

Respuesta a fluoxetina y polimorfismos del transportador de serotonina en trastorno límite de personalidad

Fluoxetine response and serotonin transporter polymorphism in borderline personality disorders

Hernán Silva I.¹, Patricia Iturra C.², Aldo Solari I.³, Juana Villarroel G.¹,
Sonia Jerez C.¹, Natalia Roa V.¹, María Leonor Bustamante C.^{1,2}

Introduction: Impulsiveness and aggressiveness are characteristics of borderline personality disorders. Aggressive and impulsive behaviors are associated to a serotonergic system dysfunction and are treated with selective serotonin reuptake inhibitors (SSRIs). The short (S) allele of the serotonin transporter promoter (5-HTTPR) gene is associated to a worse response to SSRI in major depression. The objective of this work is to study the anti-impulsive effect of fluoxetine and his relation with short and long alleles of 5-HTTPR gene in borderline personality disordered patients. **Method:** 59 patients with DSM-IV borderline personality disorder were treated with fluoxetine for 12 weeks. Impulsivity was evaluated with the Overt Aggression Scale Modified (OAS-M). Polymorphisms L and S of the 5-HTTPR gene were determined. **Results:** S carriers (LS and SS) had a significantly minor response on OAS-M and Aggression subscale than LL carriers. **Conclusions:** S allele of the 5-HTTPR gene predicts poor response to anti-impulsive effect of fluoxetine in borderline personality disorder. It is likely that multiple genes contribute to a SSRI response.

Key words: Borderline personality disorder, serotonin transporter, fluoxetine.

Rev Chil Neuro-Psiquiat 2010; 48 (1): 29-37

Introducción

La impulsividad, la inestabilidad afectiva, las conductas rabiosas o agresivas y de automutilación son algunas de las características centrales en los pacientes con trastorno límite de personalidad. Hay fuertes evidencias de que las conductas impul-

sivas se asocian a una disfunción del sistema serotoninérgico central^{1,2}. Se han descrito reducciones en los índices de función serotoninérgica en sujetos con trastorno de personalidad y con historia de conductas agresivas e impulsivas³.

Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son fármacos ampliamente utilizados

Recibido: 22/12/2009

Aceptado: 05/04/2010

Financiamiento: Proyecto FONDECYT N° 1030305.

¹ Clínica Psiquiátrica Universitaria. Hospital Clínico, Universidad de Chile.

² Programa de Genética Humana. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³ Programa de Biología Celular y Molecular. Instituto de Ciencias Biomédicas, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

en el tratamiento de los pacientes con trastorno límite de personalidad. Estudios abiertos y de doble ciego sugieren que su prescripción puede ser una estrategia efectiva para mejorar los síntomas de este trastorno^{4,5}. Por tal motivo han sido propuestos como medicamentos de primera línea para el control de la rabia, la ansiedad, la labilidad anímica, la agresividad impulsiva y las conductas de automutilación⁶. La American Psychiatric Association, en su guía práctica para el tratamiento del trastorno límite de personalidad, también adopta esta recomendación⁷.

Por otra parte, los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS), son actualmente los fármacos de primera línea para el tratamiento de la depresión mayor. La respuesta clínica a estos medicamentos varía entre pacientes, lo que puede ser explicado parcialmente por factores genéticos. La identificación de los factores genéticos que determinan la respuesta a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina puede ayudar a predecir la respuesta terapéutica y facilitar la mejor selección del fármaco⁸.

Uno de los sitios que ha despertado mayor interés es el gene del transportador de serotonina⁹. El papel biológico de este transportador es la reabsorción de la serotonina desde el espacio sináptico hacia el interior de la neurona pre-sináptica para su re-utilización. Los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ejercen su acción bloqueando este transportador, lo que aumenta la concentración de serotonina en el espacio sináptico. Esto llevaría a un aumento del tono serotoninérgico y a una regulación hacia abajo de los receptores serotoninérgicos post-sinápticos, que estarían relacionados al efecto terapéutico de estos fármacos. En concordancia con este hecho, uno de los hallazgos más replicados es la asociación entre los alelos largo y corto (L y S) de la región promotora del gene del transportador de serotonina y la respuesta a anti-depresivos¹⁰⁻¹². El ser portador de estos alelos, que se caracterizan por la inserción de 44 pares de bases (alelo largo) o su supresión (alelo corto), tiene consecuencias funcionales. El alelo corto (S) se asocia a menor actividad transcripcional y a reducción de la eficiencia en la recaptura de serotonina¹³.

Varios autores han encontrado que los portadores del alelo largo (L) tienen una mejor, o una más rápida respuesta, a los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina en pacientes depresivos¹⁴⁻¹⁷. No obstante, dos estudios efectuados en pacientes asiáticos encontraron resultados contrastantes^{18,19}. Estas discrepancias han sido relacionadas con la baja frecuencia del alelo L en esas poblaciones. El empleo de técnicas de meta-análisis y de mega-análisis confirma la mejor respuesta de los portadores de L a los inhibidores de la recaptura de serotonina^{20,21}.

Estudios genéticos han encontrado una asociación entre el gene del transportador de serotonina, impulsividad y conductas suicidas, lo que puede representar un factor de vulnerabilidad en condiciones en las que habría una disfunción del sistema serotoninérgico²²⁻²⁶.

El objetivo de este trabajo es investigar la asociación entre la respuesta de la impulsividad al tratamiento con fluoxetina y los alelos largo y corto de la región promotora del gene del transportador de serotonina en pacientes con trastorno límite de personalidad. Hasta ahora no se había evaluado la asociación entre esos polimorfismos y el efecto anti-impulsivo de fluoxetina en trastornos de personalidad.

Material y Métodos

Este trabajo se enmarca en un estudio más amplio de diversos polimorfismos genéticos asociados al sistema serotoninérgico, su relación con impulsividad y la predicción de respuesta a fármacos en pacientes con trastorno de personalidad (Proyecto FONDECYT 1030305). Una descripción detallada de los métodos analíticos y el estudio de otros sitios genéticos se puede encontrar en las referencias 27 y 28.

Pacientes

Se seleccionó a 59 pacientes, de ambos sexos y de edades entre 18 y 60 años de edad, entre los consultantes de la Clínica Psiquiátrica Universitaria del Hospital Clínico de la Universidad de Chile. Los sujetos pertenecían al estrato social II, representativo de la población chilena actual, mezcla

caucásica y amerindia. Todos cumplían los criterios del DSM-IV para trastorno límite de personalidad de acuerdo al International Personality Disorder Examination (IPDE)²⁹. Se descartó la existencia de patologías del eje I mediante la administración de la Structural Clinical Interview for DSM-IV axis I diagnosis (SCID-I)³⁰. Se excluyó a los sujetos con antecedentes de cuadros orgánicos cerebrales, psicosis, manía, abuso de sustancias o trastornos de la conducta alimentaria. También se excluyeron los pacientes con enfermedades físicas de importancia, las que se descartaron mediante examen físico, hemograma, perfil bioquímico, pruebas tiroideas y electroencefalograma. Se incluyó a los pacientes con historia de síntomas depresivos o ansiosos sólo si se encontraban libres de esos síntomas en el momento de entrar en el estudio. Todos los participantes se encontraban sin fármacos por lo menos durante dos semanas; en los casos que recibían fluoxetina el plazo se extendió a cuatro semanas. Todos dieron su consentimiento informado; el estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital Clínico de la Universidad de Chile y se desarrolló respetando los principios de la Declaración de Helsinki.

Administración de fluoxetina

Los pacientes fueron tratados con fluoxetina oral durante 12 semanas. A todos se les administró 20 mg de fluoxetina al comienzo del estudio. De acuerdo a la respuesta clínica las dosis podían ser aumentadas a partir de las dos semanas de tratamiento. Si la respuesta era considerada insuficiente, los investigadores podían hacer aumentos adicionales. Con el fin de asegurar la adherencia al tratamiento se midieron los niveles plasmáticos de fluoxetina a las 12 semanas de mediante cromatografía líquida y detección por fluorescencia. No se permitió el empleo de otros fármacos, a excepción de alprazolam o zolpidem cuando fue necesario.

Evaluación de impulsividad

Se administró la Overt Aggression Scale Modified (OAS-M) al inicio del estudio y a las semanas 2, 4, 8 y 12 de tratamiento³¹. Se trata de un instrumento diseñado para medir los cambios de la agresividad e impulsividad a lo largo del tiempo

y fue administrada por dos clínicos entrenados en su uso. Evalúa tres áreas: agresión, irritabilidad y suicidalidad. En agresión tiene cuatro subescalas: agresión verbal, agresión contra objetos, agresión contra otros y agresión contra sí mismo. En irritabilidad tiene dos subescalas: irritabilidad global e irritabilidad subjetiva. En suicidalidad tiene tres subescalas: tendencias suicidas (ideación y conducta), intentos de suicidio y letalidad del intento.

Análisis genético

Se tomó una muestra de sangre a cada sujeto y se extrajo el DNA de leucocitos empleando el Ultra Clean DNA Blood Spin Kit (Mo Bio Laboratories Inc.) de acuerdo a las instrucciones del fabricante. La determinación de los alelos L y S del promotor del gene del transportador de serotonina se realizó mediante la reacción en cadena de la polimerasa de acuerdo al procedimiento diseñado por Gelertner y colaboradores³².

Los análisis genéticos se efectuaron en los laboratorios de los Programas de Genética Humana y de Biología Celular y Molecular del Instituto de Ciencias Biomédicas de la Facultad de Medicina de la Universidad de Chile.

Análisis estadístico

Se efectuó mediante el Statistical Package for the Social Sciences (SPSS, versión 11.5, SPSS Inc., Chicago, 1999). Se calculó las puntuaciones promedio del OAS-M total y de la agresión, irritabilidad y suicidalidad, al comienzo del estudio y a las semanas 2, 4, 8 y 12 de tratamiento con fluoxetina. Los pacientes fueron divididos en dos grupos según su genotipo: LL y portadores del alelo S (LS + SS). Se comparó la reducción del OAS-M total y de la agresión, irritabilidad y suicidalidad, mediante la prueba no paramétrica de Kruskal-Wallis. Las diferencias clínicas basales y demográficas se compararon mediante la prueba t de Student.

Resultados

Se incorporó a 59 pacientes al estudio, de los cuáles 49 (83%) completaron las 12 semanas de tratamiento. En la Tabla 1 se presentan las caracte-

rísticas demográficas, las dosis y niveles plasmáticos de fluoxetina y las puntuaciones basales del grupo total y de los subgrupos según genotipos (Tabla 1).

Se puede apreciar que hubo predominio de mujeres y que no hubo diferencias significativas entre los grupos en cuanto a las dosis y niveles plasmá-

tics de fluoxetina y a las puntuaciones basales del OAS-M total y de sus componentes.

En las Figuras 1 a 4 se presenta la variación temporal de la OAS-M total y de sus componentes en los portadores del genotipo LL versus los portadores de S (LS + SS).

Tabla 1. Características clínicas y demográficas de respondedores (n = 22) y no respondedores (n = 27) a 12 semanas de tratamiento con fluoxetina

	Respondedores	No respondedores	p
Género (F/M)	15/7	21/6	0,525
Edad promedio (años) (DE)	29,1 (8,1)	30,7 (10,7)	0,540
Dosis fluoxetina (mg/día) (DE)	34,1 (15,3)	39,3 (9,9)	0,181
Nivel Plasmático fluoxetina (ng/ml)	194,3 (104,2)	174,6 (101,4)	0,674
OAS-M basal	39,7 (17,2)	36,8 (15,8)	0,546
OAS-M semana 12	6,2 (4,7)	20,4 (9,9)	< 0,001
Agresión basal	30,2 (15,8)	27,3 (14,7)	0,509
Agresión semana 12	1,8 (2,3)	13,9 (8,7)	<0,001
Irritabilidad basal	6,7 (2,3)	6,8 (1,5)	0,867
Irritabilidad semana 12	3,5 (2,6)	5,1 (2,5)	0,038
Suicidalidad basal	2,8 (3,2)	2,8 (3,5)	0,965
Suicidalidad semana 12	0,8 (1,2)	1,4 (2,4)	0,247
Respondedores definidos por una reducción de al menos 75% del OAS-M basal			

F= femenino; M= masculino; DE= desviación estándar

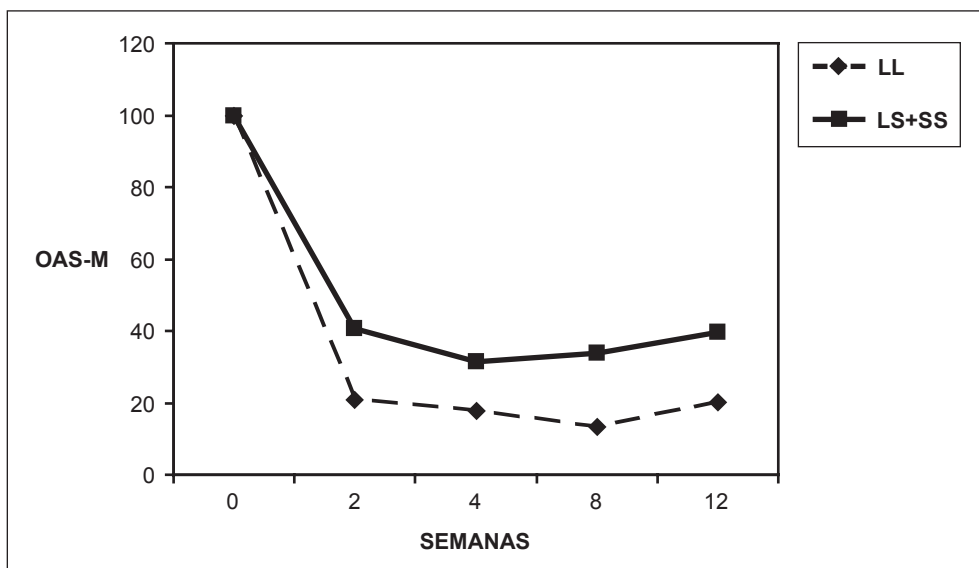


Figura 1. Variación temporal de la OAS-M total según genotipo del SERT en pacientes límites tratados con fluoxetina (n = 49).

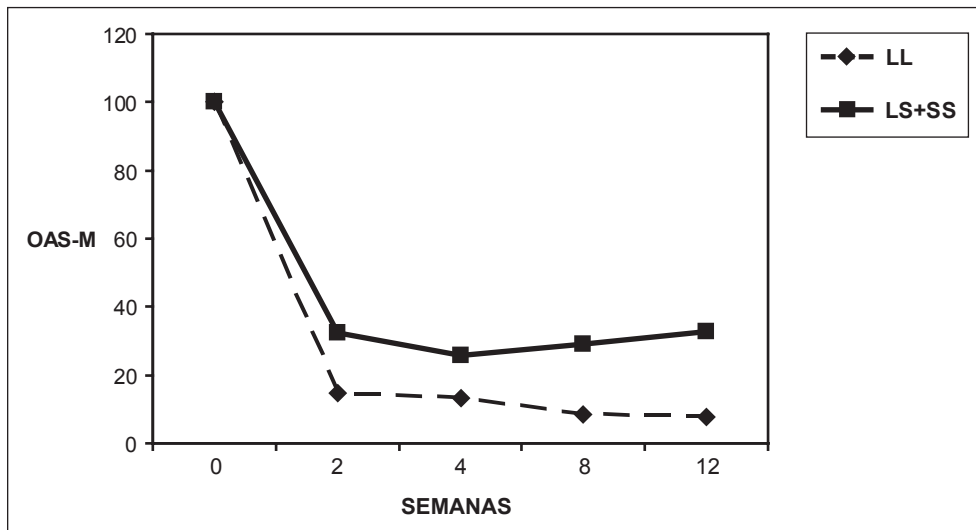


Figura 2. Variación temporal de la OAS-M. Agresión según genotipo del SERT en pacientes límites tratados con fluoxetina (n = 49).

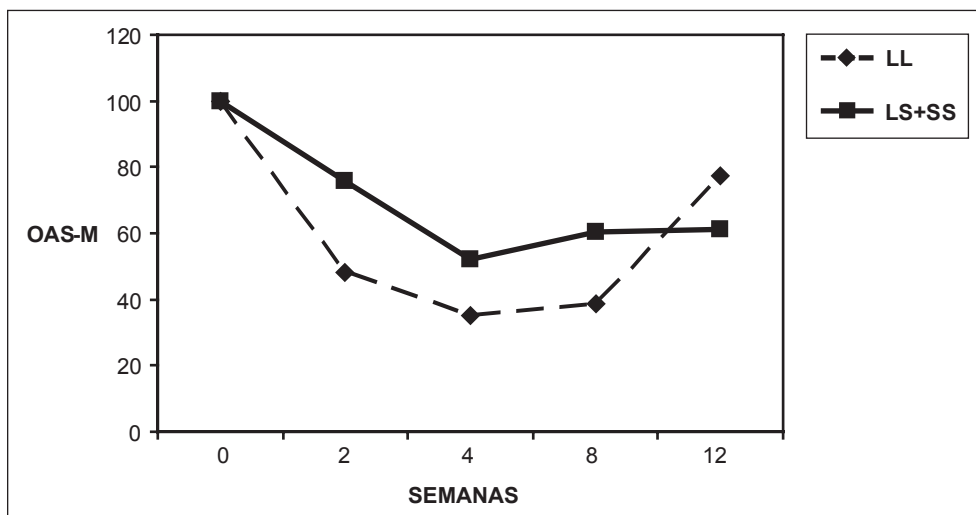


Figura 3. Variación temporal de la OAS-M. Irritabilidad según genotipo del SERT en pacientes límites tratados con fluoxetina (n = 49).

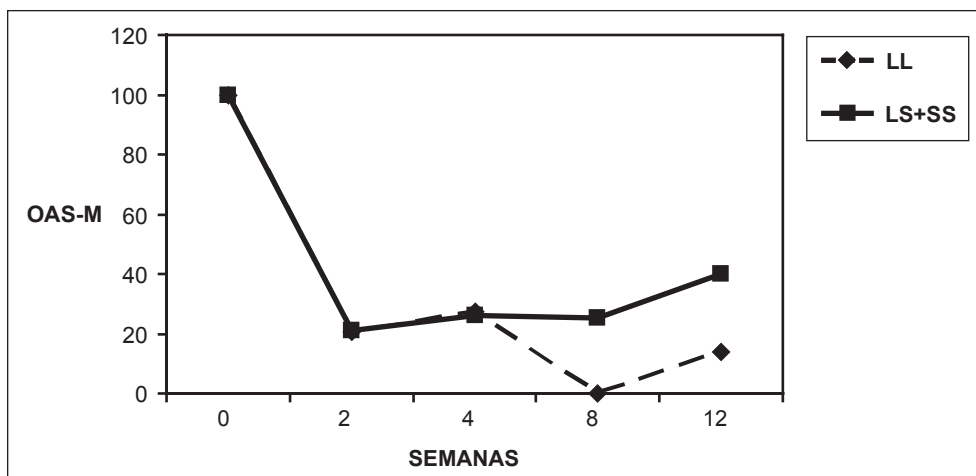


Figura 4. Variación temporal de la OAS-M. Suicidalidad según genotipo del SERT en pacientes límites tratados con fluoxetina (n = 49).

Se aprecia que los portadores de LL presentaron una mayor reducción la OAS-M total, que fue significativa a las 8 y 12 semanas de tratamiento, respecto a los portadores de S (Figura 1). Dicha reducción parece deberse al componente agresión, que tiene un mayor peso en la puntuación total de la OAS-M (Figura 2). En cambio, en la irritabilidad hubo una reducción significativa sólo en la segunda semana, la que luego desaparece (Figura 3). Por su parte, en la suicidalidad no hubo diferencias significativas (Figura 4).

Discusión

El principal hallazgo de este trabajo es que el genotipo LL del promotor del gene del transportador de serotonina se asoció a una mayor reducción de la impulsividad con fluoxetina en pacientes con trastorno límite de personalidad. En cambio, el alelo corto (S) se asoció a una respuesta más pobre. El efecto de la fluoxetina se observó principalmente en el componente agresión de la OAS-M. La reducción de la agresividad e impulsividad es consistente con los estudios que sugieren que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina son un tratamiento farmacológico efectivo en los trastornos límite de personalidad⁴⁻⁷.

Estos hallazgos no pueden explicarse por diferencias en las dosis de fluoxetina o en los niveles plasmáticos alcanzados, ya que no difieren entre los grupos comparados. Tampoco pueden ser explicados por la edad y el género, ya que fueron similares entre los grupos. Por otra parte, la reducción de la impulsividad y la agresividad no puede atribuirse al efecto antidepressivo de la fluoxetina, por cuanto se excluyeron los pacientes depresivos. Además, en otros estudios se ha encontrado que la

respuesta anti-agresiva de la fluoxetina no se asocia a cambios sistemáticos en la depresión, incluso en pacientes con historia de distimia o de trastorno depresivo³³.

La asociación entre el alelo S y la pobre respuesta a inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina ha sido repetidamente reportada en pacientes con depresión mayor^{11,20,21}. No obstante, no había sido investigada la relación con el efecto anti-impulsivo en el trastorno límite de personalidad.

Es probable que múltiples genes contribuyan a rasgos complejos como la agresividad y la impulsividad. Asimismo debe haber factores ambientales que participan en su expresión. Quizá el análisis de un conjunto de genes y de grupos más homogéneos de pacientes pueda permitir una mejor predicción de la respuesta terapéutica a estos fármacos³⁴.

En bulimia nerviosa también se ha encontrado una peor respuesta a los ISRS en los portadores del alelo S³⁵. En depresión mayor, trastorno límite de personalidad y bulimia nerviosa se ha planteado que existe una disfunción del sistema serotoninérgico. Si se encuentran hallazgos similares en otras condiciones como trastorno obsesivo compulsivo o trastorno de pánico, que también responden favorablemente a ISRS y se asocian a una disfunción serotoninérgica, este genotipo podría constituir un factor biológico de respuesta común.

Una limitación de este trabajo es el bajo número de pacientes estudiado, lo que puede ser compensado por los rigurosos criterios de selección de la muestra. Asimismo, hay una mayor representación de mujeres, por lo que estos resultados no pueden ser extrapolados a la población masculina. Se requiere el estudio de poblaciones mayores y el empleo de otros ISRS para determinar si estos hallazgos son comunes a todos los fármacos de este tipo.

Resumen

Introducción: Los trastornos límite de personalidad se caracterizan por una elevada impulsividad y agresividad. Las conductas agresivas e impulsivas se han asociado a disfunciones del sistema serotoninérgico y responden a los inhibidores de la recaptura de serotonina (ISRS). En depresión mayor el alelo corto (S) del promotor del gene del transportador de serotonina se asocia a pobre respuesta a los ISRS. El objetivo de este trabajo es estudiar el efecto anti-impulsivo de serotonina y su relación con los alelos L y S en pacientes con trastorno límite de personalidad. **Método:** 59 pacientes con trastorno límite de personalidad fueron tratados por 12 semanas con fluoxetina. Se evaluó la impulsividad mediante la Overt Aggression Scale Modified (OAS-M) y se determinó los polimorfismos L y S. **Resultados:** Los portadores de S (LS y SS) presentaron una menor reducción en la OAS-M total y en la subescala de agresividad que los homocigotos LL. **Conclusiones:** En trastorno límite de personalidad el alelo S del promotor del gene del transportador de serotonina predice pobre respuesta anti-impulsiva de la fluoxetina. Probablemente múltiples genes participen en la respuesta a los ISRS.

Palabras clave: Trastorno límite de personalidad, transportador de serotonina, fluoxetina.

Referencias

- Oquendo M A, Mann J J. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 11-25.
- Carver C, Miller J. Relations of serotonin function to personality: Current views and a key methodological issue. *Psychiatry Res* 2006; 144: 1-15.
- New A S, Goodman M, Triebwasser J, Siever LJ . Recent advances in the biological study of personality disorders. *Psychiatr Clin North Am.* 2008; 31 (3): 441-61.
- Bellino S, Paradiso E, Bogetto F. Efficacy and tolerability of pharmacotherapies for borderline personality disorder. *CNS Drugs* 2008; 22 (8): 671-92.
- Díaz-Marsá M, González Bardanca S, Tajima K, García-Albea J, Navas M, Carrasco J L. Psychopharmacological treatment in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2008; 36 (1): 39-49.
- Soloff P H. Psychopharmacology of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000; 23: 169-92.
- American Psychiatric Association. Practice Guidelines for the Treatment of Patients with Borderline Personality Disorder. *Am J Psychiatry* 2001; 158 (10 Suppl): 1-52.
- Kircheiner J, Bertilsson L, Bruus H, Wolf A, Roots IBauer M. Individualized medicine-implementation of pharmacogenetic diagnostics in antidepressant drug treatment of major depressive disorders. *Pharmacopsychiatry* 2003; 36 (Supplement 3): S235-43.
- Drago A, De Ronchi D, Serretti A. Pharmacogenetics of antidepressant response: an update. *Hum Genomics* 2009; 3 (3): 257-74.
- Horstmann S, Binder E B. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther.* 2009; 124 (1): 57-73.
- Alessandro S, Kato M. The serotonin transporter gene and effectiveness of SSRIs. *Expert Rev Neurother* 2008; 8 (1): 111-20.
- Malhotra A K, Lencz T, Correll C U, Kane J M. Genomics and the future of pharmacotherapy in psychiatry. *Int Rev Psychiatry* 2007; 19 (5): 523-30.
- Rausch J L. Initial conditions of psychotropic drug response: Studies of serotonin transporter

- long promoter region (5-HTTLPR), serotonin transporter efficiency, cytokine and kinase gene expression relevant to depression and antidepressant outcome. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1046-1061.
14. Smeraldi E, Zanardi R, Benedetti F, Dibella D, Pérez J, Catalano M. Polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene and antidepressant efficacy of fluvoxamine. *Mol Psychiatry* 1998; 3: 508-11.
 15. Serretti A, Artioli P. From molecular biology to pharmacogenetics: a review of the literature on antidepressant treatment and suggestions of possible candidate genes. *Psychopharmacol* 2004; 174: 490-503.
 16. Serretti A, Benedetti F, Zanardi R, Smeraldi E. The influence of Serotonin Transporter Promoter Polymorphism (SERTPR) and other polymorphisms of the serotonin pathway on the efficacy of antidepressant treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1074-84.
 17. Lesch KP, Gutknecht L. Pharmacogenetics of the serotonin transporter. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29: 1062-73.
 18. Kim D K, Lim S W, Lee S, Sohn S E, Kim S, Hahn C G, *et al.* Serotonin transporter gene polymorphism and antidepressant response. *Neuroreport* 2000; 11: 215-9.
 19. Yoshida K, Ito K, Sato K, Takahashi H, Kamata M, Higuchi H, *et al.* Influence of the serotonin transporter gene-linked polymorphic region on the antidepressant response to fluvoxamine in Japanese depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2002; 26: 383-286.
 20. Serretti A, Cusin C, Rausch J, Bondy B, Smeraldi E. Pooling pharmacogenetic studies on the serotonin transporter: A mega-analysis. *Psychiatry Res* 2006; 145: 61-5.
 21. Serretti A, Kato M, De Ronchi D, Kinoshita T. Meta-analysis of serotonin transporter gene promoter polymorphism (5-HTTLPR) association with selective serotonin reuptake inhibitor efficacy in depressed patients. *Mol Psychiatry* 2007; 12: 247-57.
 22. Lesch K, Bengel D, Heils A, Sabol S, Greenberg B, Petri S, *et al.* Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 246: 1527-31.
 23. Lee J, Kim Hyun D. Possible association between serotonin transporter promoter region polymorphism and impulsivity in Koreans. *Psychiatry Res* 2003; 118: 19-24.
 24. Bellivier F, Szoke A, Henry C, Lacoste J, Bottos C, Nosten-Bertrand M, *et al.* Possible association between serotonin transporter gene polymorphism and violent suicidal behavior in mood disorders. *Biol Psychiatry* 2000; 48: 319-322.
 25. Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Mol Psychiatry* 2000; 5: 193-5.
 26. Courtet P, Picot MC, Bellivier F, Torres S, Jollant F, Michelon C, *et al.* Serotonin transporter gene may be involved in short-term risk of subsequent suicide attempts. *Biol Psychiatry* 2004; 55 (1): 46-51.
 27. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vielma W, *et al.* Serotonin transporter polymorphism and fluoxetine effect on impulsiveness and aggression in borderline personality disorder. *Actas Esp Psiquiatr* 2007; 35 (6): 387-392.
 28. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Jiménez M, *et al.* Fluoxetine response in impulsive-aggressive behavior and serotonin transporter polymorphism in personality disorder. *Psychiatr Genet* 2010 (in press).
 29. Loranger A W. International Personality Disorders Examination (IPDE): DSM-IV Module. Odessa, FL, Psychological Assessment Resources, 1999.
 30. First M, Spitzer R, Gibbon M, Williams J B W. Structured Clinical Interview for DSM-IV Axis I Disorders-Patient Edition (SCID-I/P), Version 2.0., 1995.
 31. Coccaro E F, Harvey PD, Kupsaw-Lawrence E. Development of neuropharmacologically based behavioral assessment of impulsive aggressive behavior. *Clin Neurosci* 1991; 3: S44-S51.
 32. Gelernter J, Kranzler HC, Cubells J F. Serotonin transporter protein (SLC6A4) allele and haplotype frequencies and linkage disequilibria in African

- and European-American and Japanese populations and in alcohol-dependent subjects. *Hum Genet* 1997; 101 (2): 243-6.
33. Coccaro E F, Kavoussi R J. Fluoxetine and impulsive aggressive behavior in personality-disordered subjects. *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 1081-8.
34. Horstmann S, Binder E B. Pharmacogenomics of antidepressant drugs. *Pharmacol Ther* 2009; 124: 57-73.
35. Monteleone P, Santonastaso P, Tortorella A, Favaro A, Fabrazzo M, Castaldo E, *et al.* Serotonin transporter polymorphism and potential response to SSRIs in bulimia nervosa. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 716-8.

Correspondencia:
Hernán Silva Ibarra
Clínica Psiquiátrica Universitaria
Hospital Clínico Universidad de Chile
Av. La Paz 1003, Santiago
E-mail: hsilva@med.uchile.cl