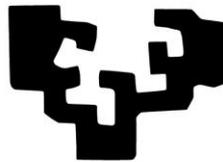


Análisis exploratorio de la influencia sobre dimensiones de personalidad de polimorfismos genéticos funcionales de la catecol-o-metiltransferasa, el transportador de serotonina y la monoamino oxidasa-A, y su interacción con variables ambientales adversas.

Un estudio en pacientes con trastornos de la personalidad y controles sanos.

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

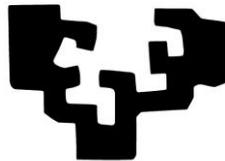
Leire Erkoreka González

2019

Análisis exploratorio de la influencia sobre dimensiones de personalidad de polimorfismos genéticos funcionales de la catecol-o-metiltransferasa, el transportador de serotonina y la monoamino oxidasa-A, y su interacción con variables ambientales adversas.

Un estudio en pacientes con trastornos de la personalidad y controles sanos.

eman ta zabal zazu



Universidad
del País Vasco

Euskal Herriko
Unibertsitatea

Leire Erkoreka González

Leioa, 2019

Directores:

Miguel Ángel González Torres

Mercedes Zumárraga Ortiz

Instituciones colaboradoras:

Red de Salud Mental de Bizkaia (Osakidetza)

Hospital Universitario Basurto (Osakidetza)

AMSA Servicios de Psiquiatría

Asociación Vasca de Ayuda, Tratamiento e Inserción del Trastorno de Personalidad-Trastorno Límite de Personalidad (AVATI-TLP)

Dpto. de Salud del Gobierno Vasco

BioCruces Instituto de Investigación Sanitaria

ACTA DE GRADO DE DOCTOR O DOCTORA
ACTA DE DEFENSA DE TESIS DOCTORAL

DOCTORANDO/A DON/DÑA. Leire Erkoreka González

TITULO DE LA TESIS: "Análisis exploratorio de la influencia sobre dimensiones de personalidad de polimorfismos genéticos funcionales de la catecol-o-metiltransferasa, el transportador de serotonina y la monoamino oxidasa-A, y su interacción con variables ambientales adversas. Un estudio en pacientes con trastornos de la personalidad y controles sanos."

El Tribunal designado por la Comisión de Postgrado de la UPV/EHU para calificar la Tesis Doctoral arriba indicada y reunido en el día de la fecha, una vez efectuada la defensa por el/la doctorando/a y contestadas las objeciones y/o sugerencias que se le han formulado, ha otorgado por _____ la calificación de:
unanimidad ó mayoría

--

SOBRESALIENTE / NOTABLE / APROBADO / NO APTO

Idioma/s de defensa (en caso de más de un idioma, especificar porcentaje defendido en cada idioma):

Castellano _____

Euskera _____

Otros Idiomas (especificar cuál/cuales y porcentaje) _____

En _____ a _____ de _____ de _____

EL/LA PRESIDENTE/A,

EL/LA SECRETARIO/A,

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

VOCAL 1º,

VOCAL 2º,

VOCAL 3º,

Fdo.:

Fdo.:

Fdo.:

Dr/a: _____

Dr/a: _____

Dr/a: _____

EL/LA DOCTORANDO/A,

Fdo.: _____

*A Alberto,
por tu paciencia infinita*

*June eta Alize,
amatxun balienteak,
lan honek iraun bitartean
bizitzan lurreratu
eta eskutik, alkarregaz,
egin dugulako bidea*

CONTENIDO

AGRADECIMIENTOS.....	5
LISTA DE ABREVIATURAS.....	7
ÍNDICE DE TABLAS	9
INTRODUCCIÓN	11
1. Personalidad normal y patológica.....	11
1.1 Modelos de rasgo.....	12
1.2 Modelo genético-conductual de Livesley.....	14
2. Trastornos de la personalidad.....	19
2.1 Definición según el DSM.	19
2.2 Trastornos de la personalidad de Cluster B	21
2.3 La organización <i>borderline</i> de personalidad	23
2.4 Clasificación dimensional frente a categorial de los TP	27
3. Genética de la personalidad y los trastornos de la personalidad	28
3.1 Heredabilidad de la personalidad y de los trastornos de la personalidad.....	28
3.2 Implicación de polimorfismos funcionales en rasgos y patología de la personalidad ...	31
3.3 Catecol-O-metil transferasa	34
3.4 Metilentetrahidrofolato reductasa	37
3.5 Transportador de serotonina (5HTT)	38
3.6 Monoamino oxidasa A.....	42
4. Eventos vitales adversos, personalidad y trastornos de la personalidad	43
4.1 Experiencias traumáticas en la infancia	43
4.2 Enfermedad mental en progenitores.....	45
OBJETIVOS.....	49
1. Objetivos del estudio.....	49
2. Hipótesis.....	49
MÉTODOS.....	51
1. Planteamiento.....	51
1.1 Justificación de los modelos y análisis realizados	53
2. Participantes.....	54
3. Medidas.....	56
3.1 Cuaderno de datos clínicos y sociodemográficos	56
3.2 Valoración Dimensional de la Patología de la Personalidad – Cuestionario Básico (DAPP-BQ)	56

3.3 Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11).....	57
4. Métodos genéticos.....	58
5. Procedimientos y declaración ética	59
6. Análisis Estadístico	61
RESULTADOS	65
1. Descripción de la muestra.....	65
2. Diferencias en rasgos de personalidad entre pacientes y controles.....	68
3. Distribución de genotipos en pacientes y controles	70
4. Influencia de los polimorfismos genéticos en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo.	72
4.1 COMT Val158Met.....	72
4.2 COMT Val158Met - MTHFR C677T	80
4.3 5HTTLPR - rs25531	84
4.4 MAO-A VNTR	94
5. Interacción de eventos vitales adversos con genotipo	97
5.1. Interacción del genotipo COMT con trauma y AF sobre Búsqueda de estimulación..	98
5.2 Interacción del genotipo COMT, considerando el alelo Met dominante, con trauma y AF sobre Compulsividad.....	101
5.3 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre CD	104
5.4 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Oposicionismo..	107
5.5 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Búsqueda de estimulación	111
5.6 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Insensibilidad....	114
5.7 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Impulsividad (BIS-11)	117
DISCUSIÓN.....	121
1. Descripción de la muestra y rasgos de personalidad en pacientes y controles.....	121
1.1 Datos Sociodemográficos	121
1.2 Presencia de eventos vitales traumáticos	122
1.3 Características clínicas de los pacientes.....	123
1.4 Puntuaciones en las Escalas de Personalidad	125
2. Distribución de genotipos en pacientes y controles	126
3. Influencia del genotipo de COMT Val158Met en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos vitales adversos-genotipo.	128
3.1 Genotipo de COMT Val158Met. Heterosis molecular.....	128

3.2 Interacción grupo-genotipo COMT Val158Met en Búsqueda de estimulación	130
3.3 Efecto del trauma y antecedentes familiares en Búsqueda de estimulación. Interacción con genotipo de COMT Val158Met.....	130
4. Influencia del genotipo de COMT Val158Met según agrupación alélica (ValVal vs Met) en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos vitales adversos-genotipo.	131
4.1 Efecto directo de COMT Val158Met según agrupación alélica (ValVal vs Met) en dimensiones de la personalidad.....	131
4.2 Temperamento inhibido e hipótesis neurobiológica de la implicación de COMT Val158Met (ValVal vs Met)	132
4.3 Interacción grupo-genotipo y eventos vitales adversos-genotipo de COMT Val158Met según agrupación alélica (ValVal vs Met).....	135
5. Influencia del genotipo de COMT Val158Met – MTHFR C677T (ValValT vs resto) en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos adversos-genotipo.	136
6. Influencia del genotipo de 5HTTLPR – rs25531 agrupado según actividad en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos adversos-genotipo.	138
6.1 Efecto directo de 5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad en dimensiones de la personalidad.....	138
6.2 Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad.....	139
6.3 Interacción eventos adversos-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad	140
6.3 Hipótesis sobre la neurobiología de la interacción de EVAs con el polimorfismo 5HTTLPR - rs25531	143
7. Influencia del genotipo de MAO-A VNTR agrupados según actividad en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos adversos-genotipo.	145
8. Limitaciones y fortalezas	146
CONCLUSIONES	151
BIBLIOGRAFÍA.....	153
ANEXO 1	171

AGRADECIMIENTOS

Eskerrik asko Alberto, June eta Alize, lan hau aurrera eramateko zuei lapurtutako denboragaitik. Alberto, por tu ánimo, tu comprensión y tu ayuda. June eta Alize, zuen interes bizi, umore on eta ulergarritasunagaitik. Oraindik jabetu ez arren, zuek inguruan edukitzeak bidea arindu eta denbora eraginkorki erabiltzen lagundu didalako. Orain bai, “amatxuk tesia bukatu du”.

Aita, ama, zuen adibidearekin ikasi dudalako lanaren eta esfortsuaren balioa. Eta adibide izan zarie ere, kasu honetan bereziki, Aitor eta Mikel.

A Mercedes y Miguel Ángel, más allá de la dirección de la tesis, por haberme introducido en este mundo de la investigación, allá en mis años de residente en Basurto... Un mundo que me apasiona, que supone un aliciente muy importante a mi trabajo diario, y del que tengo claro que no me quiero despegar. Éste es el final de un proyecto pero espero que sea el inicio de otros muchos.

A Iker, Pedro, Santi e Isabel Macías, porque sin vosotros este trabajo no hubiera sido posible. Tampoco lo habría sido sin el esfuerzo del equipo de la Unidad de Investigación Neuroquímica del Hospital de Zamudio. Muchas gracias a Mabel y Aurora, y de nuevo a tí, Mercedes.

Gracias también a Iñigo Gorostiza, por el análisis estadístico, las sugerencias en aquel momento de bloqueo, la resolución de dudas, y la rapidez de respuesta. Has terminado siendo otro pilar del proyecto.

A mis compañeras del CSM de Barakaldo (e incluyo en el plural femenino a los pocos compañeros varones, saben bien por qué), por el apoyo y la ayuda. También a esas otras compañeras de la Comarca Ezkerraldea que habéis contribuido al trabajo.

Lagunak, parte-hartzaile ere izateaz gain, hor egon zarielako urte hauetan zehar. Felitxik, gansterrak, nire Bilboko neskak. Tesiaren buruko minei buruz egin dogu berba, bai; Udane, Nere... orain zuen txanda da! Zuri, Lu, Tali, por participar, por estar ahí, por animarme en esta aventura.

Y por supuesto, a todos los participantes, tanto controles como pacientes. A los trabajadores de la RSMB y a aquellos de otros círculos que también han participado y han decidido dedicarme un rato sin pedir nada a cambio. Nire ikasleei, beste horrenbeste. Y por supuesto, a los pacientes. Principalmente las pacientes. Espero que este trabajo, y lo que vaya surgiendo a partir de él, redunde en un mayor conocimiento, una mejor atención y un alivio a vuestro sufrimiento.

LISTA DE ABREVIATURAS

5HTT: transportador de serotonina

5HTTLPR: Polimorfismo de la región promotora del transportador de serotonina (del inglés *5HTT length promoter region*)

AF: Antecedentes familiares

BFI: Inventario de los Cinco Grandes (del inglés *Big Five Inventory*)

BIS-11: Escala de Impulsividad de Barratt, undécima versión (del inglés *Barratt Impulsiveness Scale*)

CD: Conducta disocial (factor del DAPP-BQ)

CI: Consentimiento informado

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades (manual diagnóstico)

COMP: Compulsividad (factor del DAPP-BQ)

COMT: Catecol-o-metiltransferasa

CPF: Corteza prefrontal

CTQ: Cuestionario de Acontecimientos Traumáticos en la Infancia – Forma Breve (del inglés *Childhood Trauma Questionnaire – Short Form*)

DA: Dopamina

DAPP-BQ: Valoración Dimensional de la Patología de la Personalidad-Cuestionario Básico (del inglés *Dimensional Assessment of personality pathology-basic questionnaire*)

DE: Desregulación emocional (factor del DAPP-BQ)

DSM: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (del inglés *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders*)

DZ: Dizigóticos

EPQ: Inventario de Personalidad de Eysenck (del inglés *Eysenck Personality Inventory*)

EPQ-R: Inventario de Personalidad de Eysenck Revisado

EVA: Eventos vitales adversos

INH: Inhibición (factor del DAPP-BQ)

L: alelo largo del 5HTTLPR

LA: alelo largo de alta actividad del 5HTTLPR - rs25531

LG: alelo largo de baja actividad del 5HTTLPR – rs25531

MAO-A: Monoamino oxidasa-A

Met: Metionina

MTHFR: Metilenotetrahidrofolato reductasa

MZ: Monozigóticos

NEO-FFI: Inventario de Cinco Factores NEO (del inglés *Five Factor Inventory*)

NEO-PI: Inventario de Personalidad NEO (del inglés *NEO Personality Inventory*)

NEO-PI-R: Inventario de Personalidad NEO Revisado

PID-5: Inventario de Personalidad del DSM-5 (del inglés *Personality Inventory DSM-5*)

S: alelo corto del 5HTTLPR

S': grupo formado por alelo corto y largo G del 5HTTLPR – rs25531

SAM: S-adenosil metionina

SCL-90-R: Inventario de Síntomas-90-Revisado (del inglés *Symptom CheckList-90-Revised*)

SNP: Polimorfismo de un único nucleótido (del inglés *Single Nucleotid Polymorphism*)

TCI: Inventario de Temperamento y Carácter (del inglés *Temperament and Character Inventory*)

TLP: Trastorno límite de la personalidad

TP: Trastorno(s) de la personalidad

TPQ: Cuestionario Tridimensional de Personalidad (del inglés *Tridimensional Personality Questionnaire*)

Val: Valina

VNTR: Número variable de repeticiones en tándem (del inglés *Variable number of tandem repeats*)

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1.....	16
Tabla 2.....	19
Tabla 3.....	22
Tabla 4.....	28
Tabla 5.....	66
Tabla 6.....	67
Tabla 7.....	67
Tabla 8.....	69
Tabla 9.....	70
Tabla 10.....	71
Tabla 11.....	73
Tabla 12.....	74
Tabla 13.....	75
Tabla 14.....	77
Tabla 15.....	78
Tabla 16.....	79
Tabla 17.....	82
Tabla 18.....	83
Tabla 19.....	85
Tabla 20.....	86
Tabla 21.....	87
Tabla 22.....	89
Tabla 23.....	90
Tabla 24.....	92
Tabla 25.....	93
Tabla 26.....	95
Tabla 27.....	96
Tabla 28.....	98
Tabla 29.....	99
Tabla 30.....	100
Tabla 31.....	100
Tabla 32.....	102
Tabla 33.....	102
Tabla 34.....	103
Tabla 35.....	103
Tabla 36.....	104
Tabla 37.....	105
Tabla 38.....	106
Tabla 39.....	106
Tabla 40.....	108
Tabla 41.....	108
Tabla 42.....	109
Tabla 43.....	110
Tabla 44.....	111
Tabla 45.....	111
Tabla 46.....	112
Tabla 47.....	113
Tabla 48.....	114

Tabla 49	114
Tabla 50	116
Tabla 51	116
Tabla 52	118
Tabla 53	118
Tabla 54	119
Tabla 55	119
Tabla 56	119

INTRODUCCIÓN

1. Personalidad normal y patológica

La personalidad puede definirse como un patrón complejo de características psicológicas profundamente enraizadas, que se expresan de forma automática en casi todas las áreas de la actividad psicológica. La componen el carácter, que se refiere a las características adquiridas durante el desarrollo y que implica cierta conformidad con las normas sociales, y el temperamento, como la disposición biológica básica hacia determinados comportamientos (1). Este patrón que caracteriza a cada individuo se mantiene relativamente estable a lo largo de la vida adulta (2), aunque la exposición a situaciones traumáticas u otros estresores severos puede producir cambios que pueden llegar a ser significativos (3).

Basándonos en el enfoque dimensional de la personalidad, es decir, contemplándola como un mismo *continuum* en cuyos polos se situarían la normalidad y la patología, su variante patológica se contempla como la expresión extrema y disfuncional de rasgos de personalidad comunes al total de la población. Como señala Millon en el trabajo que hemos mencionado previamente (1), no es posible diferenciar de forma absolutamente objetiva entre normalidad y anormalidad, ya que son en parte construcciones sociales y artefactos culturales. Este autor señala tres características generales que ayudan a distinguir la normalidad de la patología: la primera sería la frágil estabilidad; la segunda, la carencia de capacidad adaptativa; y la tercera, consecuencia de la segunda, la repetición de repertorios patológicos que dominan la vida, y que conducen a que las personalidades patológicas sean, al mismo tiempo, patogénicas.

El estudio de la personalidad y sus trastornos ha recibido atención desde todas las corrientes psicológicas. Con una aproximación psicodinámica, J Bergeret (4) define al sujeto con una personalidad normal como aquel que conserva en sí tantas fijaciones conflictuales como la mayoría de la gente, que no haya encontrado en su camino

dificultades internas o externas que superen su equipo afectivo hereditario o adquirido, sus facultades personales de defensa o de adaptación, y que se permita un juego bastante flexible de sus necesidades pulsionales, de sus procesos primario y secundario tanto en los planos personales como sociales, evaluando la necesidad con exactitud y reservándose el derecho de comportarse de manera aparentemente “aberrante” en circunstancias excepcionalmente “anormales”.

Cabe destacar, por un lado, la asunción de características innatas, y por otro, y coincidiendo con la perspectiva de Miller, el énfasis en la flexibilidad y consiguiente capacidad de adaptación, que trasciende al individuo e incluye los factores ambientales. Estos últimos conceptos son claves en la comprensión de la patología de la personalidad, y nos remiten a la definición normativa de los trastornos de la personalidad (TP).

1.1 Modelos de rasgo

Las características que se describen como componentes del patrón concreto de un individuo son lo que conocemos como rasgos o dimensiones de personalidad. A lo largo de las últimas décadas se han desarrollado numerosos modelos que proponen distintos conjuntos de rasgos y/o dimensiones para caracterizar la personalidad; son los modelos de rasgo o modelos dimensionales de personalidad. Cada uno de estos modelos describe un conjunto de rasgos y/o dimensiones, identificados habitualmente a partir de un análisis factorial, que deben cumplir con los principios de escalabilidad, universalidad, independencia, consistencia y estabilidad. Cada uno de estos modelos cuenta con sus propios instrumentos psicométricos para realizar la evaluación de la personalidad. Los modelos no ofrecen, en general, puntos de corte que definan lo “normal” y lo “patológico”, que como ya hemos señalado son en parte construcciones sociales y culturales. Ofrecen por lo tanto descripciones de rangos de puntuación orientativa en población general y en población con patología de la personalidad, que se definen gracias a las validaciones de los instrumentos a los distintos idiomas y entornos sociales.

Partiendo del planteamiento de que las características de la personalidad tienen un componente innato, se han desarrollado distintos modelos de rasgo “biológicamente orientados”, es decir, que se basan en la asunción de que los rasgos están ligados a circuitos neuronales, y las diferencias interindividuales, por lo tanto, a variaciones en el funcionamiento de estos circuitos. El primer intento, en esta línea, de caracterizar la personalidad fue el realizado por Eysenck a mediados del siglo pasado, que con esta aproximación biologicista describió las dimensiones de Extroversión, Neuroticismo y Psicoticismo. Hoy en día se exploran habitualmente mediante el Eysenck Personality Questionnaire (EPQ) (5). En la década de los 80, Cloninger realizó un nuevo intento de identificar dimensiones de personalidad heredables, que posteriormente cristalizó en su Modelo Psicobiológico de Temperamento y Carácter (6). Este modelo está compuesto por siete dimensiones, clasificadas en cuatro temperamentales (Búsqueda de novedad, Evitación del daño, Dependencia de la recompensa y Persistencia), y por lo tanto, con una base biológica, y tres de carácter (Autodireccionalidad, Cooperatividad y Autotrascendencia). Las primeras dimensiones que identificó fueron las temperamentales Búsqueda de novedad, Evitación del daño y Dependencia de la recompensa, que se valoraban mediante el Tridimensional Personality Questionnaire (TPQ). Posteriormente, tras la compleción del modelo heptadimensional, desarrolló el Temperament and Character Inventory (TCI), que se ha utilizado ampliamente en el estudio de la genética de la conducta, quedando el TPQ en desuso.

Se han desarrollado otros modelos (el Modelo de Zuckerman, el de Cattell, entre otros) con sus correspondientes pruebas psicométricas, aunque el que cuenta con mayor aceptación es probablemente el Modelo de los Cinco Grandes, que describe la personalidad sobre las dimensiones de Apertura (a nuevas experiencias), Responsabilidad, Extroversión, Amabilidad y Neuroticismo (7). Existen varios cuestionarios para valorar la personalidad según este modelo, como son el Big Five Inventory (BFI) o el NEO Personality Inventory (NEO-PI), con su versión revisada (NEO-PI-R) y una abreviada, la NEO-Five Factor Inventory (NEO-FFI). Una de las principales críticas que se realiza a este modelo es la dificultad para capturar aspectos patológicos de la personalidad (8,9), que se ha tenido en cuenta a la hora de desarrollar el modelo

alternativo de trastornos de la personalidad en la sección 3 de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los trastornos mentales (DSM-5). Éste último es un modelo híbrido, de vocación dimensional, que si bien se ha inspirado en el Modelo de los Cinco Grandes, está específicamente dirigido a la exploración de la patología de la personalidad. Las dimensiones que lo componen son Afecto negativo, Desapego, Antagonismo, Desinhibición y Psicoticismo y la evaluación se realiza con el Inventario de Personalidad del DSM-5 (PID-5) (10).

1.2 Modelo genético-conductual de Livesley

También en ese período, Livesley describió su modelo genético-conductual de la personalidad, que es el que se utilizará en este trabajo (11). Se trata de un modelo de rasgo, o dimensional, que describe las características de la personalidad según un número determinado de dimensiones, que serían comunes tanto para los individuos con una personalidad funcional, o “normal”, como para aquellos con una personalidad disfuncional. Para Livesley, un paradigma de la personalidad debería fundamentarse en dos pilares: por un lado, ser consistente con el conocimiento derivado de las neurociencias, donde se incluye la genética de la conducta; y por otro, estar basado en la estructura fenotípica de los TP. Desarrolló su modelo, por lo tanto, con el objetivo de crear una clasificación que fuese consistente con criterios biológico-genéticos.

El desarrollo del modelo se realizó en varias etapas (12). En la primera etapa el objetivo fue definir los rasgos principales de la personalidad y los TP. Para ello, se basaron en los rasgos clínicos y conductas asociadas a cada TP del DSM III, que fueron identificados a partir de la literatura científica, el juicio de expertos y el análisis de entrevistas con pacientes con TP. Basándose en los rasgos identificados, se elaboraron cuestionarios para asociar estos primeros rasgos con diagnósticos concretos de TP, participando en esta encuesta más de 900 clínicos norteamericanos. A partir de las respuestas de los clínicos, se construyeron numerosas escalas que se testaron en muestras de individuos sanos y pacientes con TP, de cara a depurar la información obtenida previamente. En una segunda etapa, los rasgos identificados como relevantes

se operativizaron en un instrumento psicométrico, la Valoración Dimensional de la Patología de la Personalidad-Cuestionario Básico (o *Dimensional Assessment of Personality Pathology – Basic Questionnaire* [DAPP-BQ]). Se describen 18 dimensiones básicas primarias (Inestabilidad emocional, Ansiedad, Desregulación cognitiva, Insensibilidad, Compulsividad, Problemas de conducta, Problemas de identidad, Vínculo inseguro, Problemas de intimidad, Baja afiliación, Narcisismo, Oposicionismo, Rechazo, Expresividad restringida, Autoagresión, Búsqueda de estimulación, Sumisión, Susplicia) que se agrupan factorialmente en 4 factores de orden superior: Desregulación emocional (DE), Conducta Disocial (CD), Evitación social/Inhibición (INH) y Compulsividad (COMP). En la tabla 1 se describe la definición de cada dimensión.

Finalmente, se analizó la influencia genética mediante estudios de gemelos monozigóticos (MZ) y dizigóticos (DZ). Para estudiar la heredabilidad se utilizó el modelo ADE, que estudia la influencia de factores genéticos, ambientales compartidos y ambientales no compartidos. Las correlaciones entre gemelos MZ fueron significativamente mayores que las de DZ. En relación a los 18 rasgos primarios, la varianza explicada por los efectos genéticos fue de media el 47%, y el efecto del ambiente no compartido del 53%. En los dominios principales, la heredabilidad osciló entre el 38% y el 53%, explicándose el 47 al 62% restantes por factores ambientales no compartidos (13–17).

En el año 1998 publicó un trabajo con el objetivo de evaluar qué combinación del modelo ACE (genética, ambiente compartido y ambiente no compartido) podía explicar mejor los distintos rasgos (18). Fue el modelo AE (genética y ambiente no compartido) el que mejor explicaba los rasgos de Sumisión, Problemas de identidad, Inestabilidad emocional, Expresividad restringida, Insensibilidad, Problemas de intimidad, Rechazo, Problemas de conducta, Susplicia, Baja afiliación, Narcisismo y Vínculo inseguro. El modelo CE (ambiente compartido y no compartido) explicó mejor los rasgos de Desregulación cognitiva, Búsqueda de estimulación, Compulsividad, Oposicionismo y Ansiedad.

Tabla 1. Descripción de las características de las dimensiones de personalidad según el modelo de Livesley (adaptado del Manual Español del DAPP-BQ. Livesley et al, 2012)

Dimensiones de personalidad	Definición
Sumisión	Servil y no asertivo; subordina sus propias necesidades a las de otros; acata pasivamente los intereses y deseos de los demás; se somete a abusos e intimidaciones para preservar las relaciones; busca consejo y apoyo para la mayoría de sus acciones; acepta fácilmente las sugerencias ajenas y a menudo parece ingenuo
Inestabilidad emocional	Cambios emocionales frecuentes e impredecibles; de humor variable; emociones fácilmente suscitables e intensas; irritable, con bajo umbral para el enfado; impaciente; ira intensa, frecuente y fácilmente movilizable; tiende a presentar reacciones emocionales excesivas
Ansiedad	Se siente asustado, preocupado y tenso con facilidad; se siente frecuentemente amenazado y temeroso; sensación duradera de tensión y nerviosismo; rumia a menudo sobre experiencias desagradables; frecuentemente incapaz de distraer su atención de experiencias y pensamientos dolorosos; incapaz de tomar decisiones por miedo a equivocarse; permanente sentimiento de culpabilidad
Vínculo inseguro	Teme ser rechazado o abandonado por sus seres queridos; teme perderlos o ser separado de ellos; solamente funciona bien cuando sus seres queridos están presentes; busca con urgencia la proximidad de sus seres queridos cuando se estresa; presenta fuertes reacciones a la separación; teme la soledad y hace lo indecible por no estar solo
Desregulación cognitiva	Su pensamiento se vuelve desorganizado y confuso bajo estrés; puede presentar síntomas de psicosis reactiva breve; tiende a experimentar sensaciones de despersonalización o desrealización, y puede presentar reacciones disociativas; con frecuencia manifiesta características de cognición esquizotípica (p.ej. pensamientos paranoides, ilusiones y pseudoalucinaciones)
Problemas de identidad	Autoimagen fragmentada e inestable; sentimientos de vacío y aburrimiento; obtiene escaso placer de experiencias o relaciones; intensos sentimientos de desesperanza sobre el futuro; tiende a acentuar los sucesos y experiencias negativas, y se adhiere firmemente a sus creencias negativas
Baja afiliación	Interpersonalmente distante; socialmente desapegado; poco sociable; busca situaciones que no impliquen a otras personas y rechaza oportunidades de relacionarse; tiene pocos amigos; no inicia ni disfruta del contacto social; con frecuencia posee escasas habilidades conversacionales y sociales; teme las situaciones sociales
Oposicionismo	Se resiste a los requerimientos de rendimiento satisfactorio en las tareas habituales e incumple por ello las expectativas de otros; le

	<p>molestan las figuras de autoridad; carece de ambición, rara vez toma la iniciativa, muestra bajos niveles de actividad y no controla su propia vida; no hace las cosas a tiempo, “olvida” hacer cosas, no planifica ni organiza; se resiste pasivamente a colaborar con los demás</p>
Narcisismo	<p>Exagera sus logros y habilidades; anhela la admiración; alimenta fantasías de éxito, poder, brillantez y belleza ilimitados; siente y actúa como si tuviese todos los derechos; busca destacar; intensa necesidad de aceptación y aprobación</p>
Búsqueda de estimulación	<p>Necesita excitación y estimulación sin pensar mucho en las consecuencias; necesita variedad; dificultad para tolerar la rutina habitual; asume riesgos innecesarios; no considera las propias limitaciones; niega la posibilidad de riesgos para su propia integridad; actúa por impulso sin planificar o anticipar las consecuencias; tiene dificultad para seguir planes establecidos; no parece aprender de la experiencia</p>
Insensibilidad	<p>Carece de empatía y remordimiento; carece de sentimientos de culpa sobre los efectos dañinos de sus propias acciones sobre otros; tiende a despreciar a los demás y a tratarlos como personas sin valor; cínico; explota a los demás en beneficio propio; cree que es fácil manipular y engañar a otros; se considera hábil en aprovecharse de los demás; puede mostrarse agradable y obsequioso cuando persigue sus propósitos; egocéntrico; irresponsable- tiende a incumplir compromisos u obligaciones; cruel -disfruta humillando y degradando a otros</p>
Rechazo	<p>Antagonista y hostil hacia los demás; trata de dominar y controlar a otros; disfruta estando al mando; no teme a desafiar a otras personas; le gusta influir a los demás; mantiene rígidamente ideas y expectativas fijas; juzga y critica</p>
Problemas de conducta	<p>Viola las leyes y normas sociales; es violento y recurre a amenazas o intimidación, especialmente cuando se enfada; a menudo presenta un historial de conducta antisocial juvenil; propenso al abuso de sustancias; justifica habitualmente sus acciones o miente sobre ellas; desafía deliberadamente a la autoridad</p>
Expresividad restringida	<p>No muestra emociones; parece indiferente; evita situaciones emotivas; reacciona escasamente a situaciones de activación emocional; evita compartir información personal; le incomoda revelar detalles personales; evita auto-revelaciones involuntarias; prefiere arreglárselas solo y raramente busca la ayuda de otros</p>
Problemas de intimidad	<p>Carece de interés en la intimidad y la vinculación, y las evita; teme la intimidad; no busca a otros en situaciones de estrés o angustia; no le afectan las separaciones o reencuentros; carece de interés en el sexo, disfruta poco de las experiencias sexuales y con frecuencia las teme</p>

Compulsividad	Necesidad de orden, precisión y estructura; notablemente metódico y organizado; con frecuencia excesivamente preocupado por la limpieza; preocupado por detalles, tiempo, puntualidad, listas y normas; posee un fuerte sentido de la obligación y el deber, y tiende a completar todas las tareas cuidadosa y meticulosamente
Susplicacia	Desconfía de los demás; hiperalerta a señales de engaño o perjuicio; busca el sentido oculto de los acontecimientos; cuestiona la lealtad de los demás; a menudo se siente perseguido
Autoagresión	Actos deliberados de autoagresión, como auto-mutilaciones o sobredosis de drogas; frecuentes pensamientos suicidas o parasuicidas; estrés o angustia conducen con frecuencia a pensamientos de autolesión

El DAPP-BQ se diseñó con objeto de evaluar patología de la personalidad, por lo que es principalmente útil para describir la personalidad en muestras clínicas, en la medida en que ofrece información sobre rasgos potencialmente desadaptativos. No obstante, al tratarse de un modelo dimensional, y como ya hemos dicho, es aplicable a muestra no clínica, y su validez en individuos sanos, incluida población española, ha sido establecida (19–21). Aunque en la práctica, y sobre todo de cara al diseño del modelo dimensional del DSM-5, ha prevalecido el Modelo de los Cinco Grandes, la propuesta de cuatro dominios se ha visto apoyada tanto por la investigación en genética conductual (22) como por el análisis factorial basado en 33 investigaciones con el objetivo de llegar a un consenso sobre el número de dimensiones necesarias para delinear TP (23).

Su grado de alineamiento con otros modelos ha sido establecido (Tabla 2). Se ha objetivado mediante análisis factorial una fuerte correlación entre el factor de DE y el Neuroticismo del Modelo de los Cinco Grandes y el EPQ-Revisado (EPQ-R), entre COMP y Responsabilidad de los Cinco Grandes, entre CD y Psicoticismo del EPQ-R y una fuerte correlación negativa entre INH y Extroversión de los Cinco Grandes y el EPQ-R (24), así como su convergencia en relación a la heredabilidad (13). También se ha estudiado la relación entre este modelo y el PID-5 (25).

Tabla 2. Convergencia entre distintos modelos dimensionales de personalidad (adaptado de Esbec y Echeburúa, 2015)

Modelos	Factores				
PID-5 (APA 2013)	Afectividad negativa	Desapego vs Extroversión	Antagonismo	Desinhibición	Psicoticismo
NEO-PI-R (Costa & McCrae)	Neuroticismo	Introversión	Amabilidad	Responsabilidad	Apertura
PSY-5 MMPI (Harkness & McNulty)	Neuroticismo	Introversión	Agresividad	Falta de control	Psicoticismo
DAPP-BQ (Livesley)	Desregulación emocional	Inhibición	Conducta disocial	Compulsividad	
ZKPQ (Zuckerman)	Neuroticismo-Ansiedad	Sociabilidad	Agresión-Hostilidad	Búsqueda de sensaciones	
EPQ (Eysenck)	Neuroticismo	Extroversión/ Introversión	Psicoticismo		

2. Trastornos de la personalidad

En este apartado ampliaremos la definición de los TP, deteniéndonos específicamente en los TP de *cluster* B y abordando distintas perspectivas teóricas, para finalizar con una mención al debate sobre las clasificaciones categorial y dimensional de la personalidad.

2.1 Definición según el DSM.

Los TP se definen según la sección 2 de la quinta edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-5) como un patrón perdurable de experiencia interna y comportamiento que se desvía notablemente de las expectativas de la cultura del individuo y se manifiesta en dos (o más) de los ámbitos siguientes: cognición (es decir, maneras de percibirse e interpretarse a uno mismo, a otras personas y a los acontecimientos), afectividad (es decir, amplitud, intensidad, labilidad e idoneidad de la respuesta emocional), funcionamiento interpersonal y control de los

impulsos. Se trata de un patrón inflexible y dominante en una gran variedad de situaciones personales y sociales, que causa malestar clínicamente significativo o deterioro en lo social, laboral u otras áreas importantes del funcionamiento. Además, este patrón, en la medida en que conforma la personalidad del individuo, es estable y de larga duración, y su inicio se remonta a la adolescencia o a las primeras etapas de la edad adulta (26). Mantiene por lo tanto la definición de la versión anterior, el DSM-IV-TR.

Además, el DSM-5, en su sección 2, mantiene también la clasificación y división en tres *clusters* que hacía el DSM-IV-TR:

- El cluster A, los raros-excéntricos, que engloba los TP paranoide, esquizoide y esquizotípico.
- El cluster B, los dramático-emocionales, que engloba los TP límite (TLP), histriónico, narcisista y antisocial
- El cluster C, los ansiosos-temerosos, que engloba los TP evitativo, obsesivo-compulsivo y dependiente.

Los estudios basados en la comunidad realizados en Norteamérica y Europa Occidental señalan una prevalencia aproximada de TP del 10% (27–29). Un trabajo que estudió la prevalencia de TP a nivel internacional, realizando la investigación en siete países de los cinco continentes, halló una prevalencia media del 6,1%, registrándose las prevalencias más bajas en países europeos, y las más altas en Norte y Sudamérica (30). No obstante, existe una gran variabilidad según los distintos estudios realizados y su localización geográfica, tanto en la prevalencia general de TP (4-15%) como en los tipos de TP más frecuentes. Esto puede deberse a diferencias metodológicas o culturales en el reconocimiento y detección de TP, así como a causas circunstanciales de una localización concreta. Se ha descrito, por ejemplo, que el trastorno antisocial podría suponer una ventaja de supervivencia en un país en guerra, o que ciertos lugares pueden atraer individuos con perfiles caracteropáticos concretos, como TP histriónicos y narcisistas a las zonas donde se concentra la industria del entretenimiento (31).

2.2 Trastornos de la personalidad de Cluster B

Los TP del cluster B, tal y como describe el DSM-5, son el TP antisocial, el TLP, el TP histriónico y el TP narcisista (Tabla 3).

El **TP antisocial** se caracteriza por un patrón dominante de inatención y vulneración de los derechos de los demás, que se produce desde los 15 años de edad, y que se manifiesta por tres (o más) de los hechos siguientes: incumplimiento de las normas sociales, engaño, impulsividad, irritabilidad y agresividad, imprudencia, irresponsabilidad y falta de remordimientos. Con frecuencia cumplen también criterios para TP límite, histriónico y narcisista.

Su prevalencia en población general está entre el 0.4 y el 3.6%, aunque aumenta hasta el 70% en subgrupos concretos (centros de adicciones, prisiones). También se describe que es más elevada en muestras afectadas por factores socioeconómicos o socioculturales adversos, como la pobreza o la migración. Además, es más común en familiares de primer grado biológicos de individuos con TP antisocial, sobre todo mujeres, que en población general, y parece, por estudios de adopción, que los niños adoptados adquieren este riesgo de sus padres biológicos, más que de los padres adoptivos (26).

El **TLP** se diagnostica en base a un patrón dominante de inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la autoimagen y de los afectos, e impulsividad intensa, que comienza en las primeras etapas de la edad adulta y está presente en diversos contextos, y que se manifiesta por cinco (o más) de los hechos siguientes: esfuerzos por evitar vivencias de abandono, relaciones intensas e inestables, alteración de la identidad, impulsividad, conductas autolesivas, inestabilidad afectiva, sensación crónica de vacío, dificultad para el control de la ira y/o ideación paranoide transitoria. Se ha descrito comorbilidad con todo el resto de los TPs.

Se recoge una prevalencia en población general de entre el 0.7 y el 5.9%, y es más elevada en cualquier contexto clínico; se ha descrito una prevalencia del 6% en

consultas de Atención Primaria, del 10% en Salud Mental ambulatoria y del 20% entre pacientes psiquiátricos ingresados. El riesgo en familiares de primer grado biológicos de un TLP es cinco veces superior al de la población general (26).

El **TP histriónico** está caracterizado por un patrón dominante de emotividad excesiva y de búsqueda de atención, que comienza en las primeras etapas de la edad adulta y está presente en diversos contextos, y que se manifiesta por cinco (o más) de los hechos siguientes: incomodidad cuando no es el centro de atención, comportamiento seductor, cambios rápidos y expresión plana de las emociones, uso constante del aspecto físico para llamar la atención, estilo comunicativo basado en impresiones y carente de detalles, dramatización, sugestionabilidad y tendencia a considerar las relaciones más estrechas de lo que son en realidad. Se ha descrito una frecuente comorbilidad con los TP límite, narcisista, antisocial y dependiente (26). Se han estimado prevalencias de entre el 0 y el 3.8% en población general (28).

Tabla 3. Características y prevalencias de los trastorno de la personalidad de *cluster B*

Trastornos de la personalidad	Características	Prevalencia en población general
TP antisocial	Vulneración de los derechos de los demás, incumplimiento de normas, engaño, impulsividad, irritabilidad, agresividad, imprudencia, irresponsabilidad y falta de remordimientos	0.4-3.6% (hasta 70% en adicciones y prisiones)
TP límite	Inestabilidad de las relaciones interpersonales, de la autoimagen y los afectos, impulsividad, evitación de vivencias de abandono, conductas autolesivas, sensación crónica de vacío, dificultad para el control de la ira, ideación paranoide transitoria	0.7-5.9% (10% en Salud Mental ambulatoria y 20% en unidades psiquiátricas de ingreso)
TP histriónico	Emotividad excesiva y búsqueda de atención (uso constante del aspecto físico para este fin), comportamiento seductor, cambios rápidos y expresión plana de emociones, dramatización, sugestionabilidad, tendencia a considerar las relaciones más estrechas de lo que son	0-3.8%
TP narcisista	Sentimientos de grandeza, necesidad de admiración y falta de empatía, sentimiento de privilegio, explotación de relaciones interpersonales, fantasías de éxito	0-6.2%

El **TP narcisista** se define como un patrón dominante de grandeza (en la fantasía o en el comportamiento), necesidad de admiración y falta de empatía, que comienza en las primeras etapas de la vida adulta y se presenta en diversos contextos, y que se manifiesta por cinco (o más) de los hechos siguientes: sentimientos de grandeza, fantasías de éxito, creencia de ser especial, excesiva necesidad de admiración, sentimiento de privilegio, explotación de relaciones interpersonales, carencia de empatía, envidia y comportamientos arrogantes. Las comorbilidades más frecuentes con otros TPs incluyen el histriónico, el límite, el antisocial y el paranoide (26). Respecto a la prevalencia en población general, se recogen datos muy variables, entre el 0 y el 6.2% (28), que puede tener que ver con las dificultades que se han descrito a la hora de realizar el diagnóstico, debido en parte a la variabilidad en la presentación del trastorno (grandiosidad vs vulnerabilidad).

La nosología del DSM tiende a poner el foco en las conductas observables, que pueden tener distinta función y significado según la organización de personalidad subyacente. De esta forma, vemos que es frecuente encontrarse con pacientes que cumplen criterios para varios tipos de TP, sobre todo en aquellos diagnósticos agrupados bajo el mismo *cluster*, y que terminan siendo diagnosticados de TP no especificado. Otra de las críticas a este modelo es la enorme heterogeneidad que existe dentro de un mismo diagnóstico. Si nos remitimos, por ejemplo, al diagnóstico de TLP, el DSM requiere la presencia de al menos 5 de los 9 criterios para realizar el diagnóstico, lo que supone diversas combinaciones sintomáticas distintas agrupadas bajo un mismo diagnóstico.

2.3 La organización *borderline* de personalidad

Kernberg, uno de los autores más relevantes y que más extensamente ha estudiado la patología de la personalidad y su tratamiento, incorpora un enfoque estructural a la perspectiva descriptiva de esta patología (32). Plantea que las conductas observables y las alteraciones subjetivas de los pacientes con TP son el reflejo de las características patológicas de las estructuras psicológicas subyacentes, entendiendo la estructura psicológica como un modelo estable y duradero de funcionamiento mental en torno al

cual se organizan la conducta, las percepciones y la experiencia subjetiva del individuo. Describe distintos niveles de organización de la personalidad: la normal, la neurótica, la *borderline* (donde incluiríamos los TP estudiados en este proyecto) y la psicótica (Figura 1).

Propone, en el marco de la teoría de las relaciones objetales, que las relaciones objetales internalizadas son los elementos constitutivos fundamentales de las estructuras psicológicas. Las relaciones objetales internalizadas o díadas relacionales están compuestas por una representación del *self* y una representación del otro vinculadas por un afecto, tienen su origen en las relaciones tempranas del individuo y, por lo tanto, están relacionadas con el tipo de cuidados primarios recibidos, aunque impregnados por la subjetividad y condicionados por factores constitucionales. Es decir, plantea la personalidad y sus variantes disfuncionales como la consecuencia de la interacción entre características innatas del bebé y el ambiente temprano, determinado principalmente por las experiencias con el cuidador principal o figura de apego.

Al igual que Millon, Kernberg describe la personalidad como la integración de distintos componentes, en su caso el temperamento, las capacidades cognitivas, el carácter y los sistemas de valores internalizados:

- el temperamento se entiende como la disposición constitucional hacia un modelo de reacción a los estímulos internos y ambientales, e incluye la intensidad, ritmo y umbral de activación de las respuestas afectivas
- los procesos cognitivos intervienen en la percepción de la realidad, la organización de la conducta dirigida hacia unos objetivos definidos y el desarrollo y modulación de las respuestas afectivas
- el carácter sería la manifestación conductual de la identidad, entendida como la integración en un concepto estable y complejo de todas las representaciones del *self* incluidas en las unidades relacionales diádicas. El carácter refleja, por lo tanto, el nivel de integración de la identidad y condiciona el grado de flexibilidad o de rigidez de las conductas a los diversos estímulos ambientales

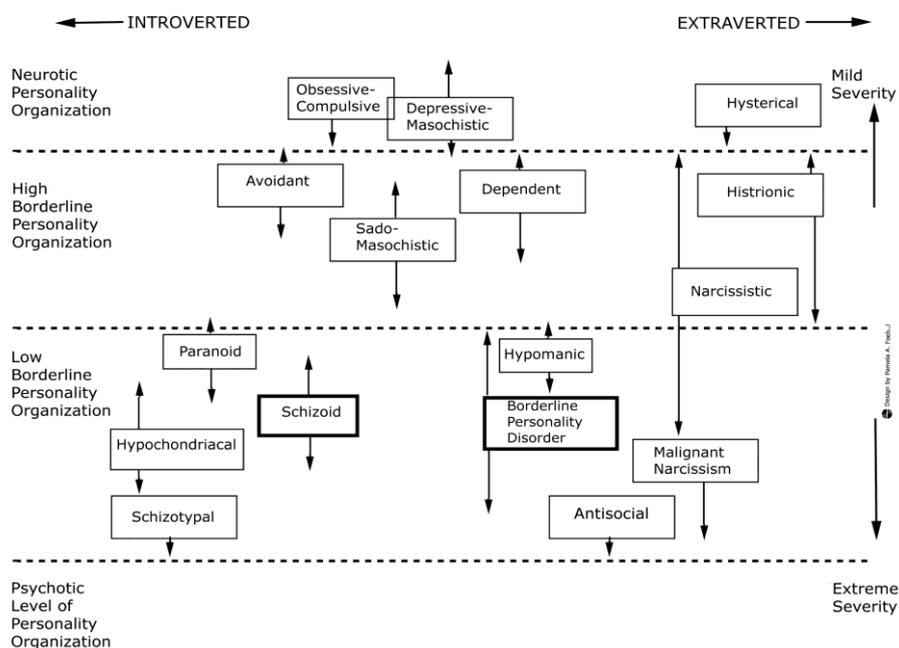
- el sistema de valores internalizados sería el equivalente al superyó psicoanalítico, y tiene también su origen en la internalización de las relaciones objetales primarias

La organización normal de la personalidad, según Kernberg, está caracterizada por un concepto integrado y coherente del *self*, la utilización de defensas avanzadas y una prueba de realidad conservada, con la presencia tanto de un amplio espectro de vivencias afectivas como de un sistema de valores integrado. Por su parte, los individuos con una organización *borderline* de personalidad presentan una identidad fragmentada, utilización de defensas primitivas y una prueba de realidad frágil. En un nivel de gravedad intermedio entre la organización normal y la *borderline*, la organización neurótica mantiene la prueba de realidad intacta y un sentido relativamente coherente del *self* y de los otros, aunque a nivel defensivo se caracteriza por una mayor rigidez que la estructura normal. Finalmente, por debajo de la organización *borderline*, encontraríamos la organización psicótica de la personalidad, que se caracteriza por una identidad fragmentada, utilización de defensas primitivas y pérdida constante de la prueba de realidad.

Esta estructura patológica deriva de la falta de integración de las díadas idealizadas y persecutorias primitivas de las primeras relaciones objetales. La falta de integración, de un sentido coherente del *self* y de una representación coherente de otras personas significativas, constituye el llamado síndrome de difusión de la identidad, que sería lo opuesto a la identidad normal, y que resulta nuclear en la comprensión de la patología *borderline*. El síndrome de difusión de identidad se manifiesta a través de una vivencia contradictoria y en ocasiones caótica de sí mismo y de los otros, y de la incapacidad para tomar conciencia de dichas contradicciones. A nivel conductual, se observan dificultades en la regulación afectiva y en la expresión de impulsos sexuales y agresivos, unos valores internalizados inconsistentes y unas relaciones con los demás de escasa calidad, con tendencia a la labilidad emocional, la rabia, las relaciones caóticas, las conductas autodestructivas de carácter impulsivo y a la pérdida temporal del juicio de realidad.

Kernberg sitúa los distintos trastornos de la personalidad en distintos niveles de organización (neurótico, *borderline* o psicótico), ordenándolos según su gravedad y grado de introversión-extroversión, y recalando de esta manera que existen aspectos nucleares comunes. Estos aspectos comunes nos ayudan a comprender la confluencia de síntomas y la gran comorbilidad que observamos entre los distintos TP que describe el DSM, principalmente dentro de cada *cluster*, y que podemos ver relativamente agrupados en su representación esquemática (Figura 1).

Figura 1. Niveles de organización de la personalidad y trastornos de la personalidad según el modelo de Kernberg



Como puede observarse en la figura 1, el espectro de TP que cubre el polo de extroversión de la organización *borderline* de la personalidad de Kernberg coincide en gran medida con el *cluster* B del DSM. La dimensionalidad del modelo de Kernberg, según la cual se contempla la concurrencia de características de las distintas entidades caracteropáticas dentro del espectro *borderline*, se constata continuamente en la práctica clínica, y como hemos mencionado, ayuda a la comprensión de esta aparente comorbilidad que hemos mencionado en el apartado anterior fundamentándola en características nucleares comunes. Es decir, estaríamos hablando de distintas variantes o presentaciones de un mismo síndrome, y no de entidades con una delimitación clara.

2.4 Clasificación dimensional frente a categorial de los TP

La investigación en el área de la genética conductual apoya también la existencia de aspectos nucleares condicionados biológicamente, que subyacen a diversos TP, y que cuestionan la rigidez de la clasificación categorial. Análisis genéticos factoriales han revelado, por ejemplo, una influencia común de un factor genético en todos los TP del *cluster B*, con una máxima cercanía entre el TLP y el TP antisocial (33). Otros autores han descrito tres factores para explicar los TP, que aunque no se corresponden directamente con los distintos *cluster*, sí definen tres perfiles diferenciados: tendencia a la emocionalidad negativa, tendencia a la agresividad impulsiva y un tercer factor que tiende a la inhibición o baja extroversión (34).

Así mismo, una revisión cuantitativa sobre los trabajos realizados con metodología taxométrica concluyó que tanto la personalidad normal, como todos los TP excepto el esquizotípico, se explican claramente mejor mediante dimensiones latentes que mediante categorías (35). El análisis taxométrico es un tipo de análisis dirigido específicamente a identificar “taxones”, es decir, categorías, y cuantificar si entidades nosológicas concretas se explican mejor mediante categorías o mediante dimensiones latentes.

Además del hecho de que la clasificación categorial de los TP pueda ser cuestionable desde una perspectiva biomédica, o considerada arbitraria según la taxometría, Esbec y Echeburúa aseguran que la perspectiva dimensional de los TP ofrece numerosas ventajas, a nivel práctico, respecto a la categorial (36):

- Es consistente con la constatación de que los límites entre la personalidad normal y patológica son difusos
- Está en concordancia con la complejidad de los síndromes que encontramos en la práctica clínica
- La medida dimensional puede convertirse en categorial, pero no a la inversa

- La categorización partiendo de medidas dimensionales permite que los puntos de corte se ajusten a contextos específicos, así como a factores culturales e individuales
- Permite realizar análisis más finos de las características del paciente
- Ofrece al terapeuta áreas específicas de intervención
- Mejora la validez interevaluador
- La comorbilidad deja de ser un problema, ya que el individuo es definido según una combinación de rasgos en lugar de ser asignado a una categoría concreta

La reflexión y debate sobre la conceptualización categorial y dimensional derivó en el desarrollo del modelo alternativo (híbrido) de TPs en la sección 3 de la última versión del DSM y en el modelo dimensional de TPs del CIE-11. El modelo híbrido del DSM-5 define los trastornos de la personalidad según el funcionamiento del *self* y el funcionamiento interpersonal, que está en consonancia con las nociones de experiencia subjetiva y conducta interpersonal de la teoría de relaciones objetales, y de la que deriva el desarrollo de Kernberg.

3. Genética de la personalidad y los trastornos de la personalidad

3.1 Heredabilidad de la personalidad y de los trastornos de la personalidad

La proporción de varianza en un fenotipo concreto (que puede ser, por ejemplo, un rasgo de personalidad o un TP), explicada por factores genéticos, se denomina heredabilidad; el resto de varianza se atribuye a factores ambientales, que pueden ser compartidos o no compartidos por los distintos individuos. La genética de la personalidad es un área que se ha investigado extensamente, y está relativamente consensuado que el 40-50% de la variabilidad en rasgos de personalidad es heredada (37–39). Respecto a la heredabilidad de los TP, los datos más recientes obtenidos a partir de estudios de gemelos revelan cifras similares a las descritas para rasgos de personalidad, lo que resulta congruente con una perspectiva dimensional de la

Tabla 4. Heredabilidad de los trastornos de la personalidad

Trastornos de la personalidad	Heredabilidad	Referencia
TP paranoide	28%	Torgersen 2000
	50%	Coolidge 2001
	21%	Kendler 2006
TP esquizoide	29%	Torgersen 2000
	73%	Coolidge 2001
	28%	Kendler 2006
TP esquizotípico	61%	Torgersen 2000
	81%	Coolidge 2001
	26%	Kendler 2006
TP antisocial	38%	Torgersen 2008
	69%	Torgersen 2012
	71%	Reichborn-Kjennerud 2015
	51%	Rosenström 2017
TP límite	69%	Torgersen 2000
	76%	Coolidge 2001
	35%	Torgersen 2008
	67%	Torgersen 2012
	72%	Reichborn-Kjennerud 2015
TP histriónico	67%	Torgersen 2000
	79%	Coolidge 2001
	31%	
	63%	Torgersen 2008 Torgersen 2012
TP narcisista	79%	Torgersen 2000
	66%	Coolidge 2001
	24%	Torgersen 2008
	71%	Torgersen 2012
TP evitativo	28%	Torgersen 2000
	61%	Coolidge 2001
	65%	Gjerde 2015
TP dependiente	57%	Torgersen 2000
	81%	Coolidge 2001
	66%	Gjerde 2012
TP obsesivo-compulsivo	78%	Torgersen 2000
	77%	Coolidge 2001
	53%	Gjerde 2015

TP: trastorno de la personalidad

personalidad y su patología. Los trabajos más antiguos describían cifras que oscilaban entre el 21 y el 81% para los distintos tipos de TP (33,40–43); en los más recientes, se ha descrito una heredabilidad del 51% (44) y 69% (45) para el TP antisocial, del 67%, 71% y 63% para los TP límite narcisista e histriónico respectivamente (45), de alrededor del 65% para el TP evitativo (46,47), del 53% para el TP obsesivo-compulsivo (47) y del 66% para el TP dependiente (46). Estos trabajos se han realizado con grandes cohortes escandinavas (Tabla 4). Se ha descrito, además, un 53% de heredabilidad de la dimensión de arrogancia del TP narcisista y un 35% de la dimensión de sentimiento de privilegio (48). La mayoría de estos estudios, además, coinciden en el papel irrelevante de los factores ambientales compartidos, señalando un mayor peso de los no compartidos. Algunos cuestionan incluso el carácter compartido de los factores que asumimos como tal, planteando que la experiencia de una misma característica familiar por parte de dos gemelos difícilmente puede llegar a ser idéntica.

Se ha propuesto la existencia de genes que influyen en la personalidad, con efectos pleiotrópicos que conducen a manifestaciones fenotípicas distintas (49). Las variables ambientales tendrían un papel modulador en la forma en que estas influencias genéticas comunes se traducen en rasgos fenotípicos descriptivos de la conducta de un individuo concreto. Otros autores, en esta misma línea, han planteado la existencia de dominios temperamentales fundamentales e influidos genéticamente que, en condiciones ambientales neutras o favorables, conducirán a un funcionamiento relativamente normal de personalidad, mientras que en condiciones desfavorables (o en combinación con otros genes concretos) se manifestarán como rasgos de personalidad patológicos u otras formas de psicopatología (50). Estos mismos autores revisan y concluyen que los análisis fenotípicos factoriales de los modelos de rasgo normales y patológicos, así como el modelado de rasgos patológicos y de los rasgos de los TP del DSM en base a la genética conductual, convergen en un modelo tetra-factorial de emocionalidad negativa/neuroticismo/disregulación emocional, desapego/inhibición/aislamiento social, conducta disocial y compulsividad, que coincide con la propuesta dimensional de Livesley.

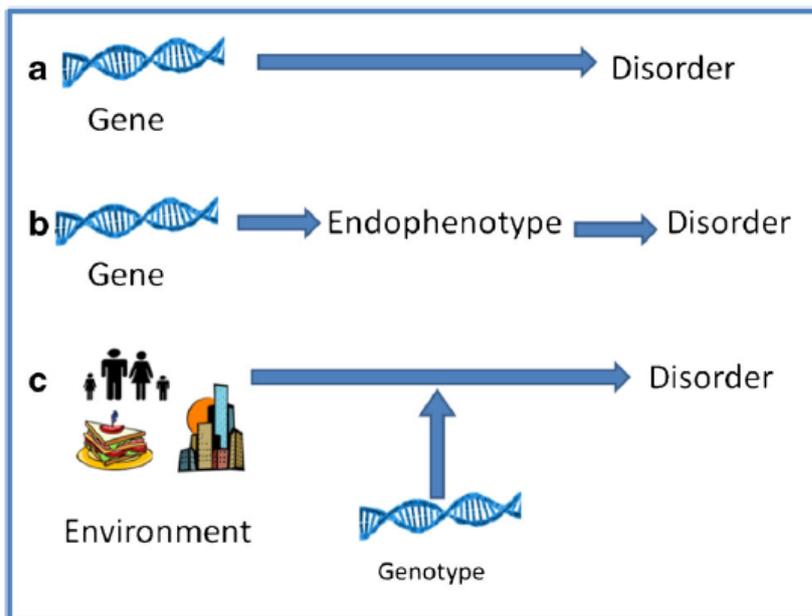
3.2 Implicación de polimorfismos funcionales en rasgos y patología de la personalidad

A la hora de hacer investigación genética en Psiquiatría, y como recogen Bulbena-Cabre et al en una reciente revisión (51), se han seguido tres enfoques distintos. El primero asume una relación lineal directa entre genes y patología, de forma que las enfermedades psiquiátricas correlacionan con diferencias individuales en la secuencia del ADN. En esta línea están los estudios de linkaje y los de asociación que estudian uno o varios genes concretos o todo el genoma completo (genome wide association studies). Hoy en día existe cierto consenso acerca de que el riesgo genético asociado a la mayoría de enfermedades complejas se debe al efecto combinado de un gran número de variantes. El riesgo a padecer estas enfermedades aumentaría en una pequeña proporción según se tengan más de estas variantes genéticas.

El segundo enfoque sería aquél centrado en el endofenotipo, mediante el cual el síndrome a estudio (por ejemplo, el TLP) se deconstruye en elementos básicos subyacentes (características específicas), que serían los endofenotipos, y que pueden ser explicados por vías neurobiológicas más concretas y modulados genéticamente. Según este planteamiento, estos fenotipos intermedios tienen una base genética más sencilla que los trastornos, y por eso resultaría más fácil identificar los genes implicados.

Finalmente, el tercer enfoque tiene en cuenta el papel de los factores de riesgo ambientales en el desarrollo de las enfermedades psiquiátricas. La interacción gen-ambiente o modelo de diátesis-estrés plantea que la combinación entre factores ambientales y genéticos son la causan de la enfermedad; de manera que los genes influyen sobre la susceptibilidad a los factores ambientales (genes de plasticidad). En este enfoque se plantea también que la predisposición genética de un individuo se expresa de manera diferente en diferentes ambientes (Figura 2).

Figura 2. Enfoques de investigación genética en Psiquiatría (Bulbena-Cabre et al 2018)



En la línea del primer y segundo enfoques, que harían referencia a genes de vulnerabilidad, se han publicado numerosos trabajos que han relacionado polimorfismos concretos con rasgos de personalidad y con TP determinados, pero con resultados divergentes, probablemente condicionados por la heterogeneidad tanto de las muestras estudiadas como de los instrumentos utilizados para valorar la personalidad. Esta discrepancia podría explicarse también por el hecho de no haber considerado en la mayoría de estas investigaciones el efecto de las variables ambientales. En cualquier caso, estos tres enfoques no son excluyentes. Existen genes asociados con trastornos, cuyo caso más claro son el caso de enfermedades asociadas a mutaciones (como la fibrosis quística y las mutaciones en el gen CFTR); genes con polimorfismos que parecen asociarse con endofenotipos (en nuestro caso, como ampliaremos a continuación, podría ser el caso de COMT Val158Met y el 5HTTLPR); y finalmente genes con polimorfismos que interactúan con variables ambientales en la expresión del fenotipo (en nuestro caso, y en base a la bibliografía, podrían ser, principalmente, el 5HTTLPR y el MAO-A VNTR).

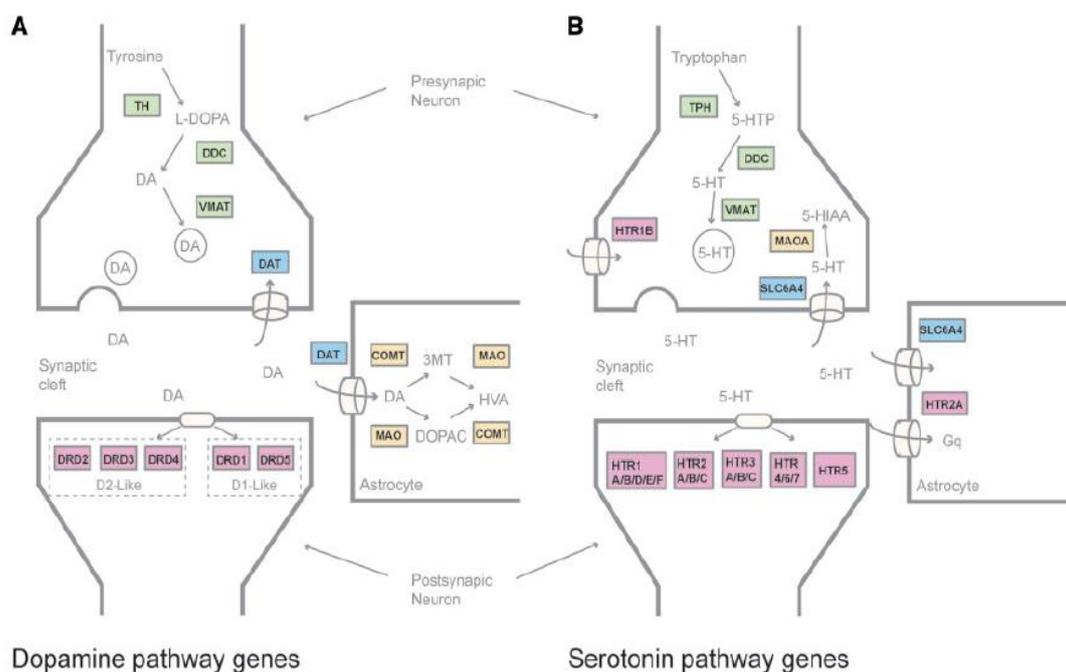
En Psiquiatría, dada la complejidad de las manifestaciones psicológicas (fenotipos) y el probado impacto del ambiente en ellas, parece más plausible que las características

psicológicas y los trastornos psiquiátricos se expliquen mejor según el segundo y tercer enfoque.

Existen numerosas líneas de investigación que han demostrado que en la etiopatogenia de los TP existe tanto un componente hereditario como ambiental. Sin embargo, la mayoría de los trabajos ha estudiado el impacto de los genes y del ambiente por separado. El cambio de paradigma a trabajos centrados en la interacción gen-ambiente, congruente con la concepción clásica de *nature and nurture* (literalmente, naturaleza y crianza), probablemente arroje resultados más clarificadores sobre la interrelación entre biología y ambiente. Este cambio implicaría la búsqueda de genes de “plasticidad” en lugar de “vulnerabilidad” (52,53), y como señala la revisión de Bulbena-Cabre et al, en el campo del TLP, y añadido que de forma aún más notoria en relación a otros TPs, está aún dando sus primeros pasos.

En este trabajo nos centraremos en cinco polimorfismos genéticos que modulan la concentración cerebral de los principales neurotransmisores: serotonina, dopamina (DA) y noradrenalina (figura 3). Variaciones en su actividad se han relacionado tanto con procesos fisiológicos como patológicos. Los polimorfismos funcionales que estudiaremos modifican la actividad de enzimas catabólicas y transportadores, regulando mediante inactivación o recaptación la concentración de neurotransmisores. Estos polimorfismos son el Val158Met en el gen de la catecol-O-metiltransferasa (COMT Val158Met), el C677T en el de la metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR C677T), el polimorfismo en la región promotora del transportador de serotonina (5HTTLPR) y el rs25531 en el transportador de serotonina y, por último, el polimorfismo del tipo número variable de repeticiones en tándem (VNTR) del promotor de la monoamino oxidasa-A (MAO-A). El COMT Val158Met, el 5HTTLPR y el MAO-A VNTR son los tres polimorfismos funcionales más ampliamente estudiados en genética de la conducta, y regulan la actividad de la COMT, del transportador de serotonina y de la MAO-A respectivamente (37). Los otros dos (MTHFR C677T y rs25531) tienen un efecto modulador aditivo al de los polimorfismos COMT Val158Met y 5HTTLPR, respectivamente, y su análisis en el área de la personalidad resulta más novedoso.

Figura 3. Genes de las vías dopaminérgica y serotoninérgica (Gao 2017)



Describimos a continuación los principales hallazgos relacionados con los polimorfismos genéticos mencionados, y que incluyen los resultados observados tanto como genes de vulnerabilidad como de plasticidad.

3.3 Catecol-O-metil transferasa

La COMT es una enzima que participa en la degradación extraneuronal de dopamina (DA), adrenalina y noradrenalina mediante la adición de un grupo metilo donado por la S-adenosil metionina (SAM). El gen de COMT presenta un polimorfismo funcional de un solo nucleótido (*single nucleotide polymorphism* [SNP]), el Val158Met, consistente en la sustitución de guanina por adenosina, que se traduce en un cambio de valina (Val) por metionina (Met) en la proteína. Los individuos homocigotos MetMet tienen una actividad enzimática cuatro veces menor que los homocigotos ValVal, los heterocigotos presentan una actividad intermedia. Por lo tanto, los homocigotos ValVal presentarían una menor concentración de DA cerebral, especialmente en la

corteza prefrontal, donde la COMT es responsable de más del 50% de la degradación de DA (54,55).

En la literatura, y en relación a la **distribución de genotipos**, se ha descrito una sobrerrepresentación de MetMet en TLP (56,57) y del alelo Met en TP antisocial (58), aunque también una sobrerrepresentación de Val en trastorno antisocial (59).

El alelo Val, además, se ha relacionado con diversas características de la personalidad en **población general**. Se ha asociado a una expresión más internalizante de la rabia, así como a niveles más elevados de rabia-rasgo (60). Los homocigotos ValVal mostraron mayor puntuación en Búsqueda de novedad y menor puntuación en Dependencia de recompensa que los heterocigotos (61). Ser portador de Val se asoció con mayor Extroversión y menor Neuroticismo, en comparación con los homocigotos Met, en dos trabajos independientes; en el primero de ellos esta relación se circunscribía a mujeres (62), en el segundo se estudió también la posible interacción con eventos vitales adversos (EVAs), aunque con resultados negativos (63). La asociación del alelo Val con Neuroticismo se repitió en otro trabajo más reciente (64). Finalmente, ser homocigoto ValVal se ha asociado tanto a mayor Neuroticismo en mujeres como a un decremento en la dimensión de Responsabilidad con el paso del tiempo (65). Este último trabajo, además, recogía que las mujeres heterocigotas tenían mayor probabilidad de tener estudios universitarios a los 25 años que ambos grupos de homocigotas, siguiendo un patrón denominado heterosis molecular.

La heterosis se refiere a una situación en la que un rasgo determinado es significativamente mayor (o menor) en individuos heterocigotos para un marcador genético específico que en ambos homocigotos (66), denominándose en cada caso heterosis positiva o negativa. Este patrón se ha descrito para el polimorfismo COMT Val158Met en relación a distintos fenotipos, Lehto y colaboradores lo han observado en relación a la probabilidad de tener estudios superiores y a puntuaciones en neuroticismo, con un patrón diferencial en hombres y mujeres (65), aunque ya en estudios anteriores se había asociado a otros fenotipos, como la memoria de trabajo (67).

Respecto a trabajos realizados con **población clínica**, ser homocigoto Val se ha asociado con conductas autoagresivas en bulimia (68), y en pacientes diagnosticados de TDAH, con sintomatología agresiva (69) y con conducta antisocial extrema (70).

Se ha descrito también que en mujeres TLP ValVal, los antecedentes de abuso sexual en la infancia y el número de EVAs está asociado a una menor puntuación en hostilidad (71). Estos mismos autores no pudieron replicar el efecto moderador de los EVAs sobre este polimorfismo en relación a impulsividad en TLP (72).

Sin embargo, también hay publicaciones que señalan una falta de asociación de este polimorfismo con los rasgos de Búsqueda de novedad y Dependencia de recompensa en pacientes deprimidos (73), con ninguna de las 7 dimensiones del TCI (74), con conducta suicida o con las dimensiones del TCI (75), así como ausencia de diferencias en la distribución del genotipo al estudiar una muestra de heroinómanos de origen chino con y sin TP antisocial y una muestra control (76).

Los trabajos realizados con el polimorfismo COMT Val158Met en relación a la personalidad y los TP son muy numerosos. Se han llevado a cabo varias revisiones que nos ayudan a hacernos una idea global y pueden consultarse para ver los resultados de forma más esquemática. En la revisión de Calati et al, que recogió la evidencia disponible acerca del efecto del polimorfismo sobre la conducta suicida y la personalidad, concluyó que no existe una asociación con conducta suicida, que el alelo Met parece asociarse con mayor Búsqueda de novedad, y la homocigosis ValVal con rasgos relacionados con la ira y la agresividad (75). Montag et al, poco después, añadieron que el alelo Met se asociaba con mayor Neuroticismo, y la homocigosis ValVal con mayor Extroversión (77). En cualquier caso, estas afirmaciones se realizaron con cautela, debido al gran número de estudios con resultados negativos.

Las revisiones que han estudiado su asociación con TLP concluyen que no existe un efecto directo del polimorfismo sobre un mayor riesgo a desarrollar esta patología (52,78), estos autores abogan por implicar el estudio de la interacción entre genes y

ambiente. También animan a realizar estudios de interacción gen-ambiente los autores de una reciente revisión sobre conducta antisocial y genética molecular, en la que incluyen también el COMT Val158Met, sin hallar asociaciones directas sólidas (53).

3.4 Metilentetrahidrofolato reductasa

La MTHFR es una enzima que cataliza la reducción de 5,10-metilentetrahidrofolato a 5,10-metiltetrahidrofolato, que es necesario para la formación de Met a partir de homocisteína. La Met en forma de SAM es la donante de metilos para que actúen las metiltransferasas, entre ellas la COMT. La SAM participa en otras reacciones de metilación, entre ellas la del ADN que influye en la expresión de los genes. En el gen de la MTHFR existe un polimorfismo, el C677T o rs1801133 (79) en el que el cambio de una base C por T se traduce en un cambio de alanina por Val, y en una reducción en la actividad de la enzima en aquellos portadores de alelo T. La presencia de alelo T se traduciría en una menor disponibilidad de SAM, plausiblemente en menor metilación del promotor de COMT, y por lo tanto, en una mayor actividad de esta enzima (80,81).

Se ha descrito una interacción epistática entre el COMT Val158Met y el MTHFR C677T en funciones cognitivas y neuropsicológicas (82), así como una interacción entre ambos polimorfismos en relación a una medida general de salud mental, observándose un patrón significativo de heterosis positiva según la actividad de los genotipos de la COMT en los sujetos que eran homocigotos para el alelo C del MTHFR C677T, pero no en aquellos portadores de alelo T (83). Finalmente, hay dos trabajos que la han relacionado con el constructo de soledad, que se plantea como cercano al neuroticismo (84,85). Exceptuando estos últimos trabajos, en los que se aborda una característica del individuo que podemos considerar próximo a la personalidad, nuestro trabajo es el primero que estudia directamente el efecto concomitante de esta enzima y la COMT en relación a la patología de la personalidad.

Este polimorfismo se ha identificado también como gen de plasticidad. En un trabajo que valoraba el efecto de EVAs en la infancia, se observó que la presencia de alelo T

del MTHFR C677T junto a presencia de EVAs en la infancia aumentaban el riesgo de desarrollar esquizofrenia, y este riesgo aumentaba aún más con la presencia concomitante del alelo Val del COMT Val158Met (86).

3.5 Transportador de serotonina (5HTT)

El transportador de serotonina (5HTT) se encarga de la recaptación de serotonina del espacio sináptico. Su gen presenta un polimorfismo, el 5HTTLPR, de tipo delección/inserción, en este caso de 44pb, en la región promotora. El alelo largo (L) en el promotor está asociado a niveles más elevados de ARNm de 5HTT, es decir a, mayor actividad transcripcional, mayor densidad del transportador y, por lo tanto, hipofunción serotoninérgica. El alelo corto (S) conllevaría el efecto contrario, es decir, menor actividad transcripcional, menor densidad de transportador y, por lo tanto, mayor concentración de serotonina en el espacio sináptico. La presencia de alelo S actúa de forma dominante; así, los homocigotos SS y los heterocigotos LS se asociarían a menor recaptación. Si el alelo L tiene además la base G (LG) en el SNP rs25531 en una zona cercana del gen, se comporta de forma similar al alelo S; se asociarían, también, a menor recaptación y mayor actividad serotoninérgica. La consideración de este otro polimorfismo supone que aproximadamente el 6% de individuos LL pasen al grupo de baja actividad (87). Cuando se realice el análisis del 5HTTLPR - rs25531, a los alelos S y LG los llamaremos S' y al alelo largo de alta actividad LA. Cuando hagamos referencia al polimorfismo 5HTTLPR denominaremos S y L a los alelos corto y largo, respectivamente. La mayor parte de trabajos publicados se han realizado con un análisis bialélico, es decir, sin tener en cuenta el polimorfismo rs25531.

En lo que se refiere a las variantes del 5HTTLPR - rs25531, que denominaremos trialélico, hay pocos estudios relativos al estudio de la personalidad y los TP. En la revisión incluimos los resultados obtenidos tanto con un estudio bialélico como trialélico, que especificaremos junto a las descripciones. En relación a la **distribución de genotipos entre pacientes y controles**, se ha descrito que el haplotipo formado por S' trialélico y un VNTR de 10 repeticiones es más frecuente en TLP que en controles

(88), así como una sobrerrepresentación de individuos MetMet en el polimorfismo Val158Met de la COMT y portadores de S bialélico en TLP respecto a controles (57). Estos hallazgos no han sido replicados, y otros trabajos de estas características no han objetivado diferencias en la distribución de genotipos, ni realizando el análisis bialélico (89) ni el trialélico (90). El alelo S bialélico también se ha descrito sobrerrepresentado en individuos con antecedentes de actos violentos que eran remitidos a una valoración forense (91).

En **población general**, la presencia simultánea de alelo S junto a una menor actividad de MAO plaquetaria se ha asociado a mayor impulsividad (92) y a mayor Neuroticismo (93,94). El alelo S, así mismo, se ha relacionado con más antecedentes de actos violentos, desinhibición e impulsividad (95), con rasgos evitativos de personalidad (96), y mayor neuroticismo, síntomas depresivos y ansiosos en varones (97), en este último caso en combinación con el polimorfismo rs25531 (S'). Por su parte, se ha señalado al alelo de alta actividad como predictor de respuestas más extremas en las dimensiones de los Cinco Grandes, tanto al realizar un análisis bialélico como trialélico (98).

En **población clínica**, se ha descrito que individuos diagnosticados de TLP homocigotos para alelo S referían mayor sintomatología específica *borderline*, depresiva, ansiosa y conductas obsesivo-compulsivas, pero no más conductas autolesivas o suicidas (99). Este último resultado concuerda con lo publicado respecto a una falta de asociación entre el genotipo de 5HTTLPR y antecedentes de impulsividad o agresividad en pacientes que eran atendidos en un Servicio de Urgencias por un intento autolítico (100). Los homocigotos SS se han relacionado con autolesiones sin intencionalidad suicida en pacientes hospitalizados, que se caracterizaban por una mayor puntuación en hostilidad, búsqueda de estimulación y evitación del daño (101). Un metaanálisis del año 2014 asoció significativamente la presencia de alelo S con conducta antisocial (102). Por otro lado, el alelo L, según análisis bialélico, en muestras clínicas, se ha relacionado con menor gusto por amigos y fiestas en TLP (103) y con mayor déficit emocionales caracterizados por el factor afectivo de la psicopatía en una muestra forense de varones (104).

Desde el primer hallazgo de la **interacción del alelo S con experiencias adversas** en el desarrollo de patología depresiva (105), este polimorfismo se ha descrito ampliamente como gen de plasticidad, con numerosos trabajos que apoyan una interacción con el ambiente, y que apuntan en su mayoría a que el alelo S conferiría una mayor sensibilidad a variables ambientales. En jóvenes de niveles socioeconómicos bajos, provenientes de población general, el alelo S parece conferir mayor riesgo para el desarrollo de patología límite y antisocial (106). También en población general, se ha descrito que mujeres jóvenes portadoras de alelo S presentan mayor irreflexión y desinhibición cuanta menor es la calidez de la familia (95). La concomitancia de alelo S y exposición a EVAs se asocia a mayor psicopatología en el Inventario de Symptom Checklist-90-Revised (SCL-90-R), que mide psicopatología general, que la que presentan aquellos portadores de S que no hayan sufrido EVAs (107). Un metanálisis reciente concluyó, aunque con cautela debido a la heterogeneidad de las publicaciones utilizadas, que el polimorfismo 5HTTLPR (bialélico) interactuaba con EVAs en el desarrollo de conductas antisociales, aunque sin poder determinar, debido al diseño, el alelo de riesgo (108).

El único trabajo de estas características que realizó un análisis trialélico del polimorfismo, y que estudió la interacción entre un polimorfismo funcional del BDNF y el 5HTTLPR - rs25531, menciona que estudiantes con EVAs portadores de S' presentaban mayor psicopatología en determinadas dimensiones del SCL-90-R y EPQ (109).

La plasticidad del alelo S se ha descrito también en relación a un ambiente favorable, al asociar, en individuos provenientes de población general, la concomitancia de antecedentes de eventos vitales positivos y homocigosis de alelo corto con menor puntuación en Neuroticismo y mayor satisfacción vital (110). Por el contrario, existe un trabajo que vincula este tipo de plasticidad al alelo largo. En una muestra de pacientes diagnosticados de TLP en el que se realizó el análisis bialélico del polimorfismo, distintos EVAs se asociaban a menor puntuación en impulsividad, según la escala de Barratt, en portadores de S, y una mayor puntuación en aquellos que eran LL, pero esta tendencia no ha sido replicada (111).

También se han publicado trabajos que cuestionan la plasticidad de este polimorfismo. En un trabajo reciente, que recoge datos de una amplia cohorte sueca, observaron una asociación entre el alelo S y menor Apertura y entre antecedentes de EVAs y mayor Apertura, sin objetivarse una interacción genotipo-EVAs (112).

La interacción del alelo S con EVAs se ha descrito también en relación a constructos próximos, como el apego. En un estudio realizado con niños en Rumanía, se observó que aquellos homocigotos para alelo S criados en instituciones presentaban mayor conducta social indiscriminada, sugestivo de apego desorganizado, que los portadores de alelo L, mientras que los niños homocigotos de alelo S y criados en familias de acogida presentaban menor conducta social indiscriminada que los niños con alelo L criados en familias de acogida (113). Esto sugiere, tal y como ya señalan Kuepper et al (110), que el alelo S funcionaría tanto en un sentido como en el otro, dependiendo de la valencia de las experiencias a las que haya estado expuesto el individuo. Este hallazgo, sin embargo, no pudo ser replicado en un estudio similar, llevado a cabo en Portugal, que observó que los niños institucionalizados homocigotos para alelo S sí presentaban más conducta social indiscriminada que los portadores de alelo L también institucionalizados, pero al analizar niños criados en sus familias de origen, no había diferencias en relación a la conducta social indiscriminada según el genotipo, lo cual les llevó a concluir que el alelo S confería vulnerabilidad únicamente respecto a experiencias adversas (114).

Por lo tanto, y aunque no exista una completa concordancia entre los trabajos publicados, el alelo S parece asociarse con rasgos más disfuncionales, y al mismo tiempo comportarse como un genotipo de plasticidad, que provocaría fenotipos distintos en respuesta al ambiente. Nuestro trabajo se realizará con una aproximación dialéctica, y estudiando tanto si los genotipos confieren vulnerabilidad como plasticidad, en una muestra de controles y otra de pacientes diagnosticados de TP de *cluster B*.

3.6 Monoamino oxidasa A

La MAO-A es una enzima que participa en la degradación intraneuronal de serotonina, noradrenalina y dopamina. El polimorfismo tipo VNTR, localizado en la región promotora del gen, puede contener 2, 3, 3½, 4 ó 5 copias de una repetición de 30 pb. La transcripción en el caso de poseer alelos con 3½ y 4 copias es 2-10 veces más eficaz que con 2, 3 y 5 copias. En el primer caso existe una mayor actividad enzimática y, por lo tanto, resulta en una menor actividad de monoaminas neurotransmisoras. Este gen se encuentra en el cromosoma X, por lo que las mujeres disponen de dos alelos, mientras que los hombres tienen solamente uno. Existe un amplio consenso sobre la actividad del gen en mujeres homocigotas para alelos de igual actividad y en hombres. Sin embargo, la actividad en mujeres heterocigotas no está claramente establecida, por lo que en la mayoría de trabajos se excluyen de los análisis.

Este polimorfismo se ha estudiado principal y ampliamente en relación a la agresividad y conductas antisociales. Aunque se han publicado numerosos trabajos relacionando tanto los alelos de alta como de baja actividad con este tipo de conductas, así como una ausencia de asociación (115), son los alelos de baja actividad los que se han relacionado de forma más consistente con agresividad y comportamiento disocial, habiéndosele denominado, incluso, "gen guerrero". Una investigación realizada con presidiarios finlandeses, y tras controlar por consumo de sustancias y diagnóstico de TP antisocial, llega a atribuir el 5-10% de los crímenes violentos ocurridos en Finlandia a los alelos de baja actividad del MAO-A VNTR y a otro gen, el CDH13 (116).

Aunque existen numerosos estudios sobre este polimorfismo, dos metaanálisis, ambos publicados en el año 2014, y que pueden consultarse para observar los datos de manera gráfica, nos ayudarán a resumir las aportaciones de los diversos trabajos. Por un lado, se confirmó que los alelos de baja actividad se asociaban significativamente a conducta antisocial (102) y, por otra, se describió también que los alelos de baja actividad tienen un papel moderador entre el maltrato infantil y dichas conductas en varones, pero no en mujeres (117). Posteriormente se ha ampliado, en otro trabajo, que esta interacción no es lineal, y que ocurriría a partir de un umbral determinado de

violencia (118). La interacción gen-ambiente se ha descrito incluso en bebés de 14 meses, en los que se ha observado que el alelo de baja actividad interactúa con la insensibilidad materna, medida a las 29 semanas, provocando reacciones de enfado más intensas en los bebés ante el establecimiento de límites (119). También la baja actividad debida a otros mecanismos, como la hipermetilación en el promotor del gen, se ha asociado a conducta antisocial (120).

4. Eventos vitales adversos, personalidad y trastornos de la personalidad

4.1 Experiencias traumáticas en la infancia

La irrupción de un acontecimiento adverso de cualquier tipo y a lo largo de toda la vida supone un desafío para el bienestar psíquico del individuo. Este tipo de experiencias ponen en marcha la capacidad adaptativa de la persona, tanto a nivel más funcional como en el plano de la regulación emocional.

Cuando las experiencias adversas ocurren en la infancia, se han descrito consecuencias perdurables en la salud mental de los individuos. En un trabajo reciente, que compara individuos que estuvieron en instituciones de acogida en su infancia, y reportaban altos índices de maltrato tanto en las familias de origen como en el período de acogida, se observó que en la edad adulta tenían una mayor probabilidad de patología afectiva, dependencia a sustancias, trastornos de ansiedad (incluyendo aquí el trastorno por estrés postraumático) y TP. Además, estos individuos describían más EVAs también en la edad adulta, como haber sido víctimas de robos o asaltos, agresiones sexuales, secuestros y mayor propensión a sufrir una muerte violenta, una tendencia denominada “revictimización” (121). En la misma línea, otro trabajo que hace una revisión de la prevalencia, condicionantes y efectos del maltrato infantil, lo relacionó con trastornos de conducta en la infancia/adolescencia, trastorno por estrés postraumático, depresión, intentos de suicidio, problemas de alcohol, además de con otros tipos de adversidades, como mayor riesgo de obesidad y menores logros académicos y profesionales (122). Finalmente, otra investigación, ésta de diseño

prospectivo, analizó el efecto del abuso sexual infantil a lo largo del tiempo y observó que estos niños tenían más riesgo de padecer trastornos mentales en la infancia, y patología afectiva, ansiosa y TP en la edad adulta (123).

Aunque vemos que el maltrato infantil se ha asociado de forma inespecífica con diversas patologías mentales, se ha barajado de forma específica como posible factor etiopatogénico de algunos TP. Con un diseño prospectivo, Johnson et al describieron que el haber estado expuesto a situaciones de abuso o cuidado negligente en la infancia aumentaba por cuatro la probabilidad de desarrollar un TP en la edad adulta (124,125). Respecto al TLP, hace ya casi treinta años que Herman et al describieron que el 81% de los individuos diagnosticados de TLP que participaron en su estudio referían haber sufrido maltrato infantil, incluyendo abuso físico (71%), sexual (68%) o haber sido testigos de violencia intrafamiliar (62%) (126). Estas cifras se han repetido posteriormente en estudios de diseño retrospectivo, describiéndose entre adultos TLP porcentajes de entre el 30 y el 90% (127–129), que también se han replicado en trabajos realizados con niños y adolescentes en relación a rasgos *borderline* (130,131). Con un diseño prospectivo, Widom et al apoyaron también los datos previos, observando un mayor riesgo de desarrollar TLP en aquellos niños que habían estado expuestos a situaciones de maltrato (132). El abuso sexual infantil, además, es uno de los factores identificados como condicionantes del pronóstico del TLP a largo plazo (133).

No obstante, y aunque el TLP es probablemente el TP que más atención ha recibido tanto en el campo de la investigación, en general, como en el estudio del trauma, las experiencias traumáticas infantiles se han asociado también con el desarrollo de otros tipos de TP (134,135), de forma más o menos específica. Lobbestael et al señalan que el abuso sexual se asocia a TP paranoide, esquizoide, límite y evitativo; el abuso físico a TP antisocial; el abuso emocional a TP paranoide, esquizotípico, límite y a TP de *cluster* C; y la negligencia emocional a TP histriónico y límite.

En cualquier caso, no todos los niños expuestos a situaciones de maltrato desarrollarán un TP. En una revisión se señala que aproximadamente el 30% de individuos que han

sufrido abuso sexual no presentarán patología psiquiátrica alguna en la edad adulta (136). Trabajos más recientes, como un estudio longitudinal de gemelos en el que se recogen datos en varios momentos a lo largo de la infancia y hasta la edad de 24 años, cuestionan el maltrato infantil como factor etiopatogénico del TLP y destacan el mayor peso de la genética (137). Además, se ha observado un efecto moderador de los rasgos temperamentales (determinados como sabemos parcialmente por la genética) entre la exposición al maltrato y la gravedad de sintomatología límite (128,138).

Por lo tanto, podemos concluir que el hecho de estar expuesto a situaciones de maltrato infantil no se traduce inevitablemente en el desarrollo de patología mental, aunque sí parece aumentar el riesgo. Este riesgo “aumentado” es inespecífico, se ha asociado a distintas patologías y por ello se observa una mayor prevalencia de trauma en distintas patologías psiquiátricas. Los TP son algunos de esos trastornos en los que se ha evidenciado una mayor prevalencia de historial traumático, y esto se ha estudiado con especial atención en el TLP.

4.2 Enfermedad mental en progenitores

En la investigación prospectiva de Widom et al, mencionada previamente, además del maltrato infantil, se señalaban otras variables familiares que aumentaban el riesgo de que el niño presentase un TLP en la edad adulta, como abuso de alcohol y drogas en progenitores, que los padres no trabajasen a jornada completa o que su nivel de estudios fuese inferior a una educación secundaria. Además, al introducir estas variables, el efecto directo del abuso/negligencia infantil disminuía hasta resultar no significativo. Los autores plantean que el maltrato infantil puede ser únicamente un marcador de la disfuncionalidad de la familia, que supondría el auténtico factor de riesgo (132). Es decir, el maltrato no constituiría un factor de riesgo *per se*, sería un mero indicador de disfuncional familiar. En el trabajo de Belsky, por su parte, se observó que el maltrato interactuaba con la presencia de antecedentes psiquiátricos en los progenitores a la hora de favorecer el desarrollo de rasgos *borderline* en la

muestra de niños con la que se realizó el estudio (130), señalándose la variable de antecedentes psiquiátricos familiares como un factor de riesgo independiente.

De hecho, según datos extraídos de una encuesta realizada a nivel mundial por la Organización Mundial de la Salud, en la que participaron más de 50000 personas de países con distintos niveles de desarrollo, la presencia en los padres de depresión mayor, ansiedad generalizada, trastornos de pánico, trastornos por consumo de sustancias, TP antisocial y/o antecedentes de suicidio estaban significativamente asociados con un mayor riesgo de desarrollar una enfermedad mental en sus descendientes, aunque de manera inespecífica. El riesgo poblacional atribuible a la presencia de patología mental en progenitores era del 12.4%; más elevado para trastornos de la conducta (11.0-19.9%) que para patología afectiva, ansiosa, consumo de sustancias o cualquier otro tipo de patología (7.1-14%). La aparición de trastornos mentales en los descendientes, como ya se ha mencionado, no era específica y podía ocurrir a lo largo de todo el desarrollo. Es decir, no se explicaba, al menos únicamente, por un un riesgo genético compartido a desarrollar la misma enfermedad. Lo que se observaba era una mayor probabilidad de presentar algún tipo de patología (con clínica, sobre todo, externalizante), que en general no coincidía con la de los progenitores (139). El riesgo a que un niño desarrolle una patología psiquiátrica aumenta cuando ambos padres padecen un trastorno mental (140,141).

Se ha descrito, además, que con frecuencia concurren otros factores de riesgo en las familias en las que los progenitores sufren una enfermedad mental, como falta de empleo, pobreza, problemas maritales o inestabilidad familiar, que favorecen la aparición de problemas mentales en la descendencia, y que posiblemente tengan más peso que el riesgo genético compartido (142,143).

En esta línea, se han propuesto cuatro vías de transmisión intergeneracional de patología mental, que trascienden, como ya he mencionado, el riesgo genético común y hacen también hincapié en la deficiencia de los cuidados parentales (144,145):

- En primer lugar, se ha descrito que la patología mental de la madre en el período antenatal se ha asociado a peores indicadores fetales, que a su vez condicionan el desarrollo psíquico y físico del niño, aunque los mecanismos no están bien establecidos (146).
- En segundo lugar, el riesgo genético común, cuya interacción con factores ambientales puede explicar parte de la variabilidad de la asociación entre patología de los padres y los niños (147). Además del efecto directo, también puede conferir susceptibilidad a factores ambientales (148).
- La exposición a estresores que concurren con frecuencia con la patología en progenitores, como conflictos familiares (142).
- La calidad de parentaje, que se ha evidenciado que está asociada al desarrollo del niño (149), y para el cual pueden mostrar problemas los individuos con patología mental. En esta última vía inciden distintas revisiones realizadas sobre el tema (145,148). Se han descrito perfiles de parentaje más o menos disfuncional asociados a patologías concretas: madres con TLP tienden a ser más sobreprotectores y hostiles, madres con antecedentes de experiencias traumáticas más permisivas y con mayor dificultad para establecer límites, madres con patología ansiosa más intrusivas... (revisión en 145)

Sabemos que la calidad del parentaje condiciona de forma importante el tipo de apego que desarrolla el niño, y éste a su vez se ha vinculado también con el riesgo de patología mental a lo largo del desarrollo, de manera que se perfila como un factor mediador entre el tipo de parentaje y la salud mental del descendiente.

No obstante, y aunque las revisiones realizadas señalan que la presencia de psicopatología en los padres está asociada con un parentaje de menor calidad, los tamaños de efecto son pequeños o moderados, y además, la psicopatología en los progenitores es sólo uno de los numerosos predictores de la calidad de parentaje (150).

Dicho esto, aunque la presencia de patología psiquiátrica en progenitores incrementa el riesgo genético a padecer patología psiquiátrica en la descendencia, parece también

que puede resultar, a través del tipo de parentaje y otras dificultades familiares y socioeconómicas añadidas, en una situación adversa favorecedora de psicopatología. Estas distintas vías de transmisión de patología están íntimamente unidas, y aunque, como hemos visto, existen numerosos trabajos centrándose en la heredabilidad genética o en el riesgo atribuible a distintos factores ambientales, hasta donde sabemos, ninguno ha estudiado a progenitores enfermos y su descendencia con el objetivo de desentrañar el peso específico de cada una de estas variables (antenatal, riesgo genético, conflictiva y parentaje) en patologías concretas. La estrecha relación que existe entre ellas, y las dificultades metodológicas que implica, probablemente imposibilite que esto pueda llevarse a cabo.

OBJETIVOS

1. Objetivos del estudio

- Explorar si existen diferencias entre el grupo de casos y el grupo control en la distribución de los genotipos o alelos de los siguientes polimorfismos: COMT Val158Met, COMT Val158Met-MTHFR C677T, 5HTTLPR - rs25531 y MAO-A VNTR.
- Valorar si estos genotipos o alelos se asocian a dimensiones de personalidad y a impulsividad
- Analizar si la influencia de los genotipos en las dimensiones sigue la misma tendencia en pacientes y controles, o si existen diferencias entre ambos grupos
- En aquellas variables en las que se identifican diferencias entre casos y controles, conocer si la exposición a EVAs a lo largo de la vida interacciona con el genotipo afectando a estas dimensiones

2. Hipótesis

- No habrá diferencias en la distribución de los genotipos de los polimorfismos estudiados entre pacientes y controles
- Los polimorfismos estudiados influirán de forma significativa en algunas características de la personalidad, tanto en pacientes como en controles.
- Algunos polimorfismos estudiados mostrarán un comportamiento distinto entre pacientes y controles en relación a algunas dimensiones, que sugerirá una interacción con otras variables genéticas o ambientales. Específicamente, esperamos encontrar diferencias en relación al 5HTTLPR – rs25531 y al MAO-A VNTR
- Existirá una interacción del genotipo con los EVAs recogidos (antecedentes de trauma o presencia de patología mental en progenitores) en relación a esas dimensiones.

MÉTODOS

1.Planteamiento

La investigación se plantea con una perspectiva dimensional de la personalidad, considerando su expresión normal y patológica como un *continuum*, condicionado por la interacción entre factores temperamentales y variables ambientales, según un modelo de diátesis-estrés.

Se estudiará una muestra compuesta por controles sanos y pacientes con TP de *cluster* B, asumiendo que la genética y los factores ambientales deberían influir en todos por igual, y que es la concurrencia de marcadores genéticos y factores ambientales la que condicionará un grado de disfuncionalidad que eventualmente pueda ser diagnosticado como trastorno. Como hemos señalado, planteamos el trabajo estudiando al grupo completo de TP de *cluster* B. En primer lugar, porque entendemos que la alta comorbilidad entre los distintos diagnósticos del *cluster* B es el reflejo de la existencia de elementos básicos subyacentes, es decir, dimensiones de personalidad, comunes a todos ellos. En segundo lugar, porque partimos de la hipótesis de que la heredabilidad se produce en relación a esos elementos básicos, que como ya hemos mencionado, comparten los distintos TP, sobre todo del mismo *cluster*. Y finalmente, justificamos este abordaje en base a la conceptualización de organización *borderline* de Kernberg, que situaría los cuatro diagnósticos en el mismo polo de un mismo nivel de organización, distinguiéndolos por su nivel de gravedad.

Analizaremos los datos según los tres enfoques descritos por Bulbena-Cabre et al (51).

Por lo tanto, el estudio de la influencia genética se abordará de la siguiente manera:

- En primer lugar se estudiará si alguno de los polimorfismos candidatos se asocia a los TP de *cluster* B, es decir, si la distribución de genotipos es distinta entre pacientes y controles
- En segundo lugar, valoraremos si existen fenotipos modulados genéticamente, es decir, si estos polimorfismos influyen de forma directa y significativa en

algunas de las dimensiones de la personalidad que estudiamos. Se analizará en la totalidad de la muestra ajustando las puntuaciones por grupo gracias a modelos de regresión.

- En tercer lugar, se analizará la interacción grupo-genotipo, es decir, se comprobará si existen dimensiones en las que pacientes y controles se comportan de distinta manera en relación al polimorfismo estudiado. Una interacción sugeriría la presencia de factores específicos en los pacientes, que junto al genotipo, afectan a la expresión de determinados rasgos de la personalidad.
- Finalmente, analizaríamos si la presencia de EVAs afecta a las interacciones que resulten significativas en el punto anterior. Consideraremos como EVAs la experiencia de trauma descrita por el paciente y los antecedentes de enfermedad mental en progenitores. La presencia de patología en progenitores se puede considerar desde la perspectiva de un riesgo genético común, pero también como un indicador de disfuncionalidad familiar, tal y como han señalado distintos trabajos y hemos ampliado en el apartado 4.2 de a Introducción.

Como siguiente paso, lo ideal hubiera sido realizar mediante regresión logística una estimación del riesgo que confiere esa combinación gen-ambiente para el diagnóstico de un TP de *cluster* B. No obstante, en el caso de los traumas, el número de controles que han referido traumas ha resultado marginal (N=3); en el de los antecedentes familiares, fueron un criterio de exclusión para la participación como control. Por lo tanto, el análisis se ha realizado mediante modelos de regresión lineal, estudiando el efecto directo de cada factor, EVA y genotipo, y la interacción EVA-genotipo en las dimensiones identificadas. Esto nos permitirá perfilar combinaciones que sugieren un riesgo que habría que confirmar y estimar su magnitud en un futuro, con muestras más amplias y con una representación más realista de EVAs en controles.

1.1 Justificación de los modelos y análisis realizados

La elección del modelo de Livesley para valorar la personalidad se basa en varios motivos. En primer lugar, distintos autores han apuntado a que la heredabilidad de la personalidad se produce sobre cuatro factores que coinciden con la propuesta de Livesley, aunque no existen hasta la fecha estudios de genética molecular realizados con este modelo. En segundo lugar, durante el desarrollo de esta escala se hizo hincapié en que las dimensiones tuviesen un carácter disfuncional, a diferencia de otros modelos, punto que consideramos de interés a la hora de plantear el proyecto.

Dado que gran parte del análisis de los datos se realizará en base a interacciones, y el reducido tamaño de la muestra, se priorizará la dicotomización de los marcadores genéticos, es decir, se favorecerá la división en dos grupos, basándonos en criterios de actividad o en hallazgos previos. En el caso de la COMT Val158Met realizaremos un primer análisis atendiendo al genotipo por el interés por explorar la heterosis en relación a rasgos de la personalidad. Pero posteriormente los agruparemos alélicamente en base a las observaciones de los trabajos de Calati y Montag (75,77), dividiendo a la muestra en individuos ValVal, con una actividad catabólica elevada, y en portadores de alelo Met. El estudio del MTHFR C677T en concomitancia con el COMT Val158Met se realizará atendiendo a la agrupación que se hace habitualmente con el MTHFR C677T (CC vs portadores T), y combinándolo con la agrupación alélica que hemos realizado nosotros respecto al COMT Val158Met, de forma que estudiaremos a aquellos individuos con una actividad catabólica extrema por un lado (ValValT) y al resto por otro. La división en dos grupos en relación al 5HTTLPR – rs25531 y MAO-A VNTR será la que se realiza habitualmente atendiendo a la actividad conocida. En el caso del 5HTTLPR – rs25531, se estudiarán los individuos portadores de alelos S', de baja actividad, frente a los homocigotos LALA, de alta actividad. Finalmente, en relación al MAO-A VNTR, que se encuentra en el cromosoma X, se agruparán las mujeres homocigotas para alelos de igual actividad, prescindiendo de las mujeres heterocigotas, y los hombres se adjudicarán al grupo de actividad según su único alelo.

2. Participantes

Los participantes en el estudio son 148 controles sanos y 150 pacientes, con un trastorno de personalidad de *cluster B*, de raza caucásica.

El grupo control lo forman 148 individuos (111 mujeres y 37 hombres, edad media de 34.10 ± 10.20 años), todos procedentes de Bizkaia, la misma provincia en la que se reclutó a los pacientes. Los controles se reclutaron en su mayor parte a través del Servicio de Salud Laboral de la Red de Salud Mental de Bizkaia, y por lo tanto, fueron trabajadores del ámbito sanitario de distintas categorías profesionales. El reclutamiento de estos controles se realizó entre los años 2013 y 2014 por parte de la enfermera del Servicio, investigadora colaboradora del estudio.

Otro grupo de controles se reclutó entre los alumnos del primer curso del Grado de Fisioterapia de la UPV-EHU, durante el curso escolar 2017-18. Finalmente, existe un grupo minoritario de controles más heterogéneo, procedente también de población general, que tuvo conocimiento del estudio a través de otros participantes o de los investigadores, y cuyo reclutamiento se ha realizado a lo largo de todo el proceso entre los años 2013 y 2018.

Los criterios de inclusión fueron:

- tener entre 18 y 65 años,
- estar en situación legal de poder otorgar su consentimiento para la participación,
- tener un cociente intelectual (CI) conocido o estimado igual o mayor de 71,
- ausencia de antecedentes de patología orgánica cerebral
- carecer de antecedentes de tratamiento psiquiátrico tanto personal como en familiares de primer grado.

El grupo de casos lo forman 150 individuos diagnosticados de un TP de *cluster B* (112 mujeres y 38 hombres, edad media 33.31 ± 10.36 años) según los criterios del DSM-IV-

TR. El diagnóstico lo habían realizado psiquiatras y psicólogos, con una experiencia clínica mínima de 11 años. Estos individuos procedían de distintos dispositivos de Salud Mental de la provincia de Bizkaia, donde estaban realizando un seguimiento y tratamiento activo por dicha patología. El reclutamiento se realizó entre los años 2015 y 2018, y estos fueron los centros participantes:

- Centros de Salud Mental de la Comarca de Ezkerraldea, pertenecientes a la Red de Salud Mental de Bizkaia (SVS-Osakidetza); principalmente el CSM de Barakaldo y la Unidad de Trastornos de Alimentación de Ortuella.
- Unidades de Día de AMSA Servicio de Psiquiatría, ubicadas en Bilbao, y que funcionan en régimen de Hospital de Día.
- Asociación Vasca de Ayuda, Tratamiento e Inserción del Trastorno de Personalidad-Trastorno Límite de Personalidad (AVATI), con sede en Bilbao.
- De forma aislada, se derivaron para el estudio algunos pacientes del Hospital de Día de Alimentación del Hospital Universitario Basurto (SVS-Osakidetza), de la Unidad de Rehabilitación del Hospital de Zamudio y del programa de Tratamiento Asertivo Comunitario de Uribe Kosta, estos dos últimos dispositivos pertenecientes a la Red de Salud Mental de Bizkaia.

En este caso, los criterios de inclusión fueron:

- estar en tratamiento activo por un TP de *cluster* B (TLP, TP narcisista, TP histriónico, TP antisocial) según los criterios diagnósticos de la sección 2 del DSM-IV-TR,
- tener entre 18 y 65 años,
- estar en situación legal de poder otorgar su consentimiento para la participación,
- tener un cociente intelectual conocido o estimado igual o mayor de 71,
- ausencia de antecedentes de patología orgánica cerebral, de síntomas compatibles con una esquizofrenia, trastorno esquizoafectivo o bipolar de tipo 1, así como una toxicomanía activa.

3. Medidas

3.1 Cuaderno de datos clínicos y sociodemográficos

En un primer cuestionario, se recogió información de todos los participantes, que incluía, por un lado, datos sociodemográficos (edad, nivel de estudios, estado civil y ocupación) y, por otro, aspectos relacionados con los EVAs estudiados. El investigador exploraba en primer lugar antecedentes de patología psiquiátrica personal o en familiares de primer grado, que en el caso de los controles constituía un criterio de exclusión. En el caso de los pacientes, se solicitaba que especificasen la patología de los progenitores, siempre que conociesen este dato. Posteriormente, se exploraba si el participante había estado expuesto a alguna situación traumática. En este punto se preguntaba tanto por situaciones traumáticas como el abuso físico, el abuso sexual o la experiencia de haber sufrido un cuidado negligente por parte de los padres, que suelen referirse habitualmente a la infancia, como también por otras situaciones traumáticas como la violación, que con más frecuencia ocurren en la adolescencia o edad adulta. Estos datos se recogían de forma dicotómica (sí/no).

En el grupo de pacientes, además, este cuestionario incluía preguntas acerca de la edad de diagnóstico del TP, antecedentes de autolesiones (sí/no), de intentos autolíticos previos (sí/no) y de ingresos psiquiátricos (sí/no), y tipo y dosis de medicación psicotrópica que estaba tomando en el momento de la participación.

3.2 Valoración Dimensional de la Patología de la Personalidad – Cuestionario Básico (DAPP-BQ)

Se trata de un cuestionario autoaplicado compuesto de 290 ítems. Cada ítem es puntuado en una escala de 5 puntos que va desde “Muy en desacuerdo” (1 punto) hasta “Muy de acuerdo” (5 puntos), puntuaciones que en ocasiones se invierten en la corrección. Está diseñado para la valoración de las 18 dimensiones que, según la propuesta de Livesley, conformarían los aspectos patológicos de la personalidad, y que

ya hemos descrito previamente (Tabla 1). Estas dimensiones saturan cuatro factores: Desregulación emocional, Conducta disocial, Inhibición y Compulsividad. DE la saturan las dimensiones de Sumisión, Desregulación cognitiva, Problemas de identidad, Inestabilidad emocional, Oposicionismo, Ansiedad, Susplicacia, Baja afiliación, Narcisismo y Vínculo inseguro. El factor CD, por su parte, las dimensiones de Búsqueda de estimulación, Insensibilidad, Rechazo, Problemas de conducta y Narcisismo. INH está compuesto de Expresividad restringida y Problemas de intimidad, y COMP, finalmente, de Compulsividad y Oposicionismo.

La mayoría de las escalas se componen de 16 ítems, con puntuaciones brutas, por lo tanto, que oscilan entre los 16 y los 80 puntos. La excepción son Autoagresión, que tiene 12 ítems (puntuaciones entre 12 y 60 puntos) y Susplicacia, con 14 (puntuaciones entre 14 y 70 puntos). También se genera una puntuación total que valora globalmente patología de la personalidad, y que resulta de la suma total de las puntuaciones de los cuatro factores. El DAPP-BQ suele requerir 35-50 minutos para ser completado y la corrección se realiza mediante un programa informático diseñado a tal efecto.

En la estimación de la fiabilidad del instrumento se recogen coeficientes alfa superiores a .80 para todas las escalas. En este trabajo se ha utilizado la validación española del instrumento, que demostró coeficientes alfa entre .78 y .93 (media: .87) en la muestra clínica que participó en el proceso de validación, y de entre .75 y .92 (media .86) en la muestra no clínica (24,151).

3.3 Escala de Impulsividad de Barratt (BIS-11)

Se trata de un cuestionario autoaplicado de 30 ítems que se ha utilizado ampliamente tanto en clínica como en investigación para valorar impulsividad. Los ítems tienen cuatro posibles respuestas: “Raramente o nunca” (0 puntos), “Ocasionalmente” (1 punto), “A menudo” (3 puntos) y “Siempre o casi siempre” (4 puntos). No existe una respuesta cuyo valor sea 2 puntos. Proporciona una puntuación total y puntuaciones

en 3 subescalas: impulsividad cognitiva, impulsividad motora e impulsividad no planificada. La impulsividad cognitiva la componen 8 ítems, y arroja puntuaciones entre 0 y 32 puntos. La escala de impulsividad motora, por su parte, la componen 10 ítems, y por lo tanto sus puntuaciones oscilan entre 0 y 40 puntos. Finalmente, la escala de impulsividad no planificada está compuesta de 12 ítems, con puntuaciones entre 0 y 48 puntos.

La impulsividad cognitiva hace referencia a la capacidad atencional y la inestabilidad cognitiva. La impulsividad motora, a la expresión conductual de la impulsividad y la perseverancia. La impulsividad no planificada, por último, se refiere a la capacidad de autocontrol y la complejidad cognitiva. No existen puntos de corte; mayor puntuación implica mayor impulsividad, aunque se ha propuesto utilizar como punto de corte la mediana de distribución. Se ha descrito un coeficiente alfa para la puntuación total de entre .79 y .83 en distintas poblaciones (152). Se ha utilizado la validación española del instrumento (153). En este trabajo analizaremos únicamente la puntuación total de la escala.

4. Métodos genéticos

El ADN se obtuvo de muestras de sangre o saliva. La sangre se extrajo sobre EDTA y el ADN se purificó con el kit NucleoSpin Blood de Macherey-Nagel (Düren, Germany). El ADN de saliva se obtuvo mediante el kit ORACollect-DNA y posterior purificación con prepIT-L2P, todo ello de DNAgenoTek Inc. (Ottawa, Canada). Una vez purificado, las muestras de ADN se almacenaron en alícuotas a -20°C.

COMT Val158Met y MTHFR C677T: Se determinaron por PCR a tiempo real con sondas fluorescentes y cebadores mediante el método Taq Man Drug Metabolism Genotyping Assay y TaqMan SNP Assay respectivamente, ambos de Thermo Fisher Scientific Inc. (Waltham, MA, USA), a las concentraciones fijadas por el fabricante. Las reacciones de PCR se realizaron en 36 ciclos de 5 segundos a 95°C y 10 segundos a 60°C, con una desnaturalización previa de 2 minutos a 95°C. El SNP Val158Met se valoró en una

mezcla de reacción que contenía Taq SsoAdvanced de BioRad (Hercules, CA, USA), cebadores y sondas, y 0,6ul de molde de ADN en un volumen total de 5,2ul. El SNP C677T se valoró en una mezcla similar, conteniendo 0,5ul de molde de ADN en un volumen total de 5ul.

5HTTLPR: Se determinó por PCR y posterior separación de los fragmentos en un gel de agarosa al 1.4%. La reacción de PCR se realizó en 26 ciclos de 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 62°C y 30 segundos a 72°C, en un volumen total de 25ul con 0.5ul de molde de ADN. La mezcla de reacción consistía en cebadores a 0.3uM (154), 0.2mM de cada dNTP y 1 unidad de Kappa 2G Robust Taq polimerasa en tampón GC (Wilmington, MA, USA).

El rs25531: se valoró digiriendo, durante 1 hora a 37°C, 8ul del producto de PCR, obtenido para la valoración del 5HTTLPR, con 1.5u de la enzima de restricción MspI. Los fragmentos se separaron en un gel de agarosa al 2.3%, desarrollado durante 1 hora a 130V. La enzima MspI origina tres fragmentos en los alelos LA y SA y cuatro en los LG y SG, que se diferencian por su número de nucleótidos.

MAO-A VNTR: Se determinó por PCR y posterior separación de los fragmentos en un gel de agarosa al 2.2%. La reacción de PCR se realizó en 29 ciclos de 30 segundos a 94°C, 30 segundos a 61°C y 30 segundos a 72°C, en un volumen total de 30ul con 2ul de molde de ADN. La mezcla de reacción consistía en cebadores a concentración 0.5uM (155), 0.25mM de cada dNTP y 1 unidad deTakara LA Taq polimerasa en tampón GC I.(Takara, Otsu, Shiga, Japan).

5. Procedimientos y declaración ética

El reclutamiento del grupo de controles de la Red de Salud Mental de Bizkaia lo realizó una de las enfermeras del Servicio de Salud Laboral. En las revisiones rutinarias a los trabajadores, y una vez descartada la presencia de antecedentes psiquiátricos personales o familiares, ofrecía información acerca del estudio y la posibilidad de

participar. A aquellos que accedían les entregaba las hojas de información del estudio y el consentimiento informado (CI) para la firma, y recogía la información para completar el cuaderno de datos clínicos y sociodemográficos. Les entregaba los cuestionarios para completarlos en el domicilio y les volvía a citar para la recogida de la documentación en una fecha convenida entre las dos partes. A los trabajadores a los que se les había extraído una muestra de sangre como parte de la revisión, se les realizaba el análisis genético en sangre periférica. Al resto, se le recogía una muestra de saliva el día de la recogida de los cuestionarios.

En el caso de los alumnos del grado de Fisioterapia, el propósito y procedimientos del estudio fueron explicados en clase. Aquellos alumnos que accedieron a participar, lo hicieron durante las horas de práctica sobre Trastornos de la Personalidad. El mismo día se les recogió la información del cuaderno de datos sociodemográficos, rellenaron los cuestionarios, firmaron el CI y se les recogió una muestra de saliva para la determinación genética.

El último grupo de controles seguía un procedimiento similar al descrito para el primer grupo. Concertaban una cita con alguno de los investigadores que reclutaba participantes para el estudio, en la que se les informaba más ampliamente sobre el mismo. En caso de querer participar, se descartaban en la misma entrevista antecedentes psiquiátricos personales o en familiares de primer grado, se les entregaban la hoja de información y el CI, y se completaba la información del cuaderno de datos clínicos y sociodemográficos. La compleción de los cuestionarios se realizaba en el domicilio. Se les daba una nueva cita, convenida entre las dos partes. En esa nueva cita se realizaba la recogida de los cuestionarios y se obtenía una muestra de saliva para el análisis genético.

Con los pacientes reclutados en todos los dispositivos, excepto en las Unidades de Día de AMSA, el procedimiento fue similar. Su psiquiatra o psicólogo de referencia, colaborador en el estudio, informaba al paciente, durante una consulta habitual, acerca de la existencia del estudio y sus características. A aquellos que accedían a participar, se les entregaba ese mismo día el CI y la hoja de información y se recogía la

información del cuaderno de datos clínicos y sociodemográficos. La compleción de los cuestionarios se realizaba en el domicilio del paciente, excepto el paciente proveniente de la Unidad de Rehabilitación del Hospital de Zamudio que los completó en el mismo hospital. Se convenía entre las dos partes otra cita para la entrega de los cuestionarios, en la cual se realizaba también la recogida de la muestra de saliva para el análisis genético.

En las Unidades de Día el reclutamiento lo realizó un psicólogo, estudiante predoctoral, y por lo tanto no corrió a cargo de los psiquiatras responsables del diagnóstico y tratamiento de los pacientes participantes. Este psicólogo informó del estudio durante las actividades de las Unidades de Día. A aquellos pacientes que accedieron a participar, les citaba en una primera ocasión para firmar el CI, recoger la información del cuaderno de datos clínicos y sociodemográficos, y entregarles la hoja de información y los cuestionarios. La compleción de los cuestionarios se realizaba en el domicilio. En una segunda cita, acordada entre ambas partes, se realizaba la recogida de los cuestionarios y de una muestra de saliva para el análisis genético.

Los cuestionarios que completaban todos los participantes, eran el DAPP-BQ, para caracterizar dimensionalmente la personalidad, y el BIS-11, para valorar impulsividad. Dos de los pacientes y dos de los controles entregaron cuestionarios incompletos que impidieron su corrección, por lo que sólo se utilizaron sus datos genéticos y sociodemográficos.

El estudio se llevó a cabo cumpliendo el código de principios éticos de la Declaración de Helsinki y fue aprobado por el Comité de Ética del País Vasco en el año 2013 (PI13/01006). Además, recibió financiación en la convocatoria de Ayudas a Proyectos de Investigación en Salud (2014111034) del año 2014, con una dotación de 21.200 € para el desarrollo del proyecto entre los años 2015 y 2018.

6. Análisis Estadístico

En primer lugar se realiza el análisis de los datos sociodemográficos, comparando mediante la prueba de chi cuadrado si existen diferencias en la distribución de sexo, nivel de estudios, estado civil y ocupación entre pacientes y controles. Se compara también la edad media de ambos grupos utilizando la t de Student.

En segundo lugar se explora la normalidad de la distribución de las puntuaciones crudas obtenidas en los cuestionarios por parte de pacientes y controles con la prueba de Kolmogorov-Smirnov, y se comparan posteriormente entre ambos grupos utilizando la t de Student o la U de Mann Whitney.

En tercer lugar se analiza si los polimorfismos genéticos estudiados están en equilibrio Hardy-Weinberg, y si existen diferencias en la distribución de genotipos de los distintos polimorfismos entre el grupo de casos y controles, todo ello mediante la prueba de chi cuadrado.

A continuación, y tras haberse evidenciado diferencias significativas en la puntuación de todos los rasgos entre ambos grupos, se realizan modelos de regresión lineal que tienen como variable dependiente las dimensiones de personalidad, utilizando las puntuaciones crudas. Como independientes, se introducen primeramente las variables genotipo (factor 1) y grupo (factor 2), para explorar el efecto de los polimorfismos en cada uno de los rasgos, ajustando por el efecto de la variable grupo. Posteriormente, se añade a cada modelo la variable interacción grupo*genotipo (factor 3), para explorar si alguno de estos polimorfismos se comporta de forma distinta en pacientes y controles en relación a alguno de los rasgos.

Posteriormente, en los modelos en los que se detecta una interacción grupo*genotipo se estudia el efecto del trauma y de la presencia de antecedentes de patología mental en progenitores. Para ello, se crean nuevos modelos de regresión lineal, introduciendo como variable dependiente el rasgo de personalidad para el cual se ha identificado la interacción (puntuación cruda), y como independientes, en un primer paso el genotipo (factor 1), el grupo (factor 2) y el trauma o los antecedentes familiares (factor 3), y en

un segundo paso la interacción trauma*genotipo o antecedentes familiares*genotipo (factor 4), respectivamente.

En los modelos en los que se evidencian interacciones estadísticamente significativas, se realizan análisis post-hoc basados en modelos lineales generales para determinar, por un lado, entre qué grupos existen diferencias, y por otro, si el efecto directo de alguno de los factores resulta significativo tras controlarlo por el término de interacción. Los efectos directos de los factores que proporcionan los modelos de regresión, una vez incluido el término de interacción, no son valorables sin un análisis post-hoc como el que realizamos.

Se ha descartado previamente que existan diferencias en la distribución de género entre el grupo de pacientes y el de controles, entre los genotipos de los distintos polimorfismos estudiados, entre los expuestos y no expuestos a trauma, y entre aquellos con y sin antecedentes familiares, controlándose el efecto de la variable género mediante la distribución homogénea en los distintos grupos de las variables independientes del modelo. Además, se comprueba que tampoco existen diferencias en la edad media entre las distintas categorías de los factores que se van a estudiar, de forma que se descarta también su inclusión en los modelos (Anexo 1).

El nivel de significación estadística se establece en el 95% ($\alpha = .05$). Somos conscientes del problema de las correcciones del p-valor en comparaciones múltiples, que es un tema controvertido sobre el que se ha discutido ampliamente los últimos años (156,157), existiendo autores tanto favorables como contrarios a la realización de las correcciones, sobre todo cuando se trata de estudios exploratorios (158). Los software estadísticos empleados para realizar los distintos análisis fueron las versiones 15.1 del STATA y 23.0 del SPSS para Windows.

RESULTADOS

1. Descripción de la muestra

La muestra completa la componen 148 controles y 150 casos, sin diferencias en distribución de género y edad, aunque sí presentan diferencias en relación al estado civil, nivel de estudios, ocupación y la presencia de experiencias traumáticas, como puede observarse en la Tabla 5. Hay significativamente menos solteros y separados/divorciados, y más individuos que viven en pareja, en el grupo de controles que en el de pacientes. Respecto al nivel de estudios, hay significativamente más controles que han completado los estudios universitarios y menos que únicamente han finalizado los primarios, en comparación con los pacientes. No existen diferencias en la proporción de individuos con estudios secundarios. En relación a la ocupación laboral, existen diferencias significativas en todas las categorías, siendo más frecuente entre pacientes que estén inactivos/parados, que se definan como amos/amas de casa o que reciban una pensión, frente a los controles, que trabajan fuera de casa en una proporción mayor. Finalmente, existe un porcentaje significativamente más elevado de pacientes que refieren haber sufrido una experiencia traumática.

En la Tabla 6, por su parte, podemos observar datos clínicos descriptivos referentes al grupo de pacientes. Destacan una mayoría de pacientes cuyo diagnóstico principal es TLP, así como una mayoría que toman medicación psicotrópica. La distribución de antecedentes de autolesiones, de intentos de suicidio, de hospitalizaciones y de antecedentes psiquiátricos de progenitores es más equitativa. Finalmente, la Tabla 7 contiene la puntuación estandarizada (*t scores*) media de ambos grupos. La puntuación estandarizada es el resultado de la transformación de la puntuación cruda a una escala del 0 al 100, teniendo en cuenta los resultados poblacionales obtenidos durante el proceso de validación. Facilita la comparación de la puntuación obtenida por los participantes en las distintas dimensiones y factores, al transformarlos a un mismo rango de puntuación. Ambas puntuaciones, la cruda y la estandarizada, las proporciona el programa informático utilizado para la corrección de los tests.

Tabla 5. Características sociodemográficas de la muestra completa

		Pacientes N=150	Controles N=148	t	p
Edad		33.31±10.36	34.10±10.20	.667	.506
		Pacientes N=150	Controles N=148	X ²	p
Sexo (mujer)		74.7% -.1	75.0% .1	.004	1.000
Estado civil	Soltero/a	60.7% 2.5	45.9% -2.5	19.72	.000
	Pareja (casado/a o convivencia)	24.0% -4.2	47.3% 4.2		
	Separado/a o divorciado/a	14.7% 2.2	6.8% -2.2		
	Viudo/a	.7% 1.0	.0% -1.0		
Estudios finalizados	Sin estudios	.7% 1.0	.0% -1.0	63.93	.000
	Estudios primarios (EGB/Primaria/ESO)	35.6% 7.0	3.4% -7.0		
	Estudios secundarios (BUP/Bachiller/FP Grado Medio)	37.6% .8	33.1% -.8		
	Estudio superiores (Universitarios/FP Grado Sup)	26.2% -6.5	63.5% 6.5		
Situación laboral	Inactivo/a-Parado/a	35.1% 7.3	2.0% -7.3	86.92	.000
	Activo/a (Trabaja fuera de casa/Estudiante)	50.7% -9.3	98.0% 9.3		
	Amo/a de casa	3.4% 2.3	.0% -2.3		
	Pensionista (Jubilación/Minusvalía)	10.8% 4.1	.0% -4.1		
Traumas (sí)		50.7% 9.5	2.0% -9.5	90.46	.000

La edad se presenta como media±desviación estándar. El resto de datos se presentan como porcentajes y debajo sus correspondientes residuos corregidos. Los residuos corregidos >2 o <-2 indican los grupos en los que existen diferencias estadísticamente significativas. Las diferencias estadísticamente significativas se muestran en negrita.

Tabla 6. Características clínicas de la muestra de pacientes (N=150)

Variables clínicas		%
Diagnóstico principal	TP límite	84.0
	TP histriónico	8.7
	TP narcisista	2.7
	TP antisocial	4.7
Antecedentes autolesiones (sí)		56.4
Antecedentes intentos suicidio (sí)		52.7
Antecedentes ingresos psiquiátricos (sí)		52.0
Tratamiento farmacológico (sí)		77.3
	Benzodiazepinas	58.0
	Antipsicóticos	26.0
	Eutimizantes	17.3
	Antidepresivos	59.3
Antecedentes psiquiátricos progenitores (sí)		56.7

Tabla 7. Puntuaciones estandarizadas (t scores) obtenidas por pacientes y controles en el DAPP-BQ

Dimensiones de personalidad	Pacientes	Controles
	N= 148	N= 146
DAPP-BQ total	73.74±14.94	46.12±10.15
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	71.58±14.20	46.08±10.13
CONDUCTA DISOCIAL	64.22±14.17	48.29±9.53
INHIBICIÓN	60.37±12.31	49.10±9.10
COMPULSIVIDAD	45.76±11.18	48.27±8.53
Sumisión	64.28±14.09	50.12±9.57
Inestabilidad emocional	68.71±10.08	47.44±9.57
Ansiedad	68.28±10.70	48.62±9.56
Vínculo inseguro	57.45±11.88	45.56±7.85
Desregulación cognitiva	67.31±13.68	45.94±8.47
Problemas de identidad	72.34±13.28	47.09±8.21
Baja afiliación	65.66±13.33	49.94±9.44
Oposicionismo	63.70±12.80	48.94±9.66
Narcisismo	60.94±12.67	50.27±8.88
Búsqueda de estimulación	61.47±12.96	49.76±10.66
Insensibilidad	60.82±12.70	47.90±7.75
Rechazo	56.67±11.78	49.84±9.26
Problemas de conducta	67.10±16.91	51.64±10.13
Expresividad restringida	59.11±12.43	49.47±10.08
Problemas de intimidad	58.31±13.19	47.73±8.94
Compulsividad	51.44±10.91	47.17±8.84

Susplicacia	67.14±15.22	45.95±9.23
Autoagresión	86.86±28.00	47.20±5.16

Los datos son medias±desviación estándar

2. Diferencias en rasgos de personalidad entre pacientes y controles

En primer lugar se explora si las variables siguen una distribución normal en el total de la muestra, en el grupo control y en el grupo de casos, y se comparan las puntuaciones entre pacientes y controles utilizando la técnica estadística adecuada a cada caso.

Al realizar el análisis de las medias utilizando la t de Student en las variables distribuidas de forma normal, y a U de Mann Whitney en las que no cumplían dicha distribución, se objetivan diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en todas las dimensiones de personalidad y en impulsividad, puntuando los pacientes más alto en todas las variables excepto en el factor COMP (Tabla 8).

Tabla 8. Contraste de medias entre las puntuaciones brutas obtenidas por pacientes y controles en el DAPP-BQ y el BIS-11

Dimensiones de personalidad	Pacientes N= 148	Controles N= 146	t	P
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	866.72±140.53	594.92±98.24	19.24	.000
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	530.09±102.55	340.46±74.99	18.11	.000
CONDUCTA DISOCIAL	214.16±46.08	162.79±30.04	11.33	.000
INHIBICIÓN	86.40±20.13	67.97±14.92	8.92	.000
COMPULSIVIDAD	101.84±19.45	105.99±15.09	2.04	.042
Sumisión	48.52±13.53	35.09±9.05	10.01	.000
Inestabilidad emocional	60.74±11.42	36.97±10.91	U=1645.00	.000
Ansiedad	62.26±13.55	37.88±12.04	U=2175.00	.000
Vínculo inseguro	51.96±14.59	37.32±9.70	U=4563.00	.000
Desregulación cognitiva	47.91±13.31	27.25±8.17	U=2030.50	.000
Problemas de identidad	56.44±14.35	28.35±8.88	U=1498.50	.000
Baja afiliación	51.07±13.86	34.73±9.82	U=3788.50	.000
Oposicionismo	50.62±12.93	35.54±10.03	U=4014.50	.000
Narcisismo	49.68±13.96	37.83±9.66	U=5336.50	.000
Búsqueda de estimulación	47.99±12.78	36.47±10.28	U=5192.00	.000
Insensibilidad	38.49±10.65	27.93±6.11	U=4385.00	.000
Rechazo	45.04±11.46	38.49±8.73	U=7159.00	.000
Problemas de conducta	36.91±13.25	24.68±7.36	U=4850.00	.000
Expresividad restringida	47.84±12.32	38.32±10.05	U=6014.50	.000
Problemas de intimidad	39.14±11.08	30.18±7.52	U=5477.00	.000
Compulsividad	53.77±11.63	49.29±9.44	U=8141.50	.000
Susplicacia	43.87±13.38	25.15±8.07	U=2587.50	.000
Autoagresión	34.67±15.26	13.15±2.74	U=1146.00	.000
Impulsividad (BIS-11)	59.02±15.35	37.83±11.79	U=2803.50	.000

Los valores se presentan como medias±desviación estándar. t: t de Student. U: U deMann Whitney. Los valores significativos se muestran en negrita

3. Distribución de genotipos en pacientes y controles

En primer lugar, se comprueba que todos los polimorfismos están en equilibrio de Hardy-Weinberg ($p > .05$) (Tabla 9).

Tabla 9. Equilibrio Hardy-Weinberg de todos los polimorfismos

Polimorfismo	Controles χ^2	Casos χ^2	Todos χ^2
COMT Val158Met	0.110	.0077	0.003
HTTLPR	2.711	2.543	0.000
rs25531 A/G	0.604	0.866	1.148
MTHFR	0.606	0.070	0.559
MAO-A	1.273	11.180	6.227

$p > .05$ en todos los casos

No existen diferencias estadísticamente significativas entre pacientes y controles en la distribución de los genotipos de los distintos polimorfismos (Tabla 10). Únicamente destaca una discreta sobrerrepresentación de homocigotos ValVal del COMT Val158Met respecto a portadores de Met entre pacientes (32.7% de pacientes vs 23.6% de controles, $p = .095$), que se mantiene al combinarlo con el polimorfismo MTHFR C677T (24.0 % de pacientes vs 15.5 % de controles ValValT, $p = .081$), pero que no llega a tener significación estadística.

Tabla 10. Distribución de genotipos de los distintos polimorfismos estudiados entre pacientes y controles

COMT Val158Met genotipo					
	MetMet	ValMet	ValVal	X ²	p
Pacientes	19.3%	48.0	32.7%	3.398	.183
N=150	-1.2	-.6	1.7		
Controles	25.0%	51.4%	23.6%		
N=148	1,2	.6	-1.7		

COMT Val158Met alelos					
	Portador Met	Val Val		X ²	p
Pacientes	67.3%	32.7%		.084	.095
	-1.7	1.7			
Controles	76.4%	23.6%			
	1.7	-1.7			

COMT Val158Met-MTHFR C677T					
	ValVal-T	Resto		X ²	p
Pacientes	24.0%	76.0%		3.357	.081
	1.8	-1.8			
Controles	15.5%	84.5%			
	-1.8	1.8			

5HTTLPR-rs 25531					
	LALA	S'		X ²	p
Pacientes	24.7%	75.3%		1.823	.113
	1.4	-1.4			
Controles	18.2%	81.8%			
	-1.4	1.4			

MAO-A VNTR					
	Alta act	Heteroz	Baja act	X ²	p
Pacientes	50.7%	30.0%	19.3%	3.596	.166
	.8	-1.8	1.2		
Controles	45.9%	39.9%	14.2%		
	-.8	1.8	-1.2		

Los datos son porcentajes y debajo sus correspondientes residuos corregidos. Los residuos corregidos >2 o <-2 indican los grupos en los que existen diferencias estadísticamente significativas.

4. Influencia de los polimorfismos genéticos en rasgos de personalidad.

Interacción grupo-genotipo.

4.1 COMT Val158Met

En primer lugar se realizó el análisis atendiendo al genotipo. En la tabla 11 se presentan los resultados de la puntuación media obtenida en las distintas escalas de los cuestionarios en pacientes y controles, según su genotipo de COMT Val158Met.

A continuación se presentan los resultados de los modelos de regresión lineal realizados con las variables grupo y genotipo COMT Val158Met como factores, y cada una de las dimensiones de personalidad e impulsividad como variables dependientes (Tabla 12). Se muestran el coeficiente, el estadístico t y el p-valor correspondientes al polimorfismo; estos resultados están ajustados por la variable grupo, cuyo p-valor resulta siempre significativo ($p < .01$). El valor de referencia (0) en la regresión corresponde a MetMet.

El único resultado destacable es el referente a la dimensión de Baja afiliación, que observamos que disminuye según se incrementa la actividad de COMT asociada al genotipo.

Tabla 11. Puntuación en factores y dimensiones de personalidad y en impulsividad, en pacientes y controles, distribuidos según el genotipo de COMT Val158Met

Dimensiones de personalidad	COMT Val158Met genotipos					
	Pacientes			Controles		
	MetMet N=28	ValMet N=71	ValVal N=49	MetMet N=36	ValMet N=75	ValVal N=35
DAPP-BQ						
DAPP-BQ total	879.93±125.27	851.94±138.59	880.59±153±04	586.44±101.01	300.11±94.84	592.54±104.59
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	539.93±89.19	520.25±102.33	538.71±110.39	338±80.97	342.03±73.89	339.34±73.50
CONDUCTA DISOCIAL	218.79±43.26	208.07±47.10	220.35±45.90	157.53±25.00	161.92±28.54	170.06±36.69
INHIBICIÓN	86.21±23.86	88.31±19.31	83.73±19.08	65.42±13.01	71.17±15.07	63.74±15.26
COMPULSIVIDAD	100.68±21.64	100.69±18.86	104.16±19.19	107.94±17.44	106.73±14.32	102.37±13.87
Sumisión	46.57±14.45	49.08±13.85	48.82±12.68	34.19±8.87	35.37±9.03	35.40±9.47
Inestabilidad emocional	61.82±7.78	59.03±10.72	62.59±13.76	37.78±11.90	36.68±10.38	36.74±11.24
Ansiedad	62.75±11.02	61.14±13.43	63.61±15.07	38.00±12.40	38.07±12.42	37.34±11.14
Vínculo inseguro	53.36±16.65	49.51±13.18	54.71±14.98	37.03±9.12	36.88±10.14	38.57±9.46
Desregulación cognitiva	48.96±12.81	47.30±13.04	48.20±14.18	27.94±9.99	27.32±7.59	26.40±7.46
Problemas de identidad	59.04±12.99	55.32±14.67	56.57±14.70	29.08±8.66	29.71±9.61	28.86±7.57
Baja afiliación	55.32±12.18	50.61±14.37	49.33±13.77	28.86±7.57	29.35±8.88	34.56±11.51
Oposicionismo	49.96±13.62	50.46±12.81	51.22±12.93	35.14±10.51	35.05±9.74	37.00±10.27
Narcisismo	51.36±13.65	47.58±13.93	51.78±14.01	36.56±9.73	38.07±9.52	38.63±10.06
Búsqueda de estimulación	50.64±12.26	45.49±12.93	50.08±12.41	33.78±7.85	36.53±10.46	39.11±11.61
Insensibilidad	39.79±8.90	37.89±10.07	38.63±12.39	27.22±5.32	27.99±5.40	28.54±8.12
Rechazo	46.07±12.55	43.73±10.88	46.35±11.67	38.17±9.47	37.95±8.01	39.97±9.52
Problemas de conducta	35.21±13.33	36.82±13.93	38.00±12.32	24.17±7.19	24.29±6.82	26.03±8.60
Expresividad restringida	49.25±13.26	48.46±11.72	46.12±12.67	36.64±9.65	40.31±9.96	35.77±10.04
Problemas de intimidad	37.75±13.87	40.35±10.50	38.18±10.14	29.14±6.69	31.47±7.88	28.49±7.25
Compulsividad	52.50±11.74	52.82±11.66	55.88±11.48	50.53±11.26	49.64±8.70	47.29±8.89
Susplicacia	44.14±12.51	42.41±12.51	45.84±15.00	23.97±7.35	25.43±7.56	25.77±9.80
Autoagresión	35.43±16.75	34.37±14.46	34.67±15.82	12.58±1.68	13.29±3.05	13.43±2.89
Impulsividad (BIS-11)	59.52±17.01	58.36±15.56	59.68±14.33	35.56±10.16	37.80±11.68	40.23±13.342

Los valores se presentan como medias±desviación estándar

Tabla 12. Resultados de los modelos de regresión lineal con las variables grupo y el genotipo de COMT Val158Met como factores, y los factores y dimensiones de personalidad e impulsividad como variables dependientes

Variable dependiente	Coef	EE	t	p
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	3.66	10.09	.36	.717
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	1.28	7.48	.17	.864
CONDUCTA DISOCIAL	4.25	3.23	1.32	.189
INHIBICIÓN	-1.25	1.47	-.85	.397
COMPULSIVIDAD	-.34	1.44	-.24	.810
Sumisión	.77	.95	.81	.420
Inestabilidad emocional	.16	.92	.17	.862
Ansiedad	.20	1.06	.19	.850
Vínculo inseguro	1.03	1.03	1.01	.316
Desregulación cognitiva	-.48	.92	-.52	.601
Problemas de identidad	-.50	.99	-.51	.609
Baja afiliación	-2.01	.99	-2.03	.044
Oposicionismo	.78	.96	.81	.417
Narcisismo	.89	.99	.89	.372
Búsqueda de estimulación	1.50	.96	1.56	.120
Insensibilidad	.12	.72	.17	.86
Rechazo	.68	.84	.80	.423
Problemas de conducta	1.14	.89	1.29	.198
Expresividad restringida	-1.05	.93	-1.12	.262
Problemas de intimidad	-.20	.78	-.26	.795
Compulsividad	.16	.88	.19	.851
Susplicacia	1.05	.91	1.15	.252
Autoagresión	.06	.91	.07	.945
Impulsividad (BIS-11)	1.29	1.14	1.13	.261

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Los resultados significativos se muestran en negrita. Todos los modelos están ajustados por la variable grupo.

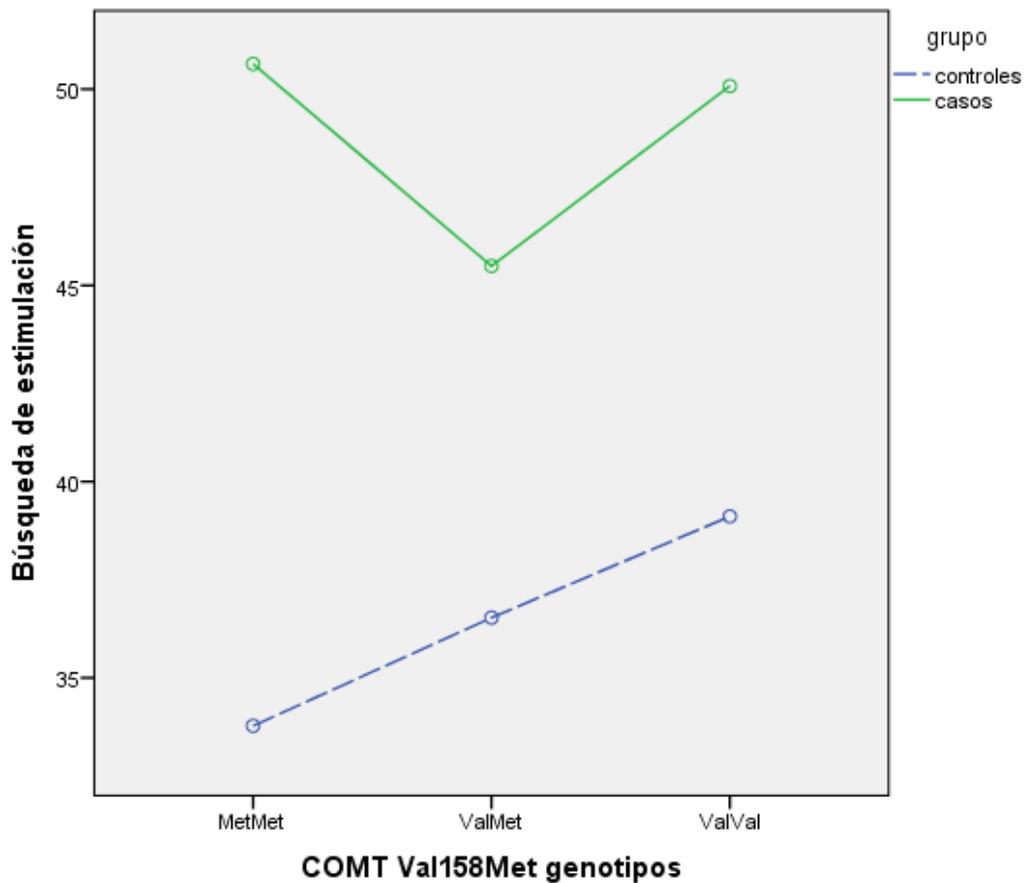
Finalmente, se muestran los resultados significativos de los modelos de regresión tras la introducción de la interacción grupo*genotipo como tercer factor. La única interacción significativa entre grupo y genotipo se produce en relación a la dimensión Búsqueda de estimulación (Tabla 13). La Figura 4 muestra las medias marginales estimadas para la dimensión Búsqueda de estimulación obtenidas por los individuos con los distintos genotipos de COMT Val158Met. Las medias marginales estimadas son los valores que manejan los modelos de regresión, y los que aparecerán representados en las distintas figuras que se mostrarán a lo largo del trabajo. En esta Figura 4, mientras los controles se comportan de una forma lineal, puntuando los homocigotos Met menos que los heterocigotos, y éstos, a su vez, menos que los homocigotos Val, observamos que en pacientes, en cambio, se da un patrón de heterosis negativa, según el cual los heterocigotos puntúan más bajo que ambos homocigotos. Este punto lo ampliaremos en la sección de Discusión.

Tabla 13. Interacción grupo-genotipo de COMT en relación a la dimensión de Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	16.86	2.89	5.83	.000
Genotipo (MetMet)				
ValMet	2.75	2.32	1.18	.238
ValVal	5.33	2.72	1.96	.051
Grupo*Genotipo				
Casos*ValMet	-7.90	3.46	-2.28	.023
Casos*ValVal	-5.89	3.85	-1.53	.127
Cons	33.77	1.91	17.64	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los valores significativos se muestran en negrita.

Figura 4. Interacción grupo-genotipo de COMT en relación a la dimensión de Búsqueda de estimulación (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se realiza un nuevo análisis del polimorfismo agrupando a aquellos individuos portadores de alelo Met por un lado, y los individuos homocigotos para alelo Val en otro. La Tabla 14 muestra las puntuaciones medias en las dimensiones de personalidad obtenidas por los individuos pertenecientes a los distintos grupos. La Tabla 15, por su parte, recoge los resultados correspondientes a los modelos de regresión, con grupo y genotipo como factores, y las dimensiones de personalidad como variables dependientes. El grupo de referencia (0) en este caso es el de los portadores de alelo Met. Se observa que los individuos homocigotos Val puntúan significativamente menos en Inhibición y Expresividad restringida, y significativamente más en Búsqueda de estimulación, mostrando un perfil más extrovertido-temerario que los individuos portadores de alelo Met.

Tabla 14. Puntuación en factores y dimensiones de personalidad y en impulsividad, en pacientes y controles, según agrupación por alelos de COMT Val158Met

Dimensiones de personalidad	COMT Val158Met agrupado según alelo			
	Pacientes		Controles	
	Met N=99	ValVal N=49	Met N=111	ValVal N=35
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	859.86±134.189	880.59±153.04	595.68±96.63	592.54±104.59
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	525.82±98.75	538.71±110.39	340.81±75.77	339.34±73.50
CONDUCTA DISOCIAL	211.10±46.09	220.35±45.90	160.50±27.41	170.06±36.69
INHIBICIÓN	87.72±20.59	83.73±19.08	69.31±14.63	63.74±15.26
COMPULSIVIDAD	100.69±19.57	104.16±19.19	107.13±15.34	102.37±13.87
Sumisión	48.37±13.99	48.82±12.68	34.99±8.95	35.40±9.47
Inestabilidad emocional	59.82±10.02	62.59±13.76	37.04±10.85	36.74±11.24
Ansiedad	61.60±12.76	63.61±15.07	38.05±12.36	37.34±11.14
Vínculo inseguro	50.60±14.27	54.71±14.98	36.93±9.78	38.57±9.46
Desregulación cognitiva	47.77±12.93	48.20±14.18	27.52±8.40	26.40±7.46
Problemas de identidad	56.37±14.25	56.57±14.70	29.50±9.28	28.86±7.57
Baja afiliación	51.94±13.89	49.33±13.77	35.58±10.06	32.06±8.59
Oposicionismo	50.32±12.98	51.22±12.93	37.00±10.27	35.08±9.95
Narcisismo	48.65±13.89	51.78±14.01	38.63±10.06	37.58±9.57
Búsqueda de estimulación	46.95±12.89	50.08±12.41	35.64±9.74	39.11±11.61
Insensibilidad	38.42±9.75	38.63±12.39	27.74±5.36	28.54±8.12
Rechazo	44.39±11.36	46.35±11.67	38.02±8.46	39.97±9.52
Problemas de conducta	36.36±13.72	38.00±12.32	24.25±6.91	26.03±8.60
Expresividad restringida	48.69±12.11	46.12±12.67	39.12±9.97	35.77±10.04
Problemas de intimidad	39.62±11.54	38.18±10.14	30.71±7.56	28.49±7.25
Compulsividad	52.73±11.62	55.88±11.48	49.93±9.56	47.29±8.89
Susplicacia	42.90±12.47	45.84±15.00	24.95±7.49	25.77±9.80
Autoagresión	34.67±15.06	34.67±15.82	13.06±2.70	13.43±2.89
Impulsividad (BIS-11)	58.69±15.91	59.68±14.33	37.06±11.21	40.23±13.34

Los datos se presentan como medias±desviación estándar.

Tabla 15. Resultados de los modelos de regresión lineal con las variables grupo y el genotipo de COMT Val158Met, agrupado según alelo, como independientes, y las dimensiones de personalidad e impulsividad como variables dependientes

Variable dependiente	Coef	EE	t	p
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	10.03	15.76	.64	.525
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	6.45	11.68	.55	.581
CONDUCTA DISOCIAL	9.38	5.03	1.87	.063
INHIBICIÓN	-4.69	2.28	-2.05	.041
COMPULSIVIDAD	-.21	2.26	-.09	.926
Sumisión	.42	1.49	.29	.776
Inestabilidad emocional	1.39	1.45	.96	.335
Ansiedad	.79	1.66	.48	.632
Vínculo inseguro	3.00	1.60	1.88	.061
Desregulación cognitiva	-.26	1.43	-.18	.856
Problemas de identidad	-.18	1.55	-.12	.907
Baja afiliación	-3.01	1.55	-1.94	.053
Oposicionismo	1.35	1.50	.90	.367
Narcisismo	2.19	1.55	1.41	.159
Búsqueda de estimulación	3.28	1.49	2.20	.029
Insensibilidad	.47	1.13	.42	.675
Rechazo	1.95	1.32	1.48	.140
Problemas de conducta	1.69	1.39	1.22	.223
Expresividad restringida	-2.91	1.45	-2.01	.046
Problemas de intimidad	-1.78	1.22	-1.46	.147
Compulsividad	.55	1.37	.40	.688
Susplicacia	1.98	1.43	1.39	.167
Autoagresión	.16	1.43	.12	.907
Impulsividad (BIS-11)	1.98	1.79	1.11	.269

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar.

Los resultados significativos se muestran en negrita.

Todos los modelos están ajustados por la variable grupo.

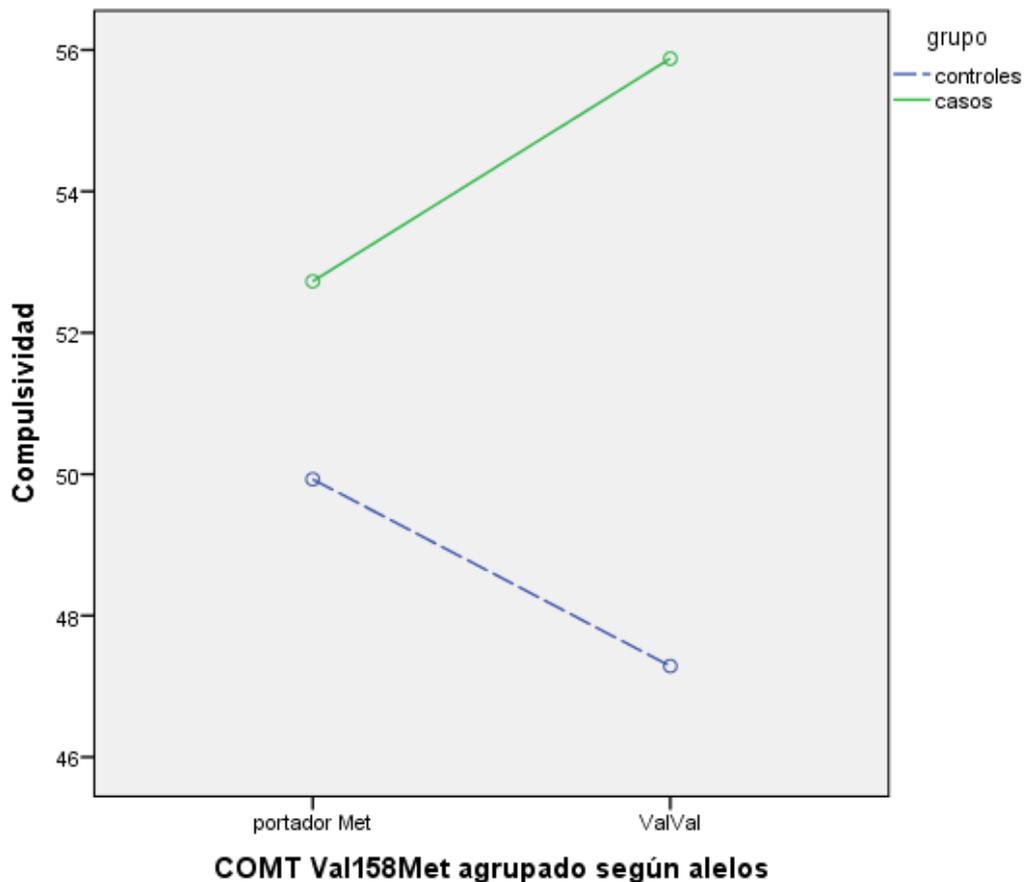
La Tabla 16, finalmente, muestra los resultados hallados tras incluir la interacción grupo*genotipo como tercer factor en los modelos de regresión anteriores, en este caso significativo únicamente para la dimensión de Compulsividad. Aunque el comportamiento de ambos grupos resulta estadísticamente significativo, el análisis post-hoc no identifica diferencias significativas entre grupos concretos.

Tabla 16. Interacción grupo-genotipo de COMT, agrupado según alelos, en relación a la dimensión de Compulsividad

Factores	Coef	EE	T	P
Grupo (casos)	2.79	1.45	1.92	.056
Genotipo (ValVal)	-2.64	2.04	-1.29	.198
Grupo*Genotipo	5.79	2.75	2.10	.036
Cons	49.92	1.00	49.82	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Figura 5. Interacción grupo-genotipo de COMT en relación a la dimensión Compulsividad (medias marginales estimadas)



4.2 COMT Val158Met - MTHFR C677T

El MTHFR C677T es un polimorfismo que, como hemos mencionado previamente, puede influir en la metilación del promotor del gen de COMT, conduciendo en combinación con el genotipo Val158Met de este gen a actividades de la enzima COMT más extremas, muy alta o muy baja. Los genotipos de este polimorfismo suelen estudiarse según la presencia o no de alelo T, de forma que se agrupan los homocigotos CC por un lado, y los portadores de alelo T por otro. Estos últimos se asocian a una menor metilación del promotor del gen de COMT, una menor transcripción y, por tanto, una mayor actividad de la enzima.

Al estudiar la combinación de este polimorfismo con el COMT Val158Met hemos seguido el mismo planteamiento que el utilizado en relación al polimorfismo COMT Val158Met. Hemos comparado entre sí los genotipos que se relacionan con actividades catabólicas más extremas. Se agrupan entonces, por un lado, aquellos que son homocigotos Val en COMT Val158Met y portadores de alelo T en MTHFR C677T, y se comparan con el resto de genotipos.

La Tabla 17 muestra las puntuaciones en las dimensiones de personalidad obtenidas por los distintos grupos. La Tabla 18, por su parte, muestra el resultado de los modelos de regresión lineal realizado con la combinación de genotipos de COMT Val158Met-MTHFR C677T y la variable grupo como factores, y las dimensiones de personalidad como variables dependientes. El grupo de referencia, con valor 0, ha sido el que agrupa a los portadores Met y CC, adjudicándose al grupo ValValT el valor 1. Observamos que, si comparamos estos resultados con los obtenidos por el grupo de individuos con genotipo ValVal en Val158Met de COMT (Tabla 15), en este subgrupo que además tiene el alelo T en MTHFR, son más acusadas las asociaciones con Baja afiliación, que tiene que ver con la evitación social o baja gregariedad, cuyo coeficiente pasa de -3.01, a -4.02; con CD, que pasa de 9.38 a 12.14 siendo ahora estadísticamente significativo; con Expresividad restringida, respecto al cual el coeficiente disminuye de -2.91 a -3.31; y con Búsqueda de estimulación, en que aumenta de 3.28 a 3.55. En el factor INH se observa también una disminución del

coeficiente, de -4.69 a -4.75, pero en esta ocasión no es estadísticamente significativo. Por lo tanto, al tener en cuenta la modulación de la actividad de la COMT por parte del MTHFR C677T, son más marcadas las diferencias en esas dimensiones que dibujan un perfil extrovertido-temerario entre los genotipos de alta y los de baja actividad catabólica.

Finalmente, se añade la interacción grupo-genotipo a los anteriores modelos de regresión, pero no se obtienen resultados significativos que sugieran un comportamiento distinto entre pacientes y controles.

Tabla 17. Puntuación en dimensiones de personalidad y en impulsividad, en pacientes y controles, según la agrupación de genotipos resultante de la combinación COMT Val158Met-MTHFR C677T

COMT Val158Met-MTHFR C677T agrupado según actividad				
Dimensiones de personalidad	Pacientes		Controles	
	Resto N=112	ValValT N=36	Resto N=123	ValValT N=23
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	861.65±131.781	882.50±165.92	596.10±95.46	588.65±114.15
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	528.73±97.43	534.31±118.50	341.24±75.10	336.30±75.89
CONDUCTA DISOCIAL	210.86±44.42	224.44±50.16	161.20±27.43	171.30±41.04
INHIBICIÓN	87.28±20.23	83.67±19.84	68.98±14.94	62.61±13.90
COMPULSIVIDAD	100.97±19.65	104.53±18.81	106.57±14.95	102.87±15.79
Sumisión	48.84±13.58	47.53±13.53	35.24±9.21	34.26±8.26
Inestabilidad emocional	60.22±9.98	62.33±15.13	36.81±10.71	37.78±12.14
Ansiedad	62.10±12.80	62.78±15.85	37.95±12.17	37.48±11.62
Vínculo inseguro	51.17±14.15	54.42±15.83	38.00±9.39	37.20±9.79
Desregulación cognitiva	47.82±12.92	48.19±14.66	27.31±8.18	26.96±8.31
Problemas de identidad	56.38±14.18	56.61±15.08	29.56±9.11	28.22±7.62
Baja afiliación	51.91±13.75	48.47±14.07	35.50±10.04	30.65±7.50
Oposicionismo	50.38±12.84	51.39±13.35	35.25±9.73	37.09±11.59
Narcisismo	49.03±13.80	51.72±14.43	37.72±9.68	38.39±9.76
Búsqueda de estimulación	47.09±12.73	50.78±12.70	35.94±9.85	39.30±12.21
Insensibilidad	38.06±9.62	39.83±13.43	27.90±5.68	28.09±8.20
Rechazo	44.49±11.02	46.75±12.76	37.99±8.36	41.13±10.31
Problemas de conducta	36.12±13.55	39.36±12.13	24.38±7.00	26.26±9.03
Expresividad restringida	48.60±11.74	45.47±13.86	38.88±10.14	35.30±9.20
Problemas de intimidad	39.29±11.35	38.67±10.33	30.61±7.70	27.87±6.15
Compulsividad	52.98±11.55	56.22±11.71	49.59±9.33	47.74±10.09
Susplicacia	43.48±12.59	45.08±15.72	25.21±7.77	24.83±9.73
Autoagresión	33.96±14.76	36.89±16.76	13.06±2.67	13.65±3.11
Impulsividad (BIS-11)	58.92±15.65	59.35±14.60	37.20±10.91	41.13±15.54

Los datos se presentan como medias±desviación estándar

Tabla 18. Resultados de los modelos de regresión lineal con las variables grupo y los genotipos agrupados según actividad de la combinación COMT Val158Met-MTHFR C677T como independientes, y las dimensiones de personalidad como variables dependientes

Variable dependiente	Coef	EE	t	p
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	9.08	17.80	.51	.610
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	1.20	13.19	.09	.927
CONDUCTA DISOCIAL	12.14	5.66	2.14	.033
INHIBICIÓN	-4.75	2.58	-1.84	.067
COMPULSIVIDAD	.53	2.55	.21	.833
Sumisión	-1.17	1.68	-.70	.487
Inestabilidad emocional	1.63	1.63	1.00	.318
Ansiedad	.20	1.88	.11	.915
Vínculo inseguro	2.23	1.81	1.23	.220
Desregulación cognitiva	.07	1.62	.04	.965
Problemas de identidad	-.42	1.75	-.24	.808
Baja afiliación	-4.02	1.74	-2.30	.022
Oposicionismo	1.35	1.69	.80	.425
Narcisismo	1.85	1.76	1.05	.293
Búsqueda de estimulación	3.55	1.69	2.10	.036
Insensibilidad	1.11	1.27	.87	.384
Rechazo	2.62	1.48	1.76	.079
Problemas de conducta	2.67	1.56	1.71	.089
Expresividad restringida	-3.31	1.63	-2.02	.044
Problemas de intimidad	-1.50	1.38	-1.08	.279
Compulsividad	1.12	1.55	.72	.469
Susplicacia	.77	1.62	.48	.633
Autoagresión	1.96	1.61	1.22	.224
Impulsividad (BIS-11)	1.93	2.03	.95	.343

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar
 Los resultados significativos se muestran en negrita
 Todos los modelos están ajustados por la variable grupo

4.3 5HTTLPR - rs25531

Las puntuaciones medias obtenidas por pacientes y controles con distintos genotipos se muestran en la Tabla 19. A continuación, en la tabla 20, se recogen los resultados de los modelos de regresión lineal que incluyen las variables grupo y genotipo como factores, y las dimensiones de personalidad como variables dependientes. En esta tabla podemos constatar que no existe un efecto directo de los polimorfismos 5HTTLPR - rs25531 sobre ninguna de las dimensiones estudiadas.

Sin embargo, al introducir en los modelos la interacción grupo-genotipo como tercer factor (ver Tabla 21), sin embargo, observamos que pacientes y controles presentan un comportamiento distinto en varias dimensiones de personalidad. En concreto, los pacientes portadores de alelo *S'* tienden a puntuar más alto que los homocigotos LA en el factor de CD, y en las dimensiones de Oposicionismo, Búsqueda de estimulación e Insensibilidad, mientras que los controles *S'* muestran la tendencia contraria, es decir, puntúan más bajo que los homocigotos LA en estas cuatro escalas. Estos resultados se muestran con detalle a continuación.

Tabla 19. Puntuación en dimensiones de personalidad en pacientes y controles, agrupados según actividad del genotipo 5HTTLPR - rs25531.

5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad				
Dimensiones de personalidad	Pacientes		Controles	
	S' N=111	LALA N=37	S' N=120	LALA N=26
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	873.47±140.86	846.49±139.44	590.99±99.19	613.08±93.41
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	533.32±101.34	520.38±106.95	338.29±76.01	350.46±70.62
CONDUCTA DISOCIAL	218.76±45.88	200.38±44.46	161.72±30.32	167.73±28.72
INHIBICIÓN	86.64±19.63	85.68±21.83	67.01±14.36	72.42±16.88
COMPULSIVIDAD	100.23±19.46	106.68±18,86	106.68±15.29	102.77±13.93
Sumisión	48.65±13.39	48.14±14.13	35.03±8.99	35.38±9.50
Inestabilidad emocional	60.76±11.13	60.68±12.42	36.75±10.99	37.96±10.69
Ansiedad	62.27±13.09	62.24±15.02	37.95±12.14	37.54±11.80
Vínculo inseguro	51.80±14.14	52.43±16.04	37.37±9.70	37.12±9.87
Desregulación cognitiva	48.64±13.22	45.73±13.54	27.04±8.26	28.23±7.83
Problemas de identidad	56.21±14.56	57.14±13.86	28.82±9.10	31.77±7.46
Baja afiliación	51.32±14.21	50.35±12.90	37.27±10.99	34.18±9.51
Oposicionismo	52.06±12.87	46.30±12.27	34.88±10.00	38.62±9.75
Narcisismo	50.95±13.75	45.89±14.06	37.60±9.80	38.88±9.08
Búsqueda de estimulación	48.73±12.90	45.76±12.32	35.73±9.59	39.88±12.68
Insensibilidad	39.73±10.88	34.78±9.09	27.64±6.22	29.27±5.53
Rechazo	45.73±11.47	42.97±11.33	38.48±9.23	38.50±6.07
Problemas de conducta	37.77±12.97	34.32±13.92	24.87±7.55	23.81±6.43
Expresividad restringida	48.19±12.18	46.78±12.84	37.65±9.48	41.38±12.09
Problemas de intimidad	39.07±10.80	39.35±12.02	29.83±7.72	31.77±6.45
Compulsividad	53.28±11.79	55.24±11.17	49.48±9.76	48.42±7.93
Susplicacia	44.33±13.64	42.49±12.64	23.81±6.28	25.44±8.41
Autoagresión	35.89±14.23	34.26±15.63	13.46±3.33	13.08±2.60
Impulsividad (BIS-11)	59.62±15.47	57.28±15.09	36.76±11.15	42.73±13.54

Los datos se presentan como medias±desviación estándar.

Tabla 20. Resultados de los modelos de regresión lineal con las variables grupo y el genotipo de 5HTTLPR-rs25531 agrupado según actividad, y las dimensiones de personalidad como variables dependientes

Variable dependiente	Coef	EE	t	p
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	-5.63	17.34	-.32	.746
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	-2.01	12.85	-.16	.875
CONDUCTA DISOCIAL	-7.76	5.54	-1.40	.163
INHIBICIÓN	1.81	2.53	.72	.475
COMPULSIVIDAD	1.94	2.48	.78	.436
Sumisión	-.13	1.64	-.08	.935
Inestabilidad emocional	.48	1.59	.30	.763
Ansiedad	-.19	1.83	-.11	.916
Vínculo inseguro	.24	1.77	.14	.889
Desregulación cognitiva	-1.12	1.58	-.71	.476
Problemas de identidad	1.80	1.70	1.06	.291
Baja afiliación	.79	1.71	.46	.643
Oposicionismo	-1.63	1.65	-.99	.325
Narcisismo	-2.29	1.71	-1.34	.181
Búsqueda de estimulación	.12	1.65	.08	.939
Insensibilidad	-2.08	1.23	-1.68	.093
Rechazo	-1.55	1.45	-1.07	.288
Problemas de conducta	-2.40	1.52	-1.57	.117
Expresividad restringida	.83	1.60	.52	.606
Problemas de intimidad	1	1.35	.74	.461
Compulsividad	.64	1.51	.43	.669
Susplicacia	-1.75	1.57	-1.11	.268
Autoagresión	1.08	1.57	.69	.490
Impulsividad (BIS-11)	1.34	1.97	.68	.496

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar.
 Todos los modelos están ajustados por la variable grupo.

Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 en relación a Conducta disocial

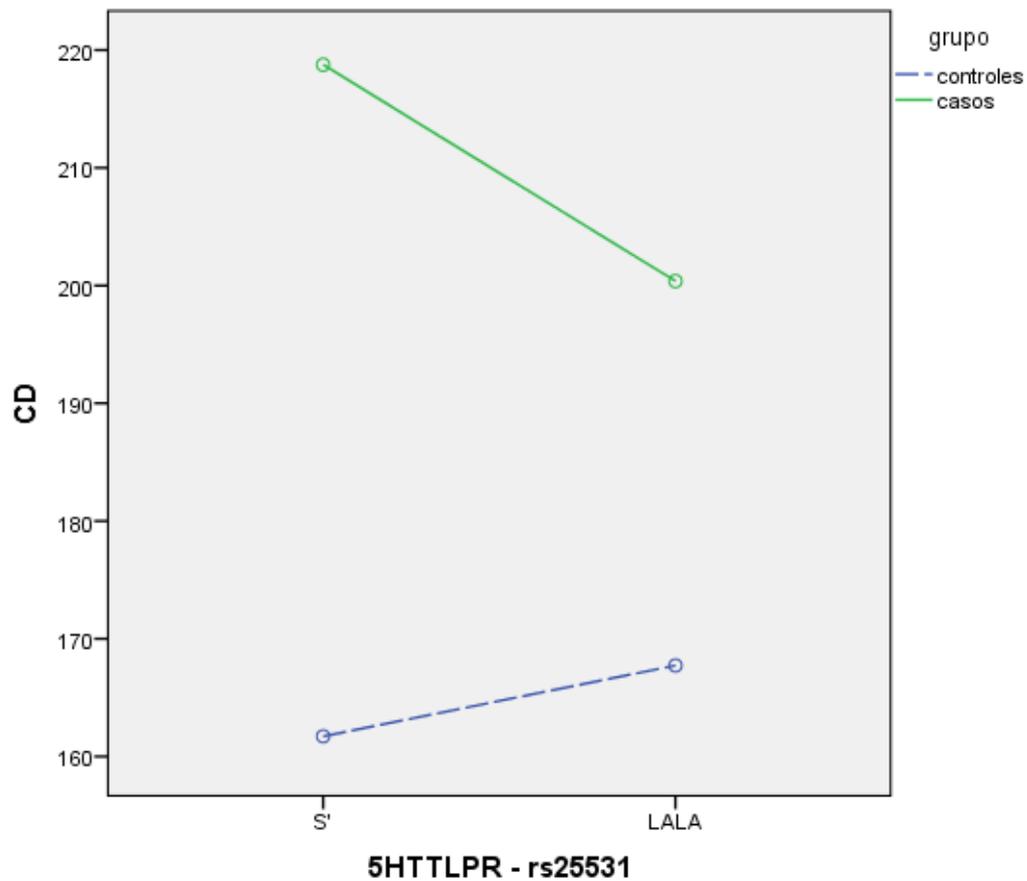
La Tabla 21 y la Figura 6 muestran los resultados obtenidos al realizar el modelo de regresión, incluyendo la interacción grupo-genotipo, en relación a la variable dependiente CD.

Tabla 21. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación al factor de Conducta Disocial

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	57.04	5.08	11.21	.000
Genotipo (LALA)	6.01	8.35	.72	.472
Grupo*Genotipo (casos*LALA)	-24.39	11.11	-2.19	.029
F(1,290)=10.90; Prob>F=.001				
Cons	161.71	3.52	45.85	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Figura 6. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación al factor de Conducta Disocial (medias marginales estimadas)



Realizamos un análisis post-hoc para estudiar dónde se encuentran las diferencias detectadas en la interacción, y evidenciamos que éstas se dan entre los casos, siendo los portadores de alelo S' quienes puntúan significativamente más alto que los homocigotos de alelo largo (218.75±3.66 vs 200.37±6.35, diferencia de medias= 18.37, EE=7.33, p= .013).

Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 en relación a Oposicionismo

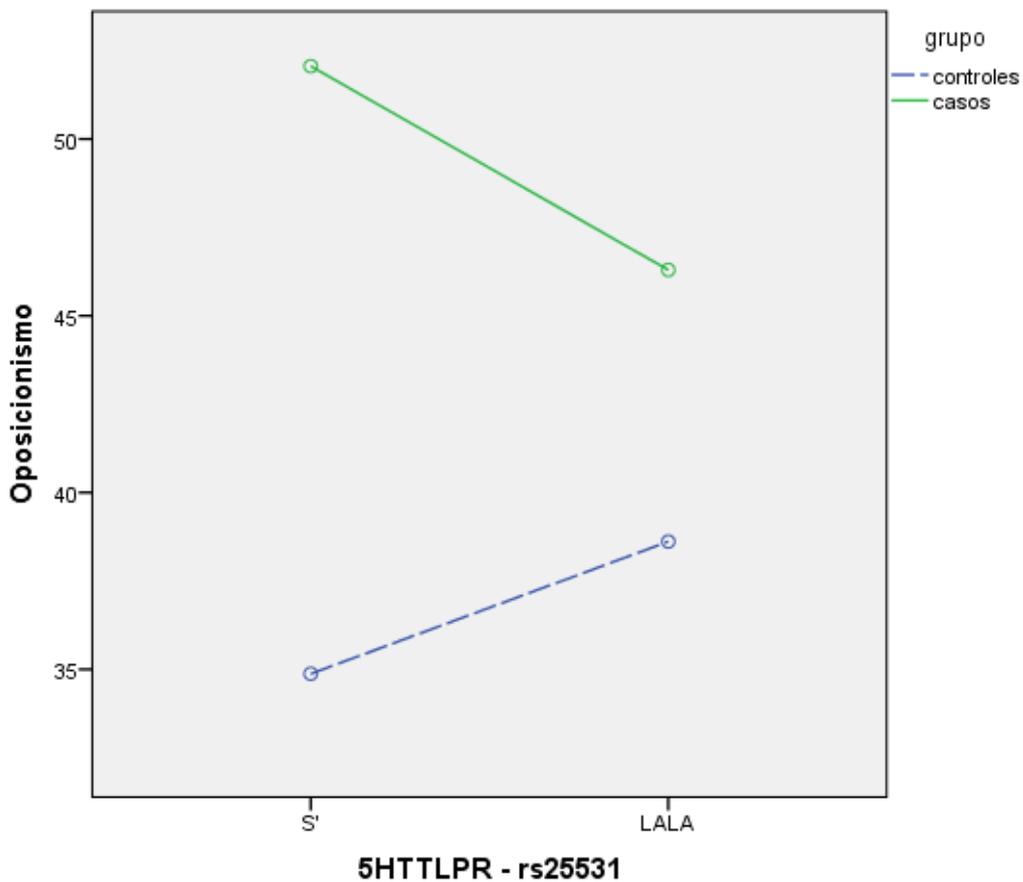
La Tabla 22 y la Figura 7, que vienen a continuación, muestran los resultados obtenidos al realizar el modelo de regresión, incluyendo la interacción grupo-genotipo, en relación a la variable dependiente Oposicionismo.

Tabla 22. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación a la dimensión de Oposicionismo

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	17.18	1.50	11.41	.000
Genotipo (LALA)	3.74	2.47	1.51	.132
Grupo*Genotipo (casos*LALA)	-9.50	3.29	-2.89	.004
F(1,290)=6.89; Prob>F=.009				
Cons	34.87	1.04	33.40	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Figura 7. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación a la dimensión de Oposicionismo (medias marginales estimadas)



En el análisis post-hoc observamos que son los casos portadores de alelo S' quienes puntúan significativamente más alto que los casos homocigotos de alelo largo (52.06±1.08 vs 46.29±1.88, diferencia de medias= 5.76, EE= 2.17, p= .008.)

Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 en relación a Búsqueda de estimulación

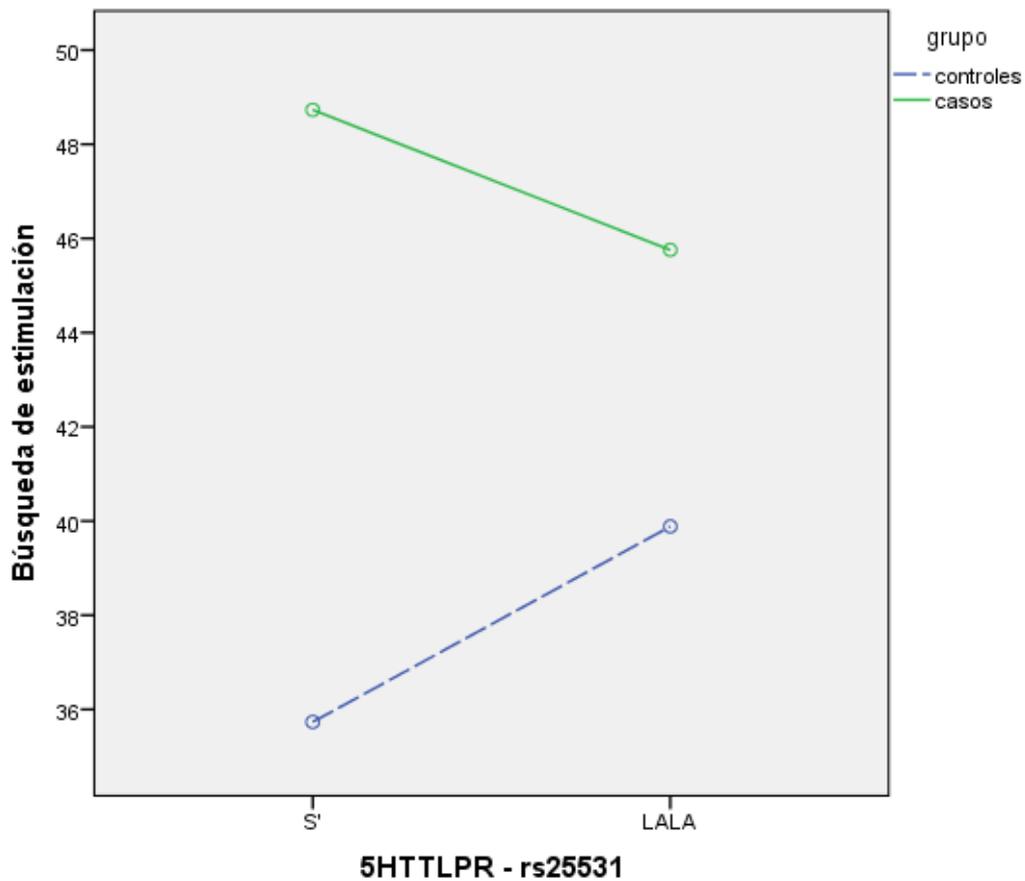
La Tabla 23 y la Figura 8, que vienen a continuación, muestran los resultados obtenidos al realizar el modelo de regresión, incluyendo la interacción grupo-genotipo, en relación a la variable dependiente Búsqueda de estimulación.

Tabla 23. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación a la dimensión de Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	12.99	1.52	8.54	.000
Genotipo (LALA)	4.15	2.50	1.66	.098
Grupo*Genotipo (casos*LALA)	-7.12	3.32	-2.14	.033
F(1,290)=3.94; Prob>F=.048				
Cons	35.73	1.05	33.87	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Figura 8. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado actividad, en relación a la dimensión de Búsqueda de estimulación



En el análisis post-hoc no se evidencian diferencias de medias estadísticamente significativas entre grupos.

Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 en relación a Insensibilidad

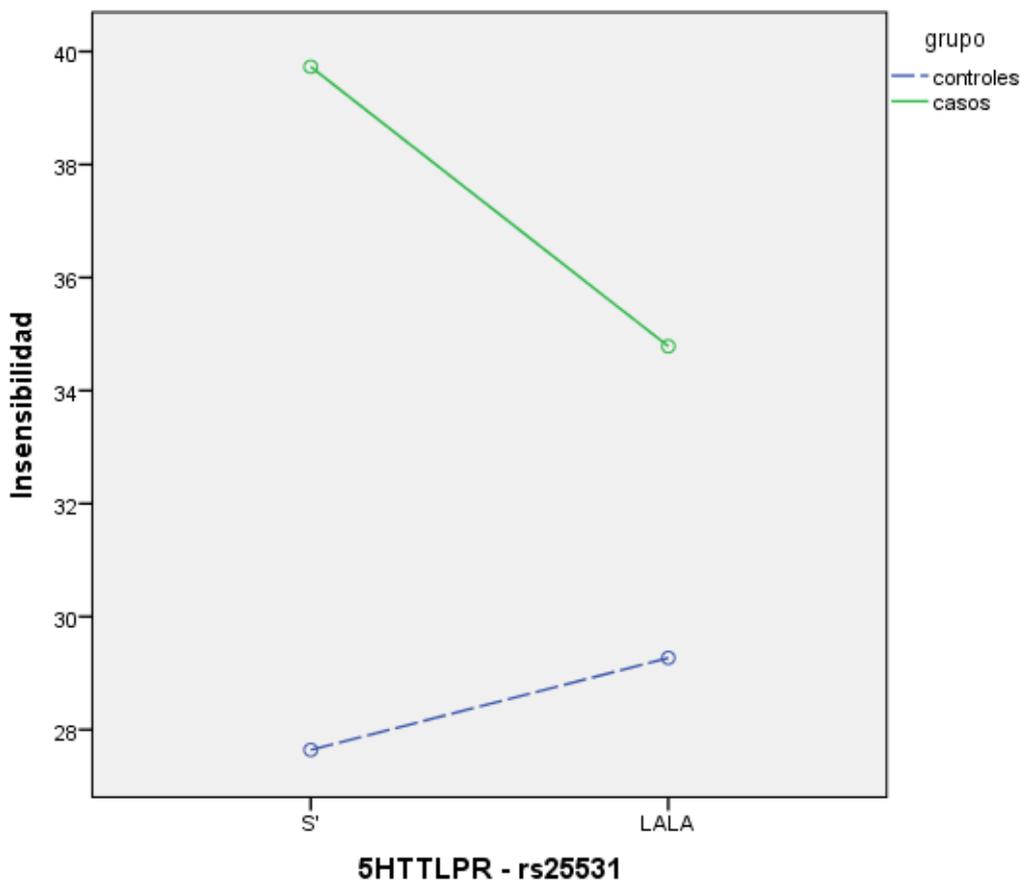
La Tabla 24 y la Figura 9, que vienen a continuación, muestran los resultados obtenidos al realizar el modelo de regresión, incluyendo la interacción grupo-genotipo, en relación a la variable dependiente Insensibilidad.

Tabla 24. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado actividad, en relación a la dimensión de Insensibilidad

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	12.08	1.13	10.69	.000
Genotipo (LALA)	1.62	1.85	.88	.382
Grupo*Genotipo (casos*LALA)	-6.57	2.47	-2.66	.008
F(1,290)=6.30; Prob>F=.012				
Cons	27.64	.78	35.26	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Figura 9. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación a la dimensión de Insensibilidad



El análisis post-hoc indica que los casos S' son los que puntúan significativamente más alto que los casos homocigotos de alelo largo (39.73 ± 0.81 vs 34.78 ± 1.41 , diferencia de medias= 4.94, EE=1.63, $p=.003$).

Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 en relación a Impulsividad (BIS-11)

La Tabla 25 y la Figura 10, que vienen a continuación, muestran los resultados obtenidos al realizar el modelo de regresión, incluyendo la interacción grupo-genotipo, en relación a la variable dependiente Impulsividad. Observamos que tanto el efecto directo como la interacción son significativos.

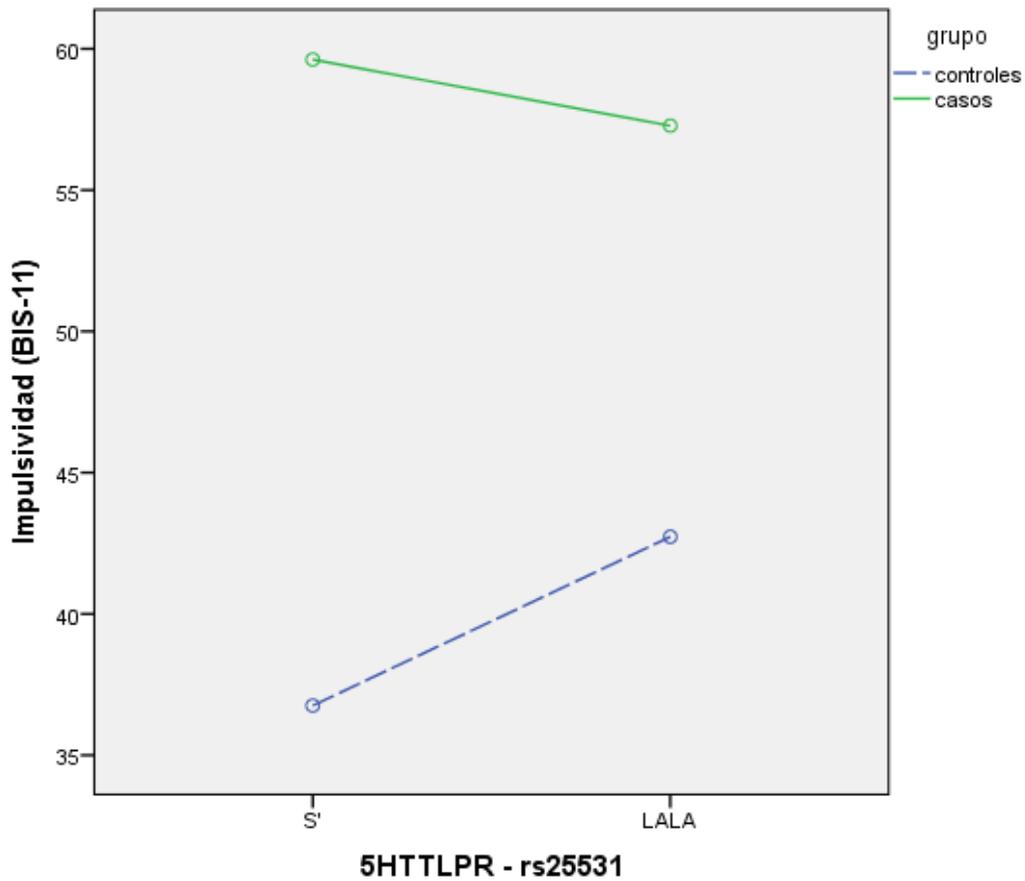
Tabla 25. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación a la dimensión de Impulsividad (BIS-11)

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	22.86	1.82	12.56	.000
Genotipo (LALA)	5.97	2.94	2.03	.043
Grupo*Genotipo (casos*LALA)	-8.31	3.94	-2.11	.036
F(1,282)=17.28; Prob>F=.000				
Cons	36.75	1.24	29.49	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Como podemos observar en la Figura 10, aunque la tendencia es similar a los rasgos anteriores, en este caso las diferencias entre genotipos en el grupo de pacientes no son muy llamativas, mientras que sí lo son en el de controles. El análisis post-hoc confirma que las diferencias se dan en controles, puntuando los homocigotos para alelo largo significativamente más alto que los portadores de S' (42.73 ± 2.66 vs 36.75 ± 1.24 , diferencia de medias= 5.97, EE= 2.94, $p=.043$).

Figura 10. Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531, agrupado según actividad, en relación a la dimensión de Impulsividad (BIS-11) (medias marginales estimadas)



4.4 MAO-A VNTR

No se han hallado asociaciones significativas de la MAO-A VNTR con ninguna de las dimensiones de personalidad exploradas. Tampoco se han hallado interacciones grupo-genotipo significativas. Las puntuaciones medias se muestran en la Tabla 26 y los resultados de los modelos de regresión en la Tabla 27.

Tabla 26. Puntuación en dimensiones de personalidad y en impulsividad, en pacientes y controles, según la actividad de genotipo de MAO-A VNTR

Dimensiones de personalidad	MAO-A VNTR agrupado según actividad					
	Baja act N=29	Pacientes			Controles	
		Heteroz N=74	Alta act N=45	Baja act N=20	Heteroz N=59	Alta act N=67
DAPP-BQ						
DAPP-BQ total	857.24±119.56	869.60±144.23	868.69±147.31	579±79.98	617.12±105.53	579.97±94.00
DESREGULACIÓN EMOCIONAL						
CONDUCTA DISOCIAL	207.52±34.60	215.29±43.87	216.08±51.32	160.40±26.83	167.37±32.05	159.48±29.00
INHIBICIÓN	88.41±23.85	83.80±21.02	87.19±18.02	71.00±13.02	67.63±14.65	67.37±15.76
COMPULSIVIDAD	99.62±17.16	99.80±20.93	103.95±19.38	107.10±14.41	105.32±15.58	106.24±15.04
Sumisión	46.62±13.28	50.07±13.62	48.32±13.64	32.05±7.68	37.56±9.22	33.82±8.85
Inestabilidad emocional	61.10±10.32	61.56±12.07	60.09±11.54	35.10±9.89	38.20±11.65	36.43±10.55
Ansiedad	63.41±12.38	62.64±14.98	61.58±13.21	35.35±9.82	40.54±12.67	36.28±11.79
Vínculo inseguro	50.10±15.90	52.91±13.09	52.11±15.04	34.90±7.46	38.56±10.43	36.96±9.58
Desregulación cognitiva	47.59±12.82	47.60±13.23	48.23±13.71	26.90±7.66	28.93±8.76	25.88±7.61
Problemas de identidad	56.55±13.45	57.24±16.00	55.91±13.79	28.80±9.31	30.88±9.83	28.16±7.72
Baja afiliación	48.62±13.46	50.60±13.45	52.32±14.29	32.65±9.30	36.71±9.80	33.61±9.82
Oposicionismo	52.07±11.43	52.07±12.82	49.18±13.53	35.00±10.15	37.58±11.15	33.91±8.69
Narcisismo	46.45±11.99	51.82±13.34	49.65±14.93	35.25±8.85	40.37±9.88	36.36±9.31
Búsqueda de estimulación	48.72±11.15	48.96±12.20	47.11±13.77	35.35±10.52	37.31±10.67	36.07±9.96
Insensibilidad	36.14±9.12	38.16±9.46	39.62±11.79	27.90±5.62	29.22±6.37	26.81±5.88
Rechazo	44.14±10.56	44.84±12.77	45.51±11.09	39.40±9.64	39.27±9.09	37.52±8.16
Problemas de conducta	34.93±12.94	36.60±12.15	37.86±14.06	23.70±4.23	24.69±7.50	24.96±8.00
Expresividad restringida	48.28±11.34	44.67±12.54	49.59±12.32	39.85±9.81	37.36±9.62	38.70±10.55
Problemas de intimidad	40.66±14.65	39.44±10.62	38.36±9.76	31.65±6.79	30.63±7.61	29.34±7.65
Compulsividad	52.76±11.83	52.89±11.40	54.70±11.77	49.85±9.30	49.78±9.34	48.70±9.68
Susplicacia	43.28±13.45	42.29±12.10	45.07±14.13	23.20±5.91	26.03±8.63	24.96±8.12
Autoagresión	35.83±16.41	35.91±14.97	33.46±15.09	12.65±1.81	13.49±3.35	13.00±2.34
Impulsividad (BIS-11)	59.76±14.71	60.43±14.40	57.90±16.23	36.25±11.30	36.83±11.46	39.16±12.22

Los datos se presentan como medias±desviación estándar. Baja act: homocigotos para alelos de baja actividad. Heteroz: heterocigotos. Alta act: homocigotos para alelos de alta actividad

Tabla 27. Resultados de los modelos de regresión lineal incluyendo como factores las variables grupo y el genotipo de MAO-A VNTR, agrupados como homocigotos de alelos de alta o baja actividad y excluyendo heterocigotos, y las dimensiones de personalidad como variables dependientes

Variable dependiente	Coef	EE	t	p
DAPP-BQ				
DAPP-BQ total	6.76	19.92	.34	.735
DESREGULACIÓN EMOCIONAL	5.71	14.59	.39	.696
CONDUCTA DISOCIAL	4.53	6.60	.69	.494
INHIBICIÓN	-2.24	2.95	-0.76	.449
COMPULSIVIDAD	2.12	2.84	.75	.457
Sumisión	1.73	1.91	.90	.367
Inestabilidad emocional	-.01	1.80	-.01	.994
Ansiedad	-.65	2.03	-.32	.747
Vínculo inseguro	2.02	2.12	.95	.343
Desregulación cognitiva	-.06	1.85	-.03	.973
Problemas de identidad	-.641	1.90	-.34	.736
Baja afiliación	2.53	2.03	1.25	.214
Oposicionismo	-2.12	1.88	-1.13	.260
Narcisismo	2.31	2.01	1.15	.253
Búsqueda de estimulación	-.62	1.96	-.32	.752
Insensibilidad	1.53	1.51	1.01	.312
Rechazo	-.00	1.64	-.00	.997
Problemas de conducta	2.22	1.87	1.19	.237
Expresividad restringida	.27	1.87	.14	.886
Problemas de intimidad	-2.29	1.61	-1.42	.157
Compulsividad	.62	1.80	.35	.727
Susplicacia	1.77	1.90	.93	.353
Autoagresión	-1.21	1.90	-.64	.526
Impulsividad (BIS-11)	.30	2.43	.13	.90

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar.
 Todos los modelos están ajustados por la variable grupo.

5. Interacción de eventos vitales adversos con genotipo

Tras identificar las dimensiones de personalidad para las que pacientes y controles presentan un comportamiento distinto en función de su genotipo, exploramos el posible efecto sobre ellas de las variables indicativas de experiencias adversas. Para ello, volvemos a crear modelos de regresión lineal incluyendo en primer lugar, como factores, el grupo, el genotipo y el EVA (trauma o antecedentes familiares), y en un segundo paso, la interacción EVA-genotipo, para explorar si los EVAs tienen un efecto diferente en función del genotipo, lo que indicaría una interacción gen-ambiente y sugeriría que podemos encontrarnos ante genotipos de plasticidad.

Cuando existe una interacción gen-ambiente ésta afecta a todos los individuos y, en nuestro caso, sería la mayor exposición a EVAs lo que aumentaría el riesgo a desarrollar un TP de *cluster* B. Sin embargo, en nuestra muestra el estudio sobre el efecto de los EVAs se limita casi en su totalidad al grupo de pacientes. En el caso del trauma, porque sólo un 2% de controles (N=3) refirieron haber sufrido alguna experiencia de este tipo de las que se planteaban en el cuestionario, por lo que el grupo de individuos con trauma está compuesto prácticamente sólo de pacientes (N=76). En el caso de los antecedentes psiquiátricos en progenitores, el historial psiquiátrico en familiares de primer grado se trataba de un criterio de exclusión para participar como control, por lo que el grupo de los que sí presentan antecedentes en progenitores está compuesto únicamente por pacientes (N=85). Por lo tanto, las comparaciones se realizarán básicamente entre pacientes con trauma y/o antecedentes de patología mental en progenitores y una muestra heterogénea compuesta de pacientes y controles, sin trauma ni antecedentes psiquiátricos en progenitores, que servirán de puntuación referente gracias al ajuste del modelo por grupo. En adelante, nos referiremos como antecedentes familiares (AF) a los antecedentes de enfermedad mental en progenitores.

5.1. Interacción del genotipo COMT con trauma y AF sobre Búsqueda de estimulación

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y la dimensión de Búsqueda de estimulación. Se toma como referencia el genotipo ValMet (con valor 0 en la regresión) de cara a poder explorar un posible patrón de heterosis, al observarse en las puntuaciones medias que parece comportarse de manera distinta a ambos homocigotos. Como podemos observar en la Tabla 28, los antecedentes de trauma tienen un efecto directo significativo, aumentando la puntuación en Búsqueda de estimulación en aquellos individuos expuestos, respecto a los no expuestos. Además, vemos que los individuos ValVal puntúan más alto que los heterocigotos en esta dimensión, y este efecto es independiente de la exposición al trauma. No existe una interacción significativa trauma-genotipo (Tabla 29).

Tabla 28. Efecto directo del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	P
Grupo (casos)	8.73	1.59	5.46	.000
Genotipo (ValMet)				
MetMet	1.25	1.71	.73	.465
ValVal	3.62	1.56	2.31	.022
Trauma (Sí)	5.18	1.81	2.86	.005
Cons	35.18	1.14	30.60	.000

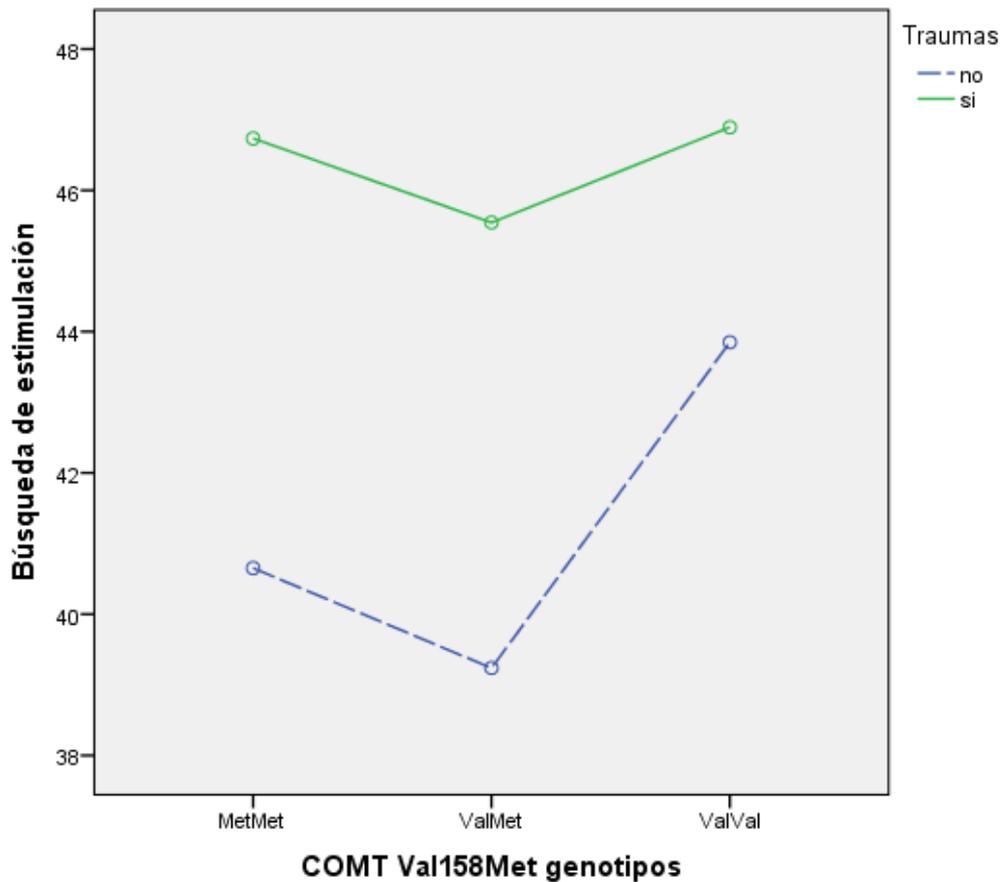
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo
Los resultados significativos se muestran en negrita

Tabla 29. Interacción trauma-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	P
Grupo (casos)	8.64	1.60	5.39	.000
Genotipo (ValMet)				
MetMet	1.41	1.92	.73	.464
ValVal	4.61	1.87	2.45	.015
Trauma (Sí)	6.30	2.37	2.66	.008
Trauma*Genotipo (Sí*ValMet)				
Sí*MetMet	-.22	4.33	-.05	.959
Sí*ValVal	-3.26	3.42	-.95	.342
F(1,287)=0.48; Prob>F=.617				
Cons	34.91	1.21	28.80	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo
 Los resultados significativos se muestran en negrita

Figura 11. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se analiza el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo y Búsqueda de estimulación, comprobando (Tablas 30 y 31, Figura 12) que no existe ni un efecto significativo directo de la variable AF, ni una interacción entre ésta y genotipo.

Tabla 30. Efecto directo de los AF, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	T	P
Grupo (casos)	11.33	1.78	6.35	.000
Genotipo (ValMet)				
MetMet	.90	1.75	.52	.606
ValVal	3.54	1.60	2.20	.028
AF (Sí)	-.08	1.96	-.04	.967
Cons	35.39	1.17	30.24	.000

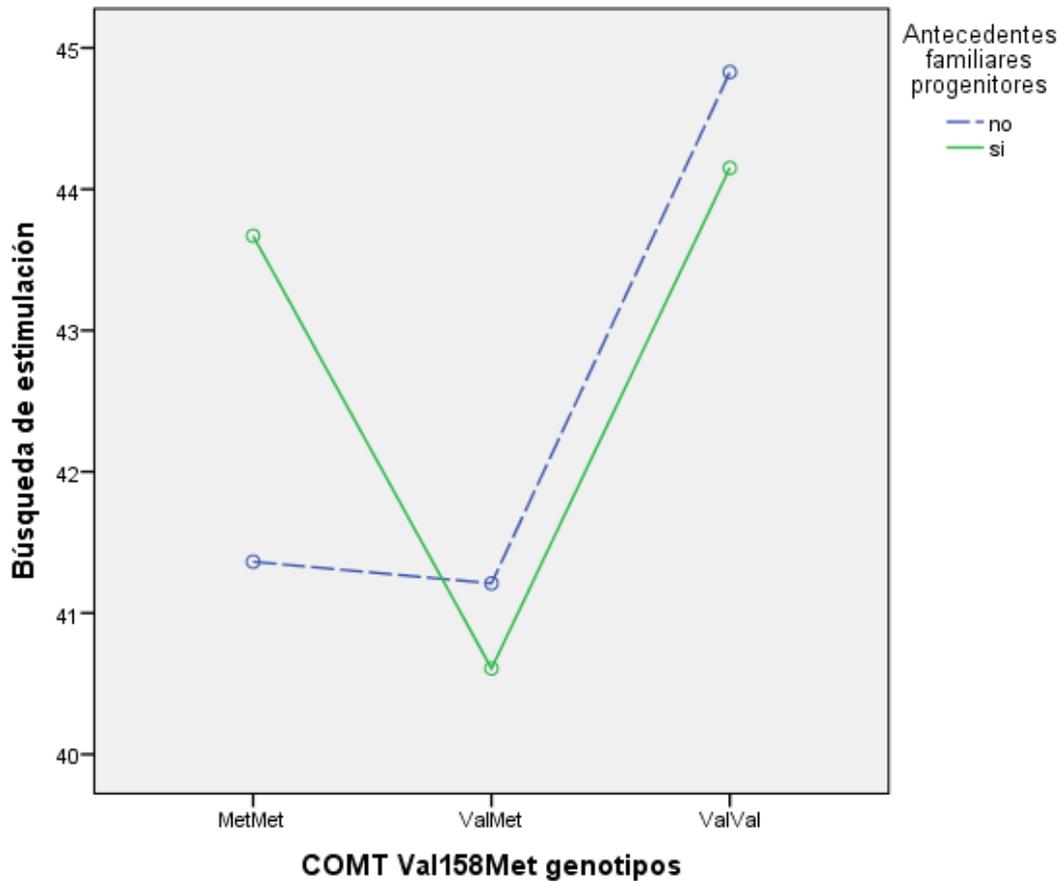
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Tabla 31. Interacción AF-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	P
Grupo (casos)	11.28	1.79	6.29	.000
Genotipo (ValMet)				
MetMet	.15	2.04	.07	.940
ValVal	3.61	1.96	1.84	.066
AF (Sí)	-.60	2.50	-.24	.810
AF*Genotipo (Sí*ValMet)				
Sí*MetMet	2.90	4.00	.73	.468
Sí*ValVal	-.07	3.45	-.02	.983
F(1,287)=0.30; Prob>F=.738				
Cons	35.56	1.24	28.51	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Figura 12. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación (medias marginales estimadas)



5.2 Interacción del genotipo COMT, considerando el alelo Met dominante, con trauma y AF sobre Compulsividad

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y la dimensión de Compulsividad. Observamos que el trauma, controlado por el resto de variables, no presenta un efecto significativo sobre este rasgo de la personalidad, así como tampoco una interacción con el genotipo que lo afecte de forma significativa (Tablas 32 y 33, Figura 13).

Tabla 32. Efecto directo del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Compulsividad

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	3.49	1.48	2.35	.019
Genotipo (ValVal)	.54	1.37	.39	.695
Trauma (Sí)	1.90	1.67	1.13	.258
Cons	49.12	.93	52.31	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Tabla 33. Interacción trauma-genotipo en relación a Compulsividad

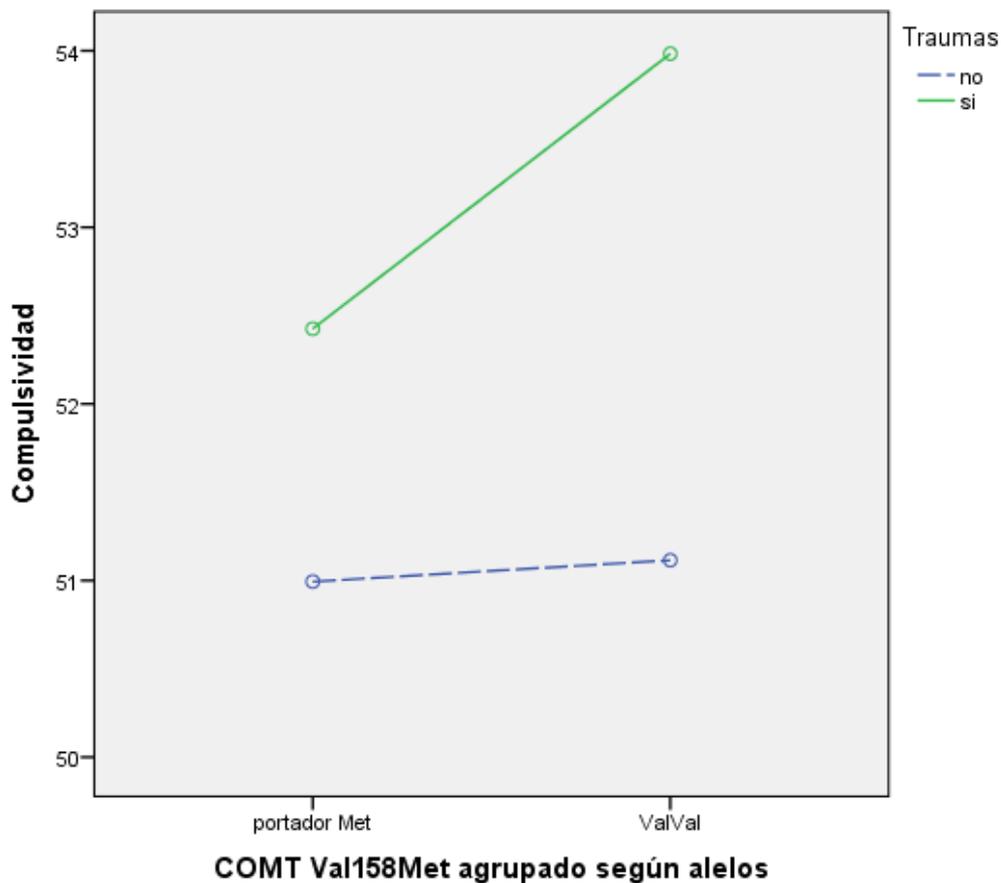
Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	3.53	1.49	2.37	.018
Genotipo (ValVal)	.12	1.63	.07	.941
Trauma (Sí)	1.43	1.95	.73	.465
Trauma*Genotipo (Sí*ValVal)	1.43	3.03	.47	.636

$F(1,289)=.22$; Prob>F=.636

Cons	49.22	.96	51.07	.000
------	-------	-----	-------	------

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Figura 13. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Compulsividad (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se analiza el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo y la dimensión de Compulsividad, comprobándose que tampoco en este caso existe un efecto significativo de esta variable, ni de su interacción con el genotipo, sobre el rasgo de la personalidad (Tablas 34 y 35, Figura 14).

Tabla 34. Efecto directo de los AF, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Compulsividad

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	4.68	1.63	2.87	.004
Genotipo (ValVal)	.84	1.39	.61	.546
AF (Sí)	-.20	1.79	-.12	.907
Cons	49.09	.94	52.11	.000

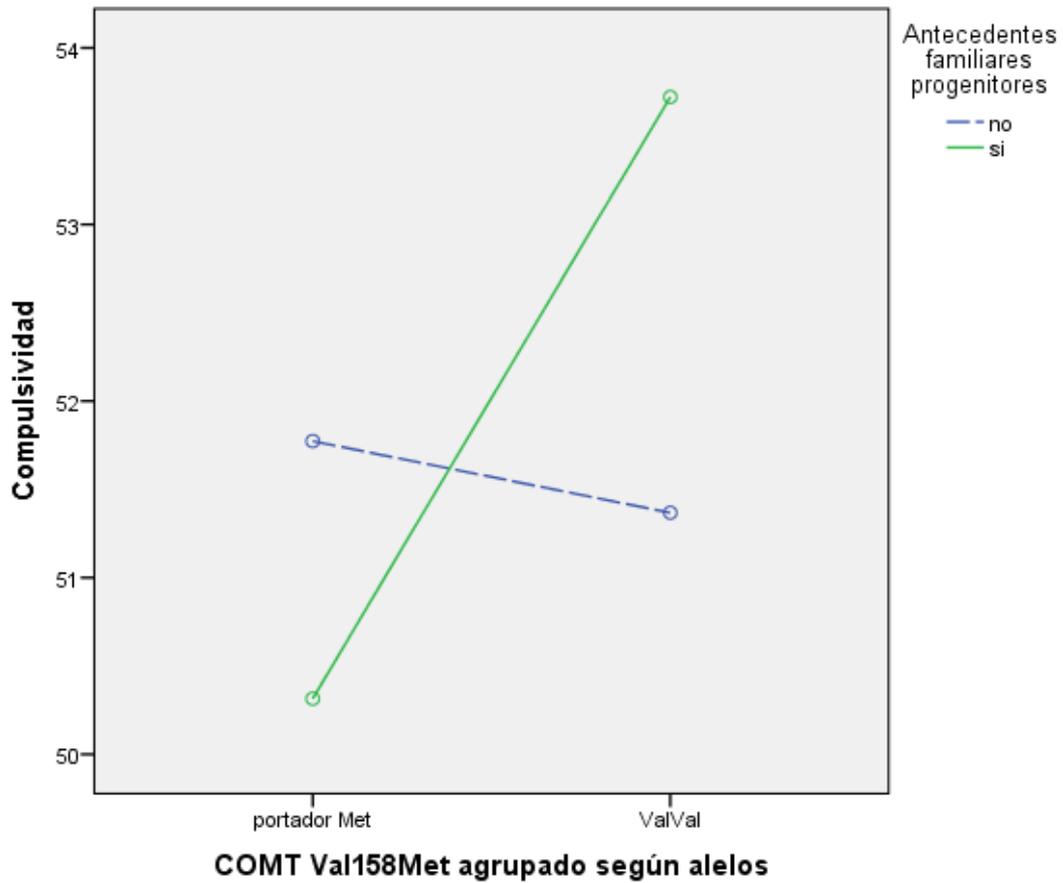
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Tabla 35. Interacción AF-genotipo en relación a Compulsividad

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	4.76	1.63	2.92	.004
Genotipo (ValVal)	-.40	1.69	-.24	.811
AF (Sí)	-1.45	2.03	-.72	.475
AF*Genotipo (Sí*ValVal)	3.81	2.96	1.29	.200
F(1,286)=1.65; Prob>F=.199				
Cons	49.39	.969	50.95	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Figura 14. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Compulsividad (medias marginales estimadas)



5.3 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre CD

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y Conducta disocial. Los resultados se muestran en la Tabla 36.

Tabla 36. Efecto directo del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Conducta Disocial

Factores	Coef	EE	T	p
Grupo (casos)	45.35	5.41	8.37	.000
Genotipo (S')	7.41	5.51	1.34	.180
Trauma (Sí)	13.47	6.11	2.20	.028
Cons	156.41	5.54	28.21	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

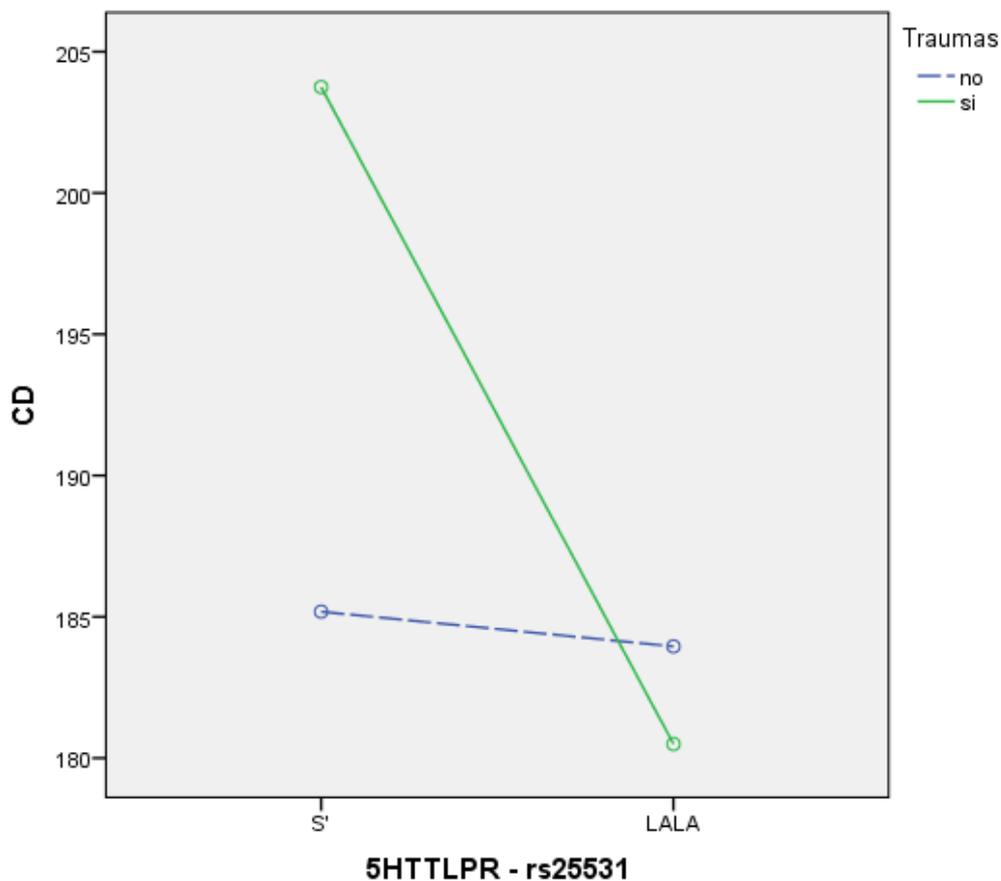
El trauma parece tener un efecto directo significativo en el primer modelo (Tabla 36). Al introducir la interacción trauma-genotipo (Tabla 37), aunque no tiene un efecto estadísticamente significativo, sugiere una tendencia ($.05 < p < .1$) entre aquellos individuos S' que refieren haber sufrido un trauma a obtener una puntuación más elevada en CD que los LALA, como se muestra en la Figura 15.

Tabla 37. Interacción trauma-genotipo en relación a Conducta Disocial

Factores	Coef	EE	T	p
Grupo (casos)	45.11	5.40	8.35	.000
Genotipo (S')	1.22	6.47	.19	.850
Trauma (Sí)	-3.45	11.17	-.31	.757
Trauma*Genotipo (Sí*S')	22.02	12.19	1.81	.072
F(1,289)=3.26; Prob>F=.071				
Cons	161.39	6.17	26.15	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Figura 15. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Conducta Disocial (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se analizó el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo y CD. Como podemos observar en las Tablas 38 y 39, que reflejan los resultados de los modelos de regresión, no existe ni un efecto directo ni una interacción con el genotipo entre el hecho de haber tenido progenitores con patología mental y mayor CD.

Tabla 38. Efecto directo de los AF, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Conducta Disocial

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	49.88	6.00	8.31	.000
Genotipo (S')	7.16	5.63	1.27	.205
AF (Sí)	3.40	6.57	.52	.605
Cons	156.89	5.64	27.80	.000

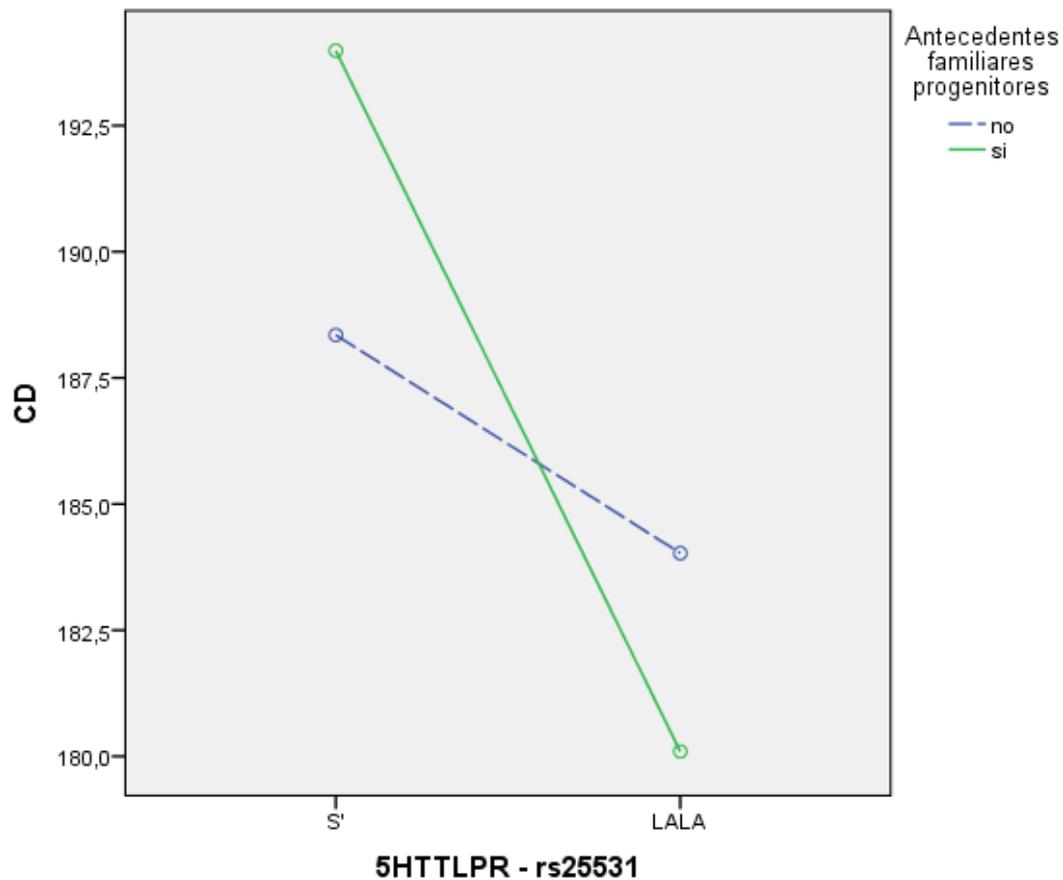
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Tabla 39. Interacción AF-genotipo en relación a Conducta Disocial

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	49.58	6.01	8.24	.000
Genotipo (S')	4.32	6.72	.64	.521
AF (Sí)	-3.92	11.53	-.34	.734
AF*Genotipo (S'*S')	9.56	12.34	.77	.439
F(1,286)=.60; Prob>F=.439				
Cons	159.23	6.40	24.87	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Figura 16. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Conducta Disocial (medias marginales estimadas)



5.4 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Oposicionismo

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y Oposicionismo (Tabla 40). Y, posteriormente, la posible interacción entre trauma y genotipo sobre esta dimensión de la personalidad (Tabla 41). Ni el efecto directo de trauma ni la interacción trauma-genotipo son factores que influyan en Oposicionismo de forma estadísticamente significativa. No obstante, y al igual que en el caso de CD, los individuos S' que refieren haber sufrido traumas tienden a puntuar más alto en esta escala que los LALA (Figura 17).

Tabla 40. Efecto directo del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Oposicionismo

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	13.53	1.61	8.37	.000
Genotipo (S')	1.54	1.64	.94	.350
Trauma (Sí)	3.40	1.82	1.86	.064
Cons	34.20	1.65	20.66	.000

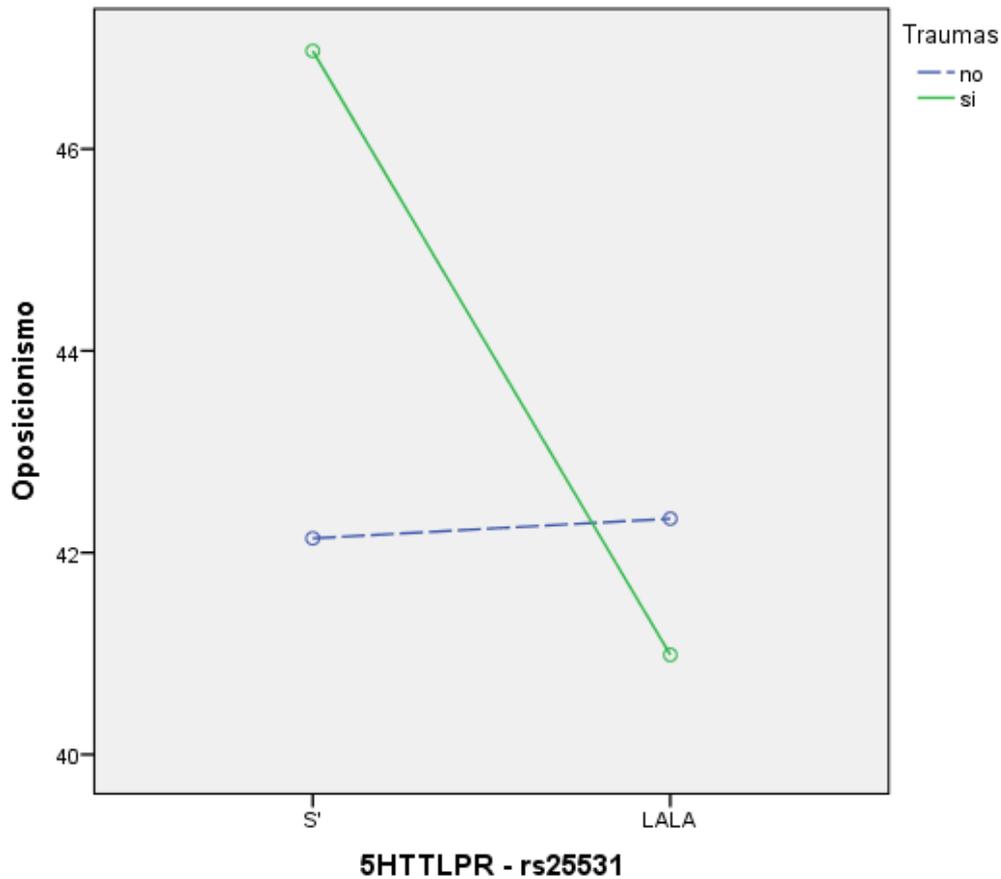
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Tabla 41. Interacción trauma-genotipo en relación a Oposicionismo

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	13.46	1.61	8.35	.000
Genotipo (S')	-.19	1.93	-.10	.920
Trauma (Sí)	-1.34	3.33	-.40	.686
Trauma*Genotipo (Sí*S')	6.17	3.64	1.70	.091
F(1,289)=2.88; Prob>F=.090				
Cons	35.60	1.84	19.30	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Figura 17. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Oposicionismo (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se analizó el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo y Oposicionismo. Tampoco en este caso se observa un efecto directo significativo de los AF sobre la dimensión de Oposicionismo (Tabla 42). Sin embargo, el efecto de la interacción es cuasi-significativa (Tabla 43). De nuevo, podemos observar que los individuos portadores de S' que además tienen AF tienden a puntuar más alto que los homocigotos LALA, como se muestra en la Figura 18.

Tabla 42. Efecto directo de los AF, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Oposicionismo

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	14.52	1.78	8.11	.000
Genotipo (S')	1.69	1.68	1.01	.313
AF (Si)	1.21	1.96	.62	.535
Cons	34.14	1.68	20.29	.000

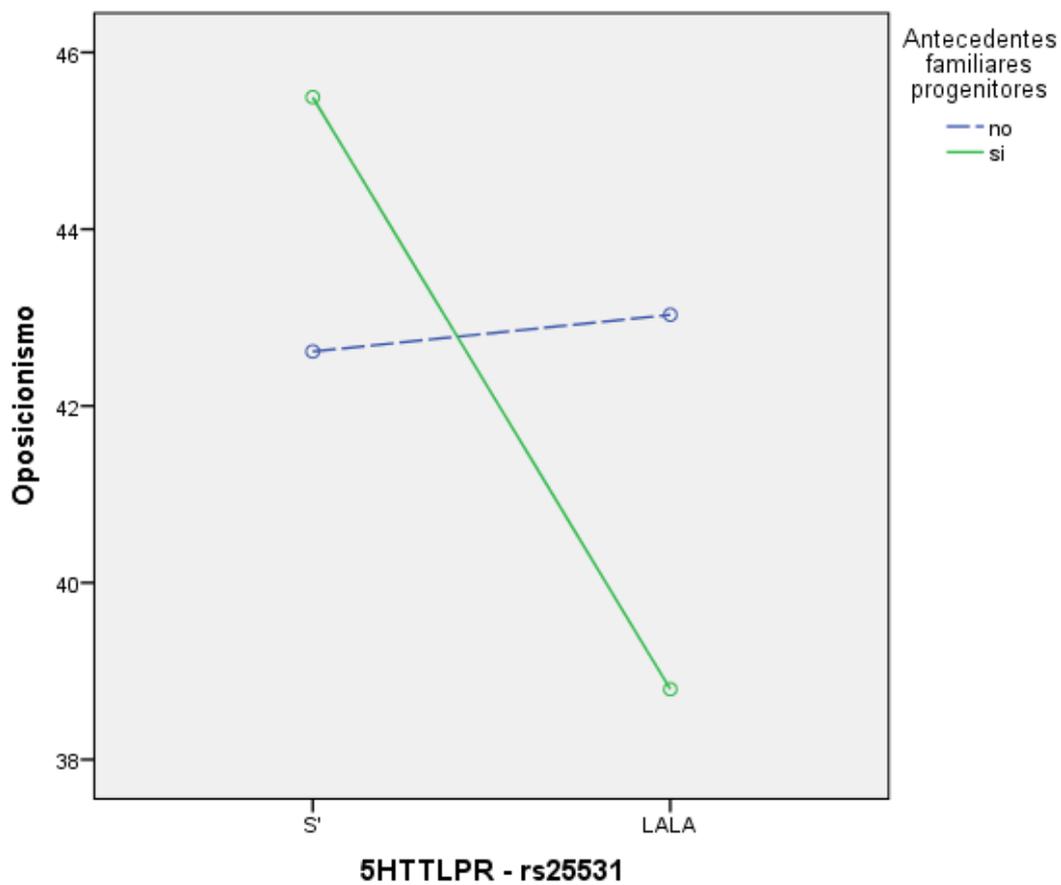
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Tabla 43. Interacción AF-genotipo en relación a la dimensión Oposicionismo

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	14.29	1.78	8.01	.000
Genotipo (S')	-.41	1.99	-.21	.836
AF (Sí)	-4.23	3.41	-1.24	.216
AF*Genotipo (Sí*S')	7.11	3.66	1.94	.053
F(1,286)=3.78; Prob>F=.053				
Cons	35.88	1.89	18.90	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Figura 18. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Oposicionismo (medias marginales estimadas)



5.5 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Búsqueda de estimulación

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y Búsqueda de estimulación (Tabla 44). En base a este modelo, la vivencia de haber sufrido experiencias traumáticas parece tener un efecto significativo sobre la dimensión de Búsqueda de estimulación, puntuando los individuos con traumas significativamente más alto que aquellos que no hayan tenido este tipo de experiencias, tal como se evidenciaba en la Tabla 28. Al incluir la interacción entre este EVA y el genotipo (Tabla 45), observamos que aunque el p-valor no es estadísticamente significativo, vuelve a existir una tendencia ($p < .1$) a una mayor puntuación por parte de los individuos portadores de S' que han sufrido traumas (Figura 19).

Tabla 44. Efecto directo del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	9.01	1.61	5.59	.000
Genotipo (S')	-.25	1.64	-.16	.874
Trauma (Sí)	5.10	1.81	2.81	.005
Cons	36.58	1.64	22.17	.000

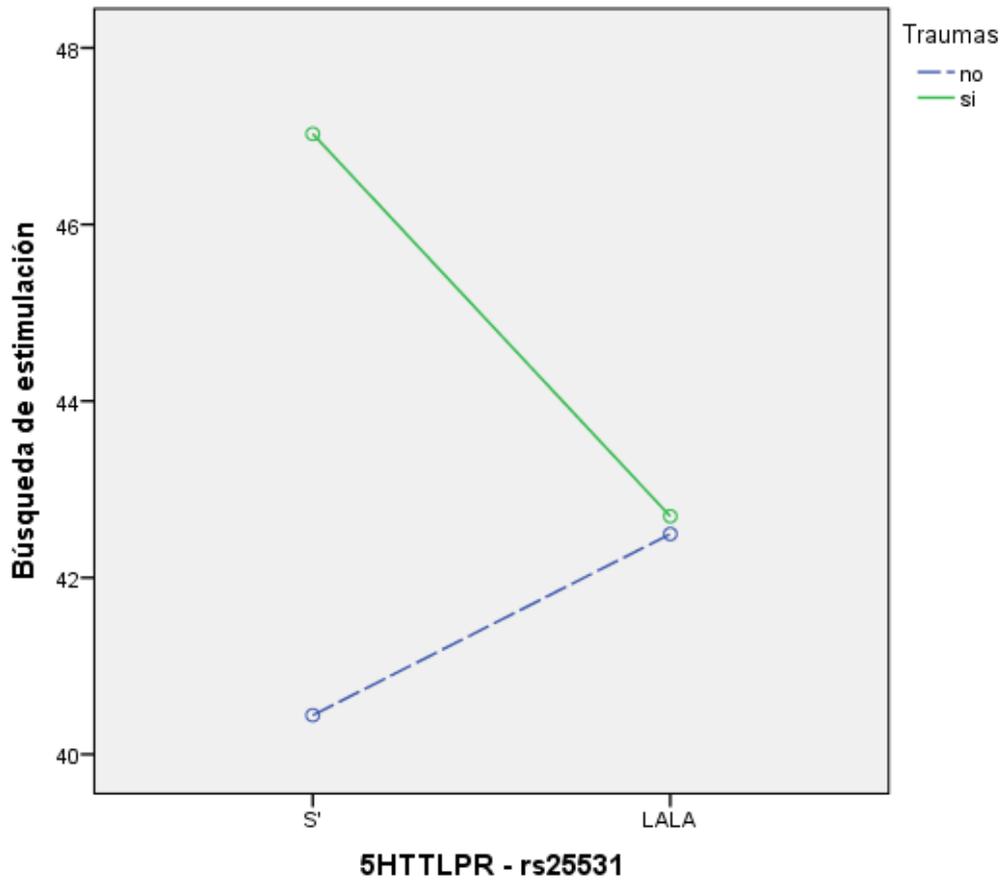
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Tabla 45. Interacción trauma-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	8.94	1.60	5.56	.000
Genotipo (S')	-2.05	1.92	-1.07	.287
Trauma (Sí)	.20	3.32	.06	.952
Trauma*Genotipo (S'*S')	6.38	3.62	1.76	.080
F(1,289)=3.10; Prob>F=.079				
Cons	38.02	1.83	20.70	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Figura 19. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se analiza el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo y Búsqueda de estimulación, sin objetivar un efecto directo de la presencia de AF (Tabla 46) ni una interacción AF-genotipo (Tabla 47 y Figura 20) significativas sobre esta dimensión.

Tabla 46. Efecto directo de los AF, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	11.46	1.80	6.36	.000
Genotipo (S')	-.24	1.69	-.14	.886
AF (Si)	.08	1.97	.04	.96
Cons	36.67	1.69	21.62	.000

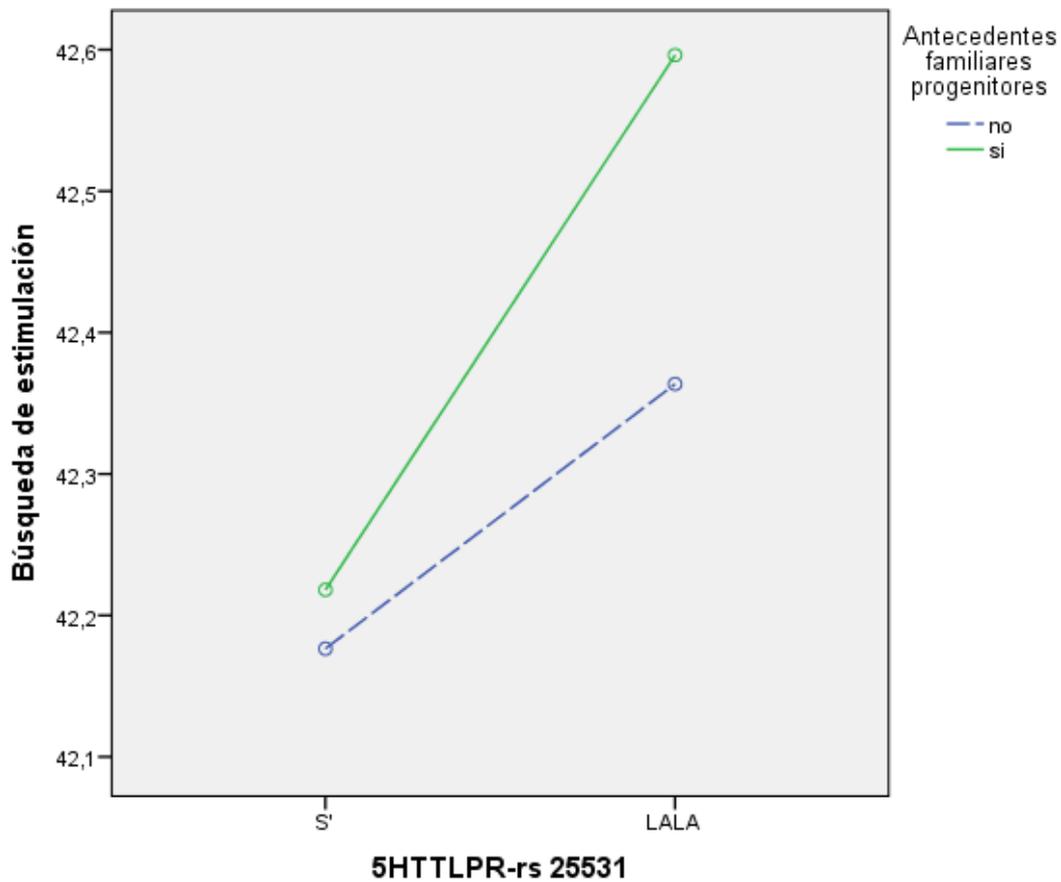
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Tabla 47. Interacción AF-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	11.47	1.81	6.34	.000
Genotipo (S')	-.18	2.02	-.09	.926
AF (Si)	.23	3.46	.07	.947
AF*Genotipo (S'*S')	-.19	3.71	-.05	.959
F(1,286)=.00; Prob>F=.95				
Cons	36.62	1.92	19.02	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Figura 20. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Búsqueda de estimulación



5.6 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Insensibilidad

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y la dimensión de Insensibilidad. Observamos que, aunque no parece existir un efecto directo de la variable trauma sobre la dimensión de Insensibilidad (Tabla 48); sí se da una interacción significativa trauma-genotipo respecto a esta dimensión (Tabla 49).

Tabla 48. Efecto del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Insensibilidad

Factores	Coef	EE	t	P
Grupo (casos)	9.87	1.21	8.12	.000
Genotipo (S')	2.04	1.23	1.65	.100
Trauma (Sí)	1.71	1.37	1.25	.212
Cons	26.21	1.24	21.07	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

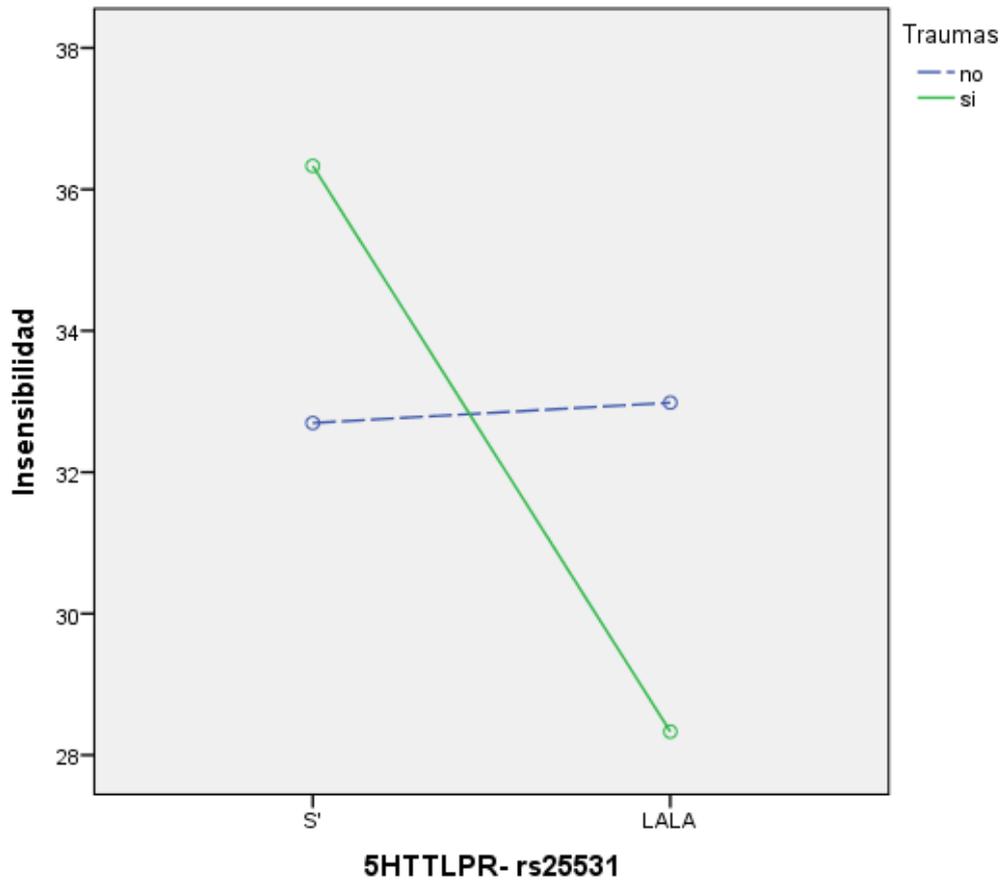
Tabla 49. Interacción trauma-genotipo en relación a Insensibilidad

Factores	Coef	EE	t	P
Grupo (casos)	9.78	1.19	8.16	.000
Genotipo (S')	-.28	1.43	-.20	.842
Trauma (Sí)	-4.65	2.48	-1.87	.062
Trauma*Genotipo (Sí*S')	8.28	2.70	3.06	.002
F(1,289)=9.37; Prob>F=.002				
Cons	28.09	1.37	20.49	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Los resultados significativos se muestran en negrita.

Figura 21. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Insensibilidad (medias marginales estimadas)



El análisis post-hoc de la diferencia de medias indica que en la interacción, las diferencias estadísticamente significativas se dan dentro del grupo de los que han sufrido trauma, puntuando los individuos S' significativamente más alto en Insensibilidad que aquellos homocigotos LALA (36.33 ± 1.22 vs 28.33 ± 2.10 , dif medias= 8.00, EE= 2.29, $p = .001$). Además, en el análisis post-hoc se evidencia también que el genotipo tiene un efecto directo significativo cuando se controla por el efecto de la interacción, puntuando los individuos S' significativamente más alto que los homocigotos para alelo de alta actividad ($34.51 \pm .66$ vs 30.65 ± 1.21 , dif medias= 3.85, EE= 1.35, $p = .005$), independientemente del grupo, del trauma y de la interacción.

En segundo lugar, se analiza el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo e Insensibilidad. Al analizar el efecto directo de los tres factores no se evidencian resultados estadísticamente significativos (Tabla 50). Cuando se incluye el término de

interacción AF-genotipo, en cambio, observamos un efecto cuasi significativo de la misma (Tabla 51). La Figura 22 sugiere que los individuos LALA que además han sufrido trauma puntúan más bajo en Insensibilidad (Figura 22).

Tabla 50. Efecto directo de los AF, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Insensibilidad

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	11.67	1.33	8.71	.000
Genotipo (S')	2.08	1.25	1.65	.099
AF (Sí)	-1.72	1.46	-1.17	.242
Cons	26.22	1.25	20.82	.000

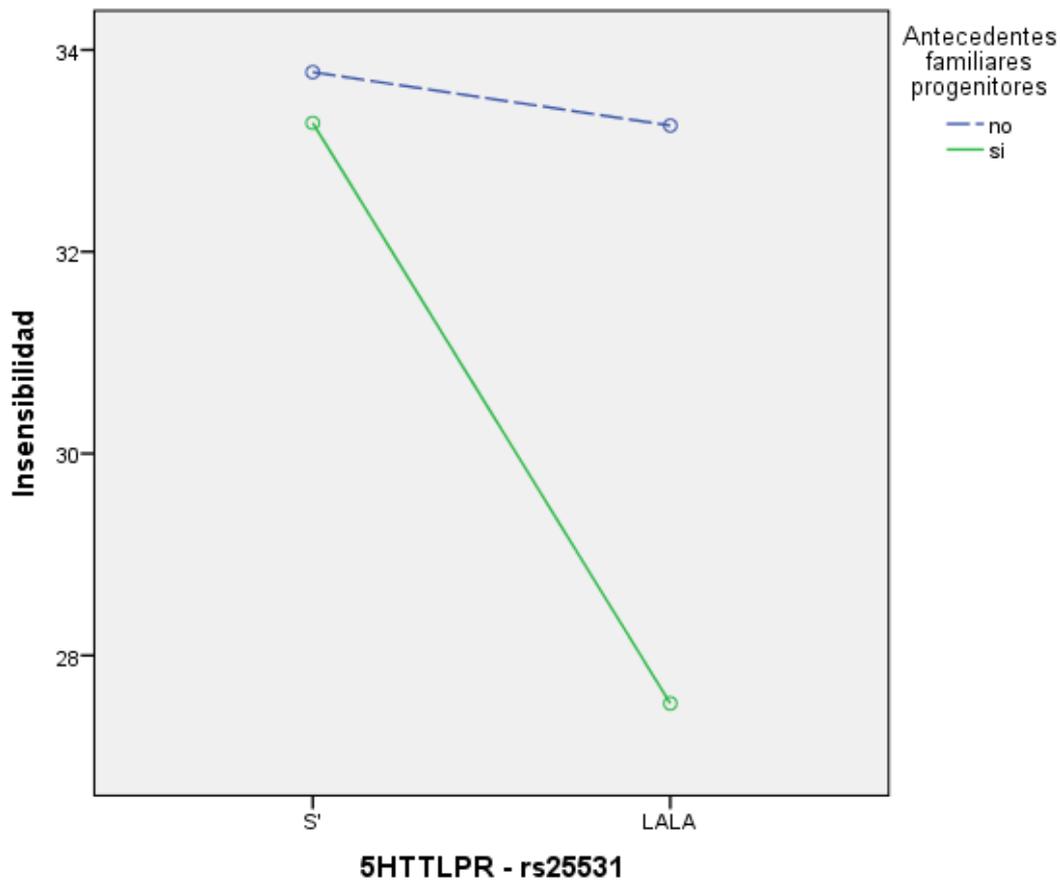
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo.

Tabla 51. Interacción AF-genotipo en relación a Insensibilidad

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	11.50	1.33	8.61	.000
Genotipo (S')	.52	1.49	.35	.72
AF (Sí)	-5.72	2.55	-2.24	.026
AF*Genotipo (Sí*S')	5.22	2.73	1.91	.058
F(1,286)=3.64; Prob>F=.05				
Cons	27.49	1.42	19.35	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo. Los resultados significativos se muestran en negrita.

Figura 22. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Insensibilidad (medias marginales estimadas)



5.7 Interacción del genotipo 5HTTLPR-rs25531 con trauma y AF sobre Impulsividad (BIS-11)

En primer lugar, se exploró el efecto del trauma en la relación entre grupo, genotipo y la dimensión de Impulsividad (BIS-11). El primer modelo muestra un efecto directo significativo del trauma, incrementando la puntuación de aquellos individuos que refieren haber padecido algún tipo de trauma respecto a los que no (Tabla 52). No existe, sin embargo, un efecto significativo de la interacción trauma-genotipo sobre la Impulsividad (Tabla 53, Figura 23).

Tabla 52. Efecto directo del trauma, ajustado por grupo y genotipo, en relación a Impulsividad (BIS-11)

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	18.65	1.94	9.61	.000
Genotipo (S')	-1.4	1.95	-.74	.463
Trauma (Sí)	4.95	2.19	2.26	.025
Cons	38.90	1.96	19.82	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Tabla 53. Interacción trauma-genotipo en relación a Impulsividad (BIS-11)

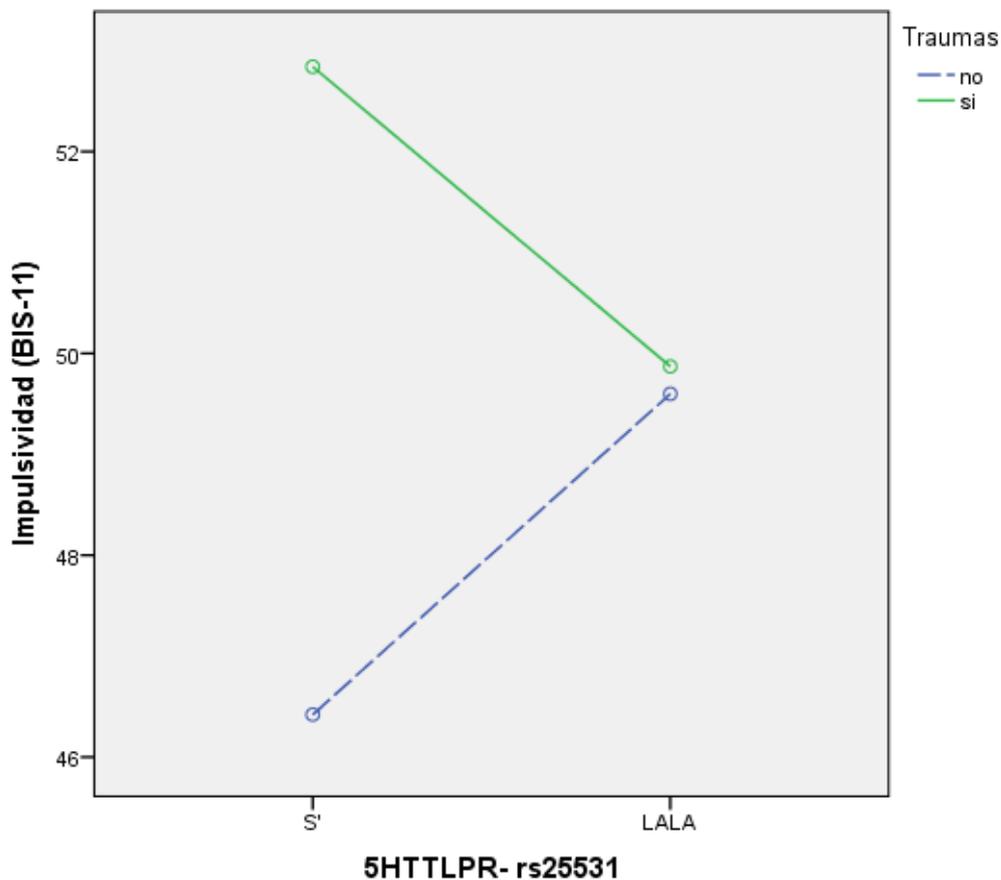
Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	18.59	1.93	9.59	.000
Genotipo (S')	-3.17	2.30	-1.38	.169
Trauma (Sí)	.27	3.96	.07	.945
Trauma*Genotipo (Sí*S')	6.14	4.32	1.42	.156

$F(1,289)=2.02$; Prob>F=.156

Cons	40.30	2.19	18.38	.000
------	-------	------	-------	------

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Figura 23. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción trauma-genotipo en relación a Impulsividad (BIS-11) (medias marginales estimadas)



En segundo lugar, se analiza el efecto de los AF en la relación entre grupo, genotipo e Impulsividad (BIS-11). Observamos que no existe un efecto directo de esta variable ni de su interacción con genotipo (Tablas 54 y 55; Figura 24).

Tabla 54. Efecto directo de los AF, controlado grupo y genotipo, en relación a Impulsividad (BIS-11)

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	19.39	2.10	9.20	.000
Genotipo (S')	-1.11	1.98	-.56	.575
AF (Sí)	3.07	2.34	1.31	.191
Cons	38.74	1.98	19.56	.000

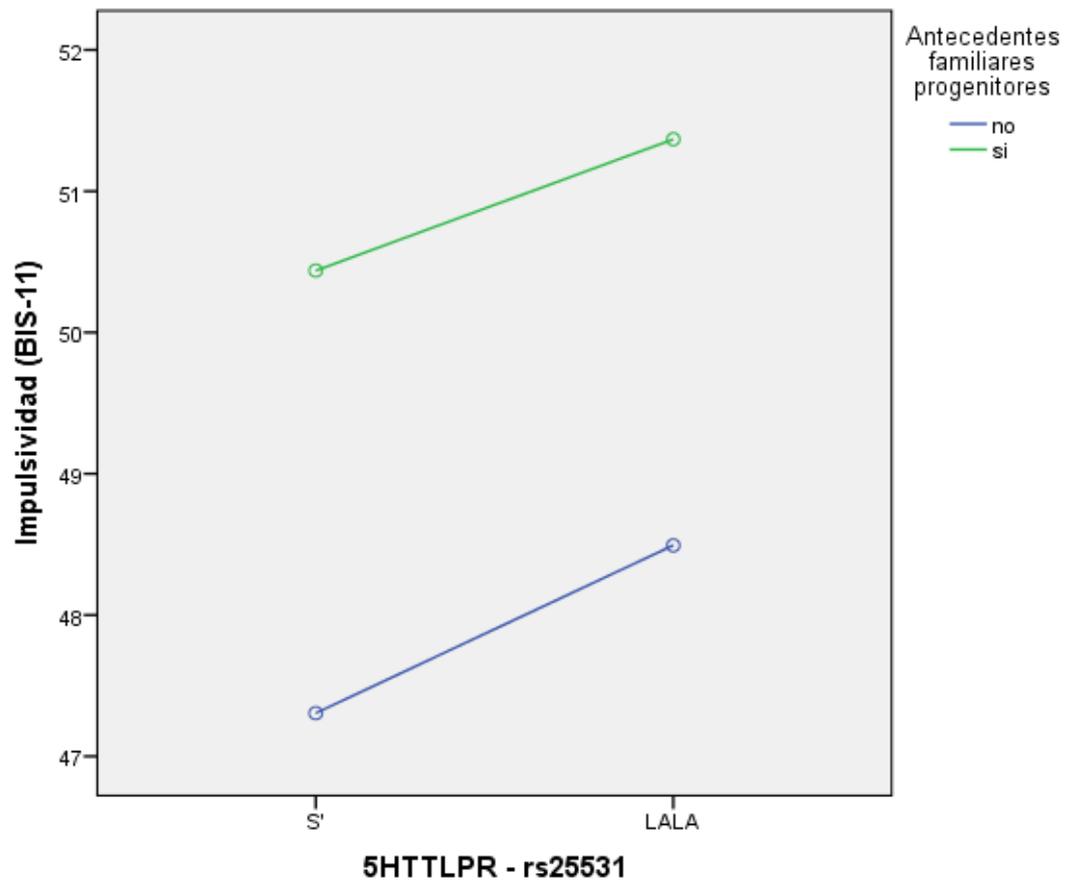
Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Tabla 55. Interacción AF-genotipo en relación a Impulsividad (BIS-11)

Factores	Coef	EE	t	p
Grupo (casos)	19.38	2.11	9.16	.000
Genotipo (S')	-1.18	2.35	-.51	.614
AF (Sí)	2.87	4.10	.70	.484
AF*Genotipo (S'*S')	.25	4.40	.06	.953
F(1,286)=.00; Prob>F=.953				
Cons	38.80	2.23	17.35	.000

Coef: coeficiente de regresión. EE: error estándar. Cons: constante del modelo

Figura 24. Representación gráfica del modelo de regresión lineal que incluye la interacción AF-genotipo en relación a Impulsividad (BIS-11) (medias marginales estimadas)



DISCUSIÓN

1. Descripción de la muestra y rasgos de personalidad en pacientes y controles

1.1 Datos Sociodemográficos

La muestra de pacientes y la de controles son homogéneas en cuanto a la distribución de sexo y la edad media. Al realizarse el reclutamiento, se controló esta homogeneidad porque existe evidencia sobre la influencia de ambas variables en algunos aspectos de la personalidad (159–162). Sin embargo, sí observamos diferencias marcadas en todo el resto de las variables sociodemográficas recogidas. En comparación con los controles, los pacientes tienen menor probabilidad de estar casados, y más de estar solteros o separados/divorciados; tienen una mayor probabilidad de haber finalizado únicamente estudios primarios, y menor de haber terminado estudios superiores; y finalmente, su presencia en el mercado laboral es menor que la de controles, siendo con más frecuencia amos de casa, parados o estar cobrando una pensión (Tabla 5).

Respecto a estos tres indicadores, es inevitable, por un lado, contemplarlos como propios marcadores de la enfermedad. La inestabilidad emocional de los TP de *cluster* B condiciona sus logros académicos, su incorporación al mercado laboral y probablemente también su continuidad en caso de lograrlo. Estas diferencias, además, son similares a las observadas en otros estudios realizados en nuestro entorno que comparan pacientes con TLP con controles sanos (163). La incapacidad para mantener relaciones íntimas se ha propuesto como un síntoma nuclear de todos los TPs (164), y entendemos que merma tanto la probabilidad de llegar a establecerse con una pareja, como de dar continuidad a dicha relación. Los TP histriónico y límite, en concreto, se han asociado a una mayor conflictividad marital y mayor riesgo de divorcio (165,166).

Sin embargo, debemos señalar que probablemente el ámbito en el que se ha realizado la recogida de controles también ha podido influir en la sobrerrepresentación de varias

categorías en este grupo, sobre todo la de actividad laboral y nivel de estudios. Como ya se ha descrito en el apartado de Métodos, el grueso de controles se reclutó a través del Servicio de Salud Laboral de la Red de Salud Mental de Bizkaia. Aunque hay categorías para las que no se exige una cualificación profesional, la mayoría de trabajadores han finalizado estudios secundarios (auxiliares de enfermería) o superiores (enfermeras y médicos). Evidentemente, estos porcentajes difieren de los que hallamos en la población general. Por otro lado, todos esos individuos, así como los estudiantes del Grado de Fisioterapia reclutados en la Universidad del País Vasco engrosan la categoría de trabajadores activos, difiriendo por lo tanto de la tasa de desempleo poblacional (de alrededor del 20% durante los años de reclutamiento).

El grado en que estos tres factores pueden condicionar el perfil de personalidad y las puntuaciones en las dos escalas no lo hemos estudiado. Se trataría de una relación compleja, bidireccional y probablemente multifactorial, en la que además cabría incluir otras muchas variables como la inteligencia o el nivel socioeconómico, sólo por mencionar algunas de las más evidentes, que sin lugar a dudas intervienen también en las características de la personalidad del individuo.

1.2 Presencia de eventos vitales traumáticos

En relación a la presencia de trauma, el porcentaje recogido en la muestra de controles sanos es similar al observado para abuso emocional, físico y sexual en otro trabajo realizado en nuestro entorno con población similar (167). En ese trabajo utilizaron el Childhood Trauma Questionnaire (CTQ) y dicotomizaron los datos en “trauma sí”/“trauma no” según umbrales establecidos en la bibliografía. Describen un 2% de abuso sexual, un 2% de abuso emocional y un 1% de abuso físico, coincidente con lo referido por nuestros controles en la pregunta del cuestionario. Sin embargo, se describe un 4% de negligencia emocional y un 5% de negligencia física, valores superiores al 2% de trauma referido por los controles de nuestra muestra.

Esta discrepancia coincide en parte con lo observado en un subgrupo (N=60) de nuestros pacientes que respondieron al CTQ además de recoger la experiencia de trauma de forma dicotómica. Al comparar las medias en las distintas escalas del CTQ según hubiesen referido o no haber padecido algún trauma, observamos que las diferencias en las puntuaciones entre los individuos que habían sufrido trauma y los que no eran muy significativas en las tres escalas de abuso y la escala de negligencia física (con p-valores de .000, .021, .000 y .000 en abuso emocional, físico, sexual y negligencia física, respectivamente) y no significativa en la escala de negligencia emocional (.132). Esto indicaría que la recogida dicotómica de la variable discrimina y parece reflejar adecuadamente la presencia de los abusos de tipo emocional, sexual o físico y también la negligencia física, pero no así la negligencia emocional que aparece infravalorada, al menos entre pacientes.

El bajo porcentaje de trauma en nuestros controles quizá pueda explicarse en parte por la forma en la que se ha recogido la variable, que parece no refleja adecuadamente el trauma menos evidente u objetivable (la negligencia emocional), pero probablemente los criterios de selección de controles participantes también hayan contribuido a la baja representación.

Respecto a los antecedentes de trauma en pacientes, nuestra muestra describe un porcentaje de trauma superior al recogido en el trabajo de Catalan et al mencionado previamente (167), que recogieron cifras de entre el 28 y el 36% para los distintos tipos de trauma, pero similar al de otros estudios, que como ya hemos mencionado en la sección de Introducción (127–129), han arrojado datos variables de entre el 30 y el 90%.

1.3 Características clínicas de los pacientes

En relación a las características de los pacientes, observamos (Tabla 6) que en su gran mayoría tienen un diagnóstico principal de TLP, seguido de TP histriónico, TP antisocial y en último lugar TP narcisista. Aunque al revisar las prevalencias poblacionales de los

TPs de *cluster* B (consultar sección 2.2 de Introducción), no parecen existir diferencias relevantes en la prevalencia de los distintos TP de *cluster* B, la búsqueda de atención psiquiátrica sí parece variar entre los distintos diagnósticos, y es especialmente notable para el TP narcisista, pacientes que además de consultar menos tienden a ser infradiagnosticados (revisado en 168). Esto podría justificar la menor proporción de TP Narcisista que el resto de diagnósticos en nuestra muestra.

Los antecedentes de autolesiones y de intentos de suicidio se han descrito principalmente en relación al TLP, y son de hecho criterios diagnósticos del trastorno. La proporción de antecedentes de autolesiones recogida en nuestra muestra (Tabla 6) es similar a la descrita en la revisión realizada por Zanarini et al en el contexto de su investigación prospectiva sobre evolución del TLP (169), que señalaba una prevalencia, en estudios transversales, de entre el 17 y 80%, con una mediana del 53%. Respecto a los antecedentes de intentos de suicidio, los datos recogidos en estudios transversales revisados en ese estudio señalaban cifras variables entre el 46 y el 92%, con una mediana del 76%. Los datos de nuestra muestra son inferiores. Cabe señalar que estas dos conductas son más específicas del TLP que del resto de TP de *cluster* B y que nuestra muestra está compuesta de individuos con TLP sólo en un 84%, con lo que no sorprende encontrar cierta disparidad con respecto a las cifras arrojadas por Zanarini et al.

En nuestra muestra un 77,3% de los pacientes recibían tratamiento farmacológico. Distintos trabajos recogen cifras superiores al 80% por parte de pacientes con TLP (170–172), a pesar de la controversia existente sobre su efectividad en este trastorno. Los datos en relación a otros TP son menores, pero en el estudio prospectivo de Zanarini et al, se recogió que el 44% de los individuos con otros TP (muestra heterogénea que no incluía el TLP) tomaba medicación. En relación a los antecedentes de ingresos psiquiátricos, y en este mismo estudio, al inicio del mismo el 79% de los pacientes con TLP habían requerido al menos un ingreso frente al 50% de individuos diagnosticados de otro TP, similar al 52% recogido en nuestro estudio. Los datos relativos a nuestros pacientes, sobre todo en lo referente a los antecedentes de ingresos psiquiátricos, están más cerca de las cifras relativas al grupo de “otros TP” de

Zanarini et al que a las registradas con TLP. Esto puede estar en parte condicionado por la heterogeneidad de nuestra muestra, pero también puede ser un indicativo o de una mejor praxis en nuestro medio, o de una menor gravedad sintomática de los pacientes participantes en nuestra muestra. Cabe señalar que más del 20% de pacientes participantes en nuestro estudio eran usuarios de unidades de día, diseñadas como alternativas a la hospitalización y con un enfoque centrado en la intervención psicoterapéutica, que probablemente ha contribuido a un uso menor de tratamientos farmacológicos y de necesidad de hospitalización. Además, aproximadamente otro 20% estaba siendo atendido de forma intensiva en un recurso específico por un trastorno de alimentación comórbido, que probablemente también ha favorecido un uso racional de fármacos y ha minimizado el recurso del ingreso.

Pasando a los datos relativos a los antecedentes familiares, según la OMS, el 27% de la población ha padecido algún tipo de enfermedad mental en el último año (173). Los datos correspondientes a los antecedentes psiquiátricos de los progenitores de la muestra de pacientes son notablemente superiores a estas cifras poblacionales, y es congruente con la transmisión intergeneracional de patología, en la que intervienen el riesgo genético compartido y factores ambientales, como ya hemos expuesto en la Introducción.

1.4 Puntuaciones en las Escalas de Personalidad

Finalmente, si reparamos en las puntuaciones estandarizadas obtenidas por los pacientes y controles (Tabla 7), y en el contraste de medias realizado entre ambos (Tabla 8), cabe señalar dos cosas. Por un lado, que el DAPP-BQ diferencia adecuadamente entre ambos grupos, y que como ya hemos señalado, permite perfilar tanto la personalidad de individuos sanos como de pacientes con patología de la personalidad a lo largo del mismo *continuum*. En este sentido, debe señalarse que las diferencias entre todas las escalas son muy significativas (con p-valores < .001), excepto en el factor COMP, quizá por tratarse de un aspecto menos disfuncional de la personalidad. Estas grandes diferencias entre todas las escalas ya se había observado

en la validación del instrumento en población española (20). En ese caso, las diferencias en la dimensión de Compulsividad eran menos significativas que el resto. En nuestro caso, la diferencia en la dimensión de Compulsividad tiene un p-valor $< .001$, igual que el resto de dimensiones; es el factor Compulsividad, para el que saturan las dimensiones de Compulsividad y Oposicionismo, en el que se objetiva una mayor similitud entre pacientes y controles.

Por otro lado, si nos fijamos en las puntuaciones estandarizadas, observamos que la puntuación de controles oscila entre el 45 y el 52, en el rango de lo que exactamente consideraríamos la mediana poblacional. El grupo de pacientes supera en prácticamente todas las escalas los 60 puntos, y destacan tanto el factor de DE como las dimensiones de Problemas de identidad y Autoagresión, congruente con el perfil de la muestra, que tiene una mayoría de pacientes con TLP.

Respecto a la Impulsividad (Tabla 8), también existen una gran diferencia entre las puntuaciones obtenidas por casos y por controles.

2. Distribución de genotipos en pacientes y controles

No hemos observado diferencias estadísticamente significativas en la distribución de genotipos funcionales de los polimorfismos estudiados entre pacientes y controles (Tabla 10). Este resultado concuerda con nuestra hipótesis y con lo que refleja, en general, la bibliografía disponible. Resulta poco plausible que un polimorfismo en un sólo gen pueda explicar patologías tan complejas como son los trastornos de la personalidad, para los que además existe una evidencia tan sólida del efecto de factores ambientales ligados al desarrollo. Como ya hemos comentado en el planteamiento del proyecto, abogamos por el efecto de estos polimorfismos en relación a características concretas, no a la patología, y a su interacción con otros marcadores genéticos y/o la influencia de variables ambientales, de cara a propiciar el desarrollo de TP.

El único hallazgo a destacar en relación al COMT Val158Met sería una discreta sobrerrepresentación de homocigotos ValVal, de alta actividad, respecto al resto de genotipos en el grupo de TP (32.7% en pacientes vs 23.6% en controles), que no llega a tener un nivel de significación estadística. Los contados estudios que han encontrado una asociación de este polimorfismo con TP, hacen referencia a una mayor proporción de homocigotos Met entre TLP (56,57). En relación al trastorno antisocial, que también se ha estudiado, se ha observado tanto una asociación con alelo Val (59), como con Met (58), como falta de asociación con ambos alelos (76).

Respecto a MTHFR C677T, en lo que nosotros conocemos, ésta es la primera vez que se estudia su asociación y efecto tanto en dimensiones de personalidad como en trastornos de la personalidad, por lo que no disponemos de datos previos.

Observamos que no existen diferencias entre ambos grupos en cuanto a la distribución de los tres posibles genotipos, y tampoco cuando se analizan los genotipos en combinación con los genotipos de COMT Val158Met, para obtener combinaciones de distinta actividad. En este último caso observamos la misma tendencia que la observada al estudiar únicamente el COMT Val158Met, es decir, una discreta sobrerrepresentación del genotipo de alta actividad entre pacientes que es del 24.0% frente al 15.5% en controles, pero sin llegar a tener significación estadística.

En relación a los polimorfismos del transportador de serotonina 5HTTLPR - rs25531, tampoco existe ninguna asociación significativa de los genotipos de distinta actividad resultantes de esta combinación. Es cierto que al realizar el análisis del 5HTTLPR únicamente, sin tener en cuenta el polimorfismo rs25531, los controles presentaban el genotipo heterocigoto con mayor frecuencia que los casos (57.4% vs 43.3%, χ^2 6.212, $p=.045$). Sin embargo, se ha propuesto que el análisis del polimorfismo 5HTTLPR, sin tener en cuenta el rs25531, no refleja realmente la actividad real del transportador. Murphy et al en una revisión que explora los trabajos publicados en el 2012 sobre los polimorfismos del transportador de serotonina. cuestionan la validez de analizar únicamente la influencia del polimorfismo 5HTTLPR, a pesar de ser el más estudiado (174). La única publicación que hemos hallado en que se ha analizado la asociación entre 5HTTLPR - rs25531 y TP lo hizo en TLP, sin objetivar diferencias estadísticamente

significativas (90). Por otro lado, ser portador de alelo S', en el contexto de haplotipos que incluían genes dopaminérgicos y serotoninérgicos, se asoció significativamente a tener un TP antisocial entre alcohólicos (175); es decir, el genotipo resultante de 5HTTLPR - rs25531 no confería un mayor riesgo de forma individual, sino en concurrencia con otros marcadores genéticos.

Finalmente, y respecto al MAO-A VNTR, tampoco hemos hallado una distribución distinta de sus genotipos entre pacientes y controles. Existe una referencia en la literatura que asocia los genotipos de alta actividad a TLP (176), aunque este hallazgo no se ha replicado más adelante.

3. Influencia del genotipo de COMT Val158Met en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos vitales adversos-genotipo.

3.1 Genotipo de COMT Val158Met. Heterosis molecular

Al estudiar el efecto directo de los tres genotipos de COMT Val158Met en la muestra completa, y antes de introducir el término de interacción, sólo se observa un efecto significativo en relación a la dimensión de Baja afiliación (Tabla 12), de forma que esta dimensión disminuye según aumenta la actividad asociada a este genotipo.

Uno de los principales intereses en estudiar los genotipos del Val158Met de COMT, se basa en hallazgos previos de nuestro grupo, en que encontramos una relación de estos genotipos y dimensiones de personalidad y apego que seguían un patrón de heterosis (177). Como ya se ha descrito en la Introducción, la heterosis se refiere a la situación en la que los individuos heterocigotos para un marcador genético presentan un fenotipo de forma significativamente más o menos marcada que ambos homocigotos (66). Es un patrón molecular que a primera vista parece contraintuitivo, ya que lo esperable sería un patrón lineal en el que los heterocigotos presentarían un fenotipo de actividad intermedia entre ambos homocigotos. Sin embargo se ha propuesto que la heterosis molecular se podría dar hasta en un 50% de asociaciones genéticas en

humanos. A nivel de genética de la conducta se ha observado este comportamiento del genotipo COMT Val158Met en relación a otros fenotipos (67,178–180). Hemos observado, además, que en ocasiones, aunque el patrón de heterosis se presente, no se suele hacer una mención explícita en los trabajos (181,182), lo que sugiere que probablemente se infraestima, bien por desconocimiento, bien por la tendencia a comparar frecuencias alélicas en lugar de genotipos. Las diferencias en fenotipos de conducta observadas en los heterocigotos en COMT Val158Met respecto a los homocigotos se han interpretado por la mayor plasticidad que teóricamente confiere la heterocigosidad, y que podría producir en esos individuos una mayor susceptibilidad a influencias ambientales (180).

En un análisis preliminar realizado con 100 de los controles de nuestra muestra, en los que estudiamos también dimensiones de apego, observamos que el factor INH y el apego evitativo estaban influenciados de forma común por este polimorfismo, siendo los individuos heterocigotos quienes puntuaban significativamente más alto que ambos homocigotos (177). No hemos podido replicar estos resultados en la totalidad de la muestra. Es cierto que si revisamos las puntuaciones medias obtenidas por los participantes (Tabla 11), observamos que en el grupo control se mantiene el patrón de heterosis observado en el subgrupo de 100 controles en relación a INH, y además resulta estadísticamente significativo al realizar un análisis de la varianza ($F= 3.80$, $p= .025$). En los pacientes, en cambio, aunque el patrón es el mismo las diferencias no son significativas. Lo mismo ocurre con la dimensión de Expresividad restringida, que presenta un patrón de heterosis, arrojando diferencias estadísticamente significativas ($F= 3.18$, $p= .044$) en el grupo de controles al realizar el análisis de la varianza, mientras que los pacientes de los tres grupos presentan una puntuación muy similar.

Este distinto patrón entre grupos observado para Inhibición y Expresividad restringida no es lo suficientemente marcado como para que la interacción entre grupo y genotipo resulte estadísticamente significativa. En cambio, sí se observa una interacción significativa en relación a la dimensión de Búsqueda de estimulación, donde ocurre lo contrario: los pacientes presentan un patrón de heterosis negativa y los controles una tendencia lineal.

3.2 Interacción grupo-genotipo COMT Val158Met en Búsqueda de estimulación

Como se menciona en el párrafo anterior, en este caso, es en el grupo de pacientes en el que se observa la heterosis. Los controles muestran un patrón lineal, en el que los homocigotos Val puntúan más alto que los heterocigotos, y éstos más que los homocigotos Met (Figura 4). Los datos de la Tabla 13 indican que la diferencia se da entre MetMet (grupo de referencia en el análisis) y ValMet, y entre casos y controles. Si tomamos el grupo de controles como referencia, esto sugeriría que son los casos homocigotos para alelo Met quienes tienen un comportamiento distinto, es decir, quienes se han podido haber comportado con “plasticidad”, en interacción con otras variables biológicas o ambientales.

3.3 Efecto del trauma y antecedentes familiares en Búsqueda de estimulación. Interacción con genotipo de COMT Val158Met

Al introducir la variable “Trauma” (Tabla 28), observamos que existe un efecto directo del trauma en la puntuación en Búsqueda de estimulación, independientemente de grupo y genotipo, y valores significativamente mayores asociados al genotipo ValVal respecto al ValMet.

Tanto el trauma como el genotipo ValVal (vs ValMet) incrementan la puntuación en Búsqueda de estimulación, pero no existe una interacción entre ambas (Tabla 29). La presencia de antecedentes familiares no tiene ningún efecto (directo o en interacción con genotipo) en esta dimensión (Tablas 30, 31 y figura 12). En resumen, aunque el análisis de interacción grupo-genotipo sugiere que la homocigosidad Met puede provocar una mayor Búsqueda de estimulación (Tabla 13), en comparación con los pacientes ValMet, cuando la tendencia en controles sería la contraria (MetMet menor puntuación que ValMet), ni la presencia de trauma ni el haber tenido progenitores con patología mental parecen poder explicarlo.

4. Influencia del genotipo de COMT Val158Met según agrupación alélica (ValVal vs Met) en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos vitales adversos-genotipo.

4.1 Efecto directo de COMT Val158Met según agrupación alélica (ValVal vs Met) en dimensiones de la personalidad

Al agrupar a los individuos según la presencia o ausencia de alelo Met, observamos que los homocigotos para alelo Val puntúan significativamente más bajo en el factor INH y en la dimensión de Expresividad restringida, y más alto en Búsqueda de estimulación (Tabla 15). Esto ayuda a dibujar un perfil en el que la alta actividad de COMT, es decir, menor actividad dopaminérgica, se traduce en características como la extroversión y la temeridad-búsqueda de novedad. Se podría especular que además tienen un discreto trasfondo antisocial, asociado a la tendencia casi significativa a puntuar más alto en el factor de CD y en la dimensión de Vínculo inseguro.

El factor INH está saturado por la dimensión de Expresividad Restringida, que hace referencia a una baja reactividad emocional y a la tendencia a evitar compartir información personal con otros, y Problemas de intimidad, que tiene que ver con la falta de interés por vincularse con otros. El factor INH nos da una idea más global que las dimensiones que lo saturan, por separado, del grado de introversión del individuo, y de hecho, como ya se ha expuesto en la introducción, se ha demostrado una alta correlación con el rasgo de Extroversión que miden otros modelos. Además, la alta heredabilidad del rasgo de Extroversión se ha replicado en distintos trabajos (revisado en 183).

La dimensión de Búsqueda de estimulación del DAPP-BQ engloba la necesidad de implicarse en actividades excitantes sin pensar mucho en las consecuencias, la dificultad para tolerar las rutinas, la tendencia a asumir riesgos innecesarios, actuar por impulso, y las dificultades para considerar las propias limitaciones o los riesgos que

puedan entañar sus conductas. Es cercano a los rasgos de Búsqueda de novedad del TPQ y de Apertura (a nuevas experiencias) de los Cinco Grandes, aspectos de la personalidad para los que algunos autores han planteado una mayor heredabilidad (184).

Nuestros hallazgos son congruentes con los descritos por Tsai et, que observaron mayor puntuación en Búsqueda de novedad, valorada según el TPQ, en mujeres sanas de origen chino homocigotas para Val, frente a portadoras de Met (61), y también con lo observado en otros trabajos con muestras que incluían tanto hombres como mujeres (185,186). Así mismo, coincide con lo descrito en otros otros trabajos realizados en población general y la revisión de Montag et al, que asociaban el alelo Val a mayor extroversión (62,63,77,186).

4.2 Temperamento inhibido e hipótesis neurobiológica de la implicación de COMT Val158Met (ValVal vs Met)

La introversión-extroversión y la búsqueda de novedad se han descrito como dos facetas dentro de un mismo constructo, más amplio, denominado temperamento inhibido. En una reciente revisión y metaanálisis sobre la neurobiología del temperamento inhibido (187), se describe que la búsqueda de novedad haría referencia al componente conductual y la introversión-extroversión al interpersonal. El temperamento inhibido, que se ha identificado tanto en humanos como en otras especies, tendría como extremos, por un lado, a individuos tímidos, cautelosos y de pocas palabras, y por el otro, a personas extrovertidas, dicharacheras y temerarias. Las diferencias interindividuales en la forma en que un sujeto reacciona ante la novedad se han observado de forma tan temprana como los 4 meses de edad, lo que puede ser indicativo de un componente genético, se mantienen relativamente estables a lo largo del desarrollo, y sus manifestaciones extremas se han asociado con la aparición de diversas patologías psiquiátricas. Esta revisión concluye que las regiones cerebrales implicadas en el temperamento inhibido incluyen la amígdala, regiones de la corteza

prefrontal (CPF) (corteza orbitofrontal, corteza prefrontal dorsolateral y corteza cingulada dorsal anterior) y ganglios basales.

La DA aumenta la señal excitatoria y atenúa los input inhibitorios de la CPF a la amígdala (188), modificando de esta forma la dinámica de un circuito neuronal implicado en la regulación del afecto (189,190). Es por lo tanto biológicamente plausible que el genotipo de COMT, cuyo ARN mensajero es abundante principalmente en CPF y estriado (191), influya sobre los niveles de DA y, en consecuencia, sobre la conectividad de la CPF con distintas regiones cerebrales. A nivel de CPF la presencia de transportador de dopamina es irrelevante, y por lo tanto, la actividad dopaminérgica está regulada principalmente por la COMT. De esta manera, este genotipo podría tener un papel en la regulación del temperamento inhibido, y por lo tanto de los aspectos en las que hemos identificado su influencia: Inhibición, Expresividad restringida y Búsqueda de novedad.

En este sentido, Drabant et al observaron, en un trabajo basado en la respuesta mediante Resonancia Magnética Funcional ante caras que expresaban emociones negativas, que individuos sanos MetMet presentaban una mayor activación que los ValMet y éstos mayor que los ValVal de la CPF y del hipocampo derecho, una región implicada en la regulación de emociones en otros estudios (192). Además, también observaron una mayor conectividad de la CPF ventrolateral y de la corteza orbitofrontal con amígdala derecha y formación hipocampal bilateral en los homocigotos MetMet, frente a los ValVal. Finalmente, comprobaron que esta mayor conectividad llevaba asociada menor puntuación en Búsqueda de Novedad según el TPQ, en los individuos MetMet (193). Otro trabajo que estudió de forma basal y tras la inhibición del efecto de la COMT mediante tolcapone, la relación entre niveles de DA y toma de decisiones observó que a nivel basal los individuos homocigotos ValVal, es decir, aquellos con niveles más bajos de DA, presentaban una mayor temeridad que los homocigotos MetMet (194), observaciones que son coherentes con nuestros hallazgos y también con lo observado en ratones (195).

Atendiendo a nuestros resultados, que como hemos mencionado coinciden con asociaciones observadas previamente, nos aventuramos a plantear, en primer lugar, que el factor INH y las dimensiones Expresividad restringida y Búsqueda de estimulación puedan ser aspectos distintos englobados por el denominado Temperamento inhibido. En segundo lugar, y basándonos en la literatura, que estos aspectos parecen estar regulados por circuitos que conectan la CPF con amígdala e hipocampo, implicando por lo tanto aspectos relacionados con la memoria, las emociones, y el control ejercido sobre ambos por la CPF. En tercer lugar, que esta regulación podría depender, al menos en parte, de la DA, existiendo una menor conectividad entre estas estructuras en los individuos con menores niveles de DA prefrontal, que se traduce en una tendencia a mayor Búsqueda de novedad y probabilidad de tomar decisiones arriesgadas. Finalmente, que la actividad de la COMT asociada al genotipo Val158Met, en la medida en que influye sobre los niveles de DA prefrontal, podría jugar un papel relevante en la regulación, siendo los individuos homocigotos para el alelo Met, quienes mediante mayores niveles de DA y mayor conectividad entre CPF, amígdala e hipocampo, presenten menor búsqueda de novedad y temeridad.

Quisiera recalcar que la asociación entre extroversión, búsqueda de novedad y la actividad de la COMT, la hemos hallado en una muestra compuesta tanto por individuos en tratamiento por un TP de *cluster B* como individuos que nunca han precisado atención psiquiátrica. Hemos visto además que no existe un riesgo inherente al polimorfismo a desarrollar una patología de la personalidad. Estas características, por lo tanto, no tienen un significado patológico *per se*, aunque a primera vista puedan recordar aspectos patológicos relacionados precisamente con los TP de *cluster B*. De hecho, el mismo trabajo de Drabant enfoca la menor búsqueda de novedad observada en los individuos MetMet como una característica que confiere inflexibilidad en el procesamiento de estímulos afectivos, y lo relaciona con la posibilidad de que pudiese favorecer una mayor desregulación emocional. Es decir, que tanto un exceso como un defecto de, en este caso, búsqueda de novedad, podría traducirse en disfuncionalidad.

El significado de tener una mayor tendencia a la búsqueda de novedad o la asunción de riesgos se tiene que contemplar en un contexto global, en el que influyen el resto de características de la personalidad, y otras muchas variables como la inteligencia, nivel cultural, conocimiento del medio, y la situación concreta en la que se pongan de manifiesto. Por tanto, hay que tener en cuenta múltiples causas que pueden condicionar el significado patológico, o no, de estas características, ya que es claro que existen situaciones en las que dar una respuesta rápida es adaptativo. De hecho, y asumiendo que según el planteamiento del temperamento inhibido la Búsqueda de novedad habitualmente va emparejada a una mayor Extroversión, podemos ver más claro que lejos de ser un aspecto negativo, puede en ocasiones resultar una ventaja en el plano interpersonal y social.

Para acabar, quisiera mencionar, que aunque sin significación estadística, hemos observado que los individuos homocigotos para el alelo Val también tienden a puntuar más alto en el factor de CD que abarca las dimensiones de Búsqueda de estimulación, Insensibilidad y Rechazo, es decir, la tendencia a una actitud hostil y dominadora y, los Problemas de conducta y Narcisismo. En este sentido, es congruente con las múltiples descripciones del alelo Val como factor de riesgo para presentar mayor agresividad y conducta antisocial (196–198), tanto en población heterogénea como de forma específica en individuos con trastorno por déficit de atención (69,70,199,200). La asociación de un perfil extrovertido-buscador de estimulación, que como hemos dicho no tiene por qué ser disfuncional ni tener un cariz antisocial, en conjunción con la CD sí tendría un significado patológico más claro, favoreciendo probablemente un funcionamiento próximo al TP narcisista y/o antisocial.

4.3 Interacción grupo-genotipo y eventos vitales adversos-genotipo de COMT Val158Met según agrupación alélica (ValVal vs Met)

Si atendemos a la interacción (Tabla 16), además, observamos pacientes y controles tienden a puntuar distinto en la dimensión de Compulsividad en relación al genotipo de COMT, agrupado en ValVal vs portadores de Met. La dimensión de Compulsividad

hace referencia a la necesidad de orden, precisión y estructura, la preocupación por los detalles, la meticulosidad y el fuerte sentido del deber. Tiene desde luego una gran similitud conceptual con el rasgo de Responsabilidad de los Cinco Grandes, que se ha visto que correlaciona con el factor de Compulsividad del DAPP-BQ, compuesto por la dimensión del mismo nombre y la de Oposicionismo.

Estos hallazgos resultan difíciles de justificar. Si tenemos en cuenta la relación entre homocigosis Val, Inhibición y Búsqueda de estimulación (tabla 15), que ya ha sido descrita y para la cual existe una explicación biológica relativamente plausible (sección 4.2 de la Discusión), lo esperable probablemente sería una menor meticulosidad, precisión y preocupación por los detalles en los individuos ValVal, de acuerdo con su perfil más impulsivo. Esto es lo que observamos en pacientes pero no en controles.

Además, en la literatura no se han descrito asociaciones entre el genotipo estudiado de la COMT con el rasgo de Responsabilidad de los Cinco Grandes ni con rasgos equivalentes de otros modelos. Tampoco se ha evidenciado que el rasgo Compulsividad, tenga un componente hereditario relevante (184). Podría deberse a que el DAPP-BQ recoja matices que otros instrumentos no identifican o que se trate de un hallazgo casual, ya que aunque las diferencias detectadas sean estadísticamente significativas, la magnitud de las diferencias en la puntuación no impresionan de clínicamente relevantes. Esta interacción, en cualquier caso, no se explicaría ni por la presencia de traumas ni por la presencia de enfermedad mental en progenitores (Tablas 33 y 35).

5. Influencia del genotipo de COMT Val158Met – MTHFR C677T (ValValT vs resto) en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos adversos-genotipo.

Como ya hemos comentado, al tener en cuenta la potencial modulación de la actividad de la COMT por parte del MTHFR C677T (Tabla 18), las diferencias entre grupos en las dimensiones que dibujan ese perfil extrovertido-temerario asociado al genotipo de alta actividad pasan a ser más marcadas en relación a los genotipos de menor actividad. La

diferencia en la puntuación obtenida en Baja afiliación pasa de -3.01 a -4.02; en Expresividad restringida de -2.91 a -3.3, en Búsqueda de estimulación de 3.28 a 3.55. Además, observamos que en este caso también se objetiva un efecto significativo sobre el factor de CD, puntuando los individuos ValVal-T significativamente más alto que el resto. Sorprende que a pesar de que en el factor INH también existe una disminución del coeficiente, de -4.69 a -4.75, pase a resultar no significativo.

Este hallazgo apoya dos puntos ya aventurados en la discusión sobre los resultados del COMT Val158Met. Por un lado, que la asociación entre la baja actividad dopaminérgica, que parece mediado por una menor conectividad de CPF con hipocampo y amígdala, favorece un perfil extrovertido-irreflexivo-impulsivo. Por otro lado, sugiere que lo observado como tendencia respecto a la relación entre baja actividad dopaminérgica y conducta disocial, se produce de manera significativa cuando la baja actividad dopaminérgica es más marcada.

La combinación de estos genotipos que resultan en una mayor actividad catabólica podría suponer, probablemente en combinación con factores ambientales específicos, un factor de riesgo para el desarrollo de un funcionamiento compatible con TP narcisista o antisocial. No hemos objetivado una interacción grupo-genotipo y por lo tanto no hemos estudiado su interacción con EVAs, que podría existir.

Finalmente, destacar que es la primera vez que se presentan datos sobre el efecto del polimorfismo del MTHFR en rasgos de personalidad, al menos medidos con un instrumento específico para ello. Como era de esperar, acentúa el efecto del polimorfismo COMT Val158Met, pero es importante que los datos obtenidos por nosotros se repliquen en otras poblaciones y utilizando otros modelos de rasgo. Además, sería importante estudiar también el comportamiento de los tres genotipos de COMT Val158Met distribuidos según la actividad del MTHFR.

6. Influencia del genotipo de 5HTTLPR – rs25531 agrupado según actividad en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos adversos-genotipo.

6.1 Efecto directo de 5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad en dimensiones de la personalidad

El polimorfismo 5HTTLPR es, sin duda, el más estudiado en relación a la personalidad. En nuestra muestra no hemos hallado una influencia directa de este genotipo sobre rasgos de personalidad. Aunque muchos trabajos señalan la relación de alelo S con rasgos asociados con la ansiedad (Neuroticismo y Evitación del daño), un metaanálisis señaló que la asociación con el primer rasgo era débil, y no halló una relación significativa con el segundo (201). Otro metaanálisis más reciente describió como no concluyente la relación entre alelo corto y Neuroticismo (202). En nuestro caso, aunque abogábamos más por una función del alelo S' como genotipo de plasticidad, no descartábamos encontrar una asociación con el factor de DE y/o algunas de sus dimensiones, sobre todo las relacionadas con la desregulación afectiva o la ansiedad (Inestabilidad emocional, Ansiedad, Problemas de identidad o Vínculo inseguro). No obstante, no se ha hallado ninguna asociación directa y significativa entre el alelo S' y ninguna de las dimensiones medidas con el DAPP-BQ.

En toda la discusión sobre el polimorfismo, debemos tener en cuenta que nuestro trabajo ha tenido en cuenta también el polimorfismo rs25531, que traslada aproximadamente al 6% de individuos homocigotos de alelo largo (cuando se realiza el análisis bialélico), al grupo de baja actividad (87), mientras que la gran mayoría de trabajos han publicado datos basados en el análisis bialélico. Creemos que el análisis realizado por nuestro grupo refleja mejor la actividad del transportador y el posible efecto que puede tener la variabilidad en la disponibilidad de serotonina en el espacio sináptico sobre aspectos relacionados con la personalidad. Aún así, debe señalarse que ni nosotros ni la gran mayoría de trabajos han tenido en cuenta otro polimorfismo más que afecta a la transcripción del transportador de serotonina, un VNTR en el intrón 2. Su combinación con el 5HTTLPR en haplotipos parece haber dado resultados más

homogéneos (202), aunque es posible que esto se deba en parte a la escasez de trabajos realizados con esta aproximación. De cara a futuras investigaciones, convendría tener en cuenta el efecto conjunto de los tres polimorfismos.

6.2 Interacción grupo-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad

En nuestra muestra, hemos observado una interacción significativa grupo-genotipo para varias variables, principalmente del espectro antisocial: Conducta Disocial, Oposicionismo, Búsqueda de estimulación, Insensibilidad e Impulsividad (ver Tablas 21-25 y Figuras 6-10). Según los análisis post-hoc, los pacientes portadores de alelo S' tienden a puntuar más alto que los homocigotos de alelo LG en el factor de Conducta Disocial y en las dimensiones de Oposicionismo e Insensibilidad. En controles, en cambio, no se dan estas diferencias.

El factor CD se obtienen de la combinación de las dimensiones Búsqueda de estimulación, Insensibilidad, Rechazo, Problemas de conducta y Narcisismo. La dimensión Oposicionismo hace referencia a la tendencia a incumplir tareas, a sentirse molesto con las figuras de autoridad, a la falta de planificación, organización y actividad, y a resistirse pasivamente a colaborar con los demás. La Búsqueda de estimulación ya se ha detallado en el apartado 4.1 de la Discusión, y la Insensibilidad, por su parte, refleja la tendencia al egocentrismo, la crueldad, la irresponsabilidad, la falta de empatía y remordimiento, así como la tendencia a explotar a los demás. Finalmente, la Impulsividad, medida según el BIS-11, es el sumatorio de las puntuaciones obtenidas en las escalas de impulsividad motora, cognitiva y no planificada, y refleja, por lo tanto, la tendencia a funcionar de manera irreflexiva tanto a nivel motor, como cognitivo, como ante situaciones imprevisibles.

En base a estos resultados, podríamos decir que el alelo S', que se traduce en una menor actividad del transportador, y por lo tanto, en mayor disponibilidad de serotonina en el espacio sináptico, tiende a producir un fenotipo con un perfil

antisocial en el grupo de pacientes, mientras que en controles se produce la tendencia contraria. Volviendo a considerar el grupo control como de referencia, podemos aventurar que es la interacción de este genotipo con variables, ambientales o genéticas, que se dan de forma más frecuente en el grupo de pacientes, lo que produce la asociación del alelo S' con un funcionamiento disocial en ese grupo.

Este hallazgo y la hipótesis que planteamos serían congruentes con lo descrito en la literatura acerca de que el alelo S, en la mayor parte de casos según un análisis bialélico, confiere sensibilidad a eventos vitales (105,203). Esta relación es sólida principalmente en el desarrollo de clínica depresiva (203), y también, aunque con matices, en el de conducta disocial (108), lo que sería congruente con nuestros hallazgos. Sin embargo, y a pesar del consenso existente respecto al papel que juegan genética y ambiente como factores etiopatogénicos, principalmente del TLP, pero también del resto de TP, existen muy pocos trabajos realizados con este enfoque en este grupo de pacientes. De hecho, sólo hemos encontrado una publicación que estudia la interacción entre el polimorfismo 5HTTLPR y el ambiente en pacientes TLP (111). En ese caso, aquellos con EVAs portadores de alelo corto presentaban menor impulsividad que los individuos homocigotos para alelo largo. Discutiremos a continuación los resultados obtenidos en nuestra investigación en relación a la interacción EVAs-genotipo.

6.3 Interacción eventos adversos-genotipo de 5HTTLPR - rs25531 agrupado según actividad

Nuestra investigación tiene un enfoque distinto a otros trabajos que han estudiado la interacción entre EVAs y la actividad del transportador de serotonina. La muestra incluye tanto pacientes como controles, contempla ambos grupos, además, en un mismo continuo, y asume, por lo tanto, que la interacción entre EVAs y genotipo debería darse en todos los individuos. No obstante, y dado el número irrelevante de controles con trauma (N=3) y la ausencia completa de controles con AF, en el análisis de interacción EVAs-genotipo los datos concernientes a los individuos con EVAs

corresponden básicamente a pacientes, y los controles engrosan el grupo de no EVAs, que engloba a casi todos los controles y a aproximadamente la mitad de pacientes.

Interacción trauma-genotipo

Cuando se analiza la influencia de la presencia de trauma sobre los aspectos de la personalidad en los que se había observado una interacción entre grupo y genotipo, destaca en primer lugar el efecto directo del trauma, que se asocia a mayor Búsqueda de estimulación, Impulsividad y CD, independientemente del genotipo y del grupo al que se pertenezca. En relación a la interacción entre trauma y genotipo, destaca únicamente una interacción significativa entre el polimorfismo del transportador de serotonina y la presencia de traumas en relación a Insensibilidad (Tabla 49). Los individuos expuestos a trauma portadores de alelo S' son significativamente más insensibles que los que han sufrido trauma pero son homocigotos para LALA, mientras que en individuos no expuestos a trauma no se observan este tipo de diferencias. Teniendo en cuenta la alta prevalencia de trauma en las personas con TP, la confluencia de ambos factores podría suponer un factor de riesgo para el desarrollo de aspectos desadaptativos de tipo antisocial.

No existen interacciones significativas entre trauma y genotipo para el resto de rasgos estudiados, pero es llamativo que en varios de ellos (CD, Oposicionismo, Búsqueda de estimulación; Tablas 37, 41 y 45 respectivamente) la interacción sugiere una tendencia (<0.1) que parece seguir el mismo patrón que la interacción observada para Insensibilidad.

Interacción AF-genotipo

No hemos observado un efecto directo de los AF para ninguna de las características estudiadas, así como tampoco interacciones significativas entre AF y genotipo. Sin embargo, también en este caso, cabría destacar que tanto en relación a Oposicionismo como a Insensibilidad, la interacción tienen un p-valor cuasi significativo (Tablas 43 y 51) y la representación gráfica de las medias sugiere, sobre todo en el caso de

Insensibilidad, que la mayor diferencia parece ser una menor puntuación entre los individuos que tienen AF y son homocigotos para alelo largo (Figura 22), lo que hablaría más a favor de un efecto protector del genotipo de alta actividad que de un riesgo asociado al alelo S'.

Estos resultados relativos a los individuos con EVAs y genotipos de distinta actividad del 5HTTLPR - rs25531 corresponderían a tendencias que ocurren en pacientes en tratamiento ambulatorio por un TP de *cluster* B, y sitúan a este polimorfismo como un agente que podría no sólo conferir riesgo en relación a características del espectro antisocial, sino también un efecto protector, en el sentido de favorecer en individuos expuestos a determinados EVAs y homocigotos LGLG una mayor sensibilidad. La plasticidad podría darse, por lo tanto, en ambas direcciones, aunque estas observaciones deberían confirmarse con otros trabajos.

El siguiente paso de interés sería la realización de un análisis de regresión logística para determinar la *odds ratio* atribuible a esta combinación de factores para el diagnóstico de un TP de *cluster* B, y de manera más específica de TP antisocial o narcisista. Aunque interesante, resulta imposible de realizar con nuestra muestra, dada la baja proporción de individuos con estos TP, el insignificante número de controles que han referido trauma, que probablemente incurriría en una estimación engañosa del riesgo, y la ausencia de controles con AF. Además de un mayor tamaño muestral, tanto de pacientes como de controles, sería conveniente unos criterios de inclusión de los controles diferente; descartando mediante entrevista semiestructurada la presencia actual de patología mental y las enfermedades mentales crónicas, pero permitiendo tanto la presencia de antecedentes psiquiátricos en progenitores como antecedentes personales de episodios recortados de índole adaptativo/afectivo. Probablemente en ese caso, además del evidente aumento de individuos con progenitores enfermos, aumentaría también la proporción de individuos con traumas

Nuestros hallazgos son congruentes con lo descrito en un reciente metaanálisis (108), que concluía que el polimorfismo 5HTTLPR interaccionaba con EVAs en relación al desarrollo de conducta antisocial, aunque sin poder determinar la dirección del efecto,

es decir, sin poder confirmar si es el genotipo de baja o alta actividad el que tiene un efecto moderador significativo. No obstante, en siete de los ocho trabajos incluidos recogen que, ya sea en el subgrupo de mujeres o en toda la muestra, el alelo largo disminuye la conducta antisocial en interacción con el ambiente.

En resumen, podríamos afirmar con cierta contundencia que el tener un genotipo de baja actividad del transportador de serotonina, en presencia de traumas, supone un factor de riesgo para desarrollar mayor Insensibilidad. Y habría que mencionar que en nuestra muestra hemos observado también otras tendencias que sugieren que este polimorfismo podría comportarse de manera plástica ante la concurrencia de EVAs en relación a otros aspectos de la personalidad; aunque este punto habría que confirmarlo con resultados significativos. Un punto interesante sería diferenciar aspectos cognitivos y conductuales de la psicopatía, algo que un instrumento como el DAPP-BQ permite realizar, y que podría aclarar, por ejemplo, las dificultades mencionadas en el metaanálisis de Tielbeek et al (108) para determinar la dirección del efecto, al considerarse las conductas antisociales como un único constructo, sin diferenciar aspectos cognitivos y conductuales.

Finalmente, debe mencionarse que el tamaño muestral probablemente condiciona los resultados que hemos obtenido. Aunque se trata de un estudio exploratorio, sería importante, sobre todo de cara a confirmar si las tendencias observadas en la interacción EVAs-genotipo son o no fruto del azar, repetir estos análisis con un tamaño muestral mayor y disminuir de esa manera un hipotético error de tipo II.

6.3 Hipótesis sobre la neurobiología de la interacción de EVAs con el polimorfismo 5HTTLPR - rs25531

La mayor parte de los trabajos que han analizado la interacción entre el polimorfismo 5HTTLPR y los EVAs, han partido de la hipótesis de que el alelo de baja actividad, en interacción con EVAs, aumenta el riesgo de desarrollar psicopatología.

Un metaanálisis concluyó que el alelo S se asocia a una mayor activación amigdal, medida con pruebas de neuroimagen funcional (204). Esta estructura se ha implicado repetidamente en el TLP, y se concluyó en otro metaanálisis que, los pacientes con este diagnóstico presentaban una mayor activación amigdal, tanto derecha como izquierda, ante la presentación de estímulos emocionales, en comparación con población sana (205). Su conectividad con CPF se ha identificado además como mediadora entre EVAs en la infancia y gravedad de la sintomatología en TLP. Específicamente, se ha señalado que la presencia de EVAs está asociada a una menor conectividad entre amígdala y CPF, y además, que esta menor conectividad lleva aparejada una mayor gravedad de síntomas propios del TLP (206). Si tanto el polimorfismo 5HTTLPR como los EVAs modifican la activación amigdal y su conectividad con CPF, y esta conectividad, a su vez, parece asociada a síntomas del TLP, no es descabellado plantear que pueda existir una relación entre las tres variables: el polimorfismo, la amígdala y su conexión con CPF y rasgos de personalidad disfuncionales, y que las manifestaciones dependan tanto del genotipo como de la presencia o no de EVAs, produciéndose una interacción.

Otra de las direcciones en las que orientar la discusión sobre la relación entre EVAs, el polimorfismo y rasgos del espectro antisocial podría ser la relación entre la respuesta al estrés, relacionada con la presencia de EVAs, y este polimorfismo. Un metaanálisis concluyó que el alelo corto del 5HTTLPR se relaciona con una mayor reactividad del cortisol ante el estrés (207), aunque también se han publicado datos divergentes en TLP (208). El perfil de metilación del gen del transportador de serotonina (mayor metilación se asocia a menor transcripción), además, parece mediar esta asociación entre el 5HTTLPR y la reactividad del cortisol ante el estrés (209). Por otra parte, se ha descrito que experiencias adversas como la separación de la madre a edades tempranas disminuyen la expresión del transportador de serotonina en hipocampo y CPF, y también de receptores serotoninérgicos en CPF en modelos animales (210,211), muy probablemente con la intervención, igual que en el trabajo de Alexander et al (209), de mecanismos epigenéticos. En esta misma línea, Martín-Blanco et al han observado una mayor metilación de genes relacionados con el eje hipofiso-adrenal en individuos con niveles más elevados de maltrato infantil y en TLP (212).

La relación existente entre el eje hipófiso-adrenal, el transportador de serotonina, los rasgos disfuncionales de personalidad y los EVAs, sobre todo en la etapa infantil, es un campo prometedor que podría explicar los hallazgos de nuestro trabajo y las observaciones recogidas en el metaanálisis de Tielbeek et al (108), pero la relación entre todos estos factores es multidireccional y multifactorial, y cada trabajo proporciona una visión parcial y muy limitada de un entramado muchísimo más complejo cuyo estudio en profundidad excede los objetivos de esta tesis.

7. Influencia del genotipo de MAO-A VNTR agrupados según actividad en rasgos de personalidad. Interacción grupo-genotipo. Interacción eventos adversos-genotipo.

No hemos hallado ninguna asociación entre este polimorfismo y rasgos de la personalidad, ni una interacción grupo-genotipo. Al no evidenciarse que los individuos con un TP de *cluster* B presenten un comportamiento distinto al del grupo control en relación a la actividad asociada a este genotipo y a dimensiones de personalidad concretas, y siguiendo a la lógica del estudio, no se ha avanzado en el análisis de la interacción genotipo-EVAs.

Por lo tanto, no hemos podido confirmar nuestra hipótesis, que era hallar una interacción, en primer lugar, entre el genotipo y grupo, de manera que el genotipo de baja actividad se asociase con dimensiones relacionadas con el factor de CD (Búsqueda de estimulación, Insensibilidad, Rechazo, Problemas de conducta y Narcisismo) en pacientes, y por otro lado, que la interacción pudiese ser explicada por la mayor presencia de traumas y/o de antecedentes de enfermedad mental en progenitores (interacción genotipo-EVAs).

Aunque la interacción genotipo de baja actividad con EVAs en relación a conducta disocial es una de las más sólidas en el campo de la genética de la personalidad, se han publicado recientemente resultados divergentes provenientes de metaanálisis y grandes cohortes, que incluyen un efecto directo de la MAO sobre la disposición a la

violencia pero una ausencia de interacción con maltrato infantil (115), una especificidad de género en la interacción (117), y una interacción no lineal entre maltrato y genotipo, que se daría sólo a partir de cierto umbral de maltrato (118). Aún así, y pese a los datos que cuestionan la solidez y homogeneidad de la interacción, nuestra hipótesis era replicar las asociaciones mencionadas con nuestro instrumento.

No obstante, cabe destacar que al tratarse de una muestra heterogénea con una minoría de pacientes con diagnóstico de TP antisocial, que serían los que llevarían aparejados conductas disociales extremas, puede que el peso de las puntuaciones de estos pacientes no hayan tenido la magnitud necesaria como para poder detectarse en el análisis de interacción grupo-genotipo, y hayan quedado diluídos en las puntuaciones obtenidas por los pacientes con un diagnóstico de otros TP. Debe señalarse que la asociación baja actividad-EVAs se ha descrito siempre en relación a conducta antisocial, y que quizás se vea de forma exclusiva con TP antisocial, o incluso narcisista. Es posible que en una muestra compuesta únicamente de individuos diagnosticados de TP narcisista o antisocial, los resultados hallados fuesen distintos.

8. Limitaciones y fortalezas

Esta investigación tiene numerosas limitaciones, que conviene señalar. En primer lugar, y la más importante, el tamaño muestral, insuficiente para realizar el análisis con el número de variables que hemos realizado con una potencia suficiente. Por lo tanto, y como ya hemos señalado en la introducción, nuestra investigación es meramente exploratoria, con alto riesgo de incurrir en errores de tipo II, y los resultados obtenidos deberían confirmarse utilizando muestras más amplias que garanticen una potencia adecuada del análisis.

En segundo lugar, el establecimiento de criterios de exclusión rígidos en el grupo control ha garantizado el que todos ellos sean individuos psiquiátricamente muy sanos, pero ha limitado la presencia de EVAs. Como ya he mencionado en la Discusión, la selección de controles sin excluir a individuos que hayan tenido episodios limitados de cuadros adaptativos/afectivos ni a aquellos que tengan familiares enfermos, podría

haber resultado más informativo al permitir estimar el riesgo atribuible a los factores ambientales estudiados.

En la misma línea, la recogida de los antecedentes traumáticos se ha realizado sin instrumento y de forma dicotómica. Aunque según el análisis del subgrupo de pacientes que también ha completado el CTQ parece que nuestro sistema de clasificación dicotómica refleja y discrimina adecuadamente a los individuos con abusos físicos, psicológicos, sexuales y a aquellos que han sufrido negligencia física, no parece discriminar a aquellos que han sufrido negligencia emocional. Además, la recogida de variables con una medida continua siempre resulta más informativa que la dicotómica.

El asumir los antecedentes psiquiátricos familiares como variable ambiental adversa, por su parte, tiene ciertos matices. Por un lado, porque incluye el riesgo genético común, y por otro, porque enfermedad mental en progenitores no siempre es sinónimo de disfuncionalidad familiar. Hemos realizado el análisis del efecto de los antecedentes en progenitores, además, como un único grupo. Sería interesante distinguir estos antecedentes según la gravedad clínica y su curso, ya que las dificultades asociadas a la patología, tanto en cuestión de un parentaje deficiente como en su impacto socioeconómico, probablemente sean distintas. En cualquier caso, haría nuevamente falta una muestra más amplia para poder analizar subgrupos. Además, y de cara a futuras investigaciones, sería importante continuar ampliando la evidencia disponible tanto acerca de las dificultades en el cuidado de los hijos asociadas a las distintas patologías psiquiátricas, como acerca de las consecuencias en la salud mental de la descendencia.

Por otro lado, la información ha sido recogida por medio de cuestionarios autoaplicados, lo que conlleva aparejado el riesgo de incurrir en sesgos específicos de este tipo de pruebas: sesgos de fatiga, por aprendizaje, telescópico, por memoria, por anticipación de la hipótesis, por deseabilidad social. La recogida se ha realizado dando las mismas indicaciones y de la misma manera en controles y pacientes para evitar en

lo posible diferencias derivadas de la metodología, pero no se puede descartar que aún así las dificultades para la compleción hayan sido distintas entre ambos grupos.

Finalmente, la decisión de utilizar el DAPP-BQ para caracterizar la personalidad se basó principalmente en la ausencia de trabajos previos de genética molecular realizados con este modelo, y en el carácter disfuncional de todas las dimensiones que valora, que resultaba de interés a la hora de aportar un enfoque distinto a los trabajos previos. No obstante, esto es un problema a la hora de la generalización de los resultados, ya que se trata de un instrumento que ya al inicio del proyecto era poco utilizado, y con la irrupción de nuevos instrumentos ha quedado en desuso. Probablemente la utilización del STIPO o el PID-5, por ejemplo, habría satisfecho las premisas que llevaron a la elección del DAPP-BQ, y son instrumentos que se prevé que tengan un mayor impacto y difusión. En cualquier caso, el hecho de que la correlación con las dimensiones de otros instrumentos de uso más habitual está establecida, permite comparar los resultados.

A pesar de las limitaciones mencionadas, quisiera destacar también las fortalezas del trabajo. En primer lugar, no es frecuente, en los trabajos de asociación genética sobre personalidad y TP publicados hasta la fecha, que utilicen muestras heterogéneas compuestas de pacientes y controles. Esto permite, como hemos podido comprobar, detectar tanto similitudes, es decir, un mismo comportamiento asociado al efecto directo de los polimorfismos, como diferencias, identificadas mediante la interacción y que nos orientan a la búsqueda de otros factores que pudieran estar implicados en el desarrollo de la patología.

En segundo lugar, es el primer trabajo de estas características que incorpora el MTHFR C677T y uno de los pocos que ha estudiado el 5HTTLPR – rs25531 en relación a la personalidad y los TP. Respecto al estudio del MTHFR, nuestra investigación ha analizado únicamente su efecto en conjunción con el COMT Val158Met, y agrupándolo en dos subgrupos de actividad. Nuestro tamaño muestral, y el incluir la interacción como una parte fundamental del estudio, ha impedido que realicemos un análisis más minucioso de su efecto, como por ejemplo, comparando la actividad del MTHFR C677T

según los tres genotipos de COMT Val158Met, que es la forma en la que lo han estudiado otros grupos, con tamaños muestrales más importantes, en relación a otros fenotipos. Si lográsemos ampliar la muestra, sería interesante analizar posibles diferencias en dimensiones de personalidad entre grupos con diferencias en actividad dopaminérgica más sutiles, así como la posibilidad de observar patrones de heterosis.

Para acabar, quisiera también señalar que la gran mayoría de estudios publicados sobre asociación genética se limitan a discutir sus hallazgos en el contexto de observaciones previas, sin aventurarse a plantear hipótesis neurobiológicas que puedan justificar los hallazgos. Aunque cualquier hipótesis, como las que hemos planteado, son en este punto meras elucubraciones y precisarían de investigaciones que las apoyen, ayudan a aunar los pequeños hallazgos que van haciendo distintos grupos sobre aspectos complementarios de este entramado tan complejo que forman la personalidad, la genética y el ambiente, y con un poco de suerte, a orientar futuros proyectos.

CONCLUSIONES

A continuación resumiré las principales conclusiones de nuestro trabajo. Se trata de una investigación de tipo exploratorio de asociación genética. En primer lugar, destacar que no hemos hallado asociaciones de ninguno de los genotipos de los polimorfismos estudiados con el diagnóstico de un TP de *cluster* B. Los genotipos de los polimorfismos estudiados se distribuyen de manera similar entre los controles y los pacientes participantes.

En segundo lugar, sí hemos observado que algunos de estos polimorfismos influyen de manera significativa en características de la personalidad, tanto en pacientes como en controles. Hemos hallado que los genotipos que producen una mayor actividad catabólica de DA (ValVal del COMT Val158Met y ValValT de la combinación COMT Val158Met-MTHFR C677T), y por lo tanto, una menor disponibilidad de la misma en espacio sináptico, especialmente relevante a nivel de CPF, están asociados con un perfil de personalidad más extrovertido-temerario, y en el caso de una actividad catabólica más extrema (ValValT), también con rasgos disociales. Como hemos mencionado, estas observaciones se han realizado teniendo en cuenta la totalidad de la muestra, es decir, tanto en individuos sin ningún diagnóstico psiquiátrico como en aquellos diagnosticados de algún TP de *cluster* B. Por lo tanto, planteamos que será probablemente la concurrencia de estos genotipos, que se traducen en un perfil de personalidad más extrovertido-buscador de estímulos, y factores ambientales, los que confieran un significado adaptativo o desadaptativo a estas características de la personalidad.

En tercer lugar, hemos observado que los polimorfismos del transportador de serotonina 5HTTLPR – rs25531 no tienen un efecto directo sobre la personalidad. Sin embargo, sí hemos observado que los pacientes con alelo S' presentan un perfil más antisocial que los pacientes que son homocigotos de alelo LALA, cuando estas diferencias no se dan entre controles. Al analizar la posible interacción de los EVAs que hemos recogido (antecedentes de trauma y enfermedad psiquiátrica en progenitores) con el genotipo, hemos hallado que la concomitancia de alelo S' y trauma se relaciona

con mayor Insensibilidad. Hemos observado también tendencias que siguen la misma línea en relación a otras dimensiones de carácter disocial, que sugieren, como ya han descrito trabajos previos, que este gen pueda comportarse como un gen de plasticidad, que por decirlo de alguna manera, amplificaría el efecto de los EVAs. Podría aventurarse, incluso, que esta concomitancia entre alelo S' y trauma podría suponer un factor de riesgo para el desarrollo de patología de la personalidad de tipo antisocial. No obstante, estos aspectos deberían confirmarse con otros estudios.

En cuarto lugar, y en contra de nuestra hipótesis, no hemos hallado un efecto directo de los genotipos del polimorfismo MAO-A VNTR sobre la personalidad, así como tampoco hemos observado que se comporten de manera distinta entre controles y pacientes.

Finalmente, debe mencionarse que los antecedentes de trauma, independientemente del grupo y genotipo, se asocian con una mayor Búsqueda de estimulación, Impulsividad y Conducta disocial.

BIBLIOGRAFÍA

1. Millon T. Trastornos de la personalidad en la vida moderna. 2ª. Barcelona, Spain.: Masson; 2006.
2. Damian RI, Spengler M, Sutu A, Roberts BW. Sixteen going on sixty-six: A longitudinal study of personality stability and change across 50 years. *J Pers Soc Psychol*. 16 de agosto de 2018;
3. Munjiza J, Law V, Crawford MJ. Lasting personality pathology following exposure to catastrophic trauma in adults: systematic review. *Personal Ment Health*. octubre de 2014;8(4):320-36.
4. Bergeret J. La Personalidad Normal y Patológica. Barcelona: Gedisa; 2005.
5. Eysenck H. Dimensions of personality: the biosocial approach to personality. En: *Explorations in temperament: international perspectives on theory and measurement*. London: Plenum; 1991.
6. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry*. diciembre de 1993;50(12):975-90.
7. Costa P, Widiger T. Personality disorders and the five-factor model of personality. 2ª ed. Washington: American Psychological Association; 2002.
8. Haigler ED, Widiger TA. Experimental manipulation of NEO-PI-R items. *J Pers Assess*. octubre de 2001;77(2):339-58.
9. Krueger RF, Eaton NR. Personality traits and the classification of mental disorders: toward a more complete integration in DSM-5 and an empirical model of psychopathology. *Personal Disord*. abril de 2010;1(2):97-118.
10. Krueger RF, Derringer J, Markon KE, Watson D, Skodol AE. Initial construction of a maladaptive personality trait model and inventory for DSM-5. *Psychol Med*. septiembre de 2012;42(9):1879-90.
11. Livesley WJ, Jackson DN, Schroeder ML. Factorial structure of traits delineating personality disorders in clinical and general population samples. *J Abnorm Psychol*. agosto de 1992;101(3):432-40.
12. Hernández A, Gutiérrez F, Valero J, M G, A L, Gutiérrez-Zotes J. Una alternativa genético-conductual a los trastornos de la personalidad: el modelo dimensional de Livesley. *Actas Esp Psiquiatr*. 2009;37(3):174-83.
13. Jang KL, Livesley WJ. Why do measures of normal and disordered personality correlate? A study of genetic comorbidity. *J Personal Disord*. 1999;13(1):10-7.
14. Jang KL, Livesley WJ, Vernon PA, Jackson DN. Heritability of personality disorder traits: a twin study. *Acta Psychiatr Scand*. diciembre de 1996;94(6):438-44.

15. Jang KL, McCrae RR, Angleitner A, Riemann R, Livesley WJ. Heritability of facet-level traits in a cross-cultural twin sample: support for a hierarchical model of personality. *J Pers Soc Psychol.* junio de 1998;74(6):1556-65.
16. Livesley WJ, Jang KL, Jackson DN, Vernon PA. Genetic and environmental contributions to dimensions of personality disorder. *Am J Psychiatry.* diciembre de 1993;150(12):1826-31.
17. McCrae RR, Jang KL, Livesley WJ, Riemann R, Angleitner A. Sources of structure: genetic, environmental, and artifactual influences on the covariation of personality traits. *J Pers.* agosto de 2001;69(4):511-35.
18. Livesley WJ, Jang KL, Vernon PA. Phenotypic and genetic structure of traits delineating personality disorder. *Arch Gen Psychiatry.* octubre de 1998;55(10):941-8.
19. Bagge CL, Trull TJ. DAPP-BQ: factor structure and relations to personality disorder symptoms in a non-clinical sample. *J Personal Disord.* febrero de 2003;17(1):19-32.
20. Gutiérrez-Zotes JA, Gutiérrez F, Valero J, Gallego E, Baillés E, Torres X, et al. Structure of personality pathology in normal and clinical samples: Spanish validation of the DAPP-BQ. *J Personal Disord.* agosto de 2008;22(4):389-404.
21. Pukrop R, Steinbring I, Gentil I, Schulte C, Larstone R, Livesley JW. Clinical validity of the «Dimensional Assessment of Personality Pathology (DAPP)» for psychiatric patients with and without a personality disorder diagnosis. *J Personal Disord.* diciembre de 2009;23(6):572-86.
22. South SC, DeYoung NJ. Behavior genetics of personality disorders: informing classification and conceptualization in DSM-5. *Personal Disord.* julio de 2013;4(3):270-83.
23. O'Connor BP. A search for consensus on the dimensional structure of personality disorders. *J Clin Psychol.* marzo de 2005;61(3):323-45.
24. Livesley WJ, Jackson DN. *Manual for the Dimensional Assessment of Personality Pathology-Basic Questionnaire.* Port Huron, MI: Sigma Press; 2009.
25. Van den Broeck J, Bastiaansen L, Rossi G, Dierckx E, De Clercq B, Hofmans J. Hierarchical structure of maladaptive personality traits in older adults: joint factor analysis of the PID-5 and the DAPP-BQ. *J Personal Disord.* abril de 2014;28(2):198-211.
26. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. DSM-5.* Arlington, VA: American Psychiatric Association; 2013.
27. Paris J. Estimating the prevalence of personality disorders in the community. *J Personal Disord.* agosto de 2010;24(4):405-11.
28. Sansone RA, Sansone LA. Personality disorders: a nation-based perspective on prevalence. *Innov Clin Neurosci.* abril de 2011;8(4):13-8.
29. Tyrer P, Reed GM, Crawford MJ. Classification, assessment, prevalence, and effect of personality disorder. *Lancet Lond Engl.* 21 de febrero de 2015;385(9969):717-26.

30. Huang Y, Kotov R, de Girolamo G, Preti A, Angermeyer M, Benjet C, et al. DSM-IV personality disorders in the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* julio de 2009;195(1):46-53.
31. Jackson HJ, Jovev M. Personality disorder constructs and conceptualizations. En: *Personality Disorders and Eating Disorders.* New York: Routledge; 2006. p. 3-20.
32. Yeomans F, Clarkin J, Kernberg O. Psicoterapia centrada en la transferencia. Su aplicación al Trastorno Límite de la Personalidad. 1ª. Bilbao: Desclée de Brouwer; 2016. 608 p.
33. Torgersen S, Czajkowski N, Jacobson K, Reichborn-Kjennerud T, Røysamb E, Neale MC, et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster B personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med.* noviembre de 2008;38(11):1617-25.
34. Kendler KS, Aggen SH, Czajkowski N, Røysamb E, Tambs K, Torgersen S, et al. The structure of genetic and environmental risk factors for DSM-IV personality disorders: a multivariate twin study. *Arch Gen Psychiatry.* diciembre de 2008;65(12):1438-46.
35. Haslam N, Holland E, Kuppens P. Categories versus dimensions in personality and psychopathology: a quantitative review of taxometric research. *Psychol Med.* mayo de 2012;42(5):903-20.
36. Esbec E, Echeburúa E. The hybrid model for the classification of personality disorders in DSM-5: a critical analysis. *Actas Esp Psiquiatr.* septiembre de 2015;43(5):177-86.
37. Delvecchio G, Bellani M, Altamura AC, Brambilla P. The association between the serotonin and dopamine neurotransmitters and personality traits. *Epidemiol Psychiatr Sci.* abril de 2016;25(2):109-12.
38. Plomin R, DeFries JC, Knopik VS, Neiderhiser JM. Top 10 Replicated Findings From Behavioral Genetics. *Perspect Psychol Sci.* 1 de enero de 2016;11(1):3-23.
39. Vukasović T, Bratko D. Heritability of personality: A meta-analysis of behavior genetic studies. *Psychol Bull.* julio de 2015;141(4):769-85.
40. Coolidge FL, Thede LL, Jang KL. Heritability of personality disorders in childhood: a preliminary investigation. *J Personal Disord.* febrero de 2001;15(1):33-40.
41. Kendler KS, Czajkowski N, Tambs K, Torgersen S, Aggen SH, Neale MC, et al. Dimensional representations of DSM-IV cluster A personality disorders in a population-based sample of Norwegian twins: a multivariate study. *Psychol Med.* noviembre de 2006;36(11):1583-91.
42. Reichborn-Kjennerud T, Czajkowski N, Ystrøm E, Ørstavik R, Aggen SH, Tambs K, et al. A longitudinal twin study of borderline and antisocial personality disorder traits in early to middle adulthood. *Psychol Med.* octubre de 2015;45(14):3121-31.
43. Torgersen S, Lygren S, Oien PA, Skre I, Onstad S, Edvardsen J, et al. A twin study of personality disorders. *Compr Psychiatry.* diciembre de 2000;41(6):416-25.

44. Rosenström T, Ystrom E, Torvik FA, Czajkowski NO, Gillespie NA, Aggen SH, et al. Genetic and Environmental Structure of DSM-IV Criteria for Antisocial Personality Disorder: A Twin Study. *Behav Genet.* 2017;47(3):265-77.
45. Torgersen S, Myers J, Reichborn-Kjennerud T, Røysamb E, Kubarych TS, Kendler KS. The heritability of Cluster B personality disorders assessed both by personal interview and questionnaire. *J Personal Disord.* diciembre de 2012;26(6):848-66.
46. Gjerde LC, Czajkowski N, Røysamb E, Orstavik RE, Knudsen GP, Ostby K, et al. The heritability of avoidant and dependent personality disorder assessed by personal interview and questionnaire. *Acta Psychiatr Scand.* diciembre de 2012;126(6):448-57.
47. Gjerde LC, Czajkowski N, Røysamb E, Ystrom E, Tambs K, Aggen SH, et al. A longitudinal, population-based twin study of avoidant and obsessive-compulsive personality disorder traits from early to middle adulthood. *Psychol Med.* diciembre de 2015;45(16):3539-48.
48. Luo YLL, Cai H, Song H. A behavioral genetic study of intrapersonal and interpersonal dimensions of narcissism. *PLoS One.* 2014;9(4):e93403.
49. Livesley WJ. Behavioral and molecular genetic contributions to a dimensional classification of personality disorder. *J Personal Disord.* abril de 2005;19(2):131-55.
50. South SC, DeYoung NJ. The remaining road to classifying personality pathology in the DSM-5: what behavior genetics can add. *Personal Disord.* julio de 2013;4(3):291-2.
51. Bulbena-Cabre A, Bassir Nia A, Perez-Rodriguez MM. Current Knowledge on Gene-Environment Interactions in Personality Disorders: an Update. *Curr Psychiatry Rep.* 9 de agosto de 2018;20(9):74.
52. Amad A, Ramoz N, Thomas P, Jardri R, Gorwood P. Genetics of borderline personality disorder: systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev.* marzo de 2014;40:6-19.
53. Iofrida C, Palumbo S, Pellegrini S. Molecular genetics and antisocial behavior: where do we stand? *Exp Biol Med Maywood NJ.* noviembre de 2014;239(11):1514-23.
54. Käenmäki M, Tammimäki A, Myöhänen T, Pakarinen K, Amberg C, Karayiorgou M, et al. Quantitative role of COMT in dopamine clearance in the prefrontal cortex of freely moving mice. *J Neurochem.* septiembre de 2010;114(6):1745-55.
55. Yavich L, Forsberg MM, Karayiorgou M, Gogos JA, Männistö PT. Site-specific role of catechol-O-methyltransferase in dopamine overflow within prefrontal cortex and dorsal striatum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 19 de septiembre de 2007;27(38):10196-209.
56. Lazzaretti M, Fabbro D, Sala M, Del Toso K, de Vidovich G, Marraffini E, et al. Association between low-activity allele of catecholamine-O-methyl-transferase (COMT) and Borderline Personality Disorder in an Italian population. *Behav Med Wash DC.* 2013;39(2):25-8.
57. Tadić A, Victor A, Başkaya O, von Cube R, Hoch J, Kouti I, et al. Interaction between gene variants of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) and catechol O-methyltransferase (COMT) in borderline personality disorder. *Am J Med Genet Part B*

- Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet. 5 de junio de 2009;150B(4):487-95.
58. Cuartas Arias JM, Palacio Acosta CA, Valencia JG, Montoya GJ, Arango Viana JC, Nieto OC, et al. Exploring epistasis in candidate genes for antisocial personality disorder. *Psychiatr Genet*. junio de 2011;21(3):115-24.
 59. Aluja A, Fibla J, García LF. P-695 - COMT and DRD2 polymorphisms and antisocial personality disorder. *Eur Psychiatry*. 2012;27, Supplement 1:1.
 60. Rujescu D, Giegling I, Gietl A, Hartmann AM, Möller H-J. A functional single nucleotide polymorphism (V158M) in the COMT gene is associated with aggressive personality traits. *Biol Psychiatry*. 1 de julio de 2003;54(1):34-9.
 61. Tsai S-J, Hong C-J, Yu YW-Y, Chen T-J. Association study of catechol-O-methyltransferase gene and dopamine D4 receptor gene polymorphisms and personality traits in healthy young chinese females. *Neuropsychobiology*. 2004;50(2):153-6.
 62. Stein MB, Fallin MD, Schork NJ, Gelernter J. COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. noviembre de 2005;30(11):2092-102.
 63. Hoth KF, Paul RH, Williams LM, Dobson-Stone C, Todd E, Schofield PR, et al. Associations between the COMT Val/Met polymorphism, early life stress, and personality among healthy adults. *Neuropsychiatr Dis Treat*. junio de 2006;2(2):219-25.
 64. Pełka-Wysiecka J, Ziętek J, Grzywacz A, Kucharska-Mazur J, Bienkowski P, Samochowiec J. Association of genetic polymorphisms with personality profile in individuals without psychiatric disorders. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 de octubre de 2012;39(1):40-6.
 65. Lehto K, Akkermann K, Parik J, Veidebaum T, Harro J. Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. octubre de 2013;28(8):492-8.
 66. Comings DE, MacMurray JP. Molecular heterosis: a review. *Mol Genet Metab*. octubre de 2000;71(1-2):19-31.
 67. Gosso MF, de Geus EJC, Polderman TJC, Boomsma DI, Heutink P, Posthuma D. Catechol O-methyl transferase and dopamine D2 receptor gene polymorphisms: evidence of positive heterosis and gene-gene interaction on working memory functioning. *Eur J Hum Genet EJHG*. septiembre de 2008;16(9):1075-82.
 68. Thaler L, Groleau P, Badawi G, Sycz L, Zeramdini N, Too A, et al. Epistatic interactions implicating dopaminergic genes in bulimia nervosa (BN): relationships to eating- and personality-related psychopathology. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 de octubre de 2012;39(1):120-8.
 69. Monuteaux MC, Biederman J, Doyle AE, Mick E, Faraone SV. Genetic risk for conduct disorder symptom subtypes in an ADHD sample: specificity to aggressive symptoms. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. julio de 2009;48(7):757-64.

70. Langley K, Heron J, O'Donovan MC, Owen MJ, Thapar A. Genotype link with extreme antisocial behavior: the contribution of cognitive pathways. *Arch Gen Psychiatry*. diciembre de 2010;67(12):1317-23.
71. Wagner S, Baskaya O, Anicker NJ, Dahmen N, Lieb K, Tadić A. The catechol o-methyltransferase (COMT) val(158)met polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive aggression in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Acta Psychiatr Scand*. agosto de 2010;122(2):110-7.
72. Wagner S, Baskaya O, Lieb K, Dahmen N, Tadić A. Lack of modulating effects of the COMT Val(158)Met polymorphism on the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *J Psychiatr Res*. enero de 2010;44(2):121-2.
73. Light KJ, Joyce PR, Luty SE, Mulder RT, Carter JD, Frampton CMA, et al. An association study of DRD2 and COMT polymorphisms with novelty seeking and harm avoidance scores, in two independent samples of depressed patients. *Behav Brain Funct* BBF. 11 de enero de 2007;3:3.
74. Ishii G, Suzuki A, Oshino S, Shiraishi H, Matsumoto Y, Otani K, et al. Association study of catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism with personality traits in Japanese healthy volunteers. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. octubre de 2007;22(7):462-5.
75. Calati R, Porcelli S, Giegling I, Hartmann AM, Möller H-J, De Ronchi D, et al. Catechol-o-methyltransferase gene modulation on suicidal behavior and personality traits: review, meta-analysis and association study. *J Psychiatr Res*. marzo de 2011;45(3):309-21.
76. Yang M, Kavi V, Wang W, Wu Z, Hao W. The association of 5-HTR2A-1438A/G, COMTVal158Met, MAOA-LPR, DATVNTR and 5-HTTVNTR gene polymorphisms and antisocial personality disorder in male heroin-dependent Chinese subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 30 de marzo de 2012;36(2):282-9.
77. Montag C, Jurkiewicz M, Reuter M. The role of the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene in personality and related psychopathological disorders. *CNS Neurol Disord Drug Targets*. mayo de 2012;11(3):236-50.
78. Calati R, Gressier F, Balestri M, Serretti A. Genetic modulation of borderline personality disorder: systematic review and meta-analysis. *J Psychiatr Res*. octubre de 2013;47(10):1275-87.
79. Frosst P, Blom HJ, Milos R, Goyette P, Sheppard CA, Matthews RG, et al. A candidate genetic risk factor for vascular disease: a common mutation in methylenetetrahydrofolate reductase. *Nat Genet*. mayo de 1995;10(1):111-3.
80. Lievers KJ, Boers GH, Verhoef P, den Heijer M, Kluijtmans LA, van der Put NM, et al. A second common variant in the methylenetetrahydrofolate reductase (MTHFR) gene and its relationship to MTHFR enzyme activity, homocysteine, and cardiovascular disease risk. *J Mol Med Berl Ger*. septiembre de 2001;79(9):522-8.
81. Thorisson GA, Smith AV, Krishnan L, Stein LD. The International HapMap Project Web site. *Genome Res*. noviembre de 2005;15(11):1592-3.

82. Roffman JL, Gollub RL, Calhoun VD, Wassink TH, Weiss AP, Ho BC, et al. MTHFR 677C --> T genotype disrupts prefrontal function in schizophrenia through an interaction with COMT 158Val --> Met. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 11 de noviembre de 2008;105(45):17573-8.
83. Htun NC, Miyaki K, Zhao C, Muramatsu M, Sato N. Epistasis effects of COMT and MTHFR on inter-individual differences in mental health: under the inverted U-shaped prefrontal dopamine model. *Biochem Biophys Res Commun*. 5 de septiembre de 2014;451(4):574-9.
84. Gao J, Davis LK, Hart AB, Sanchez-Roige S, Han L, Cacioppo JT, et al. Genome-Wide Association Study of Loneliness Demonstrates a Role for Common Variation. *Neuropsychopharmacol Off Publ Am Coll Neuropsychopharmacol*. marzo de 2017;42(4):811-21.
85. Lan W-H, Yang AC, Hwang J-P, Hong C-J, Liou Y-J, Yeh H-L, et al. Association of MTHFR C677T polymorphism with loneliness but not depression in cognitively normal elderly males. *Neurosci Lett*. 11 de julio de 2012;521(1):88-91.
86. Debost J-C, Debost M, Grove J, Mors O, Hougaard DM, Børghlum AD, et al. COMT Val158Met and MTHFR C677T moderate risk of schizophrenia in response to childhood adversity. *Acta Psychiatr Scand*. 2017;136(1):85-95.
87. Wendland JR, Martin BJ, Kruse MR, Lesch K-P, Murphy DL. Simultaneous genotyping of four functional loci of human SLC6A4, with a reappraisal of 5-HTTLPR and rs25531. *Mol Psychiatry*. marzo de 2006;11(3):224-6.
88. Ni X, Chan K, Bulgin N, Sicard T, Bismil R, McMains S, et al. Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. agosto de 2006;40(5):448-53.
89. Pascual JC, Soler J, Barrachina J, Campins MJ, Alvarez E, Pérez V, et al. Failure to detect an association between the serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. enero de 2008;42(1):87-8.
90. Tadić A, Elsässer A, Storm N, Baade U, Wagner S, Başkaya O, et al. Association analysis between gene variants of the tyrosine hydroxylase and the serotonin transporter in borderline personality disorder. *World J Biol Psychiatry Off J World Fed Soc Biol Psychiatry*. febrero de 2010;11(1):45-58.
91. Retz W, Retz-Junginger P, Supprian T, Thome J, Rösler M. Association of serotonin transporter promoter gene polymorphism with violence: relation with personality disorders, impulsivity, and childhood ADHD psychopathology. *Behav Sci Law*. 2004;22(3):415-25.
92. Paaver M, Nordquist N, Parik J, Harro M, Orelund L, Harro J. Platelet MAO activity and the 5-HTT gene promoter polymorphism are associated with impulsivity and cognitive style in visual information processing. *Psychopharmacology (Berl)*. noviembre de 2007;194(4):545-54.
93. Gonda X, Fountoulakis KN, Juhasz G, Rihmer Z, Lazary J, Laszik A, et al. Association of the s allele of the 5-HTTLPR with neuroticism-related traits and temperaments in a

- psychiatrically healthy population. *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci*. marzo de 2009;259(2):106-13.
94. Harro J, Merenäk L, Nordquist N, Konstabel K, Comasco E, Orelund L. Personality and the serotonin transporter gene: Associations in a longitudinal population-based study. *Biol Psychol*. abril de 2009;81(1):9-13.
 95. Paaver M, Kurrikoff T, Nordquist N, Orelund L, Harro J. The effect of 5-HTT gene promoter polymorphism on impulsivity depends on family relations in girls. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 1 de julio de 2008;32(5):1263-8.
 96. Blom RM, Samuels JF, Riddle MA, Joseph Bienvenu O, Grados MA, Reti IM, et al. Association between a serotonin transporter promoter polymorphism (5HTTLPR) and personality disorder traits in a community sample. *J Psychiatr Res*. septiembre de 2011;45(9):1153-9.
 97. Chang C-C, Chang H-A, Fang W-H, Chang T-C, Huang S-Y. Gender-specific association between serotonin transporter polymorphisms (5-HTTLPR and rs25531) and neuroticism, anxiety and depression in well-defined healthy Han Chinese. *J Affect Disord*. 01 de 2017;207:422-8.
 98. Plieger T, Montag C, Felten A, Reuter M. The serotonin transporter polymorphism (5-HTTLPR) and personality: response style as a new endophenotype for anxiety. *Int J Neuropsychopharmacol Off Sci J Coll Int Neuropsychopharmacol CINP*. junio de 2014;17(6):851-8.
 99. Maurex L, Zaboli G, Ohman A, Asberg M, Leopardi R. The serotonin transporter gene polymorphism (5-HTTLPR) and affective symptoms among women diagnosed with borderline personality disorder. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. enero de 2010;25(1):19-25.
 100. Baca-Garcia E, Vaquero C, Diaz-Sastre C, García-Resa E, Saiz-Ruiz J, Fernández-Piqueras J, et al. Lack of association between the serotonin transporter promoter gene polymorphism and impulsivity or aggressive behavior among suicide attempters and healthy volunteers. *Psychiatry Res*. 30 de abril de 2004;126(2):99-106.
 101. Dell'osso L, Mandelli L, Carlini M, Bouanani S, Rotondo A, Conversano C, et al. Temperamental and genetic predictors of suicide attempt and self-mutilation. *Neuropsychobiology*. 2013;68(4):250-7.
 102. Ficks CA, Waldman ID. Candidate genes for aggression and antisocial behavior: a meta-analysis of association studies of the 5HTTLPR and MAOA-uVNTR. *Behav Genet*. septiembre de 2014;44(5):427-44.
 103. Pascual JC, Soler J, Baiget M, Cortés A, Menoyo A, Barrachina J, et al. Asociación entre el gen del transportador de la serotonina y rasgos de personalidad en pacientes con trastorno límite de la personalidad evaluados mediante el Zuckerman Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPO). *Actas Esp Psiquiatr*. 2007;35(6):382-6.
 104. Sadeh N, Javdani S, Verona E. Analysis of monoaminergic genes, childhood abuse, and dimensions of psychopathy. *J Abnorm Psychol*. febrero de 2013;122(1):167-79.

105. Caspi A, Hariri AR, Holmes A, Uher R, Moffitt TE. Genetic sensitivity to the environment: the case of the serotonin transporter gene and its implications for studying complex diseases and traits. *Am J Psychiatry*. mayo de 2010;167(5):509-27.
106. Lyons-Ruth K, Holmes BM, Sasvari-Szekely M, Ronai Z, Nemoda Z, Pauls D. Serotonin transporter polymorphism and borderline or antisocial traits among low-income young adults. *Psychiatr Genet*. diciembre de 2007;17(6):339-43.
107. Veletza S, Samakouri M, Emmanouil G, Trypsianis G, Kourmouli N, Livaditis M. Psychological vulnerability differences in students--carriers or not of the serotonin transporter promoter allele S: effect of adverse experiences. *Synap N Y N*. marzo de 2009;63(3):193-200.
108. Tielbeek JJ, Karlsson Linnér R, Beers K, Posthuma D, Popma A, Polderman TJC. Meta-analysis of the serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) in relation to adverse environment and antisocial behavior. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet*. 2016;171(5):748-60.
109. Kourmouli N, Samakouri M, Mamatsiou A, Trypsianis G, Livaditis M, Veletza S. Effect of BDNF Val66Met and serotonin transporter 5-HTTLPR polymorphisms on psychopathological characteristics in a sample of university students. *Psychiatr Genet*. octubre de 2013;23(5):188-97.
110. Kuepper Y, Wielpuetz C, Alexander N, Mueller E, Grant P, Hennig J. 5-HTTLPR S-allele: a genetic plasticity factor regarding the effects of life events on personality? *Genes Brain Behav*. agosto de 2012;11(6):643-50.
111. Wagner S, Baskaya O, Lieb K, Dahmen N, Tadić A. The 5-HTTLPR polymorphism modulates the association of serious life events (SLE) and impulsivity in patients with Borderline Personality Disorder. *J Psychiatr Res*. septiembre de 2009;43(13):1067-72.
112. Rahman MS, Guban P, Wang M, Melas PA, Forsell Y, Lavebratt C. The serotonin transporter promoter variant (5-HTTLPR) and childhood adversity are associated with the personality trait openness to experience. *Psychiatry Res*. 2017;257:322-6.
113. Drury SS, Gleason MM, Theall K, Smyke AT, Nelson CA, Fox NA, et al. Genetic sensitivity to the caregiving context: The influence of 5httlpr and BDNF val66met on indiscriminate social behavior. *Physiol Behav*. 16 de julio de 2012;106(5):728-35.
114. Mesquita AR, Belsky J, Li Z, Baptista J, Carvalho-Correia E, Maciel P, et al. Institutionalization and indiscriminate social behavior: Differential-susceptibility versus diathesis-stress models for the 5-HTTLPR and BDNF genotypes. *Physiol Behav*. 1 de diciembre de 2015;152(Pt A):85-91.
115. Haberstick BC, Lessem JM, Hewitt JK, Smolen A, Hopfer CJ, Halpern CT, et al. MAOA genotype, childhood maltreatment, and their interaction in the etiology of adult antisocial behaviors. *Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2014;75(1):25-30.
116. Tiihonen J, Rautiainen M-R, Ollila H, Repo-Tiihonen E, Virkkunen M, Palotie A, et al. Genetic background of extreme violent behavior. *Mol Psychiatry*. junio de 2015;20(6):786-92.

117. Byrd AL, Manuck SB. MAOA, childhood maltreatment, and antisocial behavior: meta-analysis of a gene-environment interaction. *Biol Psychiatry*. 1 de enero de 2014;75(1):9-17.
118. Ouellet-Morin I, Côté SM, Vitaro F, Hébert M, Carbonneau R, Lacourse É, et al. Effects of the MAOA gene and levels of exposure to violence on antisocial outcomes. *Br J Psychiatry*. enero de 2016;208(1):42-8.
119. Pickles A, Hill J, Breen G, Quinn J, Abbott K, Jones H, et al. Evidence for interplay between genes and parenting on infant temperament in the first year of life: monoamine oxidase A polymorphism moderates effects of maternal sensitivity on infant anger proneness. *J Child Psychol Psychiatry*. diciembre de 2013;54(12):1308-17.
120. Checknita D, Maussion G, Labonté B, Comai S, Tremblay RE, Vitaro F, et al. Monoamine oxidase A gene promoter methylation and transcriptional downregulation in an offender population with antisocial personality disorder. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. marzo de 2015;206(3):216-22.
121. Lueger-Schuster B, Knefel M, Glück TM, Jagsch R, Kantor V, Weindl D. Child abuse and neglect in institutional settings, cumulative lifetime traumatization, and psychopathological long-term correlates in adult survivors: The Vienna Institutional Abuse Study. *Child Abuse Negl*. febrero de 2018;76:488-501.
122. Gilbert R, Widom CS, Browne K, Fergusson D, Webb E, Janson S. Burden and consequences of child maltreatment in high-income countries. *Lancet Lond Engl*. 3 de enero de 2009;373(9657):68-81.
123. Spataro J, Mullen PE, Burgess PM, Wells DL, Moss SA. Impact of child sexual abuse on mental health: prospective study in males and females. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. mayo de 2004;184:416-21.
124. Johnson JG, Cohen P, Brown J, Smailes EM, Bernstein DP. Childhood maltreatment increases risk for personality disorders during early adulthood. *Arch Gen Psychiatry*. julio de 1999;56(7):600-6.
125. Johnson JG, Cohen P, Smailes EM, Skodol AE, Brown J, Oldham JM. Childhood verbal abuse and risk for personality disorders during adolescence and early adulthood. *Compr Psychiatry*. febrero de 2001;42(1):16-23.
126. Herman JL, Perry JC, van der Kolk BA. Childhood trauma in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry*. abril de 1989;146(4):490-5.
127. Golier JA, Yehuda R, Bierer LM, Mitropoulou V, New AS, Schmeidler J, et al. The relationship of borderline personality disorder to posttraumatic stress disorder and traumatic events. *Am J Psychiatry*. noviembre de 2003;160(11):2018-24.
128. Martín-Blanco A, Soler J, Villalta L, Feliu-Soler A, Elices M, Pérez V, et al. Exploring the interaction between childhood maltreatment and temperamental traits on the severity of borderline personality disorder. *Compr Psychiatry*. febrero de 2014;55(2):311-8.
129. Zanarini MC. Childhood experiences associated with the development of borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am*. marzo de 2000;23(1):89-101.

130. Belsky DW, Caspi A, Arseneault L, Bleidorn W, Fonagy P, Goodman M, et al. Etiological features of borderline personality related characteristics in a birth cohort of 12-year-old children. *Dev Psychopathol.* febrero de 2012;24(1):251-65.
131. Ibrahim J, Cosgrave N, Woolgar M. Childhood maltreatment and its link to borderline personality disorder features in children: A systematic review approach. *Clin Child Psychol Psychiatry.* enero de 2018;23(1):57-76.
132. Widom CS, Czaja SJ, Paris J. A prospective investigation of borderline personality disorder in abused and neglected children followed up into adulthood. *J Personal Disord.* octubre de 2009;23(5):433-46.
133. Zanarini MC, Frankenburg FR, Hennen J, Reich DB, Silk KR. Prediction of the 10-year course of borderline personality disorder. *Am J Psychiatry.* mayo de 2006;163(5):827-32.
134. Battle CL, Shea MT, Johnson DM, Yen S, Zlotnick C, Zanarini MC, et al. Childhood maltreatment associated with adult personality disorders: findings from the Collaborative Longitudinal Personality Disorders Study. *J Personal Disord.* abril de 2004;18(2):193-211.
135. Lobbestael J, Arntz A, Bernstein DP. Disentangling the relationship between different types of childhood maltreatment and personality disorders. *J Personal Disord.* junio de 2010;24(3):285-95.
136. Fergusson D, Mullen P. *Childhood sexual abuse: an evidence based perspective.* Thousand Oaks, CA: Sage Publications; 1999.
137. Bornovalova MA, Huibregtse BM, Hicks BM, Keyes M, McGue M, Iacono W. Tests of a Direct Effect of Childhood Abuse on Adult Borderline Personality Disorder Traits: A Longitudinal Discordant Twin Design. *J Abnorm Psychol.* febrero de 2013;122(1):180-94.
138. Laporte L, Paris J, Guttman H, Russell J. Psychopathology, childhood trauma, and personality traits in patients with borderline personality disorder and their sisters. *J Personal Disord.* agosto de 2011;25(4):448-62.
139. McLaughlin KA, Gadermann AM, Hwang I, Sampson NA, Al-Hamzawi A, Andrade LH, et al. Parent psychopathology and offspring mental disorders: Results from the WHO World Mental Health Surveys. *Br J Psychiatry.* abril de 2012;200(4):290-9.
140. Kahn RS, Brandt D, Whitaker RC. Combined Effect of Mothers' and Fathers' Mental Health Symptoms on Children's Behavioral and Emotional Well-being. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1 de agosto de 2004;158(8):721-9.
141. Wesseldijk LW, Dieleman GC, Lindauer RJL, Bartels M, Willemsen G, Hudziak JJ, et al. Spousal resemblance in psychopathology: A comparison of parents of children with and without psychopathology. *Eur Psychiatry.* 1 de abril de 2016;34:49-55.
142. Freed RD, Tompson MC, Wang CH, Otto MW, Hirshfeld-Becker DR, Nierenberg AA, et al. Family functioning in the context of parental bipolar disorder: associations with offspring age, sex, and psychopathology. *J Fam Psychol JFP J Div Fam Psychol Am Psychol Assoc Div 43.* febrero de 2015;29(1):108-18.

143. Gassman-Pines A, Ananat EO, Gibson-Davis CM. Effects of Statewide Job Losses on Adolescent Suicide-Related Behaviors. *Am J Public Health*. 14 de agosto de 2014;104(10):1964-70.
144. Goodman SH, Gotlib IH. Risk for psychopathology in the children of depressed mothers: a developmental model for understanding mechanisms of transmission. *Psychol Rev*. julio de 1999;106(3):458-90.
145. Zalewski M, Goodman SH, Cole PM, McLaughlin KA. Clinical Considerations When Treating Adults Who Are Parents. *Clin Psychol Publ Div Clin Psychol Am Psychol Assoc*. diciembre de 2017;24(4):370-88.
146. O'Donnell KJ, Meaney MJ. Fetal Origins of Mental Health: The Developmental Origins of Health and Disease Hypothesis. *Am J Psychiatry*. 14 de noviembre de 2016;174(4):319-28.
147. Rice F, Harold GT, Boivin J, van den Bree M, Hay DF, Thapar A. The links between prenatal stress and offspring development and psychopathology: disentangling environmental and inherited influences. *Psychol Med*. febrero de 2010;40(2):335-45.
148. Stein A, Pearson RM, Goodman SH, Rapa E, Rahman A, McCallum M, et al. Effects of perinatal mental disorders on the fetus and child. *Lancet Lond Engl*. 15 de noviembre de 2014;384(9956):1800-19.
149. Maccoby EE. Parenting and its Effects on Children: On Reading and Misreading Behavior Genetics. *Annu Rev Psychol*. 1 de febrero de 2000;51(1):1-27.
150. Lomanowska AM, Boivin M, Hertzman C, Fleming AS. Parenting begets parenting: A neurobiological perspective on early adversity and the transmission of parenting styles across generations. *Neuroscience*. 7 de febrero de 2017;342:120-39.
151. Livesley WJ, Jackson DN, Gutiérrez-Zotes, Gutiérrez F. Valoración Dimensional de la Patología de la Personalidad - Cuestionario Básico (DAPP-BQ), versión española. Canada: SIGMA Assessment Systems Inc; 2012.
152. Patton JH, Stanford MS, Barratt ES. Factor structure of the Barratt impulsiveness scale. *J Clin Psychol*. noviembre de 1995;51(6):768-74.
153. Oquendo M, Baca-Garcia E, Graver R, Morales M, Montalván V, Mann J. Spanish adaptation of the Barratt Impulsiveness Scale (BIS). *Eur J Psychiatry*. 2001;15:147-55.
154. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science*. 29 de noviembre de 1996;274(5292):1527-31.
155. Deckert J, Catalano M, Sygailo YV, Bosi M, Okladnova O, Di Bella D, et al. Excess of high activity monoamine oxidase A gene promoter alleles in female patients with panic disorder. *Hum Mol Genet*. abril de 1999;8(4):621-4.
156. Jafari M, Ansari-Pour N. Why, When and How to Adjust Your P Values? *Cell J*. enero de 2019;20(4):604-7.

157. Perneger TV. Adjusting for multiple testing in studies is less important than other concerns. *BMJ*. 8 de mayo de 1999;318(7193):1288.
158. Glickman ME, Rao SR, Schultz MR. False discovery rate control is a recommended alternative to Bonferroni-type adjustments in health studies. *J Clin Epidemiol*. agosto de 2014;67(8):850-7.
159. Aggen SH, Neale MC, Røysamb E, Reichborn-Kjennerud T, Kendler KS. A psychometric evaluation of the DSM-IV borderline personality disorder criteria: age and sex moderation of criterion functioning. *Psychol Med*. diciembre de 2009;39(12):1967-78.
160. Fresán A, Robles-García R, López-Avila A, Cloninger CR. Personality differences according to age and sex in a Mexican sample using the Temperament and Character Inventory-Revised. *Compr Psychiatry*. diciembre de 2011;52(6):774-9.
161. Magan D, Mehta M, Sarvottam K, Yadav RK, Pandey RM. Age and gender might influence big five factors of personality: a preliminary report in Indian population. *Indian J Physiol Pharmacol*. diciembre de 2014;58(4):381-8.
162. Zonderman AB, Siegler IC, Barefoot JC, Williams RB, Costa PT. Age and gender differences in the content scales of the Minnesota Multiphasic Personality Inventory. *Exp Aging Res*. septiembre de 1993;19(3):241-57.
163. Catalan A, Gonzalez de Artaza M, Bustamante S, Orgaz P, Osa L, Angosto V, et al. Differences in Facial Emotion Recognition between First Episode Psychosis, Borderline Personality Disorder and Healthy Controls. *PloS One*. 2016;11(7):e0160056.
164. Krueger RF, Skodol AE, Livesley WJ, Shrout PE, Huang Y. Synthesizing dimensional and categorical approaches to personality disorders: refining the research agenda for DSM-V Axis II. *Int J Methods Psychiatr Res*. 2007;16 Suppl 1:S65-73.
165. Disney KL, Weinstein Y, Oltmanns TF. Personality Disorder Symptoms Are Differentially Related to Divorce Frequency. *J Fam Psychol JFP J Div Fam Psychol Am Psychol Assoc Div 43*. diciembre de 2012;26(6):959-65.
166. Whisman MA, Schonbrun YC. Social consequences of borderline personality disorder symptoms in a population-based survey: marital distress, marital violence, and marital disruption. *J Personal Disord*. agosto de 2009;23(4):410-5.
167. Catalan A, Angosto V, Díaz A, Valverde C, de Artaza MG, Sesma E, et al. Relation between psychotic symptoms, parental care and childhood trauma in severe mental disorders. *Psychiatry Res*. 2017;251:78-84.
168. Erkoreka L, Navarro B. Vulnerable narcissism is associated with severity of depressive symptoms in dysthymic patients. *Psychiatry Res*. 2017;257:265-9.
169. Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G, Weinberg I, Gunderson JG. The 10-year Course of Physically Self-destructive Acts Reported by Borderline Patients and Axis II Comparison Subjects. *Acta Psychiatr Scand [Internet]*. marzo de 2008 [citado 17 de agosto de 2018];117(3). Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3884820/>

170. Baker-Glenn E, Steels M, Evans C. Use of psychotropic medication among psychiatric out-patients with personality disorder. *The Psychiatrist*. marzo de 2010;34(3):83-6.
171. Hörz S, Zanarini MC, Frankenburg FR, Reich DB, Fitzmaurice G. Mental Health Service Use of Patients with Borderline Personality Disorder and Axis II Comparison Participants: A 10-Year Follow-up Study. *Psychiatr Serv Wash DC*. junio de 2010;61(6):612-6.
172. Knappich M, Hörz-Sagstetter S, Schwerthöffer D, Leucht S, Rentrop M. Pharmacotherapy in the treatment of patients with borderline personality disorder: results of a survey among psychiatrists in private practices. *Int Clin Psychopharmacol*. julio de 2014;29(4):224-8.
173. Data and resources [Internet]. 2018 [citado 28 de noviembre de 2018]. Disponible en: <http://www.euro.who.int/en/health-topics/noncommunicable-diseases/mental-health/data-and-resources>
174. Murphy DL, Maile MS, Vogt NM. 5HTTLPR: White Knight or Dark Blight? *ACS Chem Neurosci*. 16 de enero de 2013;4(1):13-5.
175. Reese J, Kraschewski A, Anghelescu I, Winterer G, Schmidt LG, Gallinat J, et al. Haplotypes of dopamine and serotonin transporter genes are associated with antisocial personality disorder in alcoholics. *Psychiatr Genet*. agosto de 2010;20(4):140-52.
176. Ni X, Sicard T, Bulgin N, Bismil R, Chan K, McMMain S, et al. Monoamine oxidase a gene is associated with borderline personality disorder. *Psychiatr Genet*. junio de 2007;17(3):153-7.
177. Erkoreka L, Zumárraga M, Macías I, Angel Gonzalez-Torres M. The COMT Val158Met polymorphism exerts a common influence on avoidant attachment and inhibited personality, with a pattern of positive heterosis. *Psychiatry Res*. abril de 2018;262:345-7.
178. Hosák L, Horáček J, Beránek M, Cermáková E. Molecular heterosis in metamphetamine abusers. *Int J Psychiatry Clin Pract*. 2007;11(3):250-2.
179. Jones G, Zammit S, Norton N, Hamshere ML, Jones SJ, Milham C, et al. Aggressive behaviour in patients with schizophrenia is associated with catechol-O-methyltransferase genotype. *Br J Psychiatry J Ment Sci*. octubre de 2001;179:351-5.
180. Luijk MPCM, Roisman GI, Haltigan JD, Tiemeier H, Booth-Laforce C, van Ijzendoorn MH, et al. Dopaminergic, serotonergic, and oxytonergic candidate genes associated with infant attachment security and disorganization? In search of main and interaction effects. *J Child Psychol Psychiatry*. diciembre de 2011;52(12):1295-307.
181. Gohier B, Senior C, Radua J, El-Hage W, Reichenberg A, Proitsi P, et al. Genetic modulation of the response bias towards facial displays of anger and happiness. *Eur Psychiatry J Assoc Eur Psychiatr*. mayo de 2014;29(4):197-202.
182. Reuter M, Frenzel C, Walter NT, Markett S, Montag C. Investigating the genetic basis of altruism: the role of the COMT Val158Met polymorphism. *Soc Cogn Affect Neurosci*. octubre de 2011;6(5):662-8.

183. Donnellan MB, Burt SA, Levendosky AA, Klump KL. Genes, personality, and attachment in adults: a multivariate behavioral genetic analysis. *Pers Soc Psychol Bull.* enero de 2008;34(1):3-16.
184. Power RA, Pluess M. Heritability estimates of the Big Five personality traits based on common genetic variants. *Transl Psychiatry.* 2015;5:e604.
185. Benjamin J, Osher Y, Lichtenberg P, Bachner-Melman R, Gritsenko I, Kotler M, et al. An interaction between the catechol O-methyltransferase and serotonin transporter promoter region polymorphisms contributes to tridimensional personality questionnaire persistence scores in normal subjects. *Neuropsychobiology.* 2000;41(1):48-53.
186. Reuter M, Hennig J. Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. *Neuroreport.* 13 de julio de 2005;16(10):1135-8.
187. Clauss JA, Avery SN, Blackford JU. The nature of individual differences in inhibited temperament and risk for psychiatric disease: a review and meta-analysis. *Prog Neurobiol.* abril de 2015;0:23-45.
188. Grace AA, Rosenkranz JA. Regulation of conditioned responses of basolateral amygdala neurons. *Physiol Behav.* diciembre de 2002;77(4-5):489-93.
189. LeDoux J. The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cell Mol Neurobiol.* octubre de 2003;23(4-5):727-38.
190. Phillips ML. Understanding the neurobiology of emotion perception: implications for psychiatry. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* marzo de 2003;182:190-2.
191. Matsumoto M, Weickert CS, Akil M, Lipska BK, Hyde TM, Herman MM, et al. Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience.* 2003;116(1):127-37.
192. Bannerman DM, Rawlins JNP, McHugh SB, Deacon RMJ, Yee BK, Bast T, et al. Regional dissociations within the hippocampus--memory and anxiety. *Neurosci Biobehav Rev.* mayo de 2004;28(3):273-83.
193. Drabant EM, Hariri AR, Meyer-Lindenberg A, Munoz KE, Mattay VS, Kolachana BS, et al. Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Arch Gen Psychiatry.* diciembre de 2006;63(12):1396-406.
194. Farrell SM, Tunbridge EM, Braeutigam S, Harrison PJ. COMT Val158Met Genotype Determines the Direction of Cognitive Effects Produced by Catechol-O-Methyltransferase Inhibition. *Biol Psychiatry.* 15 de marzo de 2012;71(6):538-44.
195. Simon NW, Montgomery KS, Beas BS, Mitchell MR, LaSarge CL, Mendez IA, et al. Dopaminergic modulation of risky decision-making. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 30 de noviembre de 2011;31(48):17460-70.
196. Baud P, Courtet P, Perroud N, Jollant F, Buresi C, Malafosse A. Catechol-O-methyltransferase polymorphism (COMT) in suicide attempters: a possible gender

- effect on anger traits. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 5 de diciembre de 2007;144B(8):1042-7.
197. Flory JD, Xu K, New AS, Finch T, Goldman D, Siever LJ. Irritable assault and variation in the COMT gene. *Psychiatr Genet.* diciembre de 2007;17(6):344-6.
 198. Kulikova MA, Maluchenko NV, Timofeeva MA, Shlepzova VA, Schegolkova JV, Sysoeva OV, et al. Effect of functional catechol-O-methyltransferase Val158Met polymorphism on physical aggression. *Bull Exp Biol Med.* enero de 2008;145(1):62-4.
 199. Caspi A, Langley K, Milne B, Moffitt TE, O'Donovan M, Owen MJ, et al. A replicated molecular genetic basis for subtyping antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* febrero de 2008;65(2):203-10.
 200. Thapar A, Langley K, Fowler T, Rice F, Turic D, Whittinger N, et al. Catechol O-methyltransferase gene variant and birth weight predict early-onset antisocial behavior in children with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Arch Gen Psychiatry.* noviembre de 2005;62(11):1275-8.
 201. Munafò MR, Freimer NB, Ng W, Ophoff R, Vejjola J, Miettunen J, et al. 5-HTTLPR genotype and anxiety-related personality traits: a meta-analysis and new data. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet Off Publ Int Soc Psychiatr Genet.* 5 de marzo de 2009;150B(2):271-81.
 202. Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol.* enero de 2014;29(1):1-15.
 203. Belsky J, Jonassaint C, Pluess M, Stanton M, Brummett B, Williams R. Vulnerability genes or plasticity genes? *Mol Psychiatry.* agosto de 2009;14(8):746-54.
 204. Munafò MR, Brown SM, Hariri AR. Serotonin transporter (5-HTTLPR) genotype and amygdala activation: a meta-analysis. *Biol Psychiatry.* 1 de mayo de 2008;63(9):852-7.
 205. Mitchell AE, Dickens GL, Picchioni MM. Facial emotion processing in borderline personality disorder: a systematic review and meta-analysis. *Neuropsychol Rev.* junio de 2014;24(2):166-84.
 206. Vai B, Sforzini L, Visintini R, Riberto M, Bulgarelli C, Ghiglino D, et al. Corticolimbic Connectivity Mediates the Relationship between Adverse Childhood Experiences and Symptom Severity in Borderline Personality Disorder. *Neuropsychobiology.* 2017;76(2):105-15.
 207. Miller R, Wankerl M, Stalder T, Kirschbaum C, Alexander N. The serotonin transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) and cortisol stress reactivity: a meta-analysis. *Mol Psychiatry.* septiembre de 2013;18(9):1018-24.
 208. Carrasco JL, Díaz-Marsá M, Pastrana JI, Molina R, Brotons L, López-Ibor MI, et al. Hypothalamic-pituitary-adrenal axis response in borderline personality disorder without post-traumatic features. *Br J Psychiatry J Ment Sci.* abril de 2007;190:357-8.
 209. Alexander N, Wankerl M, Hennig J, Miller R, Zänkert S, Steudte-Schmiedgen S, et al. DNA methylation profiles within the serotonin transporter gene moderate the

association of 5-HTTLPR and cortisol stress reactivity. *Transl Psychiatry*. 16 de septiembre de 2014;4:e443.

210. Lee J-H, Kim HJ, Kim JG, Ryu V, Kim B-T, Kang D-W, et al. Depressive behaviors and decreased expression of serotonin reuptake transporter in rats that experienced neonatal maternal separation. *Neurosci Res*. mayo de 2007;58(1):32-9.
211. Vicentic A, Francis D, Moffett M, Lakatos A, Rogge G, Hubert GW, et al. Maternal separation alters serotonergic transporter densities and serotonergic 1A receptors in rat brain. *Neuroscience*. 19 de junio de 2006;140(1):355-65.
212. Martín-Blanco A, Ferrer M, Soler J, Salazar J, Vega D, Andi6n O, et al. Association between methylation of the glucocorticoid receptor gene, childhood maltreatment, and clinical severity in borderline personality disorder. *J Psychiatr Res*. octubre de 2014;57:34-40.

ANEXO 1

Tabla 1. Distribución de sexos y edad media entre las distintas categorías de los factores introducidos en los modelos de regresión

Sexo	χ^2	p
COMT genotipos	.751	.687
COMT alelo (ValVal vs Met)	.525	.557
COMT-MTHFR (ValValT vs resto)	.096	.128
5HTTLPR – rs25531	.312	.335
MAO-A VNTR (alta vs baja actividad)	.340	.218
Trauma	.140	.174
Antecedentes familiares	.366	.227
Edad	t	p
COMT genotipos	F= 2.85	.059
COMT alelo (ValVal vs Met)	.350	.177
COMT-MTHFR (ValValT vs resto)	-1.660	.098
5HTTLPR – rs25531	1.193	.234
MAO-A VNTR (alta vs baja actividad)	.754	.451
Trauma	.847	.397
Antecedentes familiares	1.281	.201

χ^2 : chi cuadrado; T: t de Student; F: análisis de la varianza

