo	0,45	0,508	0,14	0,708

15 Tabla 2- sección II - ejemplo 9: modelo - basado en estimaciones de la diferencia media entre puntos de tiempo 4º y 3º de deseo de VAS

VAS	Comparación	Diferencia Estimada	SE	P-Valor	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%
"Impulso de beber"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	8,56	3,58	0,019	1,44	15,69
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	20,33	6,61	0,003	7,18	33,49
"Desear una bebida"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	7,23	3,98	0,073	-0,70	15,16
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	19,00	7,39	0,012	4,27	33,73

Tabla 3- sección II- ejemplo 9: tabla de diferencia ANOVA entre puntos de tiempo 4º y 3º de deseo de VAS (TT, TG/GG)

Variable	"Impulso de beber"		"Desear una bebida"	
	F-Valor	P-Valor	F-Valor	P-Valor
Tratamiento (reducción de triptófano)	1,58	0,212	0,12	0,726
RS1042173 (TT, TG/GG)	0,08	0,783	0,01	0,905
Impulso	8,83	0,004	5,50	0,022
Impulso RS1042173*	5,11	0,026	4,02	0,049
Edad de inicio de consumo	0,45	0,506	0,13	0,721

5 Tabla 4- sección II- ejemplo 9: modelo- basado en estimaciones de la diferencia media entre puntos de tiempo 4º y 3º de deseo de VAS (TT, TG/GG)

VAS	Comparación	Diferencia Estimada	SE	P-Valor	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%
"Impulso de beber"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	11,59	3,90	0,004	3,84	19,35
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	20,40	6,57	0,003	7,33	33,46
"Desear una bebida"	ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	10,25	4,37	0,022	1,54	18,95
	Bajo TT ALCOHOL-IMPULSO NEUTRO	18,99	7,38	0,012	4,29	33,69

Ejemplo 10: genes asociados con los efectos del topiramato

10 Los genes asociados con la eficacia de Topiramato:

1. DISC1 (Interrumpido en el gen 1 de la esquizofrenia)
2. interactores en la vía DISC1:

- 15
 - a. NDE1
 - b. PDE4D
 - c. NDEL1
 - d. PDE4B

20 3. Genes del receptor objetivo del fármaco:

- a. Genes del receptor de Kinase: GRIK1
 - b. Genes del receptor AMPA: GluR1
 - c. Genes GABA: GABRA1
 - 25 d. Proteínas del canal de sodio: SCN1A (canal de sodio, abierto por voltaje, tipo I, subunidad alfa)

4. Los genes asociados con el metabolismo y la disponibilidad de topiramato:

- 30
 - a. CYP2C19
 - b. CYP3A4
 - c. UGT2B7 (familia UDP glucuronosiltransferasa 2, polipéptido B7)
 - d. FABP2 (proteína de unión a ácidos grasos 2, intestinal)

5. Genes asociados con la resistencia a medicamentos:

- 35
 - a. ABC1 (CASSETTE DE UNIÓN A ATP, SUBFAMILIA B, MIEMBRO 1)
 - b. SCN2A (abierto por voltaje, tipo II, alfa)
 - c. SCN2A2 (canal de sodio, abierto por voltaje, tipo II, polipéptido alfa 2)

40

Genes asociados con los efectos adversos de Topiramato:

Además de los genes enumerados anteriormente, los siguientes genes también se han estudiado en asociación con los efectos adversos del topiramato:

5

1. Los genes que codifican la enzima anhidrasa carbónica (CA):

a. Clase CA 11: CA2

b. Clase CA 1V: CA4

10

2. Pérdida de peso/Anorexia: ADIPOQ (contiene adiponectina, C1Q y colágeno), HTR2C

Ejemplo 11: análisis de los patrones genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento con ondansetrón

15

Se obtuvieron datos de genotipo de 281 pacientes que participaron en un ensayo clínico en el que se administró ondansetrón. La tabla 1 presenta la codificación de los datos brutos utilizados para el análisis: ocho genotipos diferentes se asociaron con cada persona, para un total de N=281 sujetos.

Tabla 1: codificación de genotipos para ocho variantes genéticas

ID	A	B	C	D	E	F	G	H
100	LS	TG	AG	AA	GG	CC	CT	AG
104	LL	TG	GG	GG	AA	CC	CT	AA
106	LS	GG	GG	AA	GG	CC	CT	AG
110	LS	TT	GG	AA	GG	CC	TT	AA
113	LL	TG	GG	AG	GG	CC	CT	GG
114	SS	GG	GG	AA	GG	CC	CT	AG
117	LS	TT	GG	AA	GG	CC	CC	GG
119	LL	TT	GG	GG	AA	CC	CT	AG
120	LL	TT	GG	AA	AG	CC	TT	AA
122	LS	TG	GG	AA	AA	CC	TT	AA

20

Genotipos:

A = 5'-HTTLPR (sert)

B = rs1042173

25

C = rs1150226

D = rs1176713

E = rs1176719

F = rs17614942

G = rs4938056

30

H = rs1672717

La tabla 2 proporciona una matriz de resultados en la que a cada persona (identificada por número de ID) se le asignó un estado de respuesta de varias maneras, que van desde la reducción de las bebidas promedio por día en 2 o más bebidas (resp.1 en la tabla 2) hasta los días sin consumo excesivo en los últimos 2 meses (resp.2), no más de 1 día de consumo excesivo de alcohol (resp.3),..., no más de 5 días de consumo excesivo (resp. 6).

35

Tabla 2: métricas de resultados

ID	Resp.1	Resp.2	Resp.3	Resp.4	Resp.5	Resp.5	Resp.6
100	0	0	0	0	0	0	0
104	1	0	0	0	0	0	0
106	1	0	0	0	0	0	0
110	1	1	1	1	1	1	1
113	0	0	0	0	0	0	0
114	0	0	0	0	0	0	0
117	1	0	0	0	0	0	0
119	1	0	0	0	1	1	1
120	1	0	1	1	1	1	1
122	0	0	0	0	0	0	0

Debido a que resp.2 a resp.6 son conceptualmente similares, las dos medidas de resultado resp.1 y resp.6 se usaron para un análisis posterior.

5 Inicialmente, se realizaron tablas de frecuencia de los datos de la tabla 1 y otros análisis basados en ANOVA basados en la frecuencia, lo que no ocasionó una discriminación significativa entre los sujetos que responden/no responden al tratamiento de ninguna de las posibles variables de respuesta. Este resultado negativo provocó una mayor investigación que involucra:

- 10 a. Recodificar los datos en formato binario, que dio como resultado que cada persona se describa por un vector binario de longitud 24;
- b. Definir medidas de asociación entre estos vectores y el resultado del estudio, por ejemplo, una distancia entre los vectores binarios y las medidas de resultado;
- 15 c. Desarrollar un algoritmo de búsqueda que maximiza las distancias entre los sujetos que responden y los que no responden al tratamiento.

Ciertos patrones logran buenos resultados con las medidas de resultado resp.1 y resp.6 y, por lo tanto, podrían ser candidatos para un examen más detallado. A continuación se muestran los resultados que ilustran este concepto analítico y la construcción de posibles asociaciones:

20 Tabla 3: registro del identificador de identificadores genéticos

	Expresión	Codificado como
sert	LL	g1LL
	LS	g1LS
	SS	g1SS
rs1042173	TT	g2TT
	TG	g2TG
	GG	g2GG
rs1150226	AA	g3AA
	AG	g3AG
	GG	g3GG
rs1176713	AA	g4AA
	AG	g4AG
	GG	g4GG
rs1176719	AA	g5AA
	AG	g5AG
	GG	g5GG
rs1761494	AA	g6AA
	AC	g6AC
	CC	g6CC
rs4938056	CC	g7CC
	CT	g7CT
	TT	g7TT
rs1672717	AA	g8AA
	AG	g8AG
	GG	g8GG

25 Cada una de las nuevas variables g1LL, g1LS,..., g8GG puede ser cero o una dependiendo de los genotipos en los datos originales. Por ejemplo, para el sujeto 100, sert está en la posición "LS". Por lo tanto, esto se codificará como g1LL=0, g1LS=1 y g1SS=0. Como resultado, cada sujeto estará representado por un vector con longitud 24 y elementos binarios, el cero indica "sin expresión" y el 1 indica "expresión" de cada posición del gen. De esta manera, la información generalmente cualitativa en la tabla 1 se traduce en información cuantitativa que es adecuada para análisis adicionales basados en medidas de distancia y asociación. Para ilustrar esta traducción, la tabla 4 presenta los datos recodificados para los primeros 10 sujetos.

30

Tabla 4: datos de expresión genética recodificados:

ID	g1LL	g1LS	g1SS	g2TT	g2TG	g2GG	g3AA	G3AG	g3GG	g4AA	g4AG	g4GG
100	0	1	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0
104	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	0	1
106	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
110	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
113	1	0	0	0	1	0	0	0	1	0	1	0
114	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
117	0	1	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
119	1	0	0	1	0	0	0	0	1	0	0	1
120	1	0	0	1	0	0	0	0	1	1	0	0
122	0	1	0	0	1	0	0	0	1	1	0	0

ID	g5AA	g5AG	g5GC	g6AA	g6AC	g6CC	g7CC	G7CT	g7TT	g8AA	g8AG	g8GG
100	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
104	1	0	0	0	0	1	0	1	0	1	0	0
106	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
110	0	0	1	0	0	1	0	0	1	1	0	0
113	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	0	1
114	0	0	1	0	0	1	0	1	0	0	1	0
117	0	0	1	0	0	1	1	0	0	0	0	1
119	1	0	0	0	0	1	0	1	0	0	1	0
120	0	1	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0
122	1	0	0	0	0	1	0	0	1	1	0	0

Asociación (distancia) entre las combinaciones de expresión genética y el resultado:

5 A cada combinación de expresiones genéticas en la tabla 4 se le puede asignar una puntuación relacionada con un patrón genético, dependiendo del número de genes del patrón que están presentes en esa combinación. Por ejemplo, si observamos el patrón (g1LL, g2GG, g3AG, g7CT), que tiene longitud 4, entonces el Sujeto 100 tendría una puntuación de 0+0+1+1=2 porque g1LL y g2GG están en posición "0" para ese sujeto y las otras dos expresiones genéticas están en la posición "1".

10 Se deduce que a lo largo de este patrón (g1LL, g2GG, g3AG, g7CT) cada persona puede tener una puntuación que va desde 0 (sin coincidencias) a 4 (coincidencia perfecta). Tal puntuación se puede asociar entonces con no-responde-responde codificado como 0 o 1 usando uno de varios métodos para la asociación. Aquí ilustramos este concepto utilizando las correlaciones y las medidas de asociación Chi-cuadrado y la Resp. métrica de resultado. 1. Resulta intuitivamente claro que una asociación estadísticamente significativa entre un patrón genético y el resultado implicaría la capacidad de separar los sujetos que responden al tratamiento de los que no responden usando su genotipo.

20 Algoritmo de búsqueda y resultados iniciales:

Primero, para todos los patrones con una longitud de hasta 4 elementos, calculamos una puntuación para cada sujeto como se describe arriba. Por ejemplo, al observar el patrón (g1LL, g2GG, g3AG, g7CT), la puntuación se calculará mediante la siguiente secuencia de comandos:

25 Puntuación = 0;
 Si (g1LL=1) Puntuación=Puntuación+1;
 Si (g2GG=1) Puntuación=Puntuación+1;
 Si (g3AG=1) Puntuación=Puntuación+1;
 Si (g7CT=1) Puntuación=Puntuación+1.

30 Además, el algoritmo recorre todos los patrones posibles y calcula la asociación de cada puntuación con el resultado utilizando la medida de asociación adecuada. Por ejemplo, si usamos la correlación como una medida de asociación y la métrica de resultado Resp. 1, vamos a encontrar una serie de asociaciones estadísticamente significativas entre las puntuaciones y el resultado.

35 El mejor patrón está representado por: g2TT=1; g3AA=1 o g3AG=1; g4AG=1, g8AG=1

La puntuación calculada a partir de este patrón usando las ecuaciones:

Puntuación = 0.

si (g2TT eq 1) puntuación=puntuación+1.

5 si (g3AA eq 1 o g3AG eq 1) puntuación=puntuación+1.

si (g4AG eq 1) puntuación=puntuación+1.

si (g8AG eq 1) puntuación=puntuación+1.

10 está significativamente correlacionado con el resultado Resp. 1 ($r=0,23$, $p<0,0001$) y produce la siguiente asociación con sujetos que responden/no responden.

Tabla 5: el mejor patrón de genes asociado con Resp.1

	RESPONDER	Puntu. contar colum.					
PUNTUACIÓN		0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	Total de la fila
	0	29 52,7	43 36,1	19 24,1	5 18,6		96 34,2
	1	26 47,3	76 63,9	60 75,9	22 81,5	1 100,0	185 65,8
	Columna total	55 19,6	119 42,3	79 28,1	27 9,6	1 0,4	281 100,0
Chi-cuadrado		Valor 15,68157	DF 4	Significado 0,00348			

15 Esto significa que con una persona con una puntuación de 0 tiene un 43% de probabilidad de responder al tratamiento, mientras que una persona con puntuación de 3 o 4 (resultado compuesto) tiene más del 80% de posibilidades de responder al tratamiento (en términos de Resp. 1, que es la reducción de bebidas/día por dos o más). Esta asociación es significativa, $p=0,003$. Sin embargo, es evidente que si se modifica la métrica de resultado, la fuerza de estas asociaciones también cambiará, lo que significa que se identificarán diferentes patrones de genes si se modifica la métrica de resultado.

20 Resultados adicionales:

25 La medida de resultado, es decir, la definición de "sujeto que responde", se cambió a Resp. 6, lo que significa que una persona responde al tratamiento si tuvo 5 o menos días de consumo intensivo de alcohol en los dos meses posteriores al tratamiento. Esto dio como resultado que el 33% de los participantes del estudio se identificaron como sujetos que responden (a diferencia del 66% de los participantes identificados como sujetos que responden por Resp. métrica). 1). Sin embargo, se identificaron varios patrones de expresión genética que favorecen la respuesta al tratamiento.

30 Al observar los resultados generales, descubrimos que las expresiones genéticas más frecuentemente asociadas con la falta de respuesta al tratamiento son: g1LL=0 (p. ej., sert en posición LS o SS); g2TT=0 (p. ej., rs1042173 en posición TG o GG); g3GG=1 (p. ej., rs1176713 en la posición GG); g5AA=1 (p. ej., rs1176719 en la posición AA), y g8GG=1 (p. ej., rs1672717 en la posición GG). Esta observación muestra una puntuación que se asocia significativamente con cualquiera de las definiciones de sujeto que responde (Resp.1 o Resp.6) comprendidas por estos genes y se calculan de la siguiente manera:

Puntuación=0.

si (g1LS eq 1 o g1SS eq 1) puntuación=puntuación+1.

si (g2TG eq 1 o G2GG eq 1) puntuación=puntuación+1.

40 si (g3GG eq 1) puntuación=puntuación+1.

si (g5AA eq 1) puntuación=puntuación+1.

si (g8GG eq 1) puntuación=puntuación+1.

45 Las correlaciones de esta puntuación con Resp.1 y Resp. 6 son $r=-0,17$ ($p=0,004$) y $r=-0,19$ ($p=0,001$), respectivamente, es decir, una puntuación más alta favorece a los que no responden. Esto también es evidente en estas tablas cruzadas:

Tabla 6: asociación de puntuación con resp. 1

	RESP1	Puntu. contar columna					
PUNTUACIÓN		0,00	1,00	2,00	3,00	4,00	Total de la fila
	0	2 16,7	11 24,4	23 29,1	49 39,8	11 50,0	96 34,2
	1	10 83,3	34 75,6	56 70,9	74 60,2	11 50,0	185 65,8
	Columna total	12 4,3	45 16,0	79 28,1	123 43,8	22 7,4	281 100,0
Chi-Cuadrado Pearson		Valor 8,63234	DF 4	Significado 0,07098			

Tabla 7: asociación de puntuación con resp. 6:

	RESP6	Puntu. contar columna					
PUNTUACIÓN		000	1,00	2,00	3,00	4,00	Total de la fila
	0	4 33,3	26 57,8	50 63,3	92 74,8	16 72,7	188 66,9
	1	8 66,7	19 42,2	29 36,7	31 25,2	6 27,3	93 33,1
	Columna total	12 4,3	45 16,0	79 28,1	123 43,8	22 7,4	281 100,0
Chi-Cuadrado Pearson		Valor 12,06335	DF 4	Significado 0,01689			

5 De acuerdo con la tabla 6, una persona con una puntuación de 0 (resultado compuesto) tiene más del 80% de posibilidades de ser un sujeto que responde con respecto a la medida Resp.1 (es decir, para reducir su consumo de alcohol en 2 o más bebidas/día). Esta posibilidad baja al 50% con una puntuación de 4 (puntuación/resultado compuesto). De acuerdo con la tabla 7, una persona con una puntuación de 0 tiene un 67% de posibilidades de ser un sujeto que responde con respecto a la medida Resp.6 (es decir, para reducir su consumo de alcohol a menos de 10 5 días de consumo excesivo en dos meses). Esta posibilidad baja al 27% con una puntuación de 4.

15 Una simple recodificación final de la puntuación (0 1=2) (2=1) (3 4=0) muestra tablas cruzadas ordenadas que muestran asociaciones significativas entre los niveles crecientes de esta variable y la probabilidad de respuesta al tratamiento. Por ejemplo, la tabla 8 presenta la probabilidad de Resp. 6=1 aumentando de 25 a casi 50% en las tres categorías definidas por puntuación.

Tabla 8: asociación final entre genotipo y respuesta al tratamiento (definida por Resp. 6):

	RESP6	Puntu. contar columna			
PUNTUACIÓN		0,00	1,00	2,00	Total de la fila
	0	108 74,5	50 63,3	30 52,6	188 66,9
	1	37 25,5	29 36,7	27 47,4	93 33,1
	Columna total	145 51,6	79 28,1	57 20,3	281 100,0
Chi-cuadrado		Valor 9,47073	DF 2	Significado 0,00878	

Ejemplo 12: análisis adicional de patrones genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento con ondansetrón

5 Usando los mismos datos que se usaron en el ejemplo 11, el análisis epistático adicional entre SNPs de serotonina (SERT), 5HT-3A y 5HT-3B revela que existe un efecto epistático significativo entre los tres genes en la respuesta al tratamiento con ondansetrón medido bebidas/día de consumo de alcohol. De estas combinaciones significativas de SNP, las combinaciones de SNP de 5HTTLPR-rs1176719-rs1672717-rs2276307 y 5HTTLPR-rs1042173-rs10160548-rs1176746-rs12270070 parecen ser las mejores para predecir la respuesta al tratamiento (ver la tabla 1 para más detalles).

10

Tabla 1. Comparación de los mejores modelos multigenéticos, precisiones de predicción, consistencia de validación cruzada y valores P identificados por GMDR para la asociación con bebidas/día de consumo de alcohol

Nº de Loci	Best. Combinación SNP bajo modelos genéticos aditivos	Precisión de predicción	Consistencia de validación cruzada (valor p de prueba de signo)	P ^a
1	rs1672717 ¹ (HTR3B)	0,6053	7(0,172)	0,029
2	rs1176719 ² (HTR3A)-rs1672717 ¹	0,699	10(0,001)	<0,0001
3	rs1176719 ² -rs1672717 ¹ -rs4938056(HTR3B) Y 5HTTLPR ¹ (SERT)-rs1176719 ² -rs4938056	0,6974 0,6867	10(0,001) 9(0,011)	<0,0001 0,002
4	5HTTLPR ¹ -rs1176719 ² -rs1672717 ¹ (HTR3B)-rs2276307 ³ (HTRR3B)	0,702	10(0,001)	<0,0001
5	5HTTLPR ¹ -rs1042173 ³ (SERT)-rs10160548 ⁵ (HTR3A)-rs1176746 ⁶ (HTR3B)-rs12270070 ⁶ (HTR3B)	0,6671	9(0,011)	0,002
P ^a valores de la prueba de permutación				
¹ Genotipo LL.				
² Genotipos AG/GG.				
³ Genotipo AA.				
⁴ Genotipos GG/AG.				
⁵ Genotipo TT.				
⁶ Genotipos GT/GG.				
⁷ Genotipos GA/GG.				
⁸ Genotipos GG.				

Ejemplo 13: respuesta de ondansetrón por genotipo: individuos dependientes al alcohol que son portadores de T+, en particular los que tienen el genotipo TG, de los 3'- UTR responde de manera diferencial a ondansetrón versus al tratamiento con Placebo

5 Se llevaron a cabo estudios en 283 sujetos que fueron aleatorizados y evaluados según la combinación 5'-HTTLPR (LL/LS/SS) y 3'-UTR (TT/TG/SS) en combinación con un análisis del patrón de respuesta al tratamiento con ondansetrón, en particular, si el ondansetrón fue más eficaz que el placebo según el genotipo.

10 El polimorfismo en la región no traducida del gen transportador de serotonina (es decir, 3'UTR de SLC6A4) se ha identificado y determinado para modular el nivel de expresión de ARNm del transportador de serotonina y está asociado con el consumo excesivo de alcohol (Seneviratne C. et al. Alcohol Clinical and Experimental Research 33(2); 332-339, 2009). Específicamente, las diferencias alélicas en el SNP rs1042173 mostraron una diferencia significativa en la intensidad del consumo de alcohol. En estudios de expresión, el alelo T se asoció con una menor expresión de ARNm, mientras que el alelo G se asoció con niveles más altos de expresión de ARNm. La posesión del alelo T también se asoció con una mayor intensidad de consumo. Además, de datos no publicados se desprende que el genotipo TT comparado con el genotipo Gx (TG/GG) se asoció con los niveles de consumo más altos. En un análisis no publicado de datos de 32 alcohólicos que no buscaban tratamiento, se observó que el alelo TT en comparación con el Gx se asocia con una mayor subjetividad (-Impulso de beber " - F = 5,58, p = 0,021;" Desear una bebida " - F = 5,01, p = 0,028) y deseo fisiológico de alcohol.

20 Las regiones 5'HTTLR y 3'-UTR de SLC6A4 no están unidas. Por lo tanto, sería sorprendente e inesperado que haya alguna interacción entre su polimorfismo. Ciertamente, aún más para que exista una interacción entre estas interacciones que afectan al consumo de alcohol o para que estos alelos pronostiquen el efecto de cualquier medicamento de tratamiento putativo (incluidos los antagonistas de 5-HT3) en el tratamiento del alcoholismo.

25 Por lo tanto, también es inesperado que a partir de datos no publicados recogidos en un estudio de fase II en pacientes dependientes al alcohol, haya una interacción farmacológica entre el genotipo T-alelo y el genotipo 5'-HTTLPR. En particular, parece haber un gran efecto terapéutico inesperado para mejorar los resultados de consumo cuando se proporciona ondansetrón a las personas con genotipo LL que también tienen el genotipo TT. Además, y también inesperado, la posesión del genotipo TG se suma al efecto terapéutico del ondansetrón en todos los genotipos 5'HTTLPR (es decir, LL/LS/GG) (los sujetos que responden al tratamiento se pueden definir, por ejemplo, como aquellos para quienes la dirección de efecto es mejor con ondansetrón en comparación a con placebo en una, dos, tres o cuatro medidas de respuesta: 1) porcentaje de días de consumo excesivo de alcohol (PHDD); 2) bebidas/día de consumo de alcohol (DDD); 3) porcentaje de días abstinentes. (PDA); y/o 4) Porcentaje de pacientes sin consumo excesivo de alcohol). A partir de los datos, se determinó que los genotipos LL/TT, LL/TG, LL/GG, LS/TG y SS/TG responden al tratamiento con ondansetrón.

40 Los grupos de genotipos TT y TG se pueden resumir como T portadores. Las Figuras 11A-C proporcionan datos que demuestran que los portadores LL/T+ tienen un efecto sobre el porcentaje de días de consumo excesivos, bebidas/día de consumo de alcohol y porcentaje de días abstinentes, mientras que la Figura 12 muestra datos sobre pacientes con menos de 3 (1/mes) días de consumo excesivo ("forma de beber segura") durante 12 semanas. En conclusión, los portadores LL/T+ (p. Ej., LL/TT y LL/TG) responden al tratamiento.

45 Ejemplo 14: análisis adicional de patrones genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento con ondansetrón

Usando los mismos datos que se usaron en el ejemplo 11, el análisis epistático adicional entre SNPs de serotonina (SERT), 5HT-3A y 5HT-3B revela que existe un efecto epistático significativo entre los tres genes en la respuesta al tratamiento con ondansetrón medido por bebidas/día de consumo de alcohol (DDD), bebidas/día (DD), porcentaje de días de consumo excesivo (PHDD) y porcentaje de días abstinentes (PDA).

50 Parte I:

Tabla 1: cualquiera de uno, dos, tres o cuatro de 5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1150226 (AG) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-Valores
<i>1. Uno o dos o tres o cuatro</i>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1150226 (AG): OND (n=20) vs. Placebo (n=24)	-1,81	0,87	0,036

<u>1. Uno o dos o tres o cuatro</u>			
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
LL + TT: OND (n=22) vs. Placebo (n=23)	-2,08	0,85	0,014
LL + AG: OND (n=8) vs. Placebo (n=9)	-3,06	1,42	0,031
LL + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-4,24	1,48	0,004
TT + AG: OND (n=9) vs. Placebo (n=6)	-2,00	1,53	0,191
TT + AC: OND (n=9) vs. Placebo (n=7)	-3,37	1,44	0,019
AG + AC: OND (n=14) vs. Placebo (n=16)	-2,42	1,05	0,021
LL + TT + AG: OND (n=5) vs. Placebo (n=3)	-3,92	2,13	0,066
LL + TT + AC: OND (n=6) vs. Placebo (n=4)	-4,25	1,85	0,021
LL + AG + AC: OND (n=5) vs. Placebo (n=7)	-4,09	1,69	0,016
TT + AG + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=5)	-2,24	1,71	0,190
LL + TT + AG + AC: OND (n=4) vs. Placebo (n=3)	-4,05	2,22	0,068
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o TT: OND (n=67) vs. Placebo (n=68)	-0,87	0,49	0,078
LL o AG: OND (n=59) vs. Placebo (n=58)	-1,37	0,52	0,009
LL o AC: OND (n=57) vs. Placebo (n=54)	-1,53	0,54	0,005
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
TT o AG: OND (n=53) vs. Placebo (n=66)	-1,02	0,53	0,054
TT o AC: OND (n=50) vs. Placebo (n=60)	-1,07	0,55	0,052
AG o AC: OND (n=23) vs. Placebo (n=27)	-2,12	0,81	0,009
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			

<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres</u>			
OND (n=75) vs. Placebo (n=80)	-0,94	0,46	0,041
LL o TT o AC: OND (n=74) vs. Placebo (n=76)	-0,97	0,47	0,038
LL o AG o AC: OND (n=60) vs. Placebo (60)	-1,43	0,52	0,006
TT o AG o AC: OND (n=54) vs. Placebo (n=67)	-0,99	0,53	0,059
<u>4. Cualquiera de uno, dos, tres o cuatro (N=157)</u>			
LL o TT o AG o AC: OND (n=76) vs. Placebo (n=81)	-0,93	0,46	0,042

Tabla 1 Resumen:

- 5 1): Excepto RS1042173, si los pacientes tenían 5-HTTLPR (LL) o RS1150226 (AG) o RS17614942 (AC), los pacientes que recibieron OND tuvieron al menos 1,4 bebidas por día de bebida (DDD) de reducciones en comparación con los que recibieron placebo. Si los pacientes tenían dos de las cuatro variantes genéticas, hubo al menos 2 reducciones de DDD con OND. Si los pacientes tenían tres de las cuatro variantes genéticas, hubo más de 2 reducciones de DDD con OND. Si los pacientes tenían las cuatro variantes genéticas, hubo más de 4 reducciones de DDD con OND. Las reducciones de DDD parecieron aumentar mientras que el número de variantes génicas “positivas” aumenta.
- 10 2): Si los pacientes tenían una o dos de las cuatro variantes genéticas, hubo aproximadamente de 0,9 a 2,1 reducciones de DDD con OND.
- 3): Si los pacientes tenían una o dos o tres de las cuatro variantes genéticas, hubo aproximadamente de 0,9 a 1,4 reducciones de DDD con OND.
- 15 4): Si los pacientes tenían una o dos o tres o cuatro de las cuatro variantes genéticas, hubo al menos 0,9 reducciones de DDD con OND.

Por lo tanto, hubo 157 de los 273 (56%) sujetos en esta muestra de estudio que tenían una, dos o tres o cuatro de las cuatro variantes genéticas que parecían responder al tratamiento con OND.

20 Tabla 2: cualquiera una, dos o tres o cuatro de 5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1176719 (AA) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres o cuatro</u>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1176719 (AA): OND (n= 11) vs. Placebo (n=11)	-3,27	1,26	0,010
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
<u>1. Uno o dos o tres o cuatro</u>			
LL + TT: OND (n=22) vs. Placebo (n=23)	-2,08	0,85	0,014
LL + AA: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-5,22	1,82	0,004

ES 2 664 083 T3

	Estimación	StdErr	P-valor
LL + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-4,24	1,48	0,004
TT + AA: OND (n=4) vs. Placebo (n=5)	-7,12	2,10	0,0007
TT + AC: OND (n=9) vs. Placebo (n=7)	-3,37	1,44	0,019
AA + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=2)	NA	NA	NA
LL + TT + AA: OND (n=4) vs. Placebo (n=3)	-8,50	2,32	0,0002
LL + TT + AC: OND (n=6) vs. Placebo (n=4)	-4,25	1,85	0,021
LL + AA + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=3)	-5,96	2,01	0,003
TT + AA + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=1)	NA	NA	NA
LL+TT+AA+AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=1)	NA	NA	NA
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o TT: OND (n=67) vs. Placebo (n=68)	-0,87	0,49	0,078
LL o AA: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
LL o AC: OND (n=57) vs. Placebo (n=54)	-1,53	0,54	0,005
TT o AA: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
TT o AC: OND (n=50) vs. Placebo (n=60)	-1,07	0,55	0,052
AA o AC: OND (n=28) vs. Placebo (n=28)	-2,83	0,76	0,0002
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres</u>			
LL o TT o AA: OND (n=70) vs. Placebo (n=73)	-0,99	0,48	0,039
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres</u>			
OND (n=70) vs. Placebo (n=73)			
LL o TT o AC: OND (n=74) vs. Placebo (n=76)	-0,97	0,47	0,038
LL o AA o AC: OND (n=60) vs. Placebo (n=60)	-1,55	0,52	0,003

	Estimación	StdErr	P-valor
TT o AA o AC: OND (n=56) vs. Placebo (n=66)	-1,08	0,52	0,039
<u>4. Cualquiera de uno, dos, tres o cuatro (N= 116)</u>			
LL o TT o AA o AC: OND (n=57) vs. Placebo (n=59)	-1,02	0,46	0,026

Resumen de la tabla 2: si los pacientes tenían uno, dos o tres o cuatro de 5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1176719 (AA) o RS17614942 (AC), es probable que respondan al tratamiento con OND.

5 Parte II:

Tabla 3: cualquiera uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1150226 (AG)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1150226 (AG): OND (n=20) vs. Placebo (n=24)	-1,81	0,87	0,036
LL + TT: OND (n=22) vs. Placebo (n=23)	-2,08	0,85	0,014
LL + AG: OND (n=8) vs. Placebo (n=9)	-3,06	1,42	0,031
TT + AG: OND (n=9) vs. Placebo (n=6)	-2,00	1,53	0,191
LL + TT + AG: OND (n=5) vs. Placebo (n=3)	-3,92	2,13	0,066
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o TT: OND (n=67) vs. Placebo (n=68)	-0,87	0,49	0,078
LL o AG: OND (n=59) vs. Placebo (n=58)	-1,37	0,52	0,009
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
TT o AG: OND (n=53) vs. Placebo (n=66)	-1,02	0,53	0,054
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=155)</u>			
LL o TT o AG: OND (n=75) vs. Placebo (n=80)	-0,94	0,46	0,041

Tabla 4: cualquiera de uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS 1042173 (TT) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<i>1. Uno o dos o tres</i>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
LL + TT: OND (n=22) vs. Placebo (n=23)	-2,08	0,85	0,014
LL + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-4,24	1,48	0,004
TT + AC: ON (n=9) vs. Placebo (n=7)	-3,37	1,44	0,019
LL + TT + AC: OND (n=6) vs. Placebo (n=4)	-4,25	1,85	0,021
<i>2. Cualquiera de uno o dos</i>			
LL o TT: OND (n=67) vs. Placebo (n=68)	-0,87	0,49	0,078
LL o AC: OND (n=57) vs. Placebo (n=54)	-1,53	0,54	0,005
TT o AC: OND (n=50) vs. Placebo (n=60)	-1,07	0,55	0,052
<i>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=150)</i>			
LL o TT o AC: OND (n=74) vs. Placebo (n=76)	-0,97	0,47	0,038

Tabla 5: cualquiera de uno, dos o tres de RS1042173 (TT) o RS1150226 (AG) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<i>1. Uno o dos o tres</i>			
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1150226 (AG): OND (n=20) vs. Placebo (n=24)	-1,81	0,87	0,036
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
TT + AG: OND (n=9) vs. Placebo (n=6)	-2,00	1,53	0,191

ES 2 664 083 T3

TT + AC: OND (n=9) vs. Placebo (n=7)	-3,37	1,44	0,019
AG + AC: OND (n=14) vs. Placebo (n=16)	-2,42	1,05	0,021
TT + AG + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=5)	-2,24	1,71	0,190
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
TT o AG: OND (n=53) vs. Placebo (n=66)	-1,02	0,53	0,054
TT o AC: OND (n=50) vs. Placebo (n=60)	-1,07	0,55	0,052
AG o AC: OND (n=23) vs. Placebo (n=27)	-2,12	0,81	0,009
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=121)</u>			
TT o AG o AC: OND (n=54) vs. Placebo (n=67)	-0,99	0,53	0,059

Tabla 6: cualquiera de uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS1150226 (AG) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valores
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1150226 (AG): OND (n=20) vs. Placebo (n=24)	-1,81	0,87	0,036
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
LL + AG:	-3,06	1,42	0,031
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
OND (n=8) vs. Placebo (n=9)			
LL + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-4,24	1,48	0,004
AG + AC: OND (n=14) vs. Placebo (n=16)	-2,42	1,05	0,021
LL + AG + AC: OND (n=5) vs. Placebo (n=7)	-4,09	1,69	0,016
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o AG: OND (n=59) vs. Placebo (58)	-1,37	0,52	0,009
LL o AC: OND (n=57) vs. Placebo (54)	-1,53	0,54	0,005
AG o AC: OND (n=23) vs. Placebo (27)	-2,12	0,81	0,009

	Estimación	StdErr	P-valores
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=120)</u>			
LL o AG o AC: OND (n=60) vs. Placebo (60)	-1,43	0,52	0,006

Resumen:

5 1) Si los pacientes tenían cualquiera de las tres variantes genéticas (5-HTTLPR [LL], RS1150226 [AG] o
 RS17614942 [AC]), los pacientes que recibieron OND tuvieron una reducción de al menos 1,4 DDD en comparación
 con los pacientes que recibieron placebo. Si los pacientes tenían dos de las tres variantes genéticas, los pacientes
 que recibieron OND tuvieron una reducción de al menos 2,4 DDD en comparación con los que recibieron placebo. Si
 los pacientes tenían las tres variantes genéticas, los pacientes que recibieron OND tuvieron al menos 4 DDD de
 10 reducción en comparación con los que recibieron placebo. Las reducciones de DDD parecieron aumentar a medida
 que aumenta el número de variantes genéticas "positivas".

2) Si los pacientes tenían una o dos de las tres variantes genéticas, los pacientes que recibieron OND tuvieron
 aproximadamente 1,4 reducciones de DDD en comparación con los que recibieron placebo. 3): Si los pacientes
 tenían una, dos o tres de las tres variantes genéticas, los pacientes que recibieron OND tuvieron al menos 1,4
 15 reducciones de DDD en comparación con los que recibieron placebo.

Esta submuestra, con 120 pacientes, tuvo la más fuerte entre las tres combinaciones de variantes genéticas (Todos
 los p-valores) < 0.05).

20 Los pacientes que tenían una o dos o tres de estas tres variantes genéticas parecían responder al tratamiento con
 ondansetrón.

Tabla 7: cualquiera de uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1176713 (GG)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
RS1176713 (GG): OND (n=6) vs. Placebo (n=9)	-3,92	1,57	0,013
LL + TT: OND (n=22) vs. Placebo (n=23)	-2,08	0,85	0,014
LL + GG: ON (n=5) vs. Placebo (n=4)	-4,48	1,98	0,024
TT + GG: OND (n=3) vs. Placebo (n=4)	-6,42	2,41	0,008
LL + TT + GG: OND (n=3) vs. Placebo (n=3)	-7,65	2,55	0,003
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o TT: OND (n=67) vs. Placebo (n=68)	-0,87	0,49	0,078
LLorGG: OND (n=47) vs. Placebo (n=48)	-1,60	0,58	0,006
TT o GG: OND (n=45) vs. Placebo (n=53)	-1,02	0,59	0,082

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=139)</u>			
LL o TT o GG: OND (n=67) vs. Placebo (n=72)	-0,94	0,46	0,041

Resumen: en esta sección II, las primeras cuatro tablas eran una submuestra de las cuatro variantes genéticas descritas en la sección I (5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1150226 (AG) o RS17614942 (AC)).

5 En la tabla 7, excepto RS1042173 (TT), si los pacientes tenían 5-HTTLPR (LL) o RS1176713 (GG), tenían al menos

1,4 reducciones de DDD con OND. Si los pacientes tenían dos de las tres variantes genéticas, tenían al menos 2 reducciones de DDD con OND. Si los pacientes tenían las tres variantes genéticas, tenían al menos 7 reducciones de DDD con OND. Si los pacientes tenían una o dos de las tres variantes genéticas, tenían aproximadamente de 0,9 a 1,6 reducciones de DDD con OND. Si los pacientes tenían una, dos o tres de las tres variantes genéticas, tenían al menos una reducción de 0,9 DDD con OND. El tamaño de muestra fue 139.

10

Parte III:

Tabla 8: cualquiera de uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS1042173 (TT) o RS1176719 (AA)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
RS1176719 (AA): OND (n=11) vs. Placebo (n=11)	-3,27	1,26	0,010
LL + TT: OND (n=22) vs. Placebo (n=23)	-2,08	0,85	0,014
LL + AA: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-5,22	1,82	0,004
TT + AA: OND (n=4) vs. Placebo (n=5)	-7,12	2,10	0,0007
LL + TT + AA: OND (n=4) vs. Placebo (n=3)	-8,50	2,32	0,002
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o TT: OND (n=67) vs. Placebo (n=68)	-0,87	0,49	0,078
LL o AA: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
TT o AA: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=143)</u>			
LL o TT o AA: OND (n=70) vs. Placebo (n=73)	-0,99	0,48	0,039

Tabla 9: cualquiera de uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS1176719 (AA) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<i>1. Uno o dos o tres</i>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1176719 (AA): OND (n=11) vs. Placebo (n=11)	-3,27	1,26	0,001
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
LL + AA: OND (n=7) vs. Placebo (n=4)	-5,22	1,82	0,004
LL + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-4,24	1,48	0,004
AA + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=2)	NA	NA	NA
<i>1. Uno o dos o tres</i>			
LL + AA + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=3)	-5,96	2,01	0,003
<i>2. Cualquiera de uno o dos</i>			
LL o AA: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
LL o AC: OND (n=57) vs. Placebo (n=54)	-1,53	0,54	0,005
AA o AC: OND (n=28) vs. Placebo (n=28)	-2,83	0,76	0,0002
<i>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=120)</i>			
LL o AA o AC: OND (n=60) vs. Placebo (n=60)	-1,55	0,52	0,003

Tabla 10: cualquiera de uno, dos o tres de RS1042173 (TT) o RS1176719 (AA) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<i>1. Uno o dos o tres</i>			
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1176719 (AA): OND (n=11) vs. Placebo (n=11)	-3,27	1,26	0,010
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
TT + AA: OND (n=4) vs. Placebo (n=5)	-7,12	2,10	0,0007

TT + AC: OND (n=9) vs. Placebo (n=7)	-3,37	1,44	0,019
AA + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=2)	NA	NA	NA
TT + AA + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=1)	NA	NA	NA
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
TT o AA: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
TT o AC: OND (n=50) vs. Placebo (n=60)	-1,07	0,55	0,052
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
AA o AC: OND (n=28) vs. Placebo (n=28)	-2,83	0,76	0,0002
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=122)</u>			
TT o AA o AC: OND (n=56) vs. Placebo (n=66)	-1,08	0,52	0,039

Tabla 11: cualquiera de uno, dos o tres de 5-HTTLPR (LL) o RS1176713 (GG) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
5-HTTLPR (LL): OND (n=49) vs. Placebo (n=44)	-1,41	0,59	0,017
RS1176713 (GG): OND (n=6) vs. Placebo (n=9)	-3,92	1,57	0,013
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
LL + GG: OND (n=5) vs. Placebo (n=4)	-4,48	1,98	0,024
LL + AC: OND (n=7) vs. Placebo (n=8)	-4,24	1,48	0,004
GG + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=2)	NA	NA	NA
LL + GG + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=1)	NA	NA	NA
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
LL o GG: OND (n=47) vs. Placebo (48)	-1,60	0,58	0,006

	Estimación	StdErr	P-valor
LL o AC: OND (n=57) vs. Placebo (54)	-1,53	0,54	0,005
GG o AC: OND (n=23) vs. Placebo (26)	-3,08	0,82	0,0002
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=115)</u>			
LL o GG o AC: OND (n=57) vs. Placebo (58)	-1,57	0,53	0,003

Tabla 12: cualquiera de uno, dos o tres de RS1042173 (TT) o RS1150226 (AG) o RS1176713 (GG)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1150226 (AG): OND (n=20) vs. Placebo (n=24)	-1,81	0,87	0,036
RS1176713 (GG): OND (n=6) vs. Placebo (n=9)	-3,92	1,57	0,013
TT + AG: OND (n=9) vs. Placebo (n=6)	-2,00	1,53	0,191
TT + GG: OND (n=3) vs. Placebo (n=4)	-6,42	2,41	0,008
AG + GG: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
TT + AG + GG: OND (n=0) vs. Placebo (n=0)	NA	NA	NA
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
TT o AG: OND (n=53) vs. Placebo (n=66)	-1,02	0,53	0,054
TT o GG: OND (n=45) vs. Placebo (n=53)	-1,02	0,59	0,082
AG o GG: OND (n=26) vs. Placebo (n=33)	-2,43	0,75	0,001
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=127)</u>			
TT o AG o GG: OND (n=56) vs. Placebo (n=71)	-1,12	0,51	0,030

Tabla 13: cualquiera uno, dos o tres de RS1042173 (TT) o RS1176713 (GG) o RS17614942 (AC)

	Estimación	StdErr	P-valor
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
RS1042173 (TT): OND (n=42) vs. Placebo (n=48)	-0,86	0,61	0,156
RS1176713 (GG): OND (n=6) vs. Placebo (n=9)	-3,92	1,57	0,013
RS17614942 (AC): OND (n=17) vs. Placebo (n=19)	-2,73	0,95	0,004
<u>1. Uno o dos o tres</u>			
TT + GG: OND (n=3) vs. Placebo (n=4)	-6,42	2,41	0,008
TT + AC: OND (n=9) vs. Placebo (n=7)	-3,37	1,44	0,019
GG + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=2)	NA	NA	NA
TT + GG + AC: OND (n=0) vs. Placebo (n=1)	NA	NA	NA
<u>2. Cualquiera de uno o dos</u>			
TT o GG: OND (n=45) vs. Placebo (n=53)	-1,02	0,59	0,082
TT o AC: OND (n=50) vs. Placebo (n=60)	-1,07	0,55	0,052
GG o AC: OND (n=23) vs. Placebo (n=26)	-3,08	0,82	0,076
<u>3. Cualquiera de uno, dos o tres (N=117)</u>			
TT o GG o AC: OND (n=53) vs. Placebo (n=64)	-1,12	0,54	0,037

-Análisis adicional de los patrones genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento con ondansetrón

- 5 Usando los mismos datos que se usaron en el ejemplo 11, el análisis epistático adicional entre SNPs de serotonina (SERT), 5HT-3A y 5HT-3B revela que existe un efecto epistático significativo entre los tres genes en la respuesta al tratamiento con ondesetrón medido por DDD, DD, PHDD y PDA.

Tabla 1: combinaciones de SNP multigenéticas asociadas con el resultado del tratamiento con AB y ondansetrón
Dependencia al alcohol (AD) OND respuesta

Combinación de SNP y genotipo	AD		Control		χ^2 valor*	χ^2 P valor	OND-sujetos que responden N	OND-sujetos que no responden N	χ^2 valor	χ^2 P valor**	Variable de respuesta
	N	N	N	N							
rs3758987+5HTTLPR(5)	125	51	1,1613	0,2812	23	16	3,1065	0,078	Mejora de más de 3 bebidas estándar desde el período inicial en los últimos 2 meses		
TT/CT + LL todas las demás combinaciones de genotipos	288	167			34	52					
rs3758987+rs1042173(7)	128	61	2,6371	0,1044	22	14	4,5637	0,0327			
TT/CT+TT todas las demás combinaciones de genotipos	285	157			35	54					
5-HTTLPR+rs1042173(6)	64	34	11505	0,2835	16	4	4,9122	0,0267			
LL+TT todas las demás combinaciones de genotipos	349	184			41	64					
rs3758987+rs2276307+5-HTTLPR(2)	73	33	0004	0,9493	20	12	4,1519	0,0416			
TT/CT+AA+LL todas las demás combinaciones de genotipos	340	185			37	56					
rs3758987+5-HTTLPR+rs1042173(4)	59	29	4,2689	0,0388	15	4	4,4385	0,0351			
TT/CT+LL+TT todas las demás combinaciones de genotipos	354	189			42	64					
rs3758987+rs2276307+5-HTTLPR+rs1042173(3)	35	17	1,6332	0,2013	13	2	7,3047	0,0069			
TT/CT+AA+LL+TT todas las demás combinaciones de genotipos	378	201			44	66					

Ejemplo 16: análisis adicional de patrones genéticos relacionados con la respuesta al tratamiento con ondansetrón

Usando los mismos datos que se usaron en el ejemplo 11, el análisis epistático adicional entre SNPs de serotonina (SERT), 5HT-3A y 5HT-3B revela que existe un efecto epistático significativo entre los tres genes en la respuesta al tratamiento con ondansetrón medido por DDD, DD y PDA.

LL+TT o RS17614942 (AC) o RS1159226 (AG)

Tabla 1A: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
Comb	9,91	0,002
Tratamiento	3,81	0,051
Tratamiento Comb*	7,59	0,006
Comb: (LL+TT o AC o AG) y otros		

10

Tabla 1B: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
Otros	6,27	0,24
Comb	5,09	0,32
Placebo	6,04	0,27
OND	5,32	0,29
Otros: Placebo (n=92)	6,12	0,31
OND (n=97)	6,42	0,31
Comb: Placebo (n=46)	5,97	0,42
OND (n=38)	4,21	0,47

Tabla 1C: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre Comb: OND vs. Placebo</i>	-1,75	-2,98	-0,53	0,005
<i>Entre OND: Comb vs. Otros</i>	-2,21	-3,29	-1,13	< 0,0001

15

Nota: 84 de 273 pacientes en este estudio (31%). Entre los pacientes que tenían LL + TT o AC o AG tenían al menos 1,75 de reducción de DDD en comparación de OND con grupos de placebo.

Tabla 2A: ANOVA de bebidas por día

Variable	Bebidas por días	
	F-Valor	P-Valor
Comb	3,88	0,049
Tratamiento	3,93	0,048
Tratamiento Comb*	7,77	0,005
Comb: (LL+TT o AC o AG) y otros		

20

Tabla 2B: Media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
Otros	4,41	0,22
Comb	3,72	0,30
Placebo	4,41	0,25
OND	3,72	0,27
Otros: Placebo (n=92)	4,27	0,29

Efecto	Media estimada	Error estándar
OND (n=97)	4,55	0,29
Comb: Placebo (n=46)	4,55	0,39
OND (n=38)	2,90	0,44

Tabla 2C: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre Comb: OND vs. Placebo</i>	-1,65	-2,78	-0,52	0,004
<i>Entre OND: Comb vs. Otros</i>	-1,65	-2,64	-0,65	0,001

5

Tabla 3A: ANOVA del porcentaje de días abstinentes

Variable	PDA	
	F-Valor	P-Valor
Comb	3,00	0,083
Tratamiento	3,33	0,068
Tratamiento Comb*	4,30	0,038

Comb: (LL+TT o AC o AG) y otros

Tabla 3B: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
Otros	36,01	2,27
Comb	42,00	3,01
Placebo	35,89	2,58
OND	42,13	2,73
Otros: Placebo (n=92)	36,45	2,95
OND (n=97)	35,58	2,95
Comb: Placebo (n=46)	35,32	3,94
OND (n=38)	48,68	4,36

10

Tabla 3C: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre Comb: OND vs. Placebo</i>	13,36	2,14	24,58	0,020
<i>Entre OND: Comb vs. Otros</i>	13,11	3,18	23,03	0,010

RS17614942 se encuentra en HTR3B intrón 8

Tabla 2A: frecuencia de RS17614942

RS17614942	Frecuencia (%)	Muy frecuente
AA	2 (0,7%)	Muy poco frecuente
AC	36 (13,1%)	13%
CC	236 (86,1%)	86%

15

a. AC combinado con AA

Tabla 2B: ANOVA de bebidas por día de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS17614942 (CC, AC/AA)	2,62	0,101
Tratamiento	5,79	0,016
Tratamiento RS17614942*	6,92	0,009

5

Tabla 2C: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AC/AA	5,15	0,48
CC	5,97	0,23
Placebo	6,16	0,37
OND	4,96	0,39
AC/AA: Placebo (n=20)	6,40	0,65
OND(n=18)	3,90	0,69
CC: Placebo (n=119)	5,92	0,29
OND (n=117)	6,03	0,30

Tabla 2D: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre AC/AA:</i>				
OND vs. Placebo	-2,51	-4,32	-0,70	0,007
<i>Entre OND:</i>				
AC/AA vs. CC	-2,13	-3,55	-0,71	0,003
OND vs. Placebo	-1,20	-2,11	-0,19	0,016

10 b. AA combinado con CC

Tabla 2E: ANOVA de bebidas por días de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS17614942 (CC/AA,AC)	2,43	0,120
Tratamiento	6,55	0,011
Tratamiento RS17614942*	7,84	0,005

Tabla 2F: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AC	5,23	0,48
CC/AA	6,03	0,22
Placebo	6,28	0,36
OND	4,98	0,38
AC: Placebo (n=19)	6,59	0,65
OND (n=17)	3,87	0,69
CC/AA:Placebo (n=120)	5,97	0,28
OND (n=118)	6,09	0,29

15

Tabla 2G: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre AC:</i>				
OND vs. Placebo	-2,73	-4,59	-0,87	0,004
<i>Entre OND:</i>				
AC/AA vs.CC	-2,22	-3,68	-0,77	0,003
OND vs. Placebo	-1,30	-2,30	-0,30	0,011

RS1150226 se encuentra en ~500 pb cadena arriba del gen HTR3A, posiblemente dentro del promotor HTR3A

5

Tabla 3A: frecuencia de RS1150226

RS17614942	Frecuencia (%)	Muy frecuente
AA	2 (0,7%)	Muy poco frecuente
AG	44 (16,1%)	13%
GG	228 (83,2%)	86%

a. AG combinado con AA

10

Tabla 3B: ANOVA de bebidas por días de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por días de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS1150226 (GG, AG/AA)	4,53	0,033
Tratamiento	3,56	0,059
Tratamiento RS1150226*	4,06	0,044

Tabla 3C: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AG/AA	5,10	0,43
GG	6,08	0,22
Placebo	6,02	0,33
OND	5,15	0,35
AG/AA: Placebo (n=24)	6,00	0,59
OND (n=22)	4,20	0,61
GG: Placebo (n=115)	6,05	0,28
OND (n=113)	6,11	0,29

Tabla 3D: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

15

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre AG/AA:</i>				
OND vs. Placebo	-1,80	-3,46	-0,15	0,033
<i>Entre OND:</i>				
AG/AA vs.GG	-1,91	-3,22	-0,61	0,004
AG/AA vs. GG	-0,98	-1,89	-0,08	0,033

b. Combinación de GG con AA

Tabla 3E: ANOVA de bebidas por días de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por días de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
RS1150226 (GG/AA, AG)	4,28	0,039
Tratamiento	3,58	0,059
Tratamiento RS1150226*	3,80	0,051

5

Tabla 3F: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
AG	6,07	0,22
GG/AA	5,09	0,44
Placebo	6,03	0,33
OND	5,13	0,36
AG: Placebo (n=24)	6,05	0,28
OND (n=20)	6,08	0,29
GG/AA: Placebo (n=115)	6,00	0,59
OND (n=115)	4,19	0,64

Tabla 3G: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-valor
<i>Entre AG:</i>				
OND vs. Placebo	-1,81	-3,51	-0,12	0,036
<i>Entre OND:</i>				
AG vs. GG/AA	-1,90	-3,26	-0,54	0,006
AG vs. GG/AA	-0,98	-1,90	-0,05	0,039

10 RS1150226 (AG) o RS17614942 (AC)

Tabla 4A: ANOVA de bebidas por días de consumo de alcohol

Variable	Bebidas por día de consumo de alcohol	
	F-Valor	P-Valor
AG o AC	3,25	0,072
Tratamiento	4,89	0,027
(AG o AC) *Tratamiento	6,32	0,012

Tabla 4B: media de mínimos cuadrados

Efecto	Media estimada	Error estándar
Otros	6,05	0,22
AGorAC	5,25	0,41
Placebo	6,14	0,32
OND	5,16	0,34
<i>Otros:</i>		
Placebo (n=111)	5,99	0,29
OND (n=112)	6,12	0,30
<i>AG o AC:</i>		
Placebo (n=27)	6,30	0,55
OND (n=23)	4,19	0,60
<i>Otros: AA/GG y AA/CC</i>		

Tabla 4C: diferencia media de mínimos cuadrados entre el tratamiento y el placebo y sus intervalos de confianza del 95%

Efecto	Diferencia media estimada	I.C. inferior a 95%	I.C. superior a 95%	P-Valor
<i>Entre AG o/y</i>				
<i>AC:</i>				
<i>OND vs. Placebo</i>	-2,12	-3,70	-0,53	0,009
<i>Entre OND:</i>				
<i>(AG o AC) vs. Otros</i>	-1,91	-3,22	-0,61	0,004
<i>OND vs. Placebo</i>	-0,99	-1,87	-0,11	0,027

5 Las descripciones de todas y cada una de las patentes, solicitudes de patentes y publicaciones citadas en este documento se incorporan aquí como referencia en su totalidad.

10 Los títulos se incluyen aquí como referencia y para ayudar a ubicar ciertas secciones. Estos encabezados no están destinados a limitar el alcance de los conceptos descritos en este documento, y estos conceptos pueden tener aplicabilidad en otras secciones a lo largo de toda la especificación.

Aunque esta invención se ha divulgado con referencia a realizaciones específicas, es evidente que otras realizaciones y variaciones de esta invención pueden ser ideadas por otros expertos en la materia sin apartarse del verdadero espíritu y alcance de la invención.

15 BIBLIOGRAFÍA

- 20 Chen, et al., "Effects of Topiramate and Other Anti-Glutamatergic Drugs on the Acute Intoxicating Actions of Ethanol in Mice: Modulation by Genetic Strain and Stress", *Neuropsychopharmacology* (2009), 34, 1454-1466.
- Ray, et al., "A Preliminary Pharmacogenetic Investigation of Adverse Events From Topiramate in Heavy Drinkers", *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 2009, Vol. 17, No. 2, 22-129.
- Nallani, et al., "Dose-Dependent Induction of Cytochrome P450 (CYP) 3A4 and Activation of Pregnane X Receptor by Topiramate", *Epilepsia*, 44 (12); 1521-1528, 2003.
- 25 Johnson, et al., "Topiramate for Treating Alcohol Dependence: A Randomized Controlled Trial", *JAMA*, 2007;298 (14): 1641-1651.
- Johnson, et al., "Oral Topiramate for Treatment of Alcohol Dependence: A Randomised Controlled Trial", *The Lancet*, Vol 361, 1677-85, 2003.

REIVINDICACIONES

1. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar en el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol en un paciente, en el que se sabe que el gen HTR3A y/o HTR3B del paciente tiene:

5

- a) el genotipo AG de rs1150226;
- b) el genotipo AC de rs17614942; o
- c) el genotipo GG de rs1176713.

10 2. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar de acuerdo con la reivindicación 1, en donde se sabe que el paciente tiene:

(a) un genotipo seleccionado de (Set (a)):

15

- a) el genotipo AG de rs1150226;
- b) el genotipo AG de rs1150226 y el genotipo AC de rs 17614942;
- c) el genotipo AG de rs1150226, el genotipo LL de 5-HTTLPR y el genotipo TT de rs1042173;
- d) el genotipo AG de rs1150226, el genotipo AC de rs 17614942, el genotipo LL de 5-HTTLPR y el genotipo TT de rs1042173;
- e) el genotipo AC de rs 17614942; o
- f) el genotipo AC de rs17614942, el genotipo LL de 5-HTTLPR y el genotipo TT de rs1042173;

20

- (b) el genotipo GG de rs1176713;
- (c) el genotipo AC de rs17614942 y el genotipo LL de 5-HTTLPR;
- (d) el genotipo AG de rs1150226 y al menos un genotipo seleccionado de:

25

- i. el genotipo AC de rs17614942; y
- ii. el genotipo LL de 5-HTTLPR;

30

(e) el genotipo AC de rs17614942 y al menos un genotipo seleccionado de:

- i. el genotipo AA de rs1176719;
- ii. el genotipo LL de 5-HTTLPR; y,
- iii. el genotipo TT de rs1042173;

35

(f) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- i. el genotipo LL de 5-HTTLPR; y,
- ii. el genotipo TT de rs1042173;

40

(g) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- i. el genotipo AC de rs17614942; y,
- ii. el genotipo LL de 5-HTTLPR;

45

(h) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- i. el genotipo AC de rs17614942; y,
- ii. el genotipo TT de rs1042173; o

50

(i) el genotipo GG de rs1176713 y al menos un genotipo seleccionado de:

- i. el genotipo AG de rs1150226; y,
- ii. el genotipo TT de rs 1042173.

55

3. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar de acuerdo con la reivindicación 2, en el que se sabe que el paciente tiene:

60

- (a.) un genotipo de Set (a); o
- (b.) genotipo (i) del Set (a); o
- (c.) genotipo (ii) del Set (a); o
- (d.) genotipo (iii) del Set (a); o
- (e.) genotipo (iv) del Set (a); o
- (f.) genotipo (v) del Set (a); o
- (g.) genotipo (vi) del Set (a); o
- (h.) el genotipo GG de rs1176713.

65

4. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ se administra con una dosis de 1 µg/kg, 2 µg/kg, 3 µg/kg, 4 µg/kg, 5 µg/kg, 6 µg/kg, 7 µg/kg, 8 µg/kg, 9 µg/kg o 10 µg/kg por aplicación.
- 5 5. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ es ondansetrón.
6. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en donde el ondansetrón se administra a una dosificación de 3,0 µg/kg por aplicación o 4,0 µg/kg por aplicación.
- 10
7. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar según la reivindicación 1, donde la enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol se selecciona del grupo que tiene un alcoholismo de inicio temprano, alcoholismo de inicio tardío, trastorno psicótico inducido por alcohol con ideas delirantes, abuso de alcohol, consumo excesivo de alcohol, intoxicación alcohólica, abstinencia de alcohol, delirio de intoxicación por alcohol, delirio de abstinencia de alcohol, demencia persistente inducida por alcohol, trastorno amnésico persistente inducido por alcohol, dependencia del alcohol, trastorno psicótico inducido por el alcohol con alucinaciones, trastorno del estado de ánimo inducido por el alcohol, trastorno bipolar inducido por el alcohol o asociado, trastorno de estrés postraumático inducido o asociado, trastorno de ansiedad inducido por el alcohol, disfunción sexual inducida por el alcohol, trastorno del sueño inducido por el alcohol, trastorno de juego inducido por el alcohol o asociado, trastorno sexual inducido por el alcohol o asociado, trastorno relacionado con el alcohol no especificado, intoxicación con alcohol y abstinencia de alcohol.
- 15
8. Un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ para usar de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones precedentes, en el que una respuesta del tratamiento comprende: una reducción en el consumo de bebida.
- 20
9. Un método de selección de pacientes con una enfermedad o trastorno adictivo que responda al tratamiento con un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃, que comprende:
- 25
- 30 determinar si el gen HTR3A y/o el gen HTR3B del paciente tiene:
- a) el genotipo AG de rs1150226;
 b) el genotipo AC de rs17614942; o
 c) el genotipo GG de rs1176713.
- 35
10. Uso de un antagonista del receptor de serotonina 5-HT₃ en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad o trastorno relacionado con el alcohol en un paciente, en el que se sabe que el gen HTR3A y/o HTR3B del paciente tiene:
- 40
- a) el genotipo AG de rs1150226;
 b) el genotipo AC de rs17614942; o
 c) el genotipo GG de rs1176713.

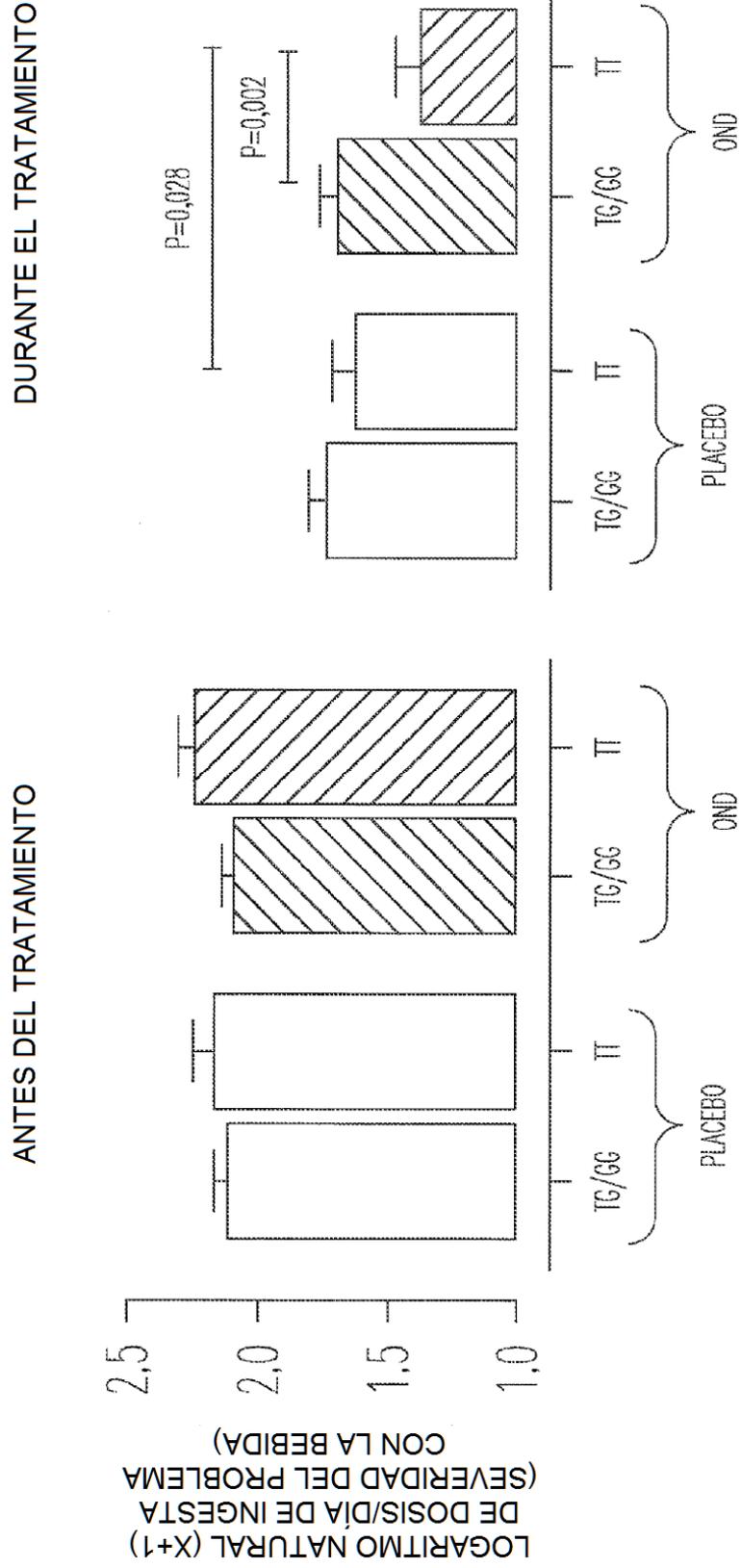
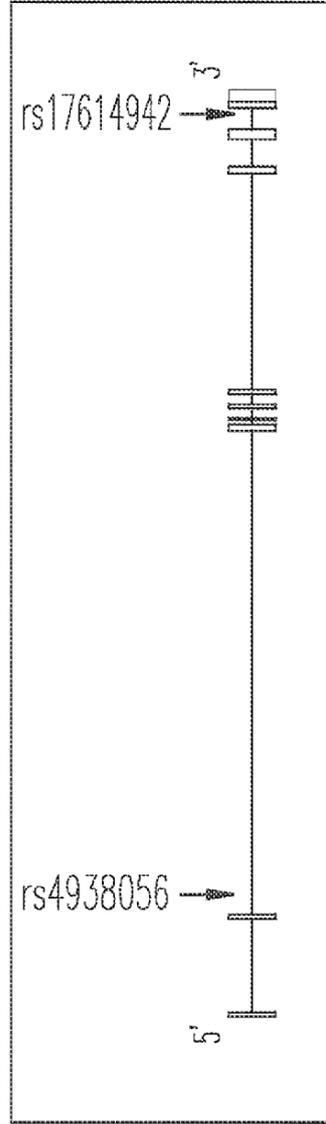


Fig. 1

UBICACIÓN DE SNPS SIGNIFICATIVOS DENTRO DE LOS GENES 5HT3A Y 5HT3B

(A) GEN 5HT3B (11,23.1; 41,89KB)



(A) GEN 5HT3A (11Q23.1; 15,45 KB)

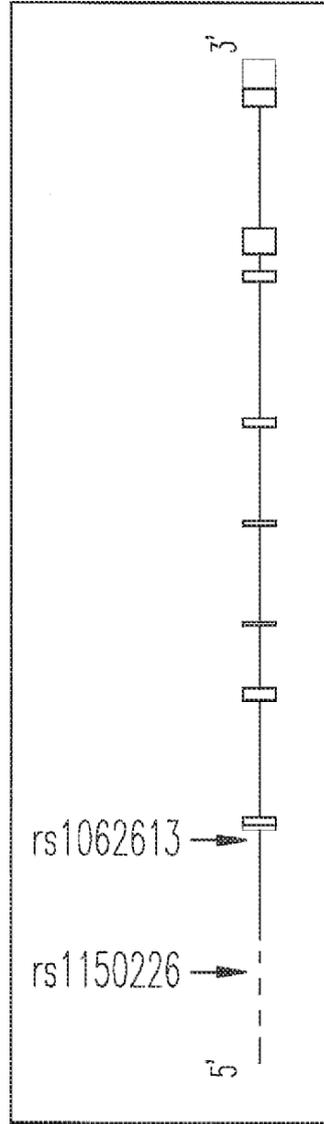
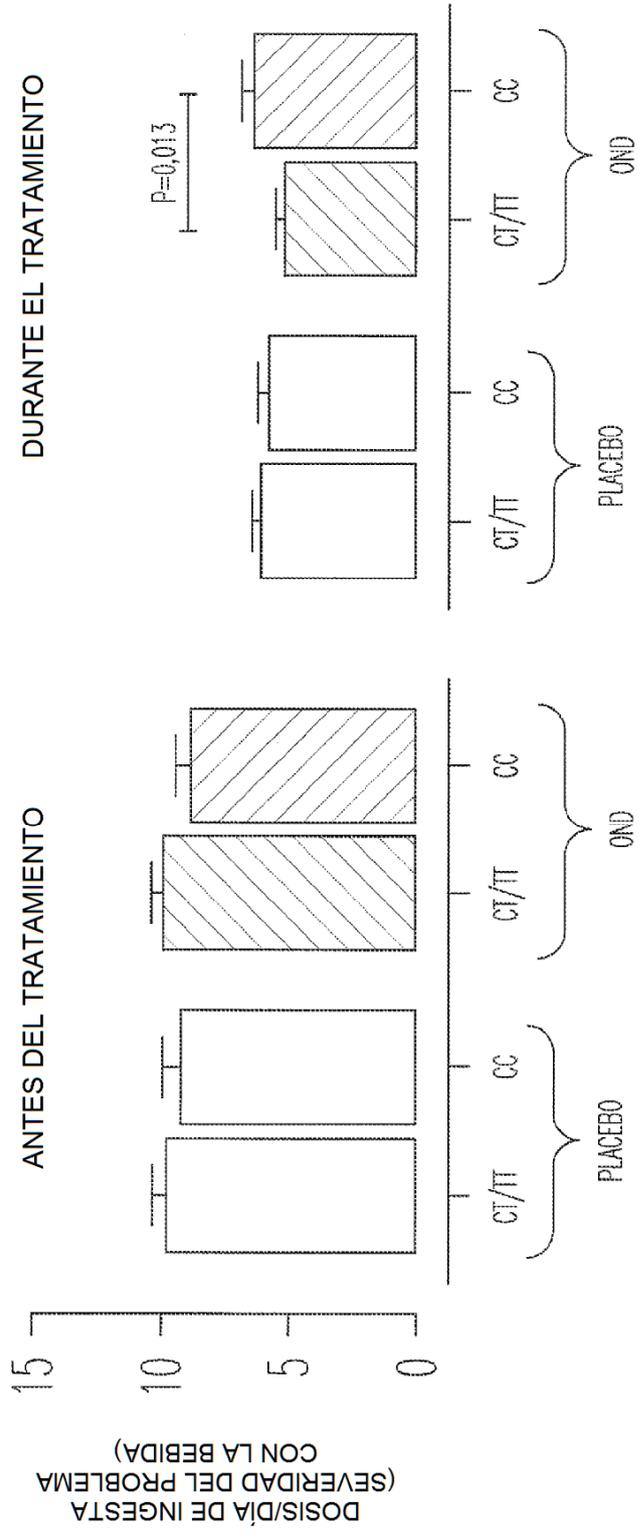


Fig.2



NÚMEROS DE SUJETOS DENTRO DE CADA GRUPO:

CT/TT PLACEBO= 97; CT/TT OND=101; TT PLACEBO=48; TT OND=44

Fig. 3

DOSIS/DÍA DE INGESTA (DDD) EN LOS GRUPOS GENOTÍPICOS DE RSI 7814942 SNP ENTRE 293 ALCOHÓLICOS QUE RECIBIERON ONDANSETRÓN O PLACEBO

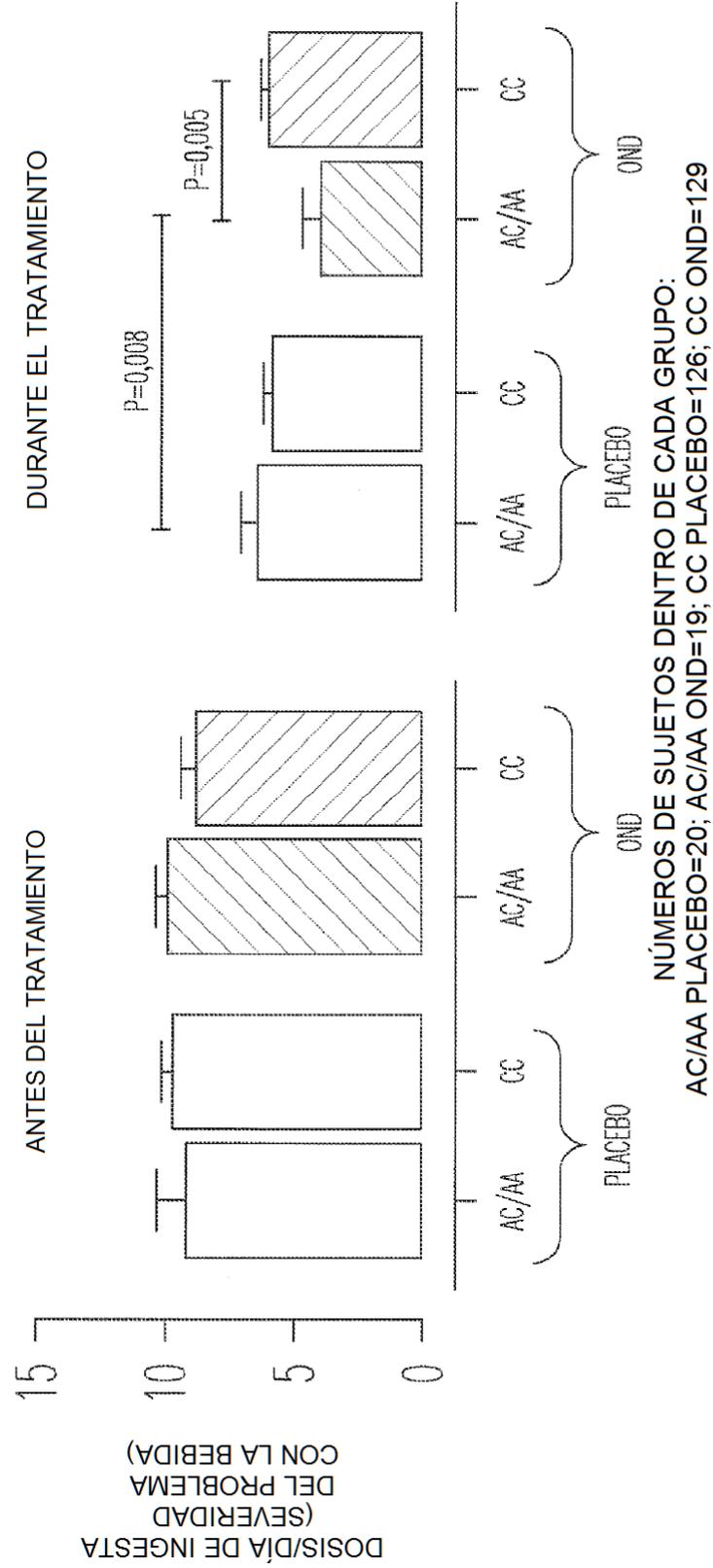
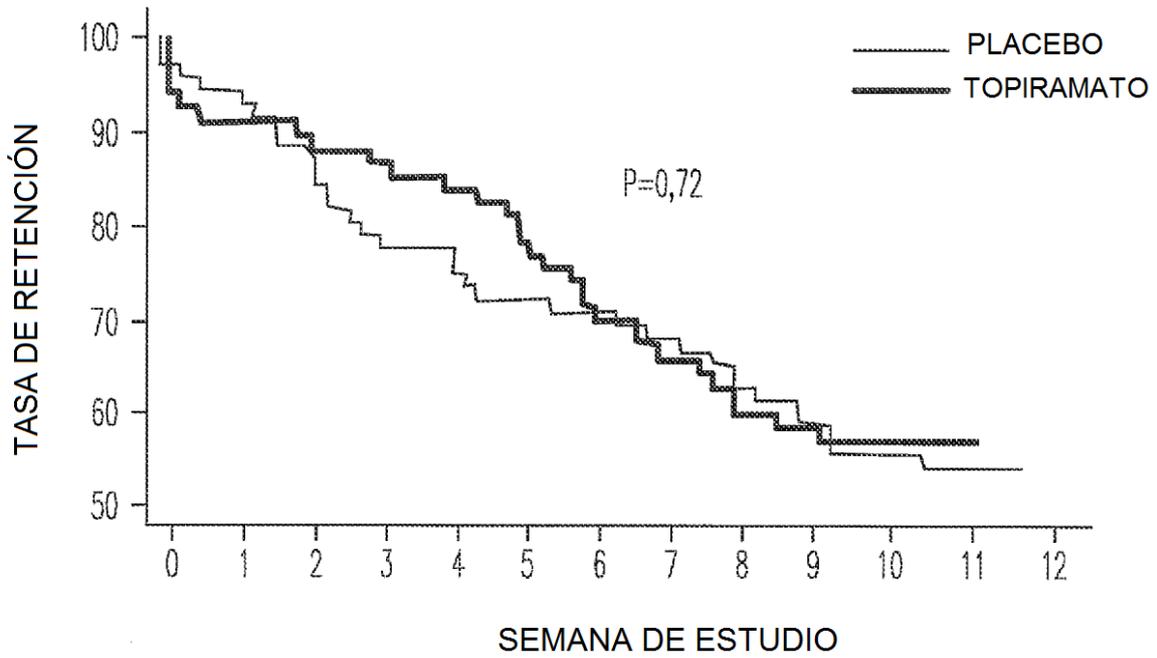


Fig. 4

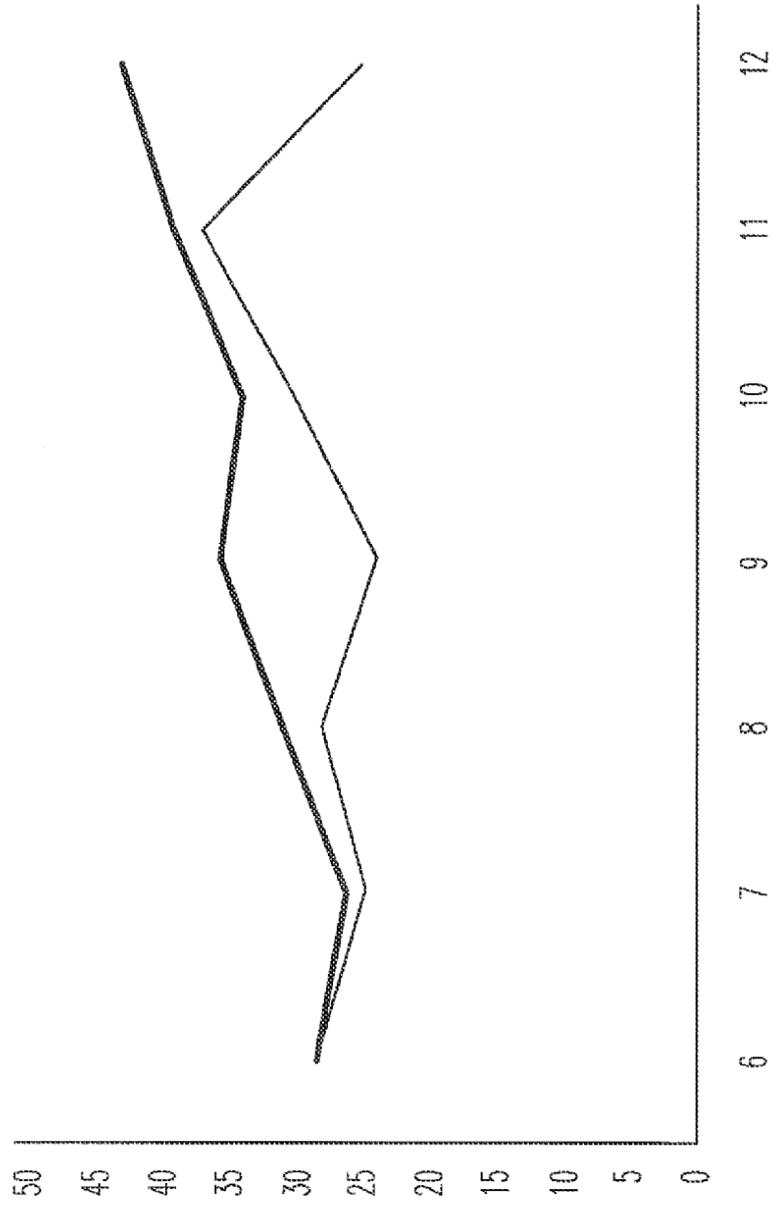
ESTUDIO VA/NIDA #1025
TOPIRAMATO PARA EL TRATAMIENTO DE LA DEPENDENCIA
A LA METANFETAMINA



RETENCIÓN DE ESTUDIO POR TRATAMIENTO & SEMANA DE ESTUDIO

Fig. 5

— PLACEBO
- - - TOPIRAMATO



SEMANA DE ESTUDIO

Fig. 6

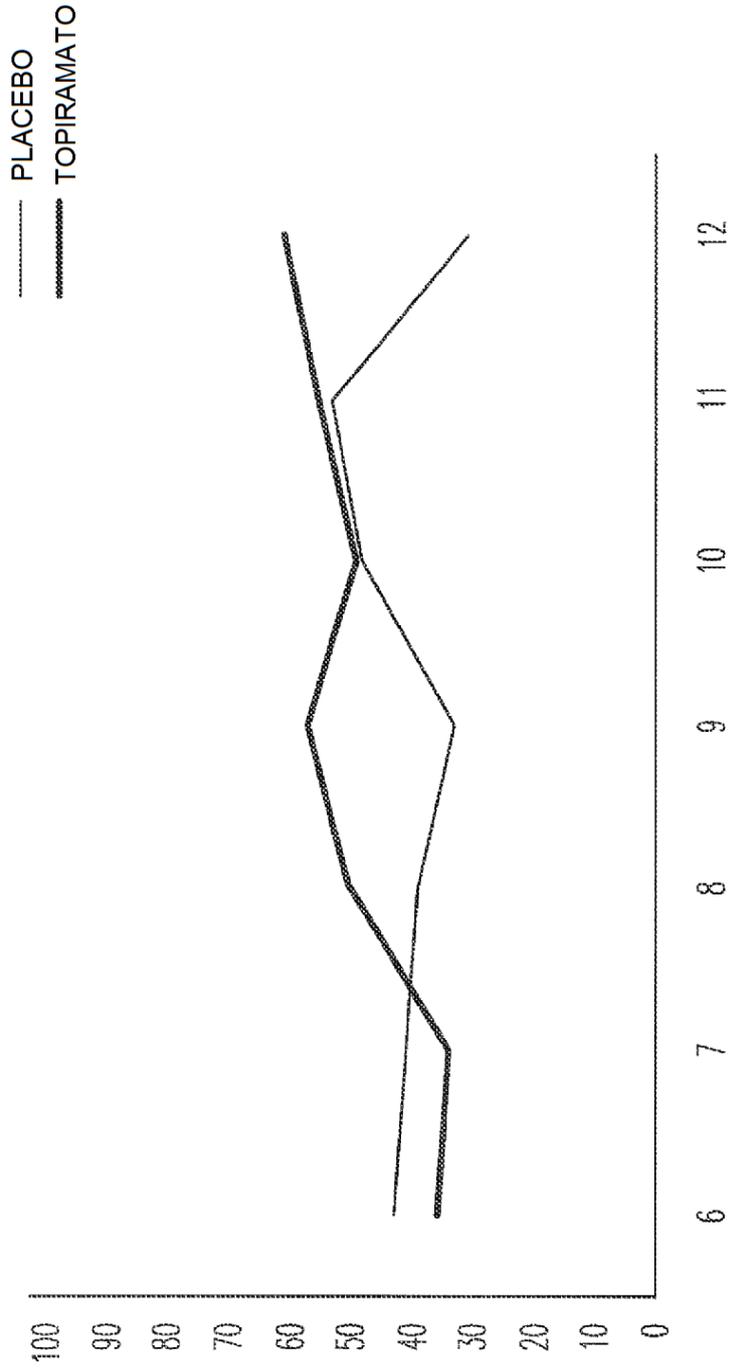


Fig. 7
SEMANA DE ESTUDIO

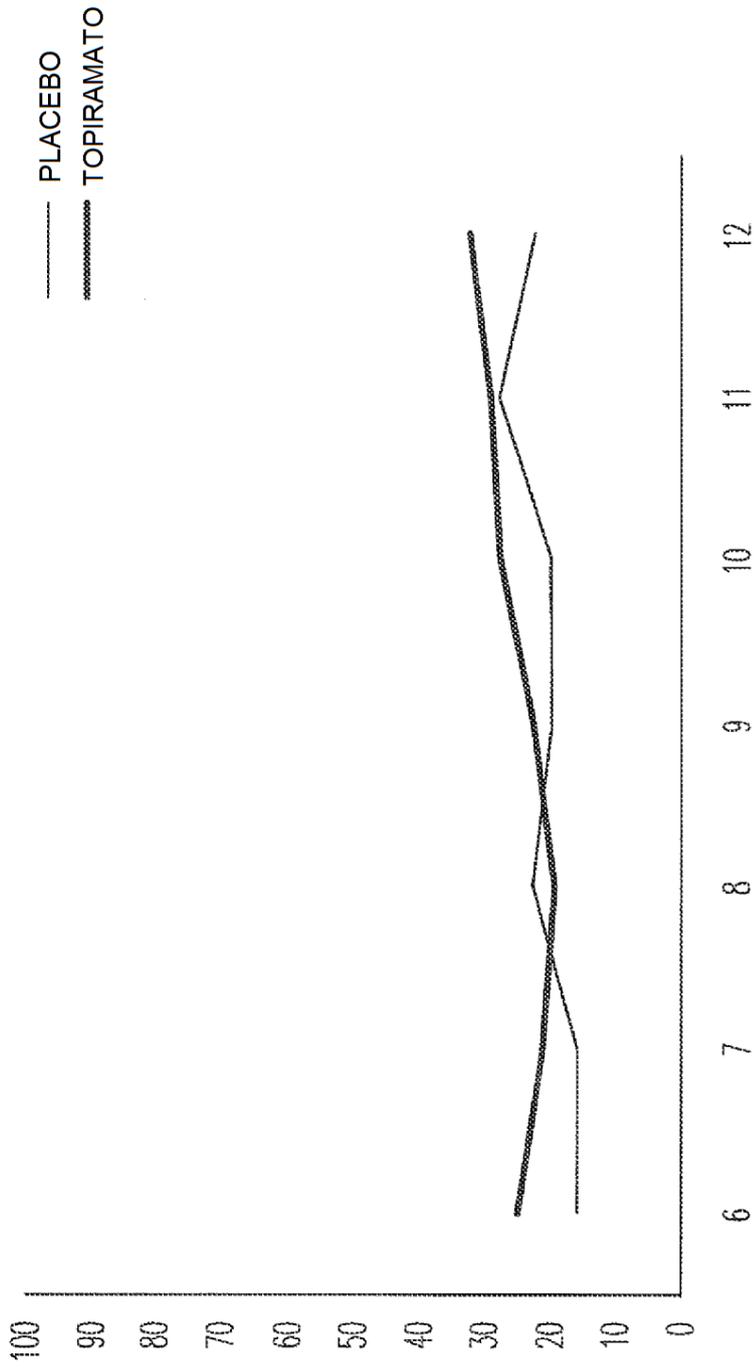


Fig. 8

SEMANA DE ESTUDIO

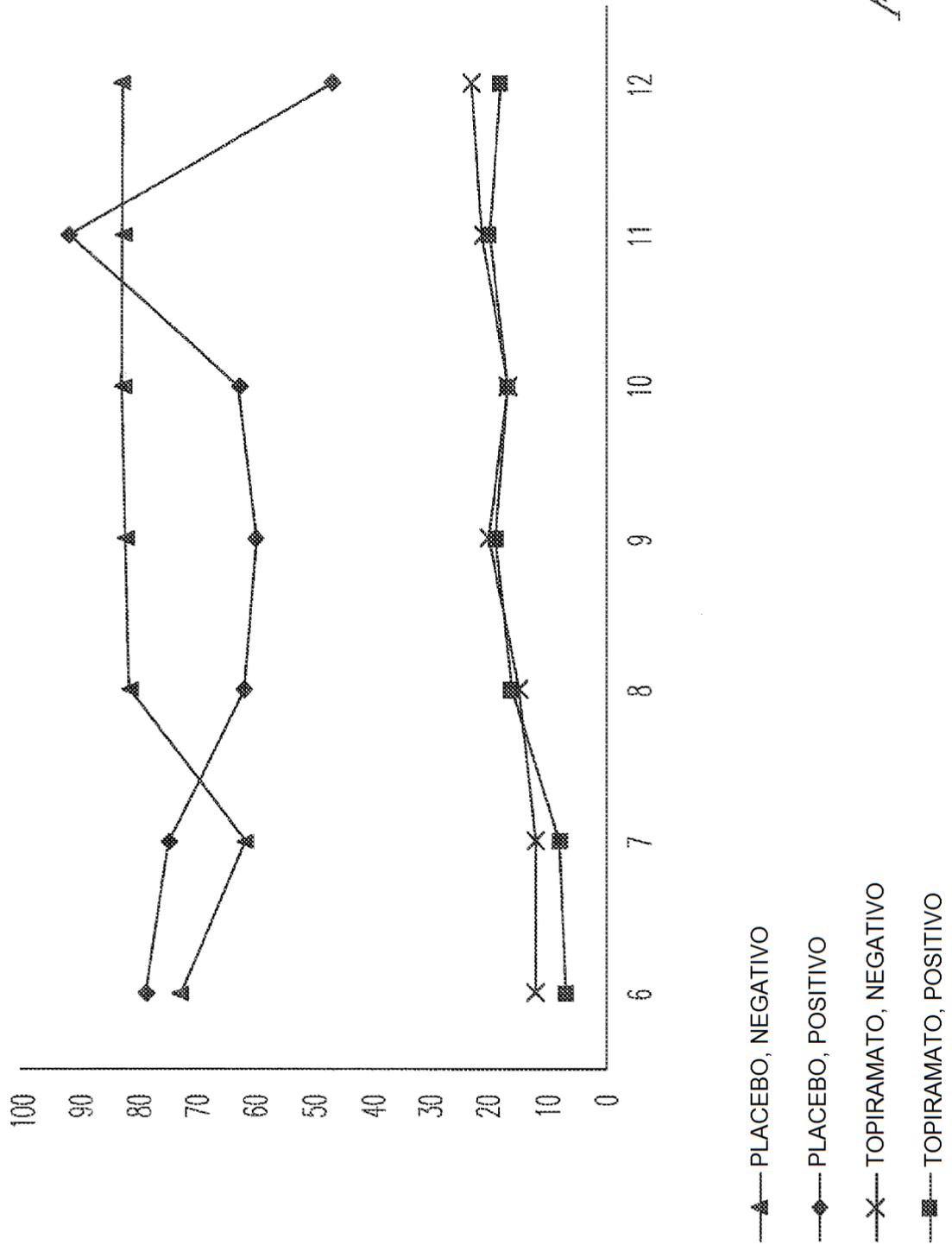


Fig. 9

PROBABILIDAD DE EDAD DEL INICIO DE CONSUMO DE METANFETAMINA

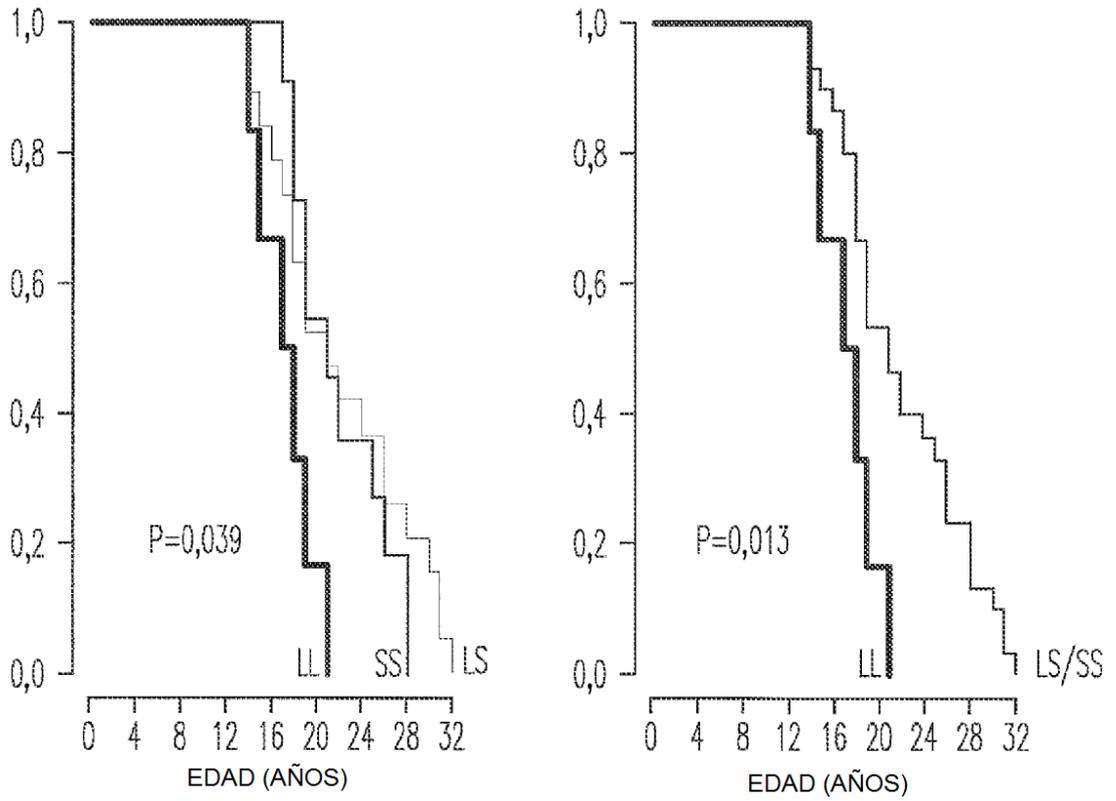


Fig. 10

PORTADORES LL/T+ VS. OTROS EN MIXTO LINEAL
 MODELO DE EFECTO: PORCENTAJE DE DÍAS DE CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL

DIFERENCIA MEDIA ENTRE TRATAMIENTO Y PLACEBO Y SUS INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95%

EFEECTO	DIFERENCIA MEDIA ESTIMADA	I.C. INFERIOR A 95%	I.C. SUPERIOR A 95%	P- VALOR	TAMAÑO DEL EFECTO
ENTRE PORTADORES LL/T+:					
OND VS. PLACEBO	-13,15	-22,02	-0,28	0,04	0,43
ENTRE OND: PORTADORES LL/T+ VS. OTROS	-9,11	-18,25	0,03	0,05	0,35

Fig. 11A

PORTADORES LL/T+ VS. OTROS EN MIXTO LINEAL
 MODELO DE EFECTOS: DOSIS/DÍA DE INGESTA

DIFERENCIA MEDIA ENTRE TRATAMIENTO Y PLACEBO Y SUS INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95%

EFFECTO	DIFERENCIA MEDIA ESTIMADA	I.C. INFERIOR A 95%	I.C. SUPERIOR A 95%	P- VALOR	EFFECTO TAMAÑO
ENTRE PORTADORES LL/T+: OND VS. PLACEBO	-1,65	-2,88	-0,42	0,009	0,57
ENTRE OND: PORTADORES LL/T+ VS. OTROS	-1,68	-2,71	-0,64	0,002	0,56

Fig. 11B

PORTADORES LL/T+ VS. OTROS EN MIXTO LINEAL
 MODELO DE EFECTOS: PORCENTAJE DE DÍAS ABSTINENTES

DIFERENCIA MEDIA ENTRE TRATAMIENTO Y PLACEBO Y SUS INTERVALOS DE CONFIANZA DEL 95%

EFEECTO	DIFERENCIA MEDIA ESTIMADA	I.C. INFERIOR A 95%	I.C. SUPERIOR A 95%	P-VALOR	EFEECTO TAMAÑO
OND VS. PLACEBO	6,22	0,11	12,33	0,046	0,21
ENTRE PORTADORES LL/T+:					
OND VS. PLACEBO	12,53	2,28	22,78	0,017	0,50
ENTRE OND: PORTADORES LL/T+ VS. OTROS	10,33	1,72	18,94	0,019	0,40

Fig. 11C

PORCENTAJE DE PACIENTES CON MENOS DE 3 (I/MES)

DÍAS DE CONSUMO INTENSIVO DE ALCOHOL EN TOTAL 12

SEMANAS POR REGRESIÓN LOGÍSTICA

TABLA 1: ANOVA

VARIABLE	CHI-CUADRADO	P-VALOR
4-CASILLAS COMBINADAS	12,04	0,007
EDAD	16,32	<0,0001
GÉNERO	0,31	0,579
RAZA	4,41	0,036
CENTRO	14,38	0,0001
PERÍODO INICIAL	15,40	<0,0001
GENERAL	37,14	<0,0001

4-CASILLAS COMBINADAS: OND | PORTADORES LL/T+, OND + OTROS, PLACEBO + PORTADORES LL/T+, Y PLACEBO +

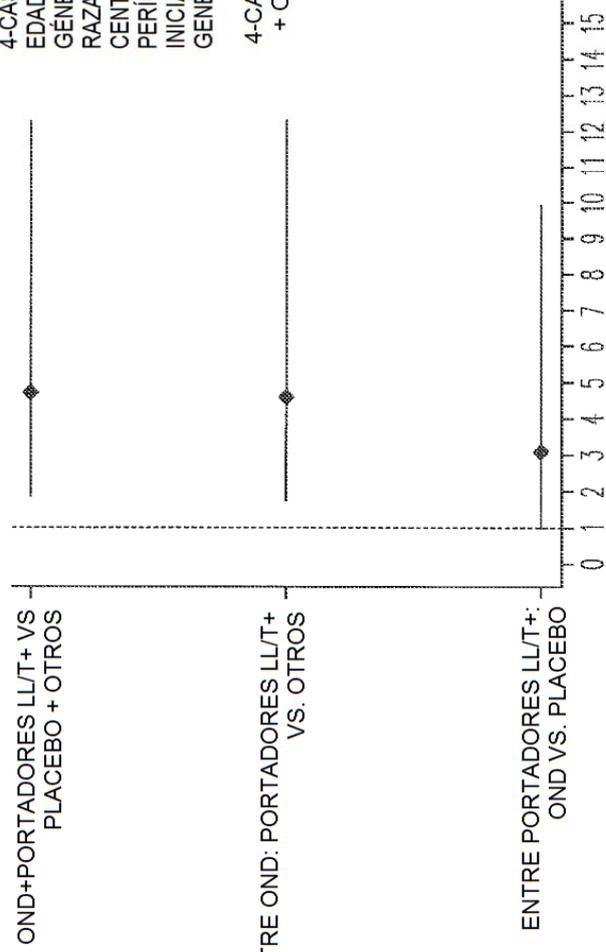


TABLA 2: P-VALORES

EFFECTO	P-VALOR
PORTADORES LLIT+GENOTIPOS:	
OND VS. PLACEBO	0,05
ENTRE OND:	
PORTADORES LLIT+ VS. OTROS	<0,01
OND + PORTADORES LL/T-F:	
VS. PLACEBO +OTROS	<0,01

Fig. 12