



ORIGINAL BREVE

Psicoterapiagenética: ¿influyen los genes en la adherencia a la psicoterapia?

Víctor Pérez^{a,b}, Juan Carlos Pascual^{a,b,*}, Joaquim Soler^{a,b}, Thais Tiana^{a,b}, Anna Cortés^c, Montserrat Baiget^c, Ana Martín-Blanco^{a,b} y Enrique Álvarez^{a,b}

^aDepartamento de Psiquiatría, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

^bCentro de Investigación Biomédica en Red de Salud Mental (CIBERSAM), Universidad Autónoma de Barcelona, Barcelona, España

^cServicio de Genética, Hospital de la Santa Creu i Sant Pau, Barcelona, España

Recibido el 11 de noviembre de 2009; aceptado el 8 de marzo de 2010

Disponible en Internet el 13 de mayo de 2010

PALABRAS CLAVE

Trastorno límite de la personalidad;
Genética;
Psicoterapia

Resumen

Objetivo: Probablemente haya asociación entre factores genéticos, rasgos de personalidad y respuesta a la psicoterapia. Se propone el nuevo concepto de «psicoterapiagenética» como estrategia para estudiar cómo los factores genéticos pueden influir en la respuesta terapéutica. El objetivo es examinar la asociación entre polimorfismos del gen que codifica el transportador de serotonina (*SERT*) y el gen que codifica el receptor de la dopamina D4 (*DRD4*) con la adherencia a la psicoterapia.

Método: Estudio prospectivo con 110 pacientes diagnosticados de trastorno límite de la personalidad (TLP) que participaron en terapia dialéctica-conductual (TDC). Se examinaron tres polimorfismos: el 5-HTTLPR y el VNTR del gen *SERT* y la presencia del alelo de 7 repeticiones (D4.7) del gen *DRD4*. Como medidas de adherencia, se usaron la tasa de abandonos y la media de sesiones realizadas.

Resultados: La presencia del alelo de 12 repeticiones del polimorfismo VNTR del *SERT* se asoció con una mayor adherencia a la psicoterapia. No se observaron asociaciones significativas entre los polimorfismos 5-HTTLPR o D4.7 y la adherencia.

Conclusiones: Nuestros resultados preliminares muestran correlación entre algunas variaciones genéticas y la adherencia a la TDC en pacientes con TLP. La estrategia de «psicoterapiagenética» podría ser útil para estudiar cómo las variables genéticas influyen en la respuesta a la psicoterapia.

© 2009 SEP y SEPB. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

*Autor para correspondencia.

Correo electrónico: jpascual@santpau.es (J.C. Pascual).

KEYWORDS

Borderline personality disorder;
Genetics;
Psychotherapy

Psychotherapygenetics. Do genes influence psychotherapy adherence?**Abstract**

Objective: There is probably an association between genetic factors, personality traits and response to psychotherapy. We propose the new concept of “psychotherapygenetics” as a strategy to study how genetic factors may influence psychotherapeutic response. The aim was to examine the association between polymorphisms of the serotonin transporter gene (*SERT*) and the dopamine 4-receptor gene (*DRD4*) with adherence to psychotherapy. **Method:** We performed a prospective study of 110 patients with borderline personality disorder (BPD) who participated in dialectical behavioral therapy (DBT). Three polymorphisms were examined: the 5-HTTLPR and the VNTR on the *SERT* gene and the 7-repeat allele (D4.7) on the *DRD4* gene. The dropout rate and the mean number of sessions attended were used as an adherence index.

Results: The presence of the 12-repeat allele on the VNTR polymorphism of *SERT* was associated with higher adherence to psychotherapy. There was no significant association between the 5-HTTLPR or D4.7 polymorphisms and adherence.

Conclusions: Our preliminary results show a correlation between certain genetic variations and adherence to DBT in patients with BPD. A “psychotherapygenetics” approach could be useful to study how genetic variables may influence patients’ psychotherapy response.

© 2009 SEP y SEPB. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

Al igual que sucede en las estrategias de farmacogenética con la respuesta a los agentes psicotrópicos o las reacciones adversas a los medicamentos¹, proponemos aquí un concepto nuevo, la «psicoterapiagenética» para investigar los factores genéticos que pudieran influir en la respuesta de los pacientes a la psicoterapia. Varios estudios han señalado que sencillos mecanismos genéticos podrían ser la base de ciertos comportamientos complejos, tales como la agresividad, la depresión o la resiliencia a problemas emocionales². Los genes afectan a la expresión, la función y el metabolismo de varios neurotransmisores, como la dopamina y la serotonina, que desempeñan un papel importante en los rasgos de personalidad. A su vez, ciertos rasgos como la perseverancia o la apertura ante nuevas experiencias pueden influir en el curso de la psicoterapia. Un estudio previo ya documentó la asociación entre los factores genéticos y la respuesta al tratamiento farmacológico y psicoterapéutico de la bulimia³.

Los pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP) constituyen una buena población para explorar esta hipótesis, ya que la etiología del TLP comprende factores genéticos y ambientales, y se considera que la psicoterapia es el tratamiento de elección⁴. Aunque la identificación de los genes implicados en este trastorno es escasa, algunos estudios señalan que los genes serotoninérgicos y dopaminérgicos parecen estar especialmente involucrados en síntomas característicos del TLP, como la inestabilidad afectiva, la impulsividad o el suicidio^{5,6}. Ciertos genes relacionados con estos sistemas –p. ej., el gen del transportador de la serotonina (*SERT*) y el gen del receptor de la dopamina 4 (*DRD4*)– podrían, *a priori*, ser buenos candidatos a ser estudiados en la población con TLP. Al igual que en algunos ensayos clínicos farmacológicos recientes, donde la interrupción del tratamiento se consideró la

medida principal para estudiar la efectividad del fármaco⁷, la tasa de adherencia podría constituir una variable pragmática para explorar la efectividad de la intervención psicoterapéutica. Este estudio pretende explorar la asociación entre las variantes polimórficas del *SERT* y del *DRD4* con la adherencia a la psicoterapia.

Método**Sujetos**

De un total de 110 sujetos incluidos en el estudio, el 86% (94/110) eran mujeres con una media de edad de $28,8 \pm 6,2$ años. Los criterios de inclusión fueron: a) cumplir criterios diagnósticos de DSM IV para el TLP, evaluados mediante dos entrevistas diagnósticas semiestructuradas—la Entrevista clínica estructurada para trastornos de personalidad del eje II del DSM-IV (SCID-II)⁸ y la Entrevista diagnóstica para TLP—Revisada (DIB-R)⁹; b) tener una edad comprendida entre los 18 y los 45 años; c) no tener en curso comorbilidades del eje I en curso; d) obtener una puntuación ≥ 4 en la escala de Impresión de la gravedad clínica general (CGI-S)¹⁰, y e) no estar participando en una intervención de psicoterapia en el momento del reclutamiento.

Todos los pacientes formaron parte de un grupo de intervención de terapia dialéctica conductual (TDC) durante 14 semanas. El formato de TDC utilizado fue adaptado de la versión estándar, y se aplicó uno de los cuatro tipos de intervención: la adquisición de habilidades o destrezas. La adquisición de habilidades cubría todos los módulos originales e instruyó a los participantes en las siguientes áreas: desarrollo de conciencia plena (*mindfulness*), tolerancia al estrés y habilidades interpersonales y de regulación emocional. Los módulos no se repitieron para acortar la duración de la aplicación. Las intervenciones psicoterapéuticas

fueron conducidas por dos psicoterapeutas cognitivos-conductuales con experiencia en terapia de grupo en TLP y formados en cursos organizados por el Behavioural Technology Transfer Group^{11,12}. Como criterios de valoración de la adherencia a la psicoterapia, se utilizaron la tasa de abandonos y la media de sesiones máximas realizadas. Los pacientes podían continuar con el tratamiento farmacológico si lo habían iniciado antes de la inclusión en el estudio, pero no podían modificar la dosis durante éste. Se obtuvo consentimiento informado por escrito; el estudio cumple los principios establecidos en la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación del Hospital de la Santa Creu i Sant Pau.

Análisis

Mediante las técnicas habituales se obtuvo ADN de sangre venosa, y se realizó la determinación genotípica mediante procedimientos normalizados^{13,14}. Se examinaron dos polimorfismos en el gen *SERT*: el promotor del transportador de la serotonina, 5-HTTLPR (genotipos S/S, S/L y L/L), y el número variable de repeticiones en tándem, VNTR, en el intrón 2 (alelo de 10 repeticiones y alelo de 12 repeticiones). En el gen *DRD4*, se examinó la presencia/ausencia del alelo de 7 repeticiones (D4.7) en el tercer exón.

Utilizamos la tasa de abandonos y el número medio de sesiones asistidas como índices de adherencia a la psicoterapia, y se analizaron mediante la prueba de la χ^2 y el análisis de varianza (ANOVA), respectivamente. Se realizaron comparaciones entre la presencia/ausencia de un determinado alelo y el número de sesiones asistidas mediante la prueba de la t de Student bilateral, con un grado de significación de $p < 0,05$. En las variables que mostraron significación estadística, se realizó un análisis de supervivencia de Kaplan-Meier.

Resultados

En total, 72 pacientes (65,5%) finalizaron las 14 semanas de TDC. Los porcentajes de genotipos obtenidos para el 5-HTTLPR fueron: un 22,7% del S/S, un 42,7% del S/L y un 34,5% del L/L. No hubo diferencias significativas entre los portadores S y los no portadores en la tasa de abandonos (el 34,7 frente al 34,2%) ni en el número medio de sesiones a las que asistieron (11,6 frente a 10,7 respectivamente; $p = 0,29$). Se obtuvieron resultados similares para los pacientes con ($n = 34$) o sin ($n = 76$) el alelo D4.7; no hubo diferencias en la tasa de abandonos (el 35,3 frente al 34,2%) ni en el número medio de sesiones a las que asistieron (11,2 frente a 11,3 respectivamente).

En el polimorfismo VNTR del *SERT*, 14 pacientes (12,7%) eran homocigotos para el alelo de 10 repeticiones, 48 (43,6%) para el alelo de 12 repeticiones y 43 (39,1%) eran heterocigotos (10/12). Sólo 1 paciente presentó el genotipo 9/10 y solo 4 pacientes poseían el genotipo 9/12 (estos alelos con 9 repeticiones se eliminaron del análisis estadístico debido a su baja frecuencia). Los pacientes heterocigotos tuvieron una tasa de abandono inferior (25,6%) que los pacientes homocigotos (39,6–50%; $p = 0,11$), aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Si bien no se observó ninguna diferencia en la tasa de abandono en los

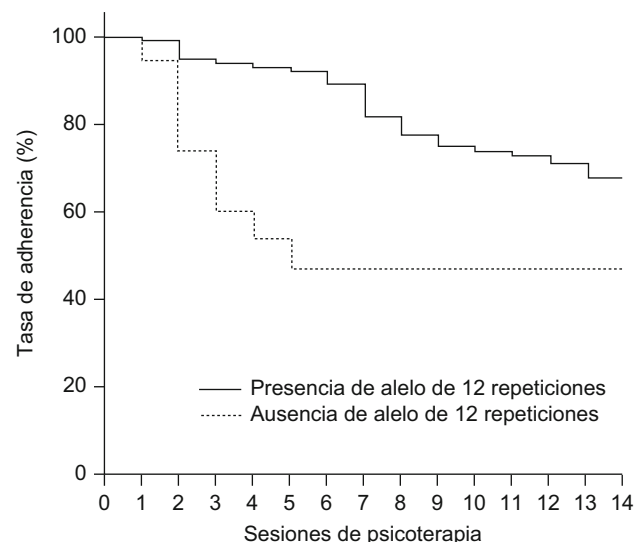


Figura 1 Curvas de Kaplan-Meier para la adherencia a la psicoterapia en portadores de alelos de 12 repeticiones comparados con los no portadores (mediana del número de sesiones asistidas, 14 frente a 5; $p = 0,019$).

portadores de 10 repeticiones frente a los no portadores, los portadores de 12 repeticiones tuvieron un tasa de abandono inferior que los no portadores (el 31,6 frente al 53,3%; $p = 0,1$). Además, los pacientes con 10/12 o 12/12 asistieron significativamente a más sesiones (12,2 y 11,3, respectivamente) que los portadores 10/10 (8,2; $p = 0,015$). Asimismo, los portadores de 12 repeticiones permanecieron en psicoterapia significativamente más que los no portadores (11,8 frente a 8 sesiones; $p = 0,001$). La figura 1 muestra una curva de Kaplan-Meier para la adherencia a la TDC, donde los portadores del alelo de 12 repeticiones mostraban una adherencia significativamente mayor a la psicoterapia que los no portadores (mediana del número de sesiones, 14 frente a 5; $p = 0,019$).

Discusión

Este estudio es el primero que describe el concepto de «psicoterapiagenética» y nuestros resultados preliminares indican que existiría asociación entre algunas variaciones genéticas y la adherencia a la psicoterapia. Podríamos considerar que existen individuos con una predisposición endógena o «genéticamente sensibles» a los cambios en el entorno (p. ej., inicio de la psicoterapia) y otros que lo son menos. Según los modelos psicobiológicos de autores como Cloninger o Zuckerman^{15,16}, alrededor de un 50–60% de las dimensiones de personalidad se heredan y existiría una correlación entre los marcadores biológicos y los rasgos de carácter. Las variaciones genéticas influirían en los sistemas de neurotransmisores y éstos determinarían los rasgos de carácter; por ejemplo, la función dopaminérgica estaría asociada con la búsqueda de sensaciones, la actividad serotoninérgica, con la evitación del daño. Por otra parte, estos rasgos de carácter podrían tener influencia en el éxito o el fracaso de la psicoterapia.

Nuestra hipótesis era que el alelo S del 5-HTTLPR y el alelo de 10 repeticiones del VNTR en el *SERT* estarían asociados con una menor actividad serotoninérgica con rasgos de ansiedad-neuroticismo, depresión e impulsividad^{5,6,13} y, finalmente, con una peor adherencia a la psicoterapia. Con respecto al gen *DRD4*, el alelo D4.7 se ha asociado con elevada búsqueda de sensaciones y baja perseverancia⁶, de manera que era de esperar que este alelo se asociase con elevadas tasas de abandono. Sin embargo, nuestros resultados no respaldan las hipótesis sobre el alelo S ni el alelo D4.7. La única asociación significativa que encontramos fue entre el alelo de 10 repeticiones del VNTR y las tasas elevadas de abandono. Esto podría indicar que existiría una relación entre el alelo de 10 repeticiones, una actividad serotoninérgica inferior, ansiedad, rasgos de impulsividad y una mayor tasa de abandono. De hecho, en un estudio reciente, Ni et al¹⁷ observaron que los pacientes con TLP, comparados con controles sanos, presentaban tasas similares del alelo S del 5-HTTLPR, pero tasas mayores del alelo de 10 repeticiones del VNTR. Este estudio muestra los resultados preliminares obtenidos mediante una primera aproximación en la búsqueda de un modelo explicativo de «psicoterapiagenética» a través del análisis de la asociación entre la genética y la adherencia a la terapia. No obstante, existen varios factores intermedios, tales como las dimensiones de carácter, cuya concordancia con la genética y la adherencia a la terapia debería investigarse en el futuro.

Debido a sus limitaciones, nuestros hallazgos preliminares deben interpretarse con cautela; por ejemplo, la muestra es relativamente pequeña ($n=110$), la adherencia a la psicoterapia no siempre implica una mejora en eficacia, podrían utilizarse diferentes tipos de psicoterapia que resultarían en distintas tasas de abandono¹², y la adherencia al tratamiento depende de factores múltiples tanto ambientales como genéticos. Es necesario acumular más conocimientos sobre las bases biológicas del TLP para seleccionar los genes apropiados. En conclusión, nuestro estudio muestra asociación entre el alelo de 12 repeticiones del VNTR y una mayor adherencia a la psicoterapia. Por consiguiente, el enfoque de la «psicoterapiagenética» podría ser útil en el futuro para estudiar cómo influye la variabilidad genética en la efectividad de las intervenciones psicoterapéuticas.

Financiación

El estudio fue financiado por el Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, CIBERSAM.

Bibliografía

1. Arranz MJ, De Leon J. Pharmacogenetics and pharmacogenomics of schizophrenia: a review of last decade of research. *Mol Psychiatry*. 2007;12:707–47.
2. Holden C. Parsing the genetics of behaviour. *Science*. 2008;322:892–895.
3. Steiger H, Joobar R, Gauvin L, Bruce KR, Richardson J, Israel M, et al. Serotonin-system polymorphisms (5-HTTLPR and -1438G/A) and responses of patients with bulimic syndromes to multimodal treatments. *J Clin Psychiatry*. 2008;69:1565–71.
4. American Psychiatric Association Practice Guidelines. Practice guideline for the treatment of patients with borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2001;158:1–52.
5. Lieb K, Zanarini M, Schmahl C, Linehan M, Bohus M. Borderline personality disorder. *Lancet*. 2004;364:453–61.
6. Savitz JB, Ramesar RS. Genetic variants implicated in personality: a review of the more promising candidates. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004;131:20–32.
7. Lieberman JA, Stroup TS, McEvoy JP, Swartz MS, Rosenheck RA, Perkins DO, et al. Effectiveness of antipsychotic drugs in patients with chronic schizophrenia. *N Engl J Med*. 2005;353:1209–1223.
8. Gómez-Beneyto M, Villar M, Renovell M, Pérez F, Hernández M, Leal C, et al. The diagnosis of personality disorder with a modified version of the SCID-II in a Spanish clinical sample. *J Personal Disord*. 1994;8:104–10.
9. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Álvarez E, et al. Validation of a Spanish version of the Diagnostic Interview for Bordelines-Revised (DIB-R). *Actas Esp Psiquiatr*. 2004;32:293–8.
10. Guy W. Assessment manual for psychopharmacology. Washington: US Department of Health, Education, and Welfare; 1976.
11. Soler J, Pascual JC, Campins J, Barrachina J, Puigdemont D, Álvarez E, et al. Double-blind, placebo-controlled study of dialectical behavior therapy plus olanzapine for borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. 2005;162:1221–4.
12. Soler J, Pascual JC, Tiana T, Cebrià A, Barrachina J, Campins MJ, et al. Dialectical behaviour therapy skills training compared to standard group therapy in borderline personality disorder. A 3-month randomised controlled clinical trial. *Behav Res Ther*. 2009;47:353–8.
13. Heils A, Teufel A, Petri S, Stöber G, Riederer P, Bengel D, et al. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochemistry*. 1996;66:2621–4.
14. Van Tol HH, Wu CM, Guan HC, Ohara K, Bunzow JR, Civelli O, et al. Multiple dopamine D4 receptor variants in the human population. *Nature*. 1992;358:149–52.
15. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. Psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. 1993;50:975–90.
16. Zuckerman M. *Psychobiology of personality*. New York: Cambridge University Press; 1991.
17. Ni X, Chan K, Bulgin N, Sicard T, Bismil R, McMain S, et al. Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. 2006;40:448–53.