



VNIVERSITAT
DE VALÈNCIA

FACULTAD DE MEDICINA
Departamento de Medicina

Tesis Doctoral

**INFLUENCIA DE LAS VÍAS SEROTONINÉRGICA,
DOPAMINÉRGICA Y LA VÍA COMÚN (MAO) EN LAS
DIMENSIONES DE PERSONALIDAD DE CLONINGER. UNA
APROXIMACIÓN DESDE LA GENÉTICA.**

Programa de Doctorado en Psiquiatría
(587260Q)

Presentada por:
Matias Real López

Dirigida por:
Dr. Lorenzo Livianos Aldana

Dr. Gonzalo Haro Cortés



VNIVERSITAT DE VALÈNCIA

El Doctor D. Gonzalo Haro Cortés, Profesor Asociado del grado de Medicina de la Universidad CEU-Cardenal Herrera de Castellón y coordinador del programa de patología dual grave del hospital provincial de Castellón y el Doctor D. Lorenzo Livianos Aldana, Profesora Titular de Psiquiatría del Departamento de Medicina de la Facultad de Medicina de la Universidad de Valencia,

Certifican,

Que la Tesis Doctoral presentada por D. Matias Real López con el título “Influencia de las vías serotoninérgica, dopaminérgica y la vía común (MAO) en las dimensiones de personalidad de cloninger. Una aproximación desde la genética.”, ha sido realizada bajo su dirección. Tras haberla examinado hacen constar su autorización para que se realicen los trámites conducentes a su defensa.

Y para que conste a los efectos oportunos, firman el presente certificado en Valencia a 22 de septiembre de 2015

Fdo: Dr. Lorenzo Livianos Aldana

Fdo: Dr. Gonzalo Haro Cortés

AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis directores de tesis por su ayuda, influencia y motivación a lo largo de las diferentes etapas del trayecto.

Gracias a los compañeros del grupo TXP por todos estos años de reuniones y cenas.

Quiero agradecer especialmente a todas las personas que durante este largo camino me han ayudado a mantener el equilibrio y de una u otra manera me han servido de soporte para seguir adelante.

Gracias especialmente a mis padres, por estar siempre ahí, y a mis hijos por ser la mayor motivación de mi vida.

La realización de la presente Tesis Doctoral ha sido posible gracias a las siguientes Becas y Ayudas:

- Centro Superior de Investigación en Salud Pública CSISP. Consellería de Sanidad, Generalitat Valenciana. Vulnerabilidad genética y psicopatológica de las drogodependencias.
- Instituto de Salud Carlos III (FIS), RETICS, Red de Trastornos Adictivos (RD06/001/0016, RD12/0028/0005).
- Ministerio de Economía y Competitividad. Dirección General de Investigación, PS12011-24762.
- Generalitat Valenciana, Consellería de Educación, Proyectos para Grupos de Investigación de Excelencia (PROMETEO/2009/072).

ÍNDICE

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS	9
1. INTRODUCCIÓN	17
1.1 Definición y Clasificación de los Trastornos de la Personalidad	17
1.2 Epidemiología de los Trastornos de Personalidad	35
1.2.1 Trastornos de Personalidad y Drogodependencia	39
1.3 Principales modelos explicativos de Personalidad	41
1.3.1 El modelo de Eysenck	41
1.3.2 La teoría de personalidad de tres sistemas de Gray	42
1.3.3 Modelo de Cloninger	44
1.4 Genética de la Personalidad	56
1.4.1 Tipos de estudios genéticos en psiquiatría	56
1.4.2 Genética de las dimensiones de Cloninger	58
1.4.3 Genética de los Trastornos de Personalidad	62
1.5 Descripción de genes a estudio	91
1.5.1 Vía Serotoninérgica	93
1.5.2 Vía Dopaminérgica	102
1.5.3 Vía Común: dopaminérgica y serotoninérgica	108
1.6 Justificación	113
2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS	117
2.1 Hipótesis	117
2.2 Objetivos específicos:	118
3. MATERIAL Y MÉTODOS	121
3.1 Tipo de estudio	121
3.2 Muestra	121
3.2.1 Criterios de inclusión	122
3.2.2 Criterios de exclusión	122
3.3 Procedimiento	122
3.3.1 Obtención de muestras biológicas para el análisis genético	123
3.4 Pruebas psicométricas	128
3.4.1 EuropASI	128
3.4.2 IPDE	131
3.4.3 TCI	131
3.4.4 Módulo de evaluación de los antecedentes familiares	132
3.5 Variables	133
3.5.1 Variables principales a estudio	133

3.5.2	Variables sociodemográficas	134
3.5.3	Variables relacionadas con el consumo de sustancias	135
3.5.4	Variables respecto a la situación médica	135
3.6	Análisis de datos	136
4.	RESULTADOS	141
4.1	Resultados Descriptivos	141
4.1.1	Datos sociodemográficos	141
4.1.2	Características de la Adicción	147
4.1.3	Descriptivos de Personalidad	161
4.1.4	Descriptivos dimensionales: Modelo de Cloninger	163
4.1.5	Descriptivos Genética	171
4.2	Resultado Analíticos	176
4.2.1	Dimensiones de Cloninger y Trastorno de Personalidad	176
4.2.2	Dimensiones de Cloninger y polimorfismos genéticos	184
4.3	Modelos de Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en los Trastornos de Personalidad	191
4.3.1	Trastorno Antisocial de la Personalidad	191
4.3.2	Trastorno Límite de la Personalidad	196
4.3.3	Trastorno paranoide de la personalidad	200
5.	LIMITACIONES	209
6.	DISCUSIÓN	215
7.	CONCLUSIONES	233
8.	BIBLIOGRAFÍA	239

ÍNDICE DE TABLAS Y FIGURAS

Tabla 1: Prevalencias no ponderadas y ponderadas en Trastornos de la personalidad específicos (expresados en porcentaje de la población general). (Modificada de Pérez, 2004)	36
Tabla 2: Genética y Modelo de Personalidad de Cloninger	61
Tabla 3: Genética Epidemiológica y Trastornos de la Personalidad del Cluster A	64
Tabla 4: Genética Molecular y Trastornos de la Personalidad del Cluster A	69
Tabla 5: Genética Molecular y Trastorno Antisocial de la Personalidad	75
Tabla 6: Estudios de Gemelos y Trastorno Antisocial de la Personalidad	81
Tabla 7: Genética y Suicidio	87
Tabla 8: Genética Molecular y Trastornos de la Personalidad del Cluster C	89
Tabla 9: Edad media de inicio de consumo	148
Tabla 10: Porcentaje que no había recibido tratamiento previamente (%)	159
Tabla 11: Infectados por VHB, VHC y VIH (%)	161
Tabla 12: Prevalencia de los trastornos de la personalidad evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE	162
Tabla 13: Puntuaciones para la dimensión Búsqueda de Novedades	164
Tabla 14: Puntuaciones para la dimensión Evitación del Daño	165
Tabla 15: Puntuaciones para la dimensión Dependencia de la Recompensa	166
Tabla 16: Puntuaciones para la dimensión Autodirección	168
Tabla 17: Puntuaciones para la dimensión Cooperación	169
Tabla 18: Puntuaciones para la dimensión Autotrascendencia	170
Tabla 19: Frecuencia alélica del gen HTR1B	171
Tabla 20: Frecuencia alélica del gen HTR1D	172
Tabla 21: Frecuencia alélica del gen HTR2C	172
Tabla 22: Frecuencia alélica del gen TPH	173
Tabla 23: Frecuencia alélica del gen DBH	173

Tabla 24: Frecuencia alélica del gen DRD5	174
Tabla 25: Frecuencia alélica del gen TH	174
Tabla 26: Frecuencia alélica del gen MAO-A	175
Tabla 27: Frecuencia alélica del gen MAO-B	175
Tabla 28: Puntuaciones medias en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) y diferencia de medias (prueba t de Student) según sexo y presencia o ausencia de trastorno de la personalidad	178
Tabla 29: Descriptivos y comparaciones en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) según el diagnóstico para el Trastorno Antisocial de la Personalidad (evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE)	180
Tabla 30: Descriptivos y comparaciones en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) según el diagnóstico para el Trastorno Límite de la Personalidad (evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE)	181
Tabla 31: Descriptivos y comparaciones en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) según el diagnóstico para el Trastorno Paranoide de la Personalidad (evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE)	182
Tabla 32: Correlaciones significativas de los trastornos de la personalidad evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE (Presencia o Ausencia) y las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI)	183
Tabla 33: Asociaciones significativas (mediante ANOVA) entre los polimorfismos genéticos y las dimensiones del Temperamento del modelo de Cloninger	185
Tabla 34: Asociaciones significativas (mediante ANOVA) entre los polimorfismos genéticos y las dimensiones del Carácter del modelo de Cloninger	186
Tabla 35: Modelos predictivos de las Dimensiones de Cloninger a partir de los polimorfismos, mediante modelos lineales generalizados	190
Tabla 36: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Antisocial de la Personalidad (pasos 1, 2, 3 y 4)	193
Tabla 37: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Antisocial de la Personalidad (pasos 5 y 6)	194
Tabla 38: Variables excluidas del modelo de regresión logística del Trastorno Antisocial de la Personalidad	195
Tabla 39: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Límite de la Personalidad	197

Tabla 40: Variables excluidas del modelo de regresión logística del Trastorno Límite de la Personalidad	199
Tabla 41: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Paranoide de la Personalidad (pasos 1, 2, 3 y 4)	201
Tabla 42: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Paranoide de la Personalidad (pasos 5 y 6)	202
Tabla 43: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Paranoide de la Personalidad (paso 7)	203
Tabla 44: Variables excluidas del modelo de regresión logística del Trastorno Paranoide de la Personalidad	205

FIGURAS

Figura 1: Localización gen HTR1B	93
Figura 2: Localización gen HTR1D	96
Figura 3: Localización gen HTR2C	97
Figura 4: Localización gen TPH1	99
Figura 5: Localización gen TPH2	101
Figura 6: Localización gen DBH	102
Figura 7: Localización gen DRD5	105
Figura 8: Localización gen TH	106
Figura 9: Localización genes MAO-A y MAO-B	108
Figura 10: Género	141
Figura 11: Número de hijos biológicos que tiene	142
Figura 12: Principal fuente de ingresos	143
Figura 13: Número de condenas	144
Figura 14: Estado civil	145
Figura 15: Nº de amigos íntimos	145
Figura 16: Si ha recibido abusos sexuales en su vida	146
Figura 17: Número de cigarrillos al día	147
Figura 18: Droga principal problema	147
Figura 19: Diagnóstico respecto a los opiáceos	149
Figura 20: Vía de consumo de heroína	150
Figura 21: Diagnóstico respecto a la cocaína	151
Figura 22: Vía de consumo de cocaína	152
Figura 23: Diagnóstico respecto al cannabis	152
Figura 24: Diagnóstico respecto a las anfetaminas	153
Figura 25: Diagnóstico respecto a las drogas de síntesis	154

Figura 26: Diagnóstico respecto a los inhalantes	155
Figura 27: Diagnóstico respecto a las benzodicepinas	156
Figura 28: Diagnóstico respecto a alcohol	157
Figura 29: Días que acudió a la UCA en el último mes	158
Figura 30: Meses abstinentes tras algún tratamiento	159
Figura 31: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Búsqueda de Novedades	164
Figura 32: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Evitación del Daño	165
Figura 33: Distribución de las puntuaciones para la dimensión DR	166
Figura 34: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Persistencia	167
Figura 35: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Autodirección	168
Figura 36: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Cooperación	169
Figura 37: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Autotrascendencia	170

INTRODUCCIÓN

1. INTRODUCCIÓN

1.1 Definición y Clasificación de los Trastornos de la Personalidad

Según el manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales (DSM-IV-TR al igual que en el DSM 5) un trastorno de la personalidad es un patrón permanente e inflexible de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto, tiene su inicio en la adolescencia o principio de la edad adulta, es estable a lo largo del tiempo y comporta malestar o perjuicios para el sujeto (APA, 2002, 2013).

El enfoque diagnóstico utilizado en las clasificaciones internacionales actuales (DSM IV-TR, mantenido en el DSM 5 y CIE-10) representa la perspectiva categorial de que los trastornos de la personalidad representan síndromes clínicos cualitativamente distintos, y conformados por una serie de rasgos de personalidad inflexibles y desadaptativos que causan un deterioro funcional significativo y/o un malestar subjetivo. Se definen los *rasgos de personalidad* como patrones persistentes de formas de percibir, relacionarse y pensar sobre el entorno y sobre uno mismo que se ponen de manifiesto en una amplia gama de contextos sociales y personales. Dichos rasgos deben diferenciarse de las características que surgen como respuesta a estresantes situacionales específicos o a estados mentales más transitorios y ha de valorarse la estabilidad de los rasgos de personalidad a lo largo del tiempo y en situaciones diferentes. En alguna ocasión, las características que definen un trastorno de la personalidad no son consideradas problemáticas por el sujeto y pueden sentirse a menudo egosintónicamente.

La característica principal de un trastorno de la personalidad es un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto y que se manifiesta en varias áreas de su vida.

Los Criterios Diagnósticos de Investigación de la CIE-10 y los criterios generales del DSM 5 para los trastornos de la personalidad son iguales en líneas generales (sin presentar grandes cambios respecto al DSM-IV-TR).

Criterios diagnósticos generales para un trastorno de la personalidad

- A. Un patrón permanente de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de la cultura del sujeto. Este patrón se manifiesta en dos (o más) de las áreas siguientes:
 - (1) cognición (p. ej., formas de percibir e interpretarse a uno mismo, a los demás y a los acontecimientos).
 - (2) afectividad (p. ej., la gama, intensidad, labilidad y adecuación de la respuesta emocional).
 - (3) actividad interpersonal.
 - (4) control de los impulsos.
- B. Este patrón persistente es inflexible y se extiende a una amplia gama de situaciones personales y sociales.
- C. Este patrón persistente provoca malestar clínicamente significativo o deterioro social, laboral o de otras áreas importantes de la actividad del individuo.

- D. El patrón es estable y de larga duración, y su inicio se remonta al menos a la adolescencia o al principio de la edad adulta.
- E. El patrón persistente no es atribuible a una manifestación o a una consecuencia de otro trastorno mental.
- F. El patrón persistente no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancia (p. ej., una droga, un medicamento) ni a una enfermedad médica (p. ej., traumatismo craneal).

Los trastornos de la personalidad se agrupan basándose en las similitudes de sus características:

- El **grupo A** incluye los trastornos paranoide, esquizoide y esquizotípico de la personalidad. Los sujetos con estos trastornos suelen parecer raros o excéntricos.
- El **grupo B** incluye los trastornos antisocial, límite, histriónico y narcisista de la personalidad. Los sujetos con estos trastornos suelen parecer dramáticos, emotivos o inestables.
- El **grupo C** incluye los trastornos por evitación, por dependencia y obsesivo-compulsivo de la personalidad. Los sujetos con estos trastornos suelen parecer ansiosos o temerosos.

A pesar de que este sistema de agrupamiento resulta útil a efectos de investigación o docencia, tiene importantes limitaciones y no ha sido validado de forma consistente. Además, es frecuente que los individuos cumplan al mismo tiempo criterios de varios trastornos de la personalidad pertenecientes a grupos distintos.

En líneas generales, podemos resumir cada uno de los distintos trastornos como:

El **trastorno paranoide de la personalidad** es un patrón de desconfianza y suspicacia que hace que se interpreten maliciosamente las intenciones de los demás.

El **trastorno esquizoide de la personalidad** es un patrón de desconexión de las relaciones sociales y de restricción de la expresión emocional.

El **trastorno esquizotípico de la personalidad** es un patrón de malestar intenso en las relaciones personales, distorsiones cognoscitivas o perceptivas y excentricidades del comportamiento.

El **trastorno antisocial de la personalidad** es un patrón de desprecio y violación de los derechos de los demás.

El **trastorno límite de la personalidad** es un patrón de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y los afectos, y de una notable impulsividad.

El **trastorno histriónico de la personalidad** es un patrón de emotividad excesiva y demanda de atención.

El **trastorno narcisista de la personalidad** es un patrón de grandiosidad, necesidad de admiración y falta de empatía.

El **trastorno de la personalidad por evitación** es un patrón de inhibición social, sentimientos de incompetencia e hipersensibilidad a la evaluación negativa.

El **trastorno de la personalidad por dependencia** es un patrón de comportamiento sumiso y pegajoso relacionado con una excesiva necesidad de ser cuidado.

El **trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad** es un patrón de preocupación por el orden, el perfeccionismo y el control.

El **trastorno de la personalidad no especificado** es una categoría disponible para dos casos:

- 1) el patrón de personalidad del sujeto cumple el criterio general para un trastorno de la personalidad y hay características de varios trastornos de la personalidad diferentes, pero no se cumplen los criterios para ningún trastorno específico de la personalidad; o
- 2) el patrón de personalidad del sujeto cumple el criterio general para un trastorno de la personalidad, pero se considera que el individuo tiene un trastorno de la personalidad que no está incluido en la clasificación (p. ej., el trastorno pasivo-agresivo de la personalidad).

A continuación se exponen los criterios diagnósticos de cada uno de los trastornos de personalidad.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO A

Trastorno Paranoide de la personalidad

- A. Desconfianza y suspicacia general desde el inicio de la edad adulta, de forma que las intenciones de los demás son interpretadas como maliciosas, que aparecen en diversos contextos, como lo indican cuatro (o más) de los siguientes puntos:
 - (1) sospecha, sin base suficiente, que los demás se van a aprovechar de ellos, les van a hacer daño o les van a engañar.

(2) preocupación por dudas no justificadas acerca de la lealtad o la fidelidad de los amigos y socios.

(3) reticencia a confiar en los demás por temor injustificado a que la información que compartan vaya a ser utilizada en su contra.

(4) en las observaciones o los hechos más inocentes vislumbra significados ocultos que son degradantes o amenazadores.

(5) alberga rencores durante mucho tiempo, por ejemplo, no olvida los insultos, injurias o desprecios.

(6) percibe ataques a su persona o a su reputación que no son aparentes para los demás y está predispuesto a reaccionar con ira o a contraatacar.

(7) sospecha repetida e injustificadamente que su cónyuge o su pareja le es infiel.

- B. Estas características no aparecen exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia, un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos u otro trastorno psicótico y no son debidas a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Nota: Si se cumplen los criterios antes del inicio de una esquizofrenia, añadir «premórbido», por ejemplo, «trastorno paranoide de la personalidad (premórbido)».

Trastorno esquizoide de la personalidad

- A. Un patrón general de distanciamiento de las relaciones sociales y de restricción de la expresión emocional en el plano interpersonal, que comienza al principio de la edad adulta y se da en diversos contextos, como lo indican cuatro (o más) de los siguientes puntos:
 - (1) ni desea ni disfruta de las relaciones personales, incluido el formar parte de una familia.
 - (2) escoge casi siempre actividades solitarias.
 - (3) tiene escaso o ningún interés en tener experiencias sexuales con otra persona.
 - (4) disfruta con pocas o ninguna actividad.
 - (5) no tiene amigos íntimos o personas de confianza, aparte de los familiares de primer grado.
 - (6) se muestra indiferente a los halagos o las críticas de los demás.
 - (7) muestra frialdad emocional, distanciamiento o aplanamiento de la afectividad.
- B. Estas características no aparecen exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia, un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos u otro trastorno psicótico y no son debidas a los efectos fisiológicos directos de una enfermedad médica.

Nota: Si se cumplen los criterios antes del inicio de una esquizofrenia, añadir «premórbido», por ejemplo, «trastorno esquizoide de la personalidad (premórbido)».

Trastorno esquizotípico de la personalidad

- A. Un patrón general de déficits sociales e interpersonales asociados a malestar agudo y una capacidad reducida para las relaciones personales, así como distorsiones cognoscitivas o perceptivas y excentricidades del comportamiento, que comienzan al principio de la edad adulta y se dan en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes puntos:
 - (1) ideas de referencia (excluidas las ideas delirantes de referencia).
 - (2) creencias raras o pensamiento mágico que influye en el comportamiento y no es consistente con las normas subculturales (superstición, creer en la clarividencia, telepatía o «sexto sentido»; en niños y adolescentes, fantasías o preocupaciones extrañas).
 - (3) experiencias perceptivas inhabituales, incluidas las ilusiones corporales.
 - (4) pensamiento y lenguaje raros (vago, circunstancial, metafórico, sobreelaborado o estereotipado).
 - (5) suspicacia o ideación paranoide.

(6) afectividad inapropiada o restringida.

(7) comportamiento o apariencia rara, excéntrica o peculiar.

(8) falta de amigos íntimos o de confianza aparte de los familiares de primer grado.

(9) ansiedad social excesiva que no disminuye con la familiarización y que tiende a asociarse con los temores paranoides más que con juicios negativos sobre uno mismo.

- B. Estas características no aparecen exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia, un trastorno del estado de ánimo con síntomas psicóticos u otro trastorno psicótico o de un trastorno generalizado del desarrollo.
- **Nota:** Si se cumplen los criterios antes del inicio de una esquizofrenia, añadir «premórbido», por ejemplo, «Trastorno esquizotípico de la personalidad (premórbido)».

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO B

Trastorno antisocial de la personalidad

- A. Un patrón general de desprecio y violación de los derechos de los demás que se presenta desde la edad de 15 años, como lo indican tres (o más) de los siguientes ítems:
 - (1) fracaso para adaptarse a las normas sociales en lo que respecta al comportamiento legal, como lo indica el perpetrar repetidamente actos que son motivo de detención.
 - (2) deshonestidad, indicada por mentir repetidamente, utilizar un alias, estafar a otros para obtener un beneficio personal o por placer.
 - (3) impulsividad o incapacidad para planificar el futuro.
 - (4) irritabilidad y agresividad, indicados por peleas físicas repetidas o agresiones.
 - (5) despreocupación imprudente por su seguridad o la de los demás.
 - (6) irresponsabilidad persistente, indicada por la incapacidad de mantener un trabajo con constancia o de hacerse cargo de obligaciones económicas.
 - (7) falta de remordimientos, como lo indica la indiferencia o la justificación del haber dañado, maltratado o robado a otros.

- B. El sujeto tiene al menos 18 años.
- C. Existen pruebas de un trastorno disocial que comienza antes de la edad de 15 años.
- D. El comportamiento antisocial no aparece exclusivamente en el transcurso de una esquizofrenia o un episodio maníaco.

Trastorno límite de la personalidad

- Un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad, y una notable impulsividad, que comienzan al principio de la edad adulta y se dan en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes ítems:
 - (1) esfuerzos frenéticos para evitar un abandono real o imaginado. **Nota:** No incluir los comportamientos suicidas o de automutilación que se recogen en el Criterio 5.
 - (2) un patrón de relaciones interpersonales inestables e intensas caracterizado por la alternancia entre los extremos de idealización y devaluación.
 - (3) alteración de la identidad: autoimagen o sentido de sí mismo acusada y persistentemente inestable.
 - (4) impulsividad en al menos dos áreas, que es potencialmente dañina para sí mismo (gastos, sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida).

Nota: No incluir los comportamientos suicidas o de automutilación que se recogen en el Criterio 5.

(5) comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes, o comportamiento de automutilación.

(6) inestabilidad afectiva debida a una notable reactividad del estado de ánimo (episodios de intensa disforia, irritabilidad o ansiedad, que suelen durar unas horas y rara vez unos días).

(7) sentimientos crónicos de vacío.

(8) ira inapropiada e intensa o dificultades para controlar la ira (muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).

(9) ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves.

Trastorno histriónico de la personalidad

- Un patrón general de excesiva emotividad y una búsqueda de atención, que empiezan al principio de la edad adulta y que se dan en diversos contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes ítems:

(1) no se siente cómodo en las situaciones en las que no es el centro de la atención.

- (2) la interacción con los demás suele estar caracterizada por un comportamiento sexualmente seductor o provocador.
- (3) muestra una expresión emocional superficial y rápidamente cambiante.
- (4) utiliza permanentemente el aspecto físico para llamar la atención sobre sí mismo.
- (5) tiene una forma de hablar excesivamente subjetiva y carente de matices.
- (6) muestra autodramatización, teatralidad y exagerada expresión emocional.
- (7) es sugestionable, por ejemplo, fácilmente influenciado por los demás o por las circunstancias.
- (8) considera sus relaciones más íntimas de lo que son en realidad.

Trastorno narcisista de la personalidad

- Un patrón general de grandiosidad (en la imaginación o en el comportamiento), una necesidad de admiración y una falta de empatía, que empiezan al principio de la edad adulta y que se dan en diversos contextos como lo indican cinco (o más) de los siguientes ítems:

(1) tiene un grandioso sentido de autoimportancia (exagera los logros y capacidades, espera ser reconocido como superior, sin unos logros proporcionados).

(2) está preocupado por fantasías de éxito ilimitado, poder, brillantez, belleza o amor imaginarios.

(3) cree que es «especial» y único y que sólo puede ser comprendido por, o sólo puede relacionarse con otras personas (o instituciones) que son especiales o de alto *status*.

(4) necesita una admiración excesiva.

(5) es muy pretencioso, por ejemplo, expectativas irrazonables de recibir un trato de favor especial o de que se cumplan automáticamente sus expectativas.

(6) es interpersonalmente explotador, por ejemplo saca provecho de los demás para alcanzar sus propias metas.

(7) carece de empatía: es reacio a reconocer o identificarse con los sentimientos y necesidades de los demás.

(8) frecuentemente envidia a los demás o cree que los demás le envidian a él.

(9) presenta comportamientos o actitudes arrogantes o soberbias.

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD DEL GRUPO C

Trastorno de la personalidad por evitación

- Un patrón general de inhibición social, unos sentimientos de inferioridad y una hipersensibilidad a la evaluación negativa, que comienzan al principio de la edad adulta y se dan en diversos contextos, como lo indican cuatro (o más) de los siguientes ítems:
 - (1) evita trabajos o actividades que impliquen un contacto interpersonal importante debido al miedo a las críticas, la desaprobación o el rechazo.
 - (2) es reacio a implicarse con la gente si no está seguro de que va a agradar.
 - (3) demuestra represión en las relaciones íntimas debido al miedo a ser avergonzado o ridiculizado.
 - (4) está preocupado por la posibilidad de ser criticado o rechazado en las situaciones sociales.
 - (5) está inhibido en las situaciones interpersonales nuevas a causa de sentimientos de incapacidad.
 - (6) se ve a sí mismo socialmente inepto, personalmente poco interesante o inferior a los demás.
 - (7) es extremadamente reacio a correr riesgos personales o a implicarse en nuevas actividades debido a que pueden ser comprometedoras.

Trastorno de la personalidad por dependencia

- Una necesidad general y excesiva de que se ocupen de uno, que ocasiona un comportamiento de sumisión y adhesión y temores de separación, que empieza al inicio de la edad adulta y se da en varios contextos, como lo indican cinco (o más) de los siguientes ítems:

(1) tiene dificultades para tomar las decisiones cotidianas si no cuenta con un excesivo consejo y reafirmación por parte de los demás.

(2) necesidad de que otros asuman la responsabilidad en las principales parcelas de su vida.

(3) tiene dificultades para expresar el desacuerdo con los demás debido al temor a la pérdida de apoyo o aprobación.

Nota: No se incluyen los temores o la retribución realistas.

(4) tiene dificultades para iniciar proyectos o para hacer las cosas a su manera (debido a la falta de confianza en su propio juicio o en sus capacidades más que a una falta de motivación o de energía).

(5) va demasiado lejos llevado por su deseo de lograr protección y apoyo de los demás, hasta el punto de hacer voluntariamente tareas que le desagradan.

(6) se siente incómodo o desamparado cuando está solo debido a sus temores exagerados a ser incapaz de cuidar de sí mismo.

(7) cuando termina una relación importante, busca urgentemente otra relación que le proporcione el cuidado y el apoyo que necesita.

(8) está preocupado de forma no realista por el miedo a que le abandonen y tenga que cuidar de sí mismo.

Trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad

- Un patrón general de preocupación por el orden, el perfeccionismo y el control mental e interpersonal, a expensas de la flexibilidad, la espontaneidad y la eficiencia, que empieza al principio de la edad adulta y se da en diversos contextos, como lo indican cuatro (o más) de los siguientes ítems:

(1) preocupación por los detalles, las normas, las listas, el orden, la organización o los horarios, hasta el punto de perder de vista el objeto principal de la actividad.

(2) perfeccionismo que interfiere con la finalización de las tareas (p. ej. es incapaz de acabar un proyecto porque no cumple sus propias exigencias, que son demasiado estrictas).

(3) dedicación excesiva al trabajo y a la productividad con exclusión de las actividades de ocio y las amistades (no atribuible a necesidades económicas evidentes).

(4) excesiva terquedad, escurpulosidad e inflexibilidad en temas de moral, ética o valores (no atribuible a la identificación con la cultura o la religión).

(5) incapacidad para tirar los objetos gastados o inútiles, incluso cuando no tienen un valor sentimental.

(6) es reacio a delegar tareas o trabajo en otros, a no ser que éstos se sometan exactamente a su manera de hacer las cosas.

(7) adopta un estilo avaro en los gastos para él y para los demás; el dinero se considera algo que hay que acumular con vistas a catástrofes futuras.

(8) muestra rigidez y obstinación.

Trastorno de la personalidad no especificado

Esta categoría se reserva para los trastornos de la personalidad que no cumplen todos los criterios para un trastorno específico de la personalidad. Un ejemplo es la presencia de características de más de un trastorno específico de la personalidad que no cumplen los criterios completos para ningún trastorno de la personalidad («personalidad mixta»), pero que, en conjunto, provocan malestar clínicamente significativo o deterioro en una o más áreas importantes de la actividad del individuo (p. ej., social o laboral). Esta categoría también puede utilizarse cuando el clínico considera que es apropiado un trastorno específico de la personalidad que no está incluido en la clasificación. Los ejemplos incluyen el trastorno depresivo de la personalidad y el trastorno pasivo-agresivo de la personalidad.

1.2 Epidemiología de los Trastornos de Personalidad

A pesar de que los trastornos de personalidad (TP) suscitan un gran interés en clínicos e investigadores, siguen faltando mejores estudios epidemiológicos debido a las dificultades que plantea realizarlos (Pérez, 2004). Por un lado está la falta de interés que estos trastornos han suscitado hasta fechas recientes junto al cuestionamiento repetido de la validez diagnóstica de los mismos. Por otro lado encontramos la falta de instrumentos de valoración hasta la publicación del DSM-III y la posterior eclosión de tests de evaluación que muestran grandes discrepancias, lo que dificulta la extrapolación de resultados. Además, la falta de coincidencia entre las dos grandes clasificaciones nosológicas psiquiátricas, el DSM5, y la CIE-10, supone otro obstáculo. En este sentido, la CIE-10 no incluye ni el trastorno narcisista ni el esquizotípico y subdivide el trastorno límite de la personalidad (o de inestabilidad emocional) en dos subtipos. Si se aplican ambas clasificaciones a idénticas poblaciones se obtienen resultados bastante diferentes. Así, utilizando el DSM-IV en un mismo estudio comunitario se obtuvo el doble de prevalencia de trastornos de personalidad que con la CIE-10 (9% ponderada frente a 5%) (Samuels, 2002).

Con los datos actuales, la prevalencia de los TP en muestras comunitarias oscila en los estudios revisados por Pérez (2004) entre el 5,1 y el 14,8%. En esta línea, Seva (1996) encuentra que la prevalencia media de los TP es de 5,74% con una importante dispersión que va desde el 0,1 al 13,5%. Generalmente, cuando se usan instrumentos específicos para la detección de los TP, la prevalencia encontrada suele ser más alta, oscilando entre el 10,3 y el 13,5% (Casey, 1986; Maier, 1992; Reich et al., 1994; Zimmerman, 1990).

Respecto a la prevalencia de cada uno de los TP en la población general, las tasas oscilan según los diversos estudios y autores y según se ponderen o no las prevalencias encontradas (tabla 1).

Tabla 1: Prevalencias no ponderadas y ponderadas en Trastornos de la personalidad específicos (expresados en porcentaje de la población general). (Modificada de Pérez, 2004)

Tipo de Trastorno de Personalidad	Tasa de prevalencia		
	No ponderada (Mattia, 2001)	No ponderada (Girolamo, 2000)	Ponderada (Torgesen, 2001)
Paranoide	1,1	0,6	2,4
Esquizoide	0,6	0,4	1,7
Esquizotípico	1,8	0,6	0,6
Antisocial (disocial)	1,2	1,9	0,7
Límite	1,1	1,6	0,7
Histriónico	2,0	2,0	2,0
Narcisista	0,0	0,2	0,8
Por evitación (ansioso)	1,2	0,7	5,0
Por dependencia	2,2	0,7	1,5
Obsesivo-compulsivo	4,3	1,7	2,0

La tasa de prevalencia media del **trastorno paranoide** de la personalidad es del 0,6%. El DSM-IV-TR obtiene cifras de entre el 0,5 y el 2,5% de la población. La del **trastorno esquizoide** es del 0,4%. Aunque el DSM-IV-TR solo menciona que “es poco frecuente en el entorno clínico”, la tasa de prevalencia ponderada según estudios comunitarios es del 1,7%. La tasa de prevalencia media del **trastorno esquizotípico** es del 0,6% y el

DSM-IV-TR dice que afecta en torno al 3% de la población general. La tasa del **trastorno antisocial** es del 1,9% y según el DSM-IV-TR afecta al 3% de los varones y al 1% de las mujeres, oscilando su presencia en las poblaciones clínicas entre el 3 y el 30%. Para el **trastorno límite**, la tasa de prevalencia media es del 1,6%, oscilando en muestras comunitarias entre el 0,2 y el 1,8%. El DSM-IV-TR dice que lo padece el 2% de la población general y aproximadamente el 10% de todos los pacientes observados en los centros de salud mental (atención primaria). En el caso del **trastorno histriónico**, la distribución es aproximadamente igual entre ambos sexos y la tasa de prevalencia media se sitúa en torno al 2%. El DSM-IV-TR señala que el 2-3% de la población general lo padece y del 10 al 15% del total de pacientes psiquiátricos (ambulatorios e ingresados). En el **trastorno narcisista** existen discrepancias, señalando tasas que van del 0,2% al 3,9%. El DSM-IV-TR indica que afecta a menos del 1% de la población general y entre el 2 y el 16% de la población clínica. La tasa de prevalencia del **trastorno por evitación** se sitúa entre 0,7-5%, si bien los datos epidemiológicos facilitados por la APA hablan del 0,5 al 1% en la población general y del 10% entre los pacientes psiquiátricos ambulatorios. La del **trastorno por dependencia** estaría entre el 0,7 y el 2,2% y la del **trastorno obsesivo-compulsivo** oscila entre el 1,7 y el 4,3% (APA, 2002; Perez, 2004; López-Ibor, 2002).

Parece que, en general, las tasas de prevalencia disminuyen según aumenta la edad de los sujetos estudiados, pero todavía no está aclarado si la personalidad cambia en sí misma con el tiempo o la persona aprende a funcionar de manera más adaptada. En general, el grupo B es más prevalente en razón inversa a la edad. Los trastornos que tienden a disminuir con el paso del tiempo son el antisocial, límite, histriónico,

narcisista y pasivo-agresivo y los que tienden a persistir son el obsesivo-compulsivo, paranoide, esquizoide y esquizotípico.

Además, en general el diagnóstico de al menos un TP no se asocia con ninguno de los dos sexos en particular, aunque cuando se analiza cada trastorno en particular sí se observan diferencias entre los sexos. Los TP más frecuentes en varones serían el esquizoide, antisocial, narcisista y obsesivo-compulsivo; los más frecuentes en mujeres serían el límite, histriónico y por dependencia; mientras que el de por evitación parece ser igual de frecuente en ambos sexos. La mayoría de la literatura encuentra una menor intensidad y/o gravedad en la psicopatología derivada de los trastornos de la personalidad en las mujeres cuando se comparan con los varones (Pérez, 2004).

En cuanto al nivel educativo el trastorno obsesivo-compulsivo está más relacionado con niveles altos, mientras que los trastornos esquizoide, esquizotípico, antisocial, límite y dependiente están asociados en términos de prevalencia a un menor nivel educativo.

Parece que vivir en zona urbana tiene mayor correlación con padecer un TP, sobre todo los trastornos paranoide, esquizotípico, histriónico y posiblemente el límite y obsesivo-compulsivo (Pérez, 2004).

Entre los no casados (o sin relación estable) prevalecen más los TP esquizoide y obsesivo-compulsivo. Por el contrario, entre los que tienen una relación estable existe una correlación positiva en términos de prevalencia con los TP esquizotípico, histriónico, narcisista y por dependencia.

En cuanto a la comorbilidad de los trastornos de personalidad con otras patologías psiquiátricas, se trata de un tema con múltiples

implicaciones y aspectos todavía por resolver. Además, existe un grado de solapamiento entre los distintos TP nada desdeñable, indicando quizá que los criterios utilizados no sean del todo adecuados en una clasificación categorial. En cualquier caso, la comorbilidad entre los TP y el consumo de sustancias obtiene las tasas de prevalencia más elevadas, por lo que le dedicamos un apartado específico.

1.2.1 Trastornos de Personalidad y Drogodependencia

La prevalencia del consumo de sustancias en los sujetos con TP es mucho mayor que en la población general, y a su vez, numerosos estudios han demostrado que los TP son muy prevalentes entre los individuos con trastornos por uso de sustancias. A pesar de ello, existe una importante oscilación entre las cifras aportadas por diferentes estudios (Fidel, 2004). En una revisión de Verheul (2001) la prevalencia global del eje II encontrada es del 10,0-14,8% en sujetos normales, del 45,2-80,0% en pacientes psiquiátricos y del 34,8-73,0% en los adictos; es decir, los TP serían unas cuatro veces más prevalentes entre los adictos que en la población en general.

En muestras de drogodependientes, DeJong encontró que el 78% de su muestra de alcohólicos presentaba al menos un TP, mientras que en la muestra de politoxicómanos lo presentaba el 91% (DeJong, 1993). Por su parte, Grant encontró que el 28,6% de los sujetos con trastorno por uso de alcohol y el 47,7% de los sujetos con trastorno por uso de sustancias presentaban al menos un TP (Grant et al., 2004). En consumidores de opiáceos se encontró que el 42% presentaban Trastornos de personalidad (Frei, 2002).

Los dos TP que con más frecuencia se presentan en población drogodependiente son el trastorno límite de personalidad (TLP) y el trastorno antisocial de la personalidad (TAP), con prevalencias del 5,0-22,4% y 3,0-27,0% respectivamente (Verheul, 2001; Morgenstern, 1997; Tomasson, 1995). Por ejemplo, la prevalencia en alcohólicos de TAP es del 28% (Tomasson, 1995). Además, Barber (1996) encontró que al menos una quinta parte de los pacientes drogodependientes presentaban al menos dos o más TP.

En nuestro país, Haro (2004) encontró que el 58,1% de los dependientes de opiáceos presentaban al menos un TP, de manera similar a los hallazgos de diversos estudios previos (Arias, 1997; Brooner, 1993), siendo el Trastorno Límite (TLP) el más prevalente.

A modo de resumen, podemos decir que en EEUU se ha estimado que existe una prevalencia de TP en torno a un 20% en la población general, entre un 30 y un 50% en la población psiquiátrica y más de un 80% en pacientes drogodependientes (Ronningstam, 2007). En Europa, las estimaciones de prevalencia de TP son del 10-15%, del 45-80% y del 35-73% respectivamente (Verheul, 2001). En España, la prevalencia de TP en población general se sitúa entre el 10-15% (Fernández, 2002), un 50% en población psiquiátrica (Rubio, 2006), mientras que en población toxicómana se cifra en torno al 50-85% (Haro, 2004; López Torrecillas, 2004; López, 2006; Fernández, 2001; Ochoa, 2000).

1.3 Principales modelos explicativos de Personalidad

Actualmente existen 2 tendencias de modelos explicativos de la personalidad. Por un lado están los que siguen un modelo neurobiológico, dentro de los cuales destaca especialmente el propuesto por Cloninger; por otro lado, están los modelos factoriales, el más importante de los cuales es el conocido como Big Five que ha mostrado unas potentes propiedades psicométricas diferenciales entre rasgos de personalidad dentro del rango de la normalidad y trastornos de la personalidad (Newton-Howes, 2015).

Dentro de los modelos neurobiológicos se han propuesto diversos modelos para intentar estudiar y explicar la personalidad y sus trastornos (Eysenck, 1990; Gili, 2004; Millon, 2003; Caballo (coordinador), 2004; Livesley, 1987; Schroeder, 1992; Costa, 1992; John, 1990; Zuckerman, 1991; Stallings, 1996), destacando entre ellos los de Eysenck, Gray y Cloninger.

1.3.1 El modelo de Eysenck

El modelo de Eysenck (Eysenck, 1985; 1990) propone que la conducta de las personas puede definirse atendiendo a tres dimensiones a lo largo de las cuales todos ocupamos una posición: introversión-extraversión (E), neuroticismo (N) y psicoticismo (P) Este modelo está basado en el análisis factorial y en perspectivas psicobiológicas y tiene un amplio seguimiento internacional. Algunos estudios demuestran que este modelo presenta un grado de heredabilidad superior al 50% (Loehlin, 1982) lo que consolida sus bases biológicas. Estas bases biológicas serían el sistema límbico para el Neuroticismo, y el sistema activador reticular

ascendente para la Extraversión, mientras que la dimensión Psicoticismo no cuenta con una teoría biológica que especifique sus bases biológicas tan desarrollada como las dos anteriores.

Los componentes del modelo de Eysenck han sido relacionados con el abuso de sustancias. Altas puntuaciones en Psicoticismo y Neuroticismo se han asociado con el abuso de alcohol (Eysenck, 1977; Heath et al., 1997; Kilbey, 1998), con el uso o abuso de otras sustancias, y con ambas cosas a la vez (Eysenck, 1977; O'Boyle, 1993; Rosenthal, 1990). Sin embargo, aunque el modelo de Eysenck ha constituido durante muchos años una teoría útil con la que trabajar en el campo de la personalidad, tiene bastantes limitaciones. La principal limitación es que no existe una relación clara de las dimensiones descritas con la psiquiatría clínica, pues por ejemplo no ha sido posible relacionar estas dimensiones con las categorías de trastornos de personalidad utilizadas en la práctica clínica. Además, los estudios sobre correlatos biológicos del Neuroticismo son insatisfactorios. Por último, destacar que este modelo supone una perspectiva demasiado simple de la biología de la personalidad, donde el individuo se compone de cantidades variadas de actividad o arousal (Claridge, 1986).

1.3.2 La teoría de personalidad de tres sistemas de Gray

La teoría de personalidad de tres sistemas de Gray (Gray, 1982; 1987; 1987) es un modelo biológico con una base motivacional, desarrollado a partir de paradigmas de aprendizaje animal, efectos de drogas psicotrópicas y estudios neuropsicológicos, que proporciona una explicación de la personalidad basada en el comportamiento y la fisiología.

Consta de tres sistemas neuropsicológicos independientes que subyacen a tres dimensiones de personalidad ortogonales. Estos sistemas reflejan estructuras cerebrales que influyen en la sensibilidad a los eventos reforzadores y en el control de la experiencia de la emoción.

El Sistema de Inhibición Comportamental (BIS en el modelo) sería la base biológica de la dimensión Ansiedad-Rasgo, que abarcaría desde el neurótico introvertido al extravertido estable. Las personas con elevada reactividad de este sistema serían sensibles al miedo y el castigo, y aquellos con altas puntuaciones en ansiedad aprenderían mejor de, y estarían más motivadas por, el castigo. La base fisiológica del BIS sería un circuito periventricular formado principalmente por el hipocampo, el área medial de septum, la corteza fronto-orbital y el núcleo caudado.

El segundo sistema es el Sistema de Activación Comportamental (Fowles, 1980) o Sistema de Aproximación Comportamental (Gray, 1981) (BAS en el modelo). Las diferencias individuales en la capacidad funcional del BAS estarían relacionadas con la dimensión de personalidad Impulsividad (que iría desde el introvertido estable al extravertido neurótico). Gray sugiere que la gente altamente impulsiva aprende mejor de, y son motivados por, la recompensa. Las estructuras relacionadas con el BAS son el haz medial del cerebro anterior y el hipotálamo lateral.

Gray propone un tercer sistema, Lucha / Huida (FFS en el modelo), que está definido menos claramente (Corr, 2002; 2006). Este sistema implicaría la Agresividad y se postula relacionado con el Psicoticismo. Su base biológica parece estar directamente relacionada con la amígdala, el hipotálamo medial y la sustancia gris del cerebro medio.

Algunos estudios han intentado correlacionar el modelo de Gray, en concreto el BAS, con el abuso de alcohol, pero los resultados han sido contradictorios (Johnson et al., 2003). Además, este modelo presenta limitaciones a la hora de aplicarlo en humanos (Wilson, 1989), ya que fue desarrollado desde el paradigma de laboratorio de aprendizaje animal. Aún más, el análisis factorial sólo confirma parcialmente la estructura a priori del Cuestionario de Personalidad Gray-Wilson diseñado para evaluar el modelo (Wilson, 1990).

1.3.3 Modelo de Cloninger

Cabe señalar, que inicialmente Cloninger investigó sobre la estructura de la personalidad con el objetivo de desarrollar un modelo que pudiera explicar las diferencias entre pacientes diagnosticados de Trastorno por Somatización (síndrome de Briquet) y pacientes con diagnóstico de Trastorno por Ansiedad Generalizada. Su idea era crear un modelo que pudiera aplicarse tanto en población normal como en población clínica.

Cloninger diseñó su modelo general de personalidad en dos etapas. En la etapa inicial desarrolló y evaluó un modelo de temperamento en el que describió tres dimensiones, basándose en recopilación de información aportada por estudios familiares y de gemelos, estudios de desarrollo longitudinal, estudios neurofarmacológicos, estudios de conducta en animales y en humanos, y por último estudios genéticos de conducta. Estas tres dimensiones se denominaron Búsqueda de Novedades (*Novelty Seeking*; NS), Evitación del Daño (*Harm Avoidance*; HA) y Dependencia de la Recompensa (*Reward Dependence*; RD) y se hipotetizó que se

correspondían directamente con la estructura genética subyacente de la personalidad (Cloninger, 1987). El Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ) fue el instrumento diseñado para medir estas tres dimensiones (Cloninger, 1987). Los estudios realizados con el instrumento confirmaron la estructura de temperamento sugerida por Cloninger, con la excepción de que se obtenía una nueva dimensión que originalmente había sido considerada erróneamente como un componente de la dimensión Dependencia de la Recompensa. A esta nueva dimensión se denominó Persistencia (P).

El modelo de Cloninger experimentó posteriormente cambios respecto a su formulación original con el fin de superar algunas limitaciones. Una de ellas fue que los estudios realizados con el TPQ mostraron que no había sido tenido en cuenta el papel del carácter y el aprendizaje social. Además, no habían sido desarrolladas medidas de aceptación personal o de autoestima. Otra limitación fue que aunque las tres dimensiones del temperamento permitían distinguir subtipos de personalidad, no diferenciaban de forma consistente a los individuos con trastornos de personalidad o dificultades en la adaptación social de aquellos individuos que se caracterizaban por configuraciones del temperamento con puntuaciones extremas en las dimensiones pero que no tenían problemas de adaptación. Por ello, el modelo se amplió para evaluar tres dimensiones más denominadas Autodirección (ST), Cooperación (C), y Autotrascendencia (AT), incluidas en el componente del carácter de la personalidad.

El instrumento original, el TPQ, fue revisado y se añadieron más ítems que hacían referencia a estas 3 nuevas dimensiones. Así, en 1994 Cloninger (Cloninger, 1994) presentó el Temperament and Character Inventory (TCI), un instrumento autoadministrado de 223 ítems verdadero/falso, que mantiene el fuerte apoyo teórico y empírico de los modelos psicobiológicos previamente desarrollados (incluyendo los de Eysenck, Gray y Zuckerman), a la vez que supera algunas de sus limitaciones para su uso clínico, ya que incluye 24 subescalas de orden inferior que ofrecen información clínicamente relevante y parece un buen indicador de la presencia de trastornos de personalidad según el DSM-III-R (Svrakic, 1993).

Posteriormente el instrumento fue de nuevo revisado y modificado, siendo la última versión el TCI-R (Cloninger, 1994 Gutiérrez –Zotes, 2004), que consta de 240 ítems, a contestar en una escala Likert de 5 puntos que cuantifica las 7 dimensiones de personalidad y sus correspondientes rasgos de segundo orden. Los cambios realizados mejoraron la consistencia interna de dimensiones como Persistencia y Dependencia de la Recompensa. Cada una de las dimensiones evaluadas por el cuestionario es un rasgo cuantitativo con una distribución normal en la población general en la que la mayor parte de los individuos se sitúan en valores intermedios.

El **modelo de personalidad psicobiológico de Cloninger** (Cloninger, 1993), en esta segunda fase, propone siete dimensiones para explicar la personalidad. Cuatro de ellas corresponden al temperamento y tres al carácter:

DIMENSIONES DEL TEMPERAMENTO

El **temperamento** se refiere a la predisposición emocional congénita, implica las respuestas automáticas a estímulos emocionales, determinando hábitos y emociones, y está regulado principalmente por el sistema límbico. Se hereda de forma moderada, alrededor de un 50% (Heath, 1994; Bouchard, 1994), es relativamente estable desde la infancia hasta la etapa adulta (Sigvardsson, 1987) y es consistente en su estructura en distintas culturas y grupos étnicos (Cloninger, 1991; Takeuchi, 1993; Svrakic, 1991).

Las cuatro dimensiones temperamentales de la personalidad están relacionadas con el grado de activación, inhibición y mantenimiento del comportamiento frente a una situación determinada. Estas dimensiones, de origen hereditario y de naturaleza biológica son:

1.- **Búsqueda de Novedades (BN)**: Esta dimensión expresa la variabilidad biogénica en el sistema de activación conductual o sistema de recompensa que media la emisión de conductas de aproximación en respuesta a la novedad y a señales de recompensa o retirada de castigo, incluyendo aspectos de exploración, desinhibición e impulsividad, regulados hipotéticamente por vías dopaminérgicas. La alta BN se asocia con una baja actividad en las vías dopaminérgicas.

BN 1: Excitabilidad exploratoria vs Rigidez estoica

BN 2: Impulsividad vs Reflexión

BN 3: Extravagancia vs Reserva

BN 4: Desorden vs Reglamentación estricta

2.- **Evitación del Daño (ED)**: Refleja la variabilidad biológica del sistema de inhibición conductual, sistema que responde a señales de castigo o no recompensa y que se relaciona con tendencias a la ansiedad, pesimismo y preocupación conectadas con la actividad serotoninérgica del sistema septohipocámpico.

ED 1: Optimismo vs Ansiedad anticipatoria

ED 2: Confianza vs Miedo a la Incertidumbre

ED 3: Gregarismo vs Timidez social

ED 4: Vigor vs Fatigabilidad

3.- **Dependencia de la Recompensa (DR)**: Esta dimensión se refiere al sistema neurobiológico que pone en marcha conductas de acercamiento y reacciones de apego en respuesta a los estímulos sociales. Expresa la variación en los sistemas de apego y de afiliación social en cuanto a la sensibilidad a los estímulos sociales y el malestar en respuesta a la separación social. Se ha sugerido que esté regulada por la Noradrenalina y recientemente también por la Oxitocina.

DR 1: Insensibilidad vs Sentimentalismo

DR 2: Cordialidad (a partir del TCI-R)

DR 3: Desapego vs Apego

DR 4: Independencia vs Dependencia

4.- **Persistencia (P)**: Es el sistema neurobiológico relacionado con el mantenimiento de conductas que han sido previamente recompensadas

y que se mantienen sin un refuerzo continuado, en condiciones de extinción. Mide por tanto la capacidad para seguir emitiendo conductas anteriormente asociadas al refuerzo positivo o a la ausencia de castigo a pesar de la desaparición de estas contingencias. A nivel psicológico se relaciona con el afán por el logro. Probablemente relacionada con circuitos noradrenérgicos.

Es con el TCI-R cuando aparecen varias subdimensiones de esta dimensión:

P 1: Esfuerzo

P 2: Fortaleza en el trabajo

P 3: Ambición

P 4: Perfeccionismo

DIMENSIONES DEL CARÁCTER:

Por su parte, el **carácter** es lo que los individuos hacen de sí mismos de forma intencional y hace referencia a los autoconceptos que influyen en nuestras intenciones y actitudes. El hipocampo y el neocórtex constituyen las principales formaciones que lo regulan. Se hereda en menor grado y está influido por el aprendizaje social y las expectativas culturales sobre el rol social en relación con la edad, ocupación y otras circunstancias sociales.

Las tres dimensiones que definen el carácter son:

1.- **Autodirección (AD)**: Mide la habilidad de una persona para controlar, regular y adaptar su conducta ajustándola a la situación de acuerdo a valores y metas escogidos individualmente.

AD 1: Proyección de la culpa vs Responsabilidad. Distingue los individuos que aceptan la responsabilidad sobre sus actos de los individuos que culpan a los demás o a las circunstancias de lo que les ocurre.

AD 2: Ausencia de metas vs Orientación. Distingue los individuos que tienen un sentido claro respecto a su destino y dirección de sus vidas de los individuos que se muestran inciertos respecto a sus metas u objetivos y tienden a reaccionar ante las circunstancias y las necesidades inmediatas.

AD 3: Inercia vs Autoeficacia. Describe a individuos que muestran iniciativa para identificar soluciones a los problemas frente a individuos que se sienten incapaces de superar los obstáculos que van encontrando a lo largo de sus vidas.

AD 4: Comparación con los demás vs Autoaceptación. Describe individuos que se aceptan tal y como son tanto en su aspecto físico como en su forma de ser frente a individuos que luchan continuamente contra los demás y se comparan en todas las facetas para continuamente sentirse inferiores e insatisfechos.

AD 5: Falta de hábitos vs Congruencia. Evalúa el número de veces que los individuos utilizan hábitos que son congruentes con sus valores morales y metas a largo plazo en vez de utilizar impulsos emocionales inconscientes.

2.- **Cooperación (C)**: Mide las diferencias individuales en la capacidad de aceptar e identificarse con otras personas.

C 1: Intolerancia social vs Tolerancia social. Evalúa hasta qué punto los individuos aceptan y toleran a los que tienen distintas opiniones y actuaciones.

C 2: Insensibilidad vs Empatía. Evalúa en qué medida los individuos consideran los sentimientos de los demás y la capacidad de ponerse en el lugar del otro.

C 3: Egoísmo vs Altruísmo. Describe a individuos que sienten satisfacción ayudando a los demás frente a los individuos que siempre buscan su propio beneficio.

C 4: Venganza vs Compasión. Describe los individuos que tienden a ser bondadosos y a perdonar y olvidar las injurias de los demás con el objetivo de construir una buena relación.

C 5: Oportunismo vs Integridad. Describe individuos que son escrupulosos, con valores morales y éticos frente a individuos que son oportunistas.

3.- **Autotrascendencia (AT)**: Identificación del individuo con un todo, del cual procede y del cual es parte esencial.

AT 1: Cohibición vs Abstracción. Describe individuos que tienden a trascender sus propios límites o barreras y son capaces de perder la noción del paso del tiempo. Pueden ser descritos como distraídos o como personas que “están en otro mundo”. Las personas con puntuaciones bajas en esta subescala son convencionales y poco imaginativas.

AT 2: Identificación personal vs Transpersonalidad. Describe individuos que se sienten conectados con la naturaleza, el universo, formando parte de un único organismo frente a individuos que prefieren ser individualistas.

AT 3: Materialismo racional vs Espiritualidad. Distingue individuos que aceptan los milagros, las experiencias extrasensoriales y otros fenómenos espirituales frente a individuos que sólo aceptan el materialismo y el empirismo objetivo. Los individuos con puntuaciones altas en esta subescala son descritos como sujetos con pensamiento mágico.

A diferencia de otros modelos de personalidad, las dimensiones de temperamento de Cloninger han sido relacionadas con el correlato clínico de la personalidad. Así, una elevada BN puede predecir una conducta criminal (Howard, 1997; Mitchell, 2011) y antisocial (Hesselbrock, 1992; Battaglia, 1996). En esta línea, Cloninger relacionó la búsqueda de sensaciones con niveles bajos de dopamina, lo cual podría explicar el abuso de sustancias que tienden a incrementar la actividad dopaminérgica y por lo tanto a compensar dicho déficit. En concreto, parece haber una clara relación entre BN y un alelo del gen del receptor de la dopamina D4, el gen D4DR (Cloninger, 1996)

En resumen, el modelo de Cloninger, ha demostrado ser más útil que los anteriores, ya que, como veremos a continuación, sus dimensiones correlacionan con los TP, el uso y abuso de sustancias, y con determinados marcadores genéticos.

Pese a todo, si bien el modelo de Cloninger ha generado gran volumen de investigación, en los últimos tiempos también se ha visto

criticado, sobre todo en la validez de su fundamentación neurobiológica (Paris, 2005).

1.3.3.1 *Papel del modelo de Cloninger en los Trastornos de Personalidad*

Según los estudios de Cloninger (Cloninger, 1994) las puntuaciones bajas en las dimensiones caracteriales, sobre todo bajas Autodirección y Cooperación, se asociaban con alto número de síntomas en todos los cluster de TPs. Es decir, las dimensiones caracteriales predicen la presencia o ausencia de TP. Además, los síntomas del Cluster A (raro/excéntrico) estaban principalmente asociados con baja Dependencia de la Recompensa, los del Cluster B (impulsivo) con alta Búsqueda de Novedades, y los del Cluster C (ansioso) con alta Evitación del Daño. También Battaglia (Battaglia, 1996) indicó que una baja puntuación de Dependencia de la Recompensa se correlacionaría con desórdenes del cluster A del Eje II según el DSM-III-R. En la misma línea, Autodirección y Cooperación estaban negativamente correlacionadas con el número de síntomas para cada TP individual del DSM-III-R. Dicho en otras palabras, las dimensiones de carácter parecen ser un denominador común a lo largo de todos los diagnósticos categoriales de TPs.

Aún más, dichos estudios muestran que los TPs individuales manifestaban combinaciones específicas de altas y bajas puntuaciones en las dimensiones temperamentales de Búsqueda de Novedades, Evitación del Daño, y Dependencia de la Recompensa (Svrakic, 1993). Así, por ejemplo, el Trastorno Antisocial de Personalidad se caracterizaría por alta BN, baja ED y baja DR; el Trastorno de Personalidad Histriónico por alta

BN, baja ED y alta DR; el Trastorno de Personalidad por Dependencia por alta ED y alta DR; y el Trastorno de Personalidad Obsesivo-Compulsivo por alta ED, baja BN y baja DR. Esto significa que las dimensiones temperamentales distinguen entre los subtipos de TPs y serían críticas para el diagnóstico diferencial de dichos trastornos. Destacar, no obstante, que las puntuaciones extremas en el temperamento no son necesariamente indicativas de personalidad patológica, sino que sólo se asociarán con el deterioro personal, social y ocupacional que caracteriza al diagnóstico de TP cuando estén acompañadas de bajas puntuaciones en las dimensiones caracteriales (Svrakic, 1993).

Estos resultados sugieren que el modelo de Cloninger es una buena herramienta para integrar los modelos dimensionales y categoriales de los TPs. Así, las puntuaciones bajas en las dimensiones caracteriales serían la dimensión común a todos los tipos de TPs. Mientras que cada uno de los TPs sería una combinación específica de variantes extremas del temperamento relacionadas ortogonalmente con la dimensión básica de bajos rasgos caracteriales.

1.3.3.2 Papel del modelo de Cloninger en el consumo de Drogas

Diversos trabajos han tratado de aplicar el TPQ (Cloninger, 1986) y observar si el análisis temperamental según este modelo permite definir una población que consume habitualmente sustancias adictivas. El empleo de una forma reducida de este cuestionario permitió estudiar una amplia muestra de adolescentes, encontrando que el uso de sustancias era especialmente prevalente entre aquellos sujetos con valores altos de BN y

bajos de ED y DR (Wills, 1994). Por su parte, Vukov en dependientes a opiáceos (Vukov, 1995), Basiaux en alcohólicos (Basiaux et al., 2001), y Downey en fumadores (Downey, 1996) encontraron un aumento significativo de la dimensión de BN en todas las poblaciones respecto a los grupos controles.

En esta línea, Wills (1994) encontró que una puntuación elevada de BN se correlacionaba con la facilidad para formar parte de grupos de riesgo. Además, en los individuos con alta BN, un nivel global normal-alto de ED mejoraría el pronóstico, al inhibir la búsqueda de las sustancias. En este sentido, Pomerleau, describió que la probabilidad de llegar a ser fumador dependía de las escalas de BN y DR, mientras que el grado de dependencia o adicción una vez se había establecido el hábito se asociaba a ED (Pomerleau, 1992). En general, el abuso de sustancias es alto cuando la ED es baja.

Cloninger, aplicando su modelo al alcoholismo, indicaba que éste se presentaba de dos modos. El alcoholismo Tipo I, al que pertenecerían aquellos alcohólicos con dependencia psicológica o pérdida de control, culpa y miedo a la dependencia frecuentes, se caracterizaría por baja BN, alta ED y alta DR. Y el alcoholismo Tipo II o antisocial, con frecuentes problemas legales como resultado de comportamientos impulsivos o agresivos, incapacidad para abstenerse del alcohol y frecuente descuido de responsabilidades que típicamente han experimentado problemas relacionados con el alcohol antes de los 25 años, se caracterizaría por alta BN, baja ED y baja DR (Cloninger, 1987).

En conclusión, un aumento de la BN parece caracterizar a una población que tiende a utilizar sustancias para obtener sensaciones nuevas y excitantes. Si la ED es alta, inhibe la búsqueda de la sustancia, pero si es baja aumenta su apetencia. Lo mismo sucede con la DR cuando sus valores son altos o bajos.

Más recientemente, se ha valorado el papel que la Persistencia puede suponer en las recaídas. Así, Sellman encontró que la abstinencia dependería fundamentalmente del grado de P, es decir, que a mayor P, mayor sobriedad (Sellman, 1997). No obstante, son necesarios más estudios en los que se utilice el cuestionario completo (TCI) para evaluar la importancia relativa del temperamento y el carácter en relación con la edad de inicio y otra sintomatología comórbida de la dependencia de sustancias.

1.4 Genética de la Personalidad

1.4.1 Tipos de estudios genéticos en psiquiatría

A partir de un único estudio o tipo de estudio no se pueden extraer conclusiones respecto al papel de la genética y el ambiente en los Trastornos de la Personalidad (TP), sino que éstas sólo pueden obtenerse a través de la evidencia resultante de un elevado número de investigaciones con metodologías muy variadas (Faraone, 1999). Las frecuentes revisiones sobre la genética de la enfermedad mental, y en concreto de los TP, se justifican en que un solo artículo o un pequeño grupo de ellos pueden llevarnos a conclusiones erróneas y/o de poca consistencia científica. Además, un aspecto que hace que la investigación en genética de la enfermedad mental sea más compleja son las dificultades diagnósticas (Faraone, 1999), ya que el empleo de criterios

diagnósticos e incluso nosológicos diferentes dificulta la labor de integración del conocimiento y difícilmente aumentará la consistencia de las conclusiones que se pretenden obtener.

Además, las clasificaciones actuales de los trastornos de la personalidad conllevan una dificultad añadida pues no existen signos o síntomas, sino rasgos de personalidad exagerados o desadaptativos.

En este sentido, conviene aclarar la importancia de la cronología lógica de los estudios sobre psiquiatría genética. Así pues, para que el estudio mediante técnicas de genética molecular esté justificado, antes debe demostrarse con datos epidemiológicos que los genes pueden tener un papel etiológico sustancial (Faraone, 1999). Estos datos se obtienen a partir de los estudios de genética epidemiológica, que son principalmente de tres tipos: de familias, de gemelos y de adopción. Si estos estudios no sugieren la heredabilidad de un trastorno, es mejor investigar las causas ambientales y no realizar estudios moleculares.

Los estudios de familias son los más frecuentes e importantes. Ayudan a responder la siguiente pregunta inicial: ¿se encuentra el trastorno con más frecuencia en determinadas familias? Los estudios de gemelos ayudan a dilucidar si la enfermedad está causada por genes, el ambiente o ambos. Y los estudios de adopción pretenden atribuir la transmisión familiar a los genes o al ambiente psico-social habitualmente por comparación con alguno de los tipos anteriores.

1.4.2 Genética de las dimensiones de Cloninger

El modelo de Cloninger es un buen punto de partida para las investigaciones en genética de la personalidad, ya que como se ha comentado anteriormente, tres de sus dimensiones, en gran parte heredables, serían influidas por ciertos neurotransmisores:

- la Búsqueda de Novedad por la variabilidad genética en los sistemas dopaminérgicos,
- la Evitación del Daño por los serotoninérgicos, y
- la Dependencia de la Recompensa por los noradrenérgicos.

Partiendo de esta base, se han estudiado los polimorfismos de los genes que codifican los receptores y transportadores de las moléculas neurotransmisoras (tabla 2).

El gen DRD4 se localiza cerca del telómero del brazo corto del cromosoma 11 (11p15.5) y se han identificado diferentes alelos para este gen cuya frecuencia varía en las diferentes poblaciones (Shera, 1996).

Parece que los factores genéticos explicarían aproximadamente el 50% de la varianza en BN (Heath, 1994; Koopmans, 1995). En 1996, se publicaron dos estudios independientes en los que hallaron una asociación significativa entre la dimensión BN y el alelo con 7 repeticiones del gen DRD4 (Benjamin, 1996; Ebstein et al., 1996). Estos resultados fueron replicados por varios estudios (Ono et al., 1997; Kuhn, 1999; Noble, 1998; Strobel, 1999; Tomitaka et al., 1999). No obstante, otros estudios no encontraron esta relación (Jönsson et al., 1997; Bau, 1999; Gelernter, 1997; Pogue-Geile, 1998; Sander et al., 1997; Sullivan, 1998; Vandenberg, 1997). Así mismo, Kluger (2002), en su meta-análisis sobre

20 estudios, tampoco encontró asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo analizado en el gen DRD4 y la dimensión BN.

Siguiendo en esta línea de investigación, varios estudios (Okuyama, 2000) han asociado otros polimorfismos del DRD4 con BN. Por ejemplo, Ekelund (1999) encontró asociación entre los alelos de 2 y 5 repeticiones del DRD4 y puntuaciones altas en BN. Por su parte, Noble (1998) halló una interacción entre los polimorfismos de DRD4 y DRD2, ya que la dimensión BN era más marcada cuando se presentaban juntos los tres alelos menores de DRD2 y el alelo de 7 repeticiones de DRD4.

Otro hallazgo interesante es la interacción gen-gen entre un polimorfismo del receptor DRD4 y el polimorfismo Cys23Ser del 5-HT2C. Cuando estos polimorfismos estaban presentes en el mismo individuo, daban cuenta del 13% de la varianza de DR y del 30% de la varianza de P (Ebstein, 1997; Kuhn, 1999).

Otro gen estudiado ha sido el transportador de la serotonina, el 5HTT o SLC6A4, que se localiza en el cromosoma 17 (17q11.1-q12). Uno de sus polimorfismos más estudiados ha sido el 5-HTTLPR, que, en humanos, consta de una secuencia de tamaño entre 20-23pb que se repite normalmente entre 14 (alelo corto, s) y 16 veces (alelo largo, l) (Shera, 1996). En dos estudios que analizaban un amplio número de muestras se encontraron evidencias significativas sobre un posible papel de este polimorfismo en el neuroticismo y caracteres asociados (Lesch, 1996; Mazzanti et al., 1998), como la Evitación del Daño (Balestri, 2014). También Greenberg et al (2000) encontraron esta asociación entre el 5HTTLPR y el neuroticismo.

Lesch (1996) encontró que el genotipo 5HTTLPR presentaba una asociación significativa con la dimensión ED, más específicamente con las subescalas preocupación y pesimismo, miedo a lo desconocido, y fatigabilidad, mientras que no se halló relación con timidez. Así mismo, Cloninger (1998) detectó un linkage significativo entre ED y un locus en el cromosoma 8p21-23, explicando el 38% de la varianza del rasgo. Sin embargo, este resultado se obtuvo de familias de alcohólicos, por lo que no está clara su transferencia a sujetos sanos. Por otro lado, Kusumi (2002) no encontró relación directa entre rasgos de personalidad medidos con el TCI y la función del receptor 5-HT(2A) o el polimorfismo genético del gen del receptor de 5-HT(2A).

Tabla 2: Genética y Modelo de Personalidad de Cloninger

Autores	Resultados	F/C
Heath AC, 1994 Koopmans JR, 1995	Se sugiere que los factores genéticos explicarían aproximadamente el 50% de la varianza en la BN.	F
Benjamin J, 1996 Ebstein RP, 1996 Ono Y, 1997 Kuhn KU, 1999 Noble EP, 1998 Strobel A, 1999 Tomitaka M, 1999	Se observa una asociación significativa entre la dimensión BN y el alelo con 7 repeticiones del gen DRD4.	F
Jönsson EG, 1997 Bau CH, 1999 Gelernter J, 1997 Pogue-Geile M, 1998 Sander T, 1997 Sullivan PF, 1998 Vandenbergh DJ, 1997	No se observa una asociación significativa entre la dimensión BN y el alelo con 7 repeticiones del gen DRD4.	C
Kluger AN, 2002	En un meta-análisis sobre 20 estudios no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo analizado en el gen DRD4 y la dimensión BN.	C
Okuyama Y, 2000	Se observa una asociación significativa entre la dimensión BN y un polimorfismo en la región promotora del gen DRD4.	F
Ekelund J, 1999	Se identifica una asociación entre los alelos de 2 y 5 repeticiones del DRD4 y puntuaciones altas en BN.	F
Noble EP, 1998	Se halla una interacción entre los polimorfismos de DRD4 y DRD2, ya que la dimensión BN era más marcada cuando se presentaban juntos los tres alelos menores del DRD2 y el alelo de 7 repeticiones de DRD4.	F
Kuhn KU, 1999 Ebstein RP, 1997	Se encontró una interacción gen-gen entre un polimorfismo del receptor DRD4 y el polimorfismo Cys23Ser del 5-HT2C. Cuando estos polimorfismos se hallaban presentes en el mismo individuo, explicaban el 13% de la varianza de la DR y del 30% de la varianza de la P.	F
Lesch KP, 1996	El genotipo 5HTTLPR se asociaba significativamente con la dimensión ED, más específicamente con las subescalas de preocupación y pesimismo, miedo a lo desconocido, y fatigabilidad.	F
Cloninger CR, 1998	Se detectó una asociación significativa entre ED y un locus en el cromosoma 8p21-23, explicando el 38% de la varianza del rasgo. Sin embargo, este resultado se obtuvo de familiares de alcohólicos, por lo que no está clara su transferencia a sujetos sanos.	F
Kusumi I, 2002	No se encontró relación directa entre rasgos de personalidad medidos con el TCI y la función del receptor 5-HT2A o el polimorfismo genético del gen del receptor de 5-HT2A.	C

Nota: F es a Favor y C en Contra de Asociación Genética.

1.4.3 Genética de los Trastornos de Personalidad

En la actualidad, la mayoría de investigadores asume la importante función que tienen tanto la herencia como el ambiente para el desarrollo de la personalidad y plantean la necesidad de avanzar en la identificación de variantes alélicas que estén ligadas a dimensiones específicas de la personalidad, ya que todos los individuos de una especie comparten los mismos genes (en el caso de la especie humana aproximadamente 32.000), por lo que la diferenciación individual no está en dichos genes, sino en las variaciones de cada gen, es decir, en los alelos (Sanjuán, 2004).

La mayoría de los estudios sobre las bases genéticas de la personalidad se han realizado siguiendo modelos dimensionales de la personalidad, mientras que hay pocos estudios sobre las bases genéticas de los trastornos de personalidad, siendo los más estudiados desde el punto de vista genético el trastorno antisocial, el esquizotípico y el obsesivo-compulsivo (Sanjuán, 2004; Moffitt, 2005; Kolla, 2014) y el TLP (Livesley, 2008; Reichborn-Kjennerud et al., 2013). Hay bastante apoyo a la existencia de un componente hereditario en el modelado del temperamento y la personalidad, que explicaría entre el 30 y el 60% de la varianza observada (Loehlin, 1992) y estudios de gemelos criados juntos y separados revelan una influencia genética fuerte en dimensiones de personalidad como neuroticismo y extraversión (Pedersen, 1988). Sin embargo, en la actualidad no se ha identificado ni un solo gen responsable de la variabilidad que se observa en la personalidad humana (Sanjuán, 2004). A la vista de estos datos, lo que sí parece claro es que ningún único gen es responsable de un trastorno psiquiátrico específico, y

particularmente en los trastornos de la personalidad la diversidad de genes es esencial para entender el papel de la propia genética.

A continuación se repasan los estudios genéticos existentes sobre determinados trastorno de personalidad.

1.4.3.1 Cluster o Grupo A

El cluster A del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR incluye los trastornos paranoide (TPP), esquizoide (TEDP) y esquizotípico de la personalidad (TETP), siendo el TETP el núcleo donde se ha concentrado la mayoría de la investigación genética (tabla 3).

Tabla 3: Genética Epidemiológica y Trastornos de la Personalidad del Cluster A

Autores	Resultados	F/C
Torgersen S, 1984 Battaglia M, 1999	28% co-gemelos monocigóticos de sujetos con TETP también presentan el trastorno vs 3% co-gemelos dicigóticos.	F
Kendler KS, 1991	Se sugiere la existencia de dos dimensiones del TETP sobre las que los factores genéticos ejercen su influencia en diferente grado.	F
Kety SS, 1968	La esquizofrenia y sus trastornos relacionados tenían una incidencia del 20% en familiares biológicos de sujetos con dicha enfermedad mientras que en los familiares de sujetos adoptados y controles era de un 6%.	F
Kendler KS, 1994	Se analizaron los datos del estudio previo con los criterios del DSM-III de esquizofrenia y TETP exclusivamente, siendo las respectivas frecuencias de 12% y 3%, pasando a ser el porcentaje de frecuencias de 21% y 5% cuando se consideraba exclusivamente a los familiares de primer grado.	F
Kendler KS, 1993	Las tasas de TETP y TPP son significativamente mayores entre familiares de sujetos con esquizofrenia que entre familiares de sujetos controles.	F
Squires-Wheeler E, 1988 Squires-Wheeler E, 1989	Se detecta en muestras pequeñas frecuencias de TETP similares en familiares de sujetos con esquizofrenia y en familiares de sujetos con trastornos del estado de ánimo.	F
Kringlen E, 1989	En una muestra pequeña de la descendencia de gemelos monocigóticos discordantes en esquizofrenia no se encontró significación estadística en el espectro de los trastornos relacionados con la esquizofrenia en comparación con la descendencia de gemelos sanos.	C
Onstad S, 1991 Torgersen S, 1993	Se observa una especificidad en la transmisión familiar debido a que la incidencia de TETP y/o TPP es significativamente mayor en familiares de sujetos con esquizofrenia que en familiares de sujetos con trastornos del estado de ánimo.	F
Battaglia M, 1996	Riesgo familiar de padecer esquizofrenia del 0 al 8,4% según la revisión de 12 estudios. Menor riesgo familiar de padecer esquizofrenia en sujetos con TETP que en sujetos con esquizofrenia, sugiriendo modelo poligénico de la esquizofrenia.	F
Battaglia M, 1991 Siever LJ, 1990 Thaker G, 1993	Mayor riesgo de padecer esquizofrenia, esquizofrenia más algún TP del cluster A o esquizofrenia con psicosis funcional en los familiares de sujetos con TETP que en los familiares de sujetos control.	F
Baron M, 1985	Riesgo familiar para TETP del 14,8%.	F
Siever LJ, 1990	Riesgo familiar para TETP del 14,4%.	F
Battaglia M, 1995	Riesgo familiar para TETP del 18,9%. Mayor riesgo significativo familiar de TETP que de TPP.	F

Nota: F es a Favor y C en Contra de Asociación Genética.

Para el TPP no hay disponibles publicaciones que informen de la influencia de determinados genes en su aparición.

Respecto al Trastorno Esquizotípico de la personalidad (TETP) se ha estudiado en numerosos trabajos la relación genética que mantiene con la esquizofrenia. El principal diseño genético-epidemiológico para analizar la posible relación entre ambas entidades consiste en estimar el riesgo de TETP en los familiares de sujetos con esquizofrenia. Los resultados de las investigaciones sugieren que el ambiente ejerce influencia en la distribución de los diagnósticos en familias de riesgo aunque esta influencia es más probable que se produzca en los trastornos paranoide y límite de la personalidad que para el TETP (Kringlen, 1989). La consideración del TETP como una forma de fenotipo moderado de la esquizofrenia da paso a un segundo método de análisis que consiste en analizar la proporción de familiares que presentan un fenotipo severo de la enfermedad (esquizofrenia crónica) entre los familiares de sujetos con un fenotipo más moderado (TETP) (Battaglia, 1991).

Para poder establecer si el TETP se concentra más en familias que poseen un mayor riesgo para padecer esquizofrenia es importante determinar si el TETP se transmite familiarmente por sí mismo y en qué medida esta transmisión es debida a factores genéticos. Para dilucidar este punto se utiliza el tercer tipo de análisis de heredabilidad, que engloba los estudios familiares, de gemelos y de adopciones. Como reseñan Battaglia y Torgensen, hasta 1996 se habían realizado sobre la transmisión del TETP dos estudios históricos familiares, un estudio familiar, un estudio de adopciones y dos estudios de gemelos (Battaglia, 1996).

Tras analizar toda la información se puede deducir que el TETP tiene una transmisión familiar en la que los factores genéticos contribuyen significativamente, aunque existe la posibilidad de que se transmita sólo parte del trastorno y no éste en su totalidad. Incluir al TETP en el espectro de la esquizofrenia puede aumentar la potencia de los análisis genéticos y proporcionar pistas para entender la naturaleza y los modos de transmisión de la misma (Battaglia, 1996). Al mismo tiempo, diversos autores opinan que no existen estudios familiares robustos sobre el TETP que evalúen marcadores de vulnerabilidad fenotípica, el riesgo relativo o la heredabilidad de estos rasgos. Para ellos es posible que el TETP sea genéticamente idéntico a alguna forma de esquizofrenia pero con un fenotipo menos fuerte debido a una combinación de penetrancia reducida, mayor número de factores protectores o falta de factores no genéticos, como agentes víricos o tóxicos. Lo que sí parece posible es que sólo un subgrupo de sujetos con TETP sería genéticamente idéntico o estaría muy relacionado con las diversas formas de esquizofrenia, y la vulnerabilidad genética junto a los correspondientes marcadores podrían ayudar a definir con claridad este subgrupo (Cadenhead, 2002).

En un plano diferente a lo hasta ahora reseñado, se han estudiado a lo largo de los años una serie de indicadores neuropsicológicos específicos relacionados con la esquizofrenia y que más recientemente se han analizado para el TETP. Estos indicadores pueden ser de muy buena utilidad como indicadores fenotípicos en los análisis genéticos de ligamiento (Faraone, 1995) y según éstos existirían tres endofenotipos que pueden ser útiles para entender la responsabilidad genética en el TETP (Cadenhead, 2002). Los indicadores neuropsicológicos son:

- Inhibición por prepulso (IPP): La presentación repetida de estímulos débiles anteriores a un estímulo fuerte reduce la magnitud del reflejo del parpadeo. Los pacientes esquizofrénicos muestran una respuesta de menor inhibición que los sujetos normales; incluso familiares clínicamente no afectados de sujetos esquizofrénicos muestran un déficit similar (Weike, 2000). Los pacientes con TETP también presentan este déficit en comparación con sujetos normales (Cadenhead, 2000). No ha habido un análisis definitivo del patrón de herencia de la IPP en gemelos, pero la modulación de esta respuesta utilizando estímulos afectivos parece que, al menos parcialmente, está bajo control genético ya que los gemelos monocigóticos (no así los dicigóticos) muestran cambios similares en la amplitud de esta respuesta (Carlson, 1997).
- Supresión del potencial evocado P50: Múltiples estudios han encontrado que se produce una supresión normal del segundo potencial P50 posiblemente debido a la activación del proceso inhibitorio por el primer P50 (Cadenhead, 2002). En individuos normales el segundo P50 muestra una disminución del 80%, detectándose desde el final de la adolescencia hasta los 65 años (Freedman, 1987). Pacientes esquizofrénicos (Clemenz, 1998), familiares de primer grado (Clemenz, 1997) y sujetos con TETP (Cadenhead, 2000) muestran una supresión reducida del P50 en comparación con sujetos normales.
- Paradigma antisacada: El control de sacada (redirección rápida de la mirada fija hacia un lugar concreto) es una buena medida para diferenciar sujetos con esquizofrenia de sujetos sanos (Cadenhead, 2002). Los familiares no psicóticos de primer grado de sujetos con

esquizofrenia y TETP generan una mayor proporción de errores en esta prueba (Ross, 1998), de hecho el 75% de los pacientes esquizofrénicos y un 25-50% de sus familiares generaban más errores que el peor ejecutante de los sujetos control (McDowell, 1999).

Los déficits inhibitorios en el procesamiento de la información observado en pacientes con TETP no medicados, así como en familiares de sujetos con esquizofrenia no afectados clínicamente, sugieren que estos rasgos neurobiológicos no dependen del estado ni son secundarios a factores como los efectos de la medicación o psicosis generalizada, desorganización o disfunción cerebral subyacente (Cadenhead, 2002).

En estudios recientes se ha observado en muchas funciones neurocognitivas una interacción entre el riesgo genético de heredar la esquizofrenia y los síntomas esquizotípicos. Los síntomas esquizotípicos se relacionan con déficits en la memoria verbal y visoespacial, atención compleja y funcionamiento de ejecución sólo entre individuos que tienen un riesgo genético elevado para padecer esquizofrenia. La presencia de síntomas esquizotípicos junto a una historia familiar de esquizofrenia parecen situar a los sujetos frente a un mayor riesgo de padecer ciertos déficits cognitivos, que sugieren que algunas funciones neurocognitivas pueden ser sensibles a síntomas subpsicóticos dentro del espectro de la esquizofrenia. Esto sería consistente con un modelo donde intervinieran lugares genéticos tanto para los síntomas esquizotípicos como para los déficits neurocognitivos (Johnson et al., 2003). Los déficits de memoria de trabajo visoespacial se han relacionado con el gen DISC1 (Gasperoni et al., 2003), que se había identificado previamente como un lugar de susceptibilidad para la esquizofrenia (Millar et al., 2000).

Por último, en la tabla 4 se reflejan las investigaciones que relacionan el cluster A con los genes de los neurotransmisores y sus receptores.

Tabla 4: Genética Molecular y Trastornos de la Personalidad del Cluster A

Autores	Resultados
Kestler LP, 2000	El cluster A se asocia a baja densidad de receptores dopaminérgicos DA2.
Rosmond R, 2001	El déficit de receptores DA2 podría elevar la presión sanguínea mediante una inhibición deficiente en la liberación de catecolaminas. Los sujetos homocigóticos para el alelo T del exón 6 del gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2) presentaban una mayor presión sanguínea y más TP del cluster A en comparación al resto de alelos.
Blum K, 1997	Fuerte asociación entre alelo Taq A1 del receptor dopaminérgico D2 con conducta esquizoide/evitadora. Asociación más débil entre alelo 480-pb VNTR 10/10 del gen transportador de dopamina DAT1 y la conducta esquizoide/evitadora.

1.4.3.2 Cluster o Grupo B

El Trastorno Antisocial de la Personalidad (TAP) y el Trastorno Límite de la Personalidad (TLP) son los TP del cluster B en los que más se ha investigado su heredabilidad y genética (Mateu et al., 2008).

1.4.3.2.1 Trastorno Antisocial de la Personalidad

Para establecer un diagnóstico de TAP se requiere una historia previa de trastorno disocial, anterior a los 15 años, que implica un patrón de conducta repetitivo y persistente donde los derechos de los demás no son respetados y las normas sociales impuestas por los mayores son

violadas. Existen estudios que miden el comportamiento antisocial a través de la criminalidad y de la delincuencia, aunque éstas en sí mismas no implican un TAP. La diferencia entre ambos términos estriba en que la criminalidad es un acto puntual que conlleva arresto, condena o encarcelación, mientras que la delincuencia hace referencia a actos ilegales persistentes en el tiempo (Rhee, 2002). Los datos epidemiológicos publicados por Robins y Regier apuntan a que sólo un 27% de chicos y un 21% de chicas, con tres o más síntomas de trastorno disocial, serán diagnosticados con TAP en la edad adulta. Si los síntomas que presentan son seis o más, entonces los porcentajes aumentan al 49% y al 33% respectivamente. La delincuencia antes de los 15 años predice TAP en el 29% de varones y el 13% de mujeres (Robins, 1991). Estos estudios sugieren que un diagnóstico de trastorno disocial no garantiza la presencia posterior de TAP.

Aplicando los principales modelos de personalidad al TAP se pueden establecer algunos rasgos que subyacen en dicho trastorno. Usando su esquema tridimensional, Eysenck encontró puntuaciones altas en psicoticismo y extraversión (Eysenck, 1977). Cloninger encontró puntuaciones altas en BN y puntuaciones bajas tanto en DR como en ED (Cloninger, 1987). Considerando que todas estas dimensiones de personalidad poseen un componente genético se puede deducir, indirectamente, la existencia de factores heredables en el TAP (Paris, 1996). Otros autores ya habían sugerido un número de variables de personalidad que pueden compartir influencias genéticas comunes con la conducta antisocial, como baja ED, alta BN, baja DR y otras (Nigg, 1994).

Las conductas antisociales son tan diversas que incluso su etiología puede ser diferente. Se ha observado que las influencias genéticas son significativas en los delitos contra la propiedad pero no para los crímenes violentos con presencia de alcoholismo (Bohman, 1982). Cloninger estudió este fenómeno en gemelos daneses y sugirió una etiología diferente para estas conductas al no haber coincidencia genética (Cloninger, 1987).

Según el modelo psicobiológico de Siever y Davis (1991) los rasgos de personalidad por sí mismos no son suficientes para desencadenar un TAP, y sólo la interacción de los factores de riesgo biológicos y psicológicos pueden ser responsables de su aparición. Estos autores proponen que el TAP podría asociarse con una combinación de impulsividad (regulada por unos niveles bajos de serotonina) con una activación conductual elevada (regulada por niveles altos de monoaminas) (Siever, 1991). Además se deben añadir los factores sociales, de modo que el riesgo de padecer TAP se incrementaría considerablemente en aquellos individuos vulnerables por sus rasgos de personalidad, expuestos a comportamientos antisociales de los padres y en entornos familiares caóticos (Paris, 1996) y más en concreto si han sido víctimas de abuso físico en la infancia (Kolla, 2014). Es difícil, por tanto, dilucidar cuál es la importancia de los factores genéticos, psicológicos y sociales, tanto por separado como en interacción con los demás, y si alguno de ellos es suficiente para establecer una causalidad.

Existe evidencia de una progresión desde el trastorno negativista desafiante al trastorno disocial de personalidad conforme aumenta la edad, pero conviene matizar que muchos niños con trastorno negativista desafiante no evolucionan a un trastorno disocial. Los varones se ven más

afectados que las mujeres por el trastorno disocial, pero no existen datos consistentes que sugieran lo mismo para el trastorno negativista desafiante (Simonoff ,2001).

Estudios en adultos, que fueron diagnosticados con trastorno disocial en la infancia, muestran que de uno a dos tercios de los sujetos en la edad adulta presentan trastornos psiquiátricos, trastornos de personalidad o una criminalidad significativa (Robins, 1978; Zoccolillo, 1992). Se ha apreciado una comorbilidad moderada con ansiedad y trastornos del humor, y una fuerte relación con el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH) (Simonoff ,2001), desarrollando un tercio de los casos de TDAH una criminalidad significativa (Weiss, 1992; West, 1973). Respecto a este trastorno, estudios recientes han descrito un mayor desarrollo de algunos trastornos de personalidad en niños que lo presentaron (límite, antisocial, evitativo y narcisista) y en adultos con TDAH persistente (antisocial y paranoide) (Miller, 2008), e incluso se ha descrito que más de la mitad de los adultos con Trastorno antisocial cumplían criterios de TDAH (Semiz et al., 2008).

Además, recientemente ha aumentado el interés por estudiar la relación entre las dimensiones de personalidad y el TDAH, observándose algunas diferencias entre los subtipos del trastorno (Salgado et al., 2009).

Los estudios sobre la heredabilidad en los trastornos disocial y negativista desafiante muestran un amplio rango de variación. En un mismo estudio la información recibida de diversos informantes revela un grado de heredabilidad muy variable. En concreto la información recibida de los propios adolescentes mostraba una heredabilidad más baja (Simonoff ,2001). Por el contrario, la información procedente de los padres

informaba de una heredabilidad baja pero con una influencia mayor del ambiente compartido, que los estudios basados en autoinformes (Miles, 1997). Los estudios de adopción única sugieren menos influencias familiares en la conducta antisocial que los estudios de gemelos y de hermanos adoptados, sin embargo, estos dos últimos no muestran diferencias significativas entre ellos (Rhee, 2002).

El grado de heredabilidad varía desde el 7% al 81%, lo que dificulta considerablemente llegar a conclusiones firmes. Tres de los estudios con mayor muestra, sugieren que la mayoría de medidas de conducta antisocial en la infancia revelan una heredabilidad del 50% o incluso ligeramente por encima (Simonoff ,2001).

Existe un polimorfismo genético en el receptor de dopamina del gen D5 que correlaciona con los índices de antisocialidad, lo que sugiere la asociación entre este receptor y la severidad del trastorno negativista desafiante en ambos sexos. Las relaciones de este mismo polimorfismo y el TAP son positivas en el caso de las mujeres pero no en los varones (Vanyukov, 2000). Sin embargo, Cloninger y Gottesman (1987) señalan que en la delincuencia juvenil las influencias genéticas son mínimas y que es la presión del grupo de pares lo que más influye, afectando más a gemelos monocigóticos que a dicigóticos (Rowe, 1984). Esta afirmación se ve matizada por la posibilidad de que la pertenencia a un grupo de pares que muestran comportamientos antisociales se realice por selección del propio individuo, de modo que existirían influencias genéticas en la relación entre comportamiento antisocial y selección del grupo de pares (Rowe, 1984). Taylor incluso indica que los sujetos que empiezan antes a manifestar conductas antisociales tienen un grupo de pares más antisocial que los que empiezan a manifestarlas más tarde (Taylor, 2000).

Actualmente, las líneas de investigación en genética molecular se están desarrollando sobre el TDAH y el TAP en relación con el alcohol y/ o abuso de sustancias (Tabla 5).

En lo que respecta al TDAH, se ha apreciado que el sistema dopaminérgico está claramente implicado y la influencia de los genes del receptor dopaminérgico D4 (DRD4) y del transportador de dopamina (DAT1) han sido corroborados en numerosos estudios (Thapar, 1999). Al parecer, el comportamiento antisocial a edades tempranas que persiste a lo largo de la vida es más heredable y se ve menos afectado por influencias ambientales que el comportamiento antisocial que se inicia a edades posteriores o se limita sólo a la infancia o adolescencia (Rhee, 2002). Además, la conducta antisocial que se asienta a edades tempranas muestra menos influencias ambientales compartidas que aquella que se establece en edades posteriores.

Tabla 5: Genética Molecular y Trastorno Antisocial de la Personalidad

Autores	Resultados
Thapar A, 1999	Influencia en TDAH de los genes del receptor dopaminérgico D4 (DRD4) y del transportador de dopamina (DAT1).
Reich T, 1998	Relación entre la propensión a la dependencia del alcohol y los marcadores genéticos D4S244 y D4S2393.
Stamps VR, 2001	En una única familia, con retraso mental leve y agresividad elevada, se observó en el cromosoma X de los varones una mutación del gen de la monoaminooxidasa.
Lappalainen J, 1998	Respecto a los bajos niveles de metabolitos de serotonina en individuos agresivos e impulsivos, se sugiere una vulnerabilidad en el gen del receptor 5HT1B.
Sander T, 1998	En individuos agresivos e impulsivos no se aprecian diferencias en el gen transportador de la serotonina.
Slutske WS, 2001	Se sugiere que existe al menos un lugar genético que incrementa la vulnerabilidad para padecer TAP junto con juego patológico, trastorno disocial-juego patológico y conducta adulta antisocial-juego patológico.
Vanyukov MM, 1998	Asociación entre el gen del receptor de dopamina D5 y la propensión a dependencia de sustancias y a BN, siendo más fuerte esta asociación en mujeres.
Sunahara RK, 1991	El receptor D5 muestra diez veces más afinidad con la dopamina que el receptor D1.
Vanyukov MM, 2000	Se detecta una alta densidad del receptor D5 en las estructuras cerebrales del sistema límbico, lo que puede indicar la intervención de este receptor en la regulación emocional.

En lo que respecta al alcoholismo, uno de los trastornos más fuertemente asociados con el TAP (Helzer, 1988), las asociaciones genéticas que engloban la propensión a la dependencia del alcohol sugieren una relación con los marcadores genéticos D4S244 y D4S2393 (Reich et al., 1998). Los trabajos genéticos sobre el abuso de alcohol han seguido dos vertientes:

- por un lado la relacionada con los genes que intervienen en el metabolismo del alcohol, (que es poco probable que arroje alguna luz sobre la conducta antisocial en la infancia),
- y por otro, la que explora los genes de las monoaminas, que puede ser más reveladora (Simonoff, 2001).

Slutske (2001) encontró, en una muestra de 2682 parejas de gemelos, que los factores genéticos comunes explicaban más del 70% de la asociación entre una historia de trastorno disocial y dependencia del alcohol. Los estudios de gemelos tienden a apoyar la hipótesis de que el riesgo familiar común para la conducta antisocial y la dependencia alcohólica se debe principalmente a factores genéticos comunes y no tanto a factores ambientales (Waldman, 2000). Además, los resultados sugieren que probablemente hay, al menos, un lugar genético que incrementa la vulnerabilidad para padecer TAP junto con juego patológico, trastorno disocial-juego patológico y conducta adulta antisocial-juego patológico (Slutske, 2001)

Respecto a sustancias de abuso, un estudio de 197 sujetos adoptados encontró diferencias biológicas entre varones y mujeres. En los varones se observó que el abuso de alcohol en los padres biológicos tenía un efecto directo sobre el abuso de sustancias en la descendencia, y que la personalidad antisocial en los padres biológicos aumentaba el riesgo de agresión infantil inicialmente, con evolución posterior hacia un trastorno disocial y un abuso de sustancias. Sin embargo, en las mujeres la personalidad antisocial de los padres biológicos se reflejaba directamente en un trastorno disocial, pero no a través de la agresión. Tanto en varones como en mujeres, un ambiente adverso tiene un efecto directo sobre la agresión, lo que incrementa el riesgo de abuso de sustancias (Cadoret, 1996). Todo ello es debido a que, en las relaciones padres-hijos, no sólo influyen los efectos de la transmisión genética sino también el estilo de crianza y la propia conducta de los padres. También se ha observado que los hombres con TAP tienen cinco veces más probabilidades de presentar un abuso de sustancias que aquellos que no lo tienen, pero en las mujeres

el riesgo de presentar abuso de sustancias es doce veces mayor con la presencia de TAP que sin la presencia de este trastorno (Robins, 1991).

Como se ha mencionado anteriormente, existe un planteamiento que postula la existencia de dos tipos de alcoholismo (Tipo I y Tipo II) (Cloninger, 1987). Se ha propuesto que el alcoholismo antisocial o tipo II podría compartir el mismo origen genético que el TAP (Irwin, 1990), ya que presenta una edad temprana de establecimiento, una historia familiar de alcoholismo, y los sujetos que lo padecen presentan impulsividad y rasgos agresivos, características tanto de personalidad antisocial adulta como de trastorno disocial en la infancia (Zucker, 1996), así como una actividad reducida de la MAO (Hill, 1999). Muchas son las investigaciones que se han realizado en cuanto a la genética que puede intervenir en el alcoholismo antisocial. Todas refieren relaciones entre los genes A y B de la enzima monoaminooxidasa (MAO) y los niveles de serotonina. En un estudio con varones alemanes la baja actividad del alelo 3-repetido del gen MAO-A aporta una mayor susceptibilidad a la conducta antisocial que a la dependencia alcohólica per se (Samochowiec, 1999).

En el modelo de Virkkunen y Linnoila sobre los efectos de la serotonina en la conducta de consumir alcohol, se propone que una relación entre este neurotransmisor y la impulsividad puede llevar al consumo que, a su vez, desencadenaría una agresión previamente inhibida (Virkkunen, 1993). También se ha visto que un tono serotoninérgico bajo en combinación con el consumo de alcohol produce efectos independientes pero aditivos sobre la agresión en varones (Pihl, 1995). Otro hallazgo importante en estudios genéticos consiste en la

relación entre alcoholismo, agresión e impulsividad con los genes que codifican los receptores 5-HT-2C y 5-HT-1B (Hill, 1999).

Análisis genéticos, llevados a cabo en una población finlandesa y en una extensa familia de indios americanos, respecto a los bajos niveles de metabolitos de serotonina que muestran individuos agresivos e impulsivos, sugieren una vulnerabilidad localizada en el gen del receptor serotoninérgico 5HT1B, localizado en el cromosoma 6 (HTR1B) (Lappalainen, 1998), sin embargo, no se aprecian diferencias respecto al gen transportador de este neurotransmisor (Sander, 1998).

En el estudio de Lappalainen con la muestra finlandesa se encontró evidencia significativa de relación del alcoholismo antisocial con el HTR1B y el polimorfismo G861C, mientras que en la población india fue con el G861C y el D6S284. Estudios posteriores con otro tipo de población no han podido demostrar esta relación (Kranzler, 2002 Huang, 1999), posiblemente debido a que las dos poblaciones con las que trabajó Lappalainen eran especiales, desde un punto de vista genético (Kranzler, 2002).

Por otra parte, en un estudio con sujetos caucásicos que presentaban trastornos de la personalidad, se observó que el gen HTR1B localizado en el cromosoma 6 podría estar relacionado con una historia de suicidio, siendo el índice más elevado en relación al alelo G, lo que concuerda con una reducción de disponibilidad de receptores asociada con este alelo. La agresión impulsiva puede representar un modelo multigénico donde cada gen contribuiría con un pequeño efecto (New et al., 2001). Posteriormente, Rujescu (2003) no hallaron datos que apoyasen que ese

polimorfismo jugase un papel principal en la susceptibilidad genética al suicidio.

De todas formas, los datos procedentes de estudios en humanos muestran variaciones interindividuales en el funcionamiento central serotoninérgico entre pacientes diagnosticados con TAP, trastorno disocial o dependencia de sustancias pero observando estudios centrados en los efectos de la reducción de triptófano parece que los bajos niveles de serotonina en el sistema nervioso central facilitan las conductas agresivas (Kranzler, 2002). Existe evidencia de que las diferencias en los niveles de serotonina pueden deberse a un polimorfismo en el gen que codifica la triptófano hidroxilasa, ya que varones con altos niveles basales de hostilidad o rasgos antisociales experimentaron un incremento de la hostilidad seguido a una reducción de triptófano (Cleare, 1995). Los estudios fisiológicos sugieren que el alcoholismo antisocial se relaciona con niveles centrales bajos de serotonina y baja recaptación, medida por bajos niveles de metabolito 5-HIAA en el líquido cerebro espinal. Sin embargo una interesante cuestión aparece en este punto; si consideramos que la actividad de la MAO es baja, la actividad destructora de la enzima sería menor y debería quedar más neurotransmisor en el espacio sináptico (Hill, 1999). De hecho, el estudio de Parsian (1998) sugiere que las dos mutaciones funcionales en los exones 8 y 14 del gen MAO-A se asocian con el alcoholismo tipo II, y que la actividad de la MAO-A en alcohólicos, en especial de tipo II, es más baja que en los controles y, por tanto, el nivel de serotonina en sujetos con alcoholismo antisocial sería más elevado que los controles, pudiendo jugar las mutaciones en el gen MAO-A un importante papel en el desarrollo del alcoholismo asociado con una personalidad antisocial.

Respecto a los estudios en gemelos, es importante analizar la edad con relación a las posibles influencias genéticas y ambientales en la conducta antisocial. A medida que la edad transcurre aumentan también las influencias genéticas y ambientales no compartidas, mientras que disminuyen las influencias ambientales compartidas (Loehlin, 1992). Se ha observado que de los 12 a los 30 meses de edad los gemelos monozigóticos muestran más concordancia en cambios de tono emocional, temor y acercamiento que los dizigóticos (Matheny, 1989). Miles y Carey estudiando la agresión informaron de que en la evolución de la infancia a la edad adulta las influencias ambientales compartidas disminuían pero las genéticas aumentaban (Miles, 1997). La delincuencia juvenil durante la adolescencia, a diferencia de la criminalidad en la edad adulta, se ve moderadamente afectada por influencias genéticas pero fuertemente afectada por el ambiente compartido (Rhee, 2002). Lyons encontró, utilizando autoinformes retrospectivos, que la heredabilidad de rasgos antisociales en adultos era más alta que en jóvenes (Lyons, 1995), de manera que los comportamientos antisociales que se limitan a la infancia o la adolescencia está más afectado por influencias ambientales a diferencia de aquellos que persisten a lo largo de la vida (Rhee, 2002). En ese sentido, la influencia de las experiencias ambientales compartidas es menor para la conducta antisocial que se asienta a edades tempranas (tabla 6).

Tabla 6: Estudios de Gemelos y Trastorno Antisocial de la Personalidad

Autores	Resultados
Matheny AP, 1989	De los 12 a los 30 meses de edad los gemelos monocigóticos muestran más concordancia en cambios de tono emocional, temor y acercamiento que los dicigóticos.
Miles DR, 1997	Respecto a la agresión, en el proceso evolutivo de la infancia a la edad adulta, el peso de las influencias ambientales compartidas disminuye y el peso de las influencias genéticas aumenta.
Rhee SH, 2002	La delincuencia juvenil durante la adolescencia, a diferencia de la criminalidad en la edad adulta, se ve moderadamente afectada por influencias genéticas pero fuertemente afectada por el ambiente compartido. El comportamiento antisocial a edades tempranas que persiste a lo largo de la vida es más heredable y se ve menos afectado por influencias ambientales que el comportamiento antisocial que se inicia a edades posteriores o se limita sólo a la infancia o adolescencia.
Lyons MJ, 1995	La heredabilidad de rasgos antisociales en adultos es más alta que en jóvenes.

Por último, destacar que conducta antisocial que se estudie tiene una mayor prevalencia en varones que en mujeres, por lo que es necesario evaluar si la magnitud de las influencias genéticas y ambientales difiere entre varones y mujeres. La literatura científica muestra que las influencias genéticas y ambientales son iguales para ambos sexos (Rhee, 2002), aunque Miles y Carey encontraron que la influencia genética en la agresión era ligeramente más elevada en los varones que en las mujeres (Miles, 1997).

1.4.3.2.2 Trastorno Límite de la Personalidad

Como ya se ha comentado, la característica esencial del TLP es un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad, y una notable impulsividad que comienza al principio de la edad adulta y se da en diversos contextos (APA, 2002).

Aunque se reconoce que el TLP tiene una etiología multifactorial compleja en la que interaccionan factores genéticos y ambientales, los sustratos genéticos de este trastorno no han sido investigados ampliamente.

Muchos clínicos han mantenido que el TLP es principalmente producto de riesgos ambientales que abarcan desde experiencias aversivas en la infancia a traumas orgánicos. Kernberg (1984) planteó que el núcleo principal de este trastorno consistía en una manera innata demasiado intensa y agresiva de manejar situaciones junto a una deficiencia, también innata, en la capacidad de tolerar la ansiedad. Sin embargo otros autores relevantes sugieren que la base del TLP es una predisposición biológica heredada al desequilibrio emocional (Linehan, 1993). Este desequilibrio acentúa la sensibilidad hacia estímulos emocionales, provoca reacciones intensas a esos estímulos, y un retorno lento y retardado a un nivel emocional normal. Las líneas de investigación no implican únicamente que los factores biológicos sean los únicos determinantes del trastorno sino que son necesarios los factores ambientales para desarrollarlo, pero la conducta que perdura en el tiempo podría tener una codificación biológica de algún tipo (Silo, 2000).

Respecto a la heredabilidad del TLP, dos estudios de gemelos muestran conclusiones contrapuestas: un primer estudio señala al ambiente compartido como el factor de más importancia para el desarrollo del TLP mientras que el segundo, con una muestra más amplia, apuntaba que el efecto genético era acentuado, acercándose la proporción de la varianza explicada a 0.70 (Torgersen, 1984; 2000).

El conjunto de los estudios familiares apoyan la heredabilidad del TLP como diagnóstico, pero la base genética podría ser más fuerte para

ciertas dimensiones de éste, como impulsividad/agresión e inestabilidad emocional, que para la categoría diagnóstica en sí misma. Por ello, estas dimensiones podrían representar endofenotipos heredables que contribuirían significativamente al aumento de la probabilidad de desarrollar un TLP (Siever, 2002).

Actualmente existe una evidencia importante de la transmisión familiar del TLP o de rasgos que forman parte de dicho trastorno, debido a la mayor frecuencia de diagnóstico en los familiares de sujetos con TLP que en los familiares de sujetos que no presentan esta patología. En una investigación de 1985 se observó que la transmisión familiar del TLP es especialmente baja cuando los sujetos presentan un trastorno esquizotípico de la personalidad en comorbilidad con el TLP (Baron, 1985), pero la característica dominante de los estudios genéticos del TLP es la variabilidad de la frecuencia de presentación de rasgos característicos del trastorno entre familiares de primer grado, probablemente consecuencia de las diferentes definiciones del trastorno y de la realización o no de entrevistas a los familiares de los pacientes (Baron, 1985; Links, 1998; Reich, 1989; Loranger, 1982; Zanarini, 1988; Silverman et al., 1991).

Algunos estudios han investigado las correlaciones entre el TLP y el modelo de los cinco grandes factores de personalidad, que son: neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, minuciosidad/escrupulosidad y amabilidad/cordialidad. Neuroticismo correlaciona alta y positivamente con el TLP, con una correlación media de 0.5, minuciosidad/escrupulosidad lo hace con una correlación media de -0.23, y amabilidad/cordialidad con una correlación media de -0.24. Las correlaciones de extraversión y apertura a la experiencia son

prácticamente nulas. Basándose en estos datos casi la mitad de la varianza en el TLP se explica por este modelo de personalidad. De esta manera el análisis genético de los cinco factores del modelo puede ayudar a aclarar las bases genéticas del TLP (Torgersen, 2000).

Existen investigaciones anteriores a la realizada por Torgersen en el año 2000 que establecen que los individuos que puntúan alto en una dimensión similar al neuroticismo poseen la variante corta de la región promotora del gen del transportador de serotonina. El transportador de serotonina (5-HTT) se codifica mediante un gen de copia simple (SLC6A4) localizado en el cromosoma 17q12. Este gen tiene un polimorfismo en su región reguladora, denominado 5-HTTLPR, que se caracteriza por presentar una variación por repetición de un tandem de 44-bp (alelo corto o largo dependiendo del número de repeticiones del tandem), que finalmente condiciona el nivel de transcripción de la proteína. Este polimorfismo explica el 3% ó 4% de la varianza total y el 7% ó 9% de la varianza heredada (Lesch et al., 1996). En un estudio similar se objetivó cómo la presencia del alelo largo de repeticiones del exón III del gen que codifica el receptor dopaminérgico D4 influye en las puntuaciones en Búsqueda de Novedades (Benjamin, 1996).

Recientemente se ha descrito un aumento de la metilación en dinucleótidos CpG en determinados genes asociados a este trastorno (Teschler, 2013), la cual es uno de los mecanismos epigenéticos implicados en la regulación de la expresión génica en mamíferos (Rodríguez, 2004).

Aunque los estudios explican muy poco porcentaje de la varianza total, son un primer paso para desenmarañar el mapeo de genes responsables de los TP.

En una investigación llevada a cabo por Livesley se describieron 18 dimensiones de personalidad que justificaban muchas de las anomalías presentes en los TP. Entre esas dimensiones, las siguientes son muy similares a aspectos del TLP (los subrasgos figuran entre paréntesis):

- labilidad afectiva (inestabilidad afectiva, reacciones exageradas, hipersensibilidad generalizada, ira e irritabilidad),
- distorsión cognitiva (despersonalización, cognición esquizotípica y psicosis breve frente a estrés),
- problemas de identidad (anhedonia, sentimientos de vacío, autoconcepto cambiante y pesimismo),
- compromiso de inseguridad (protestas ante las separaciones, pérdida del miedo, búsqueda de proximidad e incapacidad para tolerar la soledad) y
- autolisis (ideas e intentos de autolisis).

Labilidad afectiva, problemas de identidad y compromiso de inseguridad, rasgos característicos del TLP, pertenecían a un factor de orden superior denominado Labilidad o Disregulación Emocional. En dicha investigación se encontró para los rasgos, subrasgos y factores superiores una heredabilidad del 0.4 al 0.5 aproximadamente. Livesley (1992) propone que la dimensión de labilidad o disregulación afectiva es el núcleo del TLP, ya que la mayor parte de la varianza parece ser debida a este factor.

Debido al elevado peligro potencial que supone la alta impulsividad en relación con los intentos de suicidio y la mortalidad en estos pacientes, así como la patología comórbida que presentan, existen varios estudios donde se analizan estos aspectos, sus relaciones con los sistemas de neurotransmisión y su heredabilidad (tabla 7).

Así, se ha descubierto, estudiando el gen que codifica el precursor de la serotonina, un polimorfismo en el cromosoma 11 que podría manifestarse en menores niveles de 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo de los sujetos con historia de intentos de suicidio o altos niveles de impulsividad y agresividad durante su vida (Nielsen, 1994). Otro estudio sobre ese mismo polimorfismo se relacionó con altas puntuaciones en el cuestionario de hostilidad de Buss-Durkee solamente en varones (New, 1998). Sin embargo, los niveles más bajos han sido encontrados en suicidas depresivos sin patología comórbida de TLP, lo que puede sugerir que el suicidio en la depresión mayor puede estar más influido genéticamente que en comorbilidad con el TLP (Kemperman, 2002).

Tabla 7: Genética y Suicidio

Autores	Resultados
New AS, 2001	En los sujetos con historia de intentos de suicidio o altos niveles de impulsividad y agresividad existe un polimorfismo del cromosoma 11 que podría manifestarse en menores niveles del metabolito serotoninérgico 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo.
Oquendo MA, 2000	La mayoría de las investigaciones indican una menor actividad serotoninérgica en pacientes con TLP, pero los niveles más bajos de este metabolito han sido encontrados en suicidas depresivos sin patología comórbida de TLP.
Roy A, 1983	Niveles bajos de serotonina junto a deficiencias en el sistema dopaminérgico están relacionados con conductas autolíticas en pacientes con TLP y depresión. Se ha encontrado en estudios familiares, de gemelos y adopciones evidencia de factores de riesgo genéticos en el suicidio.
Siever LJ, 1992	Se sugiere una relación entre el sistema noradrenérgico y la asunción de riesgos, la irritabilidad y la impulsividad. Esta reacción más intensa hacia el ambiente junto a un incremento de la propensión a la agresión impulsiva, regulada por el sistema serotoninérgico, pueden combinarse para crear el patrón problemático de conducta que se aprecia en los pacientes con TLP.

No hay que olvidar que las conductas autolíticas se han relacionado con una actividad opiácea menor, de modo que estas conductas restablecerían los niveles adecuados de opiáceos endógenos. La concentración plasmática de encefalinas correlaciona directamente con la severidad de las conductas autolíticas en pacientes con TLP (Russ, 1992). La mayor parte de los estudios sugieren una relación entre un polimorfismo intrónico en el gen de la triptófano hidroxilasa y las conductas suicidas; en concreto el alelo U de este gen se ha asociado a la agresión persistente en población no psiquiátrica (Manuck, 1999).

Por último hay que tener en cuenta los trastornos que se encuentran con más frecuencia en los familiares de los sujetos con TLP, por si se puede establecer alguna relación entre ellos. Se ha observado mayor riesgo familiar de rasgos de impulsividad o de rasgos afectivos de

personalidad, pero no de ambos (Silverman, 1991). Los familiares de sujetos que presentan TLP tienen una mayor proporción significativa de bulimia, mayor tendencia al abuso y dependencia de sustancias, trastornos del estado de ánimo y mayor proporción de TP de los tres clusters que los familiares de sujetos no diagnosticados con este trastorno. Sin embargo, estas diferencias no se aprecian entre los familiares de los sujetos con TLP y los familiares de sujetos con depresión, siendo el patrón general de trastornos similar, lo que puede indicar un solapamiento de los factores etiológicos. Por tanto, desde una perspectiva genético-familiar en el caso en el que el TLP fuera una forma de trastorno de ánimo, sería una forma atenuada siendo los individuos con comorbilidad de TLP y trastorno del estado de ánimo los que mayor vulnerabilidad genética presentarían, seguidos de los sujetos con únicamente trastorno del estado de ánimo y finalmente los sujetos sólo con TLP (Riso, 2000). Estos resultados revelan la relación familiar entre TLP y trastornos del estado de ánimo pero no demuestran que sea una relación específica del TLP, ya que otros TP también presentan estas relaciones

1.4.3.3 Cluster o Grupo C

En la literatura científica actual existen pocos trabajos específicos sobre la genética del cluster C. Este grupo engloba el trastorno de la personalidad por evitación (TPE), el trastorno de la personalidad por dependencia (TPD) y el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (TOCP).

En un reciente trabajo epidemiológico realizado en los Estados Unidos de América, el trastorno de la personalidad más prevalente en población general fue el TOCP, situándose el TPE y el TPD en quinto y séptimo lugar respectivamente (Grant et al., 2004). Por tanto, cobra elevada importancia el conocimiento de los sustratos genéticos que subyacen en estos TP para intentar optimizar las intervenciones sobre las personas que los padecen. Los resultados de los estudios en genética molecular en el cluster C se resumen en la tabla 8.

Tabla 8: Genética Molecular y Trastornos de la Personalidad del Cluster C

Autores	Resultados
Joyce PR, 2003	Se encontró asociación entre el polimorfismo del exón III del DRD4 con alelo de dos repeticiones y los síntomas obsesivos y evitativos. La misma asociación se observó en el polimorfismo -521 C>T, y se detectó que el 30% de los sujetos con genotipo C,C presentaba un TOCP frente al 4% de individuos sin este genotipo. El genotipo Gly9,Gly9 del DRD3 se asociaba con más síntomas obsesivos y con el TOCP.
Jönsson EG, 2003	No se encontraron asociaciones entre las variantes del DRD3 y ciertos rasgos de personalidad.
Jacob CP, 2004	No se hallaron diferencias en las distribuciones genotípicas del 5-HTTLPR entre sujetos control, sujetos con TP del cluster B y sujetos con TP del cluster C. Dentro del cluster C, los portadores del alelo corto del 5-HTTLPR mostraron mayores niveles de neuroticismo y de evitación del daño.
Davidson RJ, 2002	En los sujetos con un TP del cluster C portadores de alelos de baja actividad del 5-HTTLPR, los estímulos ansiógenos pueden provocar una potenciación en la hiperexcitabilidad de la amígdala, o bien la actividad fisiológica de dicha estructura cerebral puede disminuir el control ejercido por los circuitos corticales prefrontales debido al aumento de la neurotransmisión.
Samuels J, 2000	Los sujetos con trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) tienen una mayor tasa de prevalencia de TP del cluster C en general, y del TPE y TOCP en particular (15% y 32% respectivamente). Se ha identificado que un alto neuroticismo y el TOCP son más frecuentes en los familiares de los sujetos con TOC que en los familiares de sujetos controles, por lo que el TOCP y el TOC podrían ser expresiones alternativas de una misma vulnerabilidad subyacente.

Dada la comorbilidad entre los TP del cluster C, la ansiedad y los trastornos afectivos (Iketani et al., 2002), y la evidencia de su modulación a través de factores genéticos comunes (Kendler, 1996), es posible que, entre los diferentes TP, la predisposición a padecer alguno de los incluidos en el cluster C esté más fuertemente influenciada por factores ambientales y experienciales, cuyo impacto en el cerebro podría estar bajo un control genético (Jacob et al., 2004).

1.5 Descripción de genes a estudio

Independientemente de la orientación y del modelo explicativo elegido, se asume que en el caso de los Trastornos de Personalidad diversos factores, genéticos y no genéticos, interactúan afectando al fenotipo (al igual que ocurre en la mayoría de enfermedades de alta prevalencia). Desde el punto de vista genético este tipo de rasgos se conocen como rasgos complejos y aislar el componente genético subyacente a los mismos, sigue siendo una tarea muy complicada.

Las dos principales metodologías utilizadas para mapear las diversas variantes genéticas en este tipo de situaciones son los estudios de ligamiento y los de asociación. En los estudios de ligamiento se genotifican cientos o miles de marcadores espaciados en millones de bases, en familias con varios parientes afectados. La segregación de los marcadores en los familiares que presentan la enfermedad más frecuentemente de lo esperado, son utilizados para localizar el gen causante. Esta técnica ha sido exitosa en encontrar alelos particularmente en los desórdenes monogénicos o de transmisión mendeliana. Sin embargo ha logrado menos éxito en encontrar genes asociados a enfermedades poligénicas y rasgos complejos. Por lo tanto, estos estudios se consideran más poderosos para detectar alelos raros de alto riesgo con mecanismos de transmisión mendeliano (Mateu, 2013). Los estudios de asociación buscan relacionar un marcador genético particular con una enfermedad (o un rasgo complejo) a través de una población, más que dentro de familias. Los genes no actúan de una manera aditiva simple sino a través de interacciones complejas gen-gen, gen-ambiente, y los estudios de asociación pueden simplificar un tanto estas interacciones. Estos estudios tienen mucho más poder para detectar los efectos de las

variantes comunes respecto a los estudios de ligamiento. La información que proporcionan los estudios de asociación puede arrojar luz sobre las vías implicadas en el trastorno, así como identificar objetivos para futuras intervenciones terapéuticas. Cuando se plantea un estudio de asociación genética se consideran cuatro componentes fundamentales: a) la enfermedad o el rasgo a ser estudiado (punto final de estudio), b) el grupo de individuos en el cual el rasgo o enfermedad va a ser medido (diseño propiamente dicho), c) los marcadores genéticos que van a ser genotipificados y, por último, d) el método analítico para encontrar la asociación entre el genotipo y el fenotipo (plan estadístico). Suelen utilizarse dos aproximaciones para establecer la relación entre las variantes genéticas y el riesgo de enfermedad, la directa y la indirecta. En un estudio de prueba directa, el supuesto polimorfismo responsable de una enfermedad es genotipificado directamente. El reto de este tipo de estudios es predecir o determinar a priori qué polimorfismos son los responsables del fenotipo de interés. Muchas de las veces se sospecha de un polimorfismo cuando cambia el aminoácido en la proteína del gen de interés. Por su parte, la asociación indirecta consiste en testear un mapa denso de polimorfismos para la asociación con la enfermedad, bajo la asunción de que si un polimorfismo de riesgo existe, éste será o bien tipificado directamente o se encontrará en fuerte desequilibrio de ligamiento con uno de los polimorfismos. La ventaja del análisis de asociación indirecta es que no requiere la determinación previa de cuál o cuáles polimorfismos podrían ser funcionalmente importantes. La desventaja es que se necesita genotipificar un número mucho mayor de polimorfismos (Mateu, 2013).

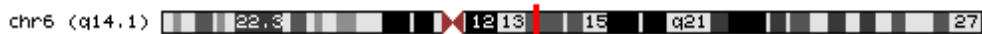
1.5.1 Vía Serotoninérgica

La serotonina (5-hidroxitriptamina, 5-HT) ejerce una amplia variedad de funciones psicológicas a través de una multiplicidad de receptores que pueden estar implicados en trastornos neuropsiquiátricos humanos como ansiedad, depresión o migraña. Estos receptores consisten en 4 grupos principales, 5-HT-1, 5-HT-2, 5-HT-3 y 5-HT-4, subdivididos a su vez en función de sus características farmacológicas, acoplamiento a segundos mensajeros intracelulares y distribución dentro del sistema nervioso central (Zifa, 1992). Los receptores serotoninérgicos pertenecen a la familia de multigenes de receptores acoplados a proteínas de unión del nucleótido guanina.

1.5.1.1 Gen del receptor Serotoninérgico 1B (HTR1B)

El receptor 5-HIDROXITRIPTAMINA 1B, (HTR1B), también se conoce como receptor de serotonina 5-HT-1B, receptor 5-HT-1D-BETA y receptor 5-@HIDROXITRIPTAMINA-1D-BETA (HTR1DB). Está ubicado el locus genético 6q13-15. El gen consiste en un único exón (Demchyshyn et al., 1992) y los primeros autores en clonarlo hallaron que se expresaba más abundantemente en el estriado (Hamblin, 1992; Jin et al., 1992).

Figura 1: Localización gen HTR1B



Svenningsson (2006) encontró que el receptor HTR1B interacciona con p11, una proteína s100 de la familia de *manos EF*, que tienen como coligando al calcio; la p11 aumenta la localización del HTR1B en la superficie celular, juega un papel central en la función moduladora del receptor y está disregulada en modelos preclínicos de depresión y muestras postmortem de Trastorno Depresivo Mayor. En este sentido, una reciente revisión de la literatura provee una fuerte evidencia de que el receptor HTR1B y factores relacionados como la p11 están implicados en la fisiopatología de la depresión (Ruf, 2009). Respecto al papel que juega en la susceptibilidad al suicidio existen datos contradictorios (New 2001; Rujescu, 2003).

Como se ha comentado anteriormente, el sistema serotoninérgico se ha implicado en la transmisión tanto del Trastorno Antisocial de Personalidad como en el alcoholismo tipo II o antisocial. Para el receptor HTR1B existen tanto resultados a favor de su implicación en estos trastornos como en contra (Lappalainen, 1998; Fehr, 2000; Kranzler, 2002). Se ha observado un incremento de este receptor en el Estriado Ventral en pacientes alcohólicos (Hu et al., 2010).

Se ha estudiado la transmisión de este gen en los pacientes con Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH), hallándose representados 8 polimorfismos de nucleótido simple (SNP) en 229 familias de afectados de TDAH asociados con los subtipos inatento y combinado (Smoller et al., 2006). También se ha valorado la asociación de la variante G861C (861G-C) del gen con este trastorno, observándose la mayor transmisión paterna del alelo en los hijos con TDAH subtipo inatento (Hawi et al., 2002; Quist et al., 2003). Recientemente, se ha encontrado una

asociación entre ese mismo SNP, G861C, del receptor y varones con Trastorno Obsesivo Compulsivo en población coreana (Kim, 2009), pero no entre este receptor y el Trastorno Límite de Personalidad (Ni, 2009).

Rocha et al (1998) examinaron los efectos de la cocaína en ratones carentes de este receptor y observaron que su respuesta locomotriz tras el consumo estaba incrementada así como que estaban más motivados para la autoadministración de la droga; pudiendo ser esta alteración la responsable de su vulnerabilidad aumentada para la cocaína. Además, en modelos animales la estimulación de los receptores HTR1B reduce la autoadministración de cocaína, proponiéndose esa vía como un camino para posibles psicofármacos (Pentkowski, 2009).

Se ha estudiado la relación entre un polimorfismo del gen de este receptor y los factores de personalidad medidos con el TPQ, sin hallarse que juegue un papel importante a este nivel (Tsai, 2003).

Este receptor también participa en la vía de actuación de los triptanes, unos fármacos antimigrañosos (Bartsch, 2004), y parece implicado en el control de la síntesis ósea (Yadav, 2008).

1.5.1.2 Gen del receptor Serotoninérgico 1D (HTR1D)

El receptor 5-HIDROXITRIPTAMINA 1D, (HTR1D), también se conoce como receptor de serotonina 5-HT-1D, 5-hidroxitriptamina 1D-ALFA; HTR1DA y RDC4. Está ubicado en el locus 1p36.3-p34.3

Figura 2: Localización gen HTR1D



Es un receptor acoplado a una proteína G. Weinshank (1992) informó de la clonación, secuencia de aminoácidos, propiedades farmacológicas y acoplamiento de segundo mensajero de un par de genes del receptor humano HTR1D, que denominaron alfa y beta por sus fuertes similitudes. Ambos genes no tienen intrones en sus regiones codificantes, se expresan en la corteza cerebral humana y pueden acoplar para inhibir la actividad de la adenilato ciclasa.

El único ligando identificado como selectivo para él es el sumatriptán, un fármaco antimigrañoso. Polimorfismos del gen HTR1D se han relacionado con el TDAH (Li, 2006) y con la anorexia nerviosa (Bergen et al., 2003).

En un estudio reciente sobre las interacciones entre los genes serotoninérgicos en el Trastorno Límite de Personalidad no se halló asociación significativa entre este receptor y el trastorno (Ni, 2009).

1.5.1.3 Gen del receptor Serotoninérgico 2C (HTR2C)

El receptor 5-HIDROXITRIPTAMINA 2C, (HTR2C), también se conoce como receptor de serotonina 5-HT-2C, y previamente se le denominó receptor de serotonina 5-HT-1C (HTR1C). Está ubicado en el

locus genético Xq24, se extiende cerca de 326Kb y engloba de cuatro a seis exones según la fuente de información (Figura 3) (Drago, 2009).

Figura 3: Localización gen HTR2C



Se trata de un receptor de la superficie celular acoplado a proteína G que estimula la fosfolipasa C, que a su vez hidroliza el bifosfato de fosfatidilinositol y lleva a la movilización intracelular de calcio y la activación de la proteína quinasa C. A su vez, el gen contiene múltiples intrones dentro de la región codificadora. El resto de genes de la familia: el HTR1A, HTR1B, HTR1D y el HTR4 regulan la actividad adenilato ciclasa y muestran una mayor similitud con la familia de genes de receptores adrenérgicos al no contener intrones (Milatovich, 1992).

Gurevich y colaboradores (2002) encontraron indicadores de un descenso total de la actividad del receptor en víctimas de suicidio con historia de depresión mayor. También se ha hipotetizado su posible participación en los síntomas negativos de la esquizofrenia (Alex y Pehek, 2007).

Lappalainen y colaboradores (1995) identificó un polimorfismo cysto-ser en el aminoácido 23 de la primera región hidrofóbica del receptor HTR2C humano y evaluaron si esta sustitución de un aminoácido causa una variante funcional del receptor. Sus resultados sugerían que los dos

receptores no difieren en su respuesta a la serotonina bajo condiciones psicológicas basales.

Holmes (1998) encontró una asociación entre la presencia del alelo ser23 y alucinaciones visuales en enfermos de Alzheimer; además, había una asociación entre el polimorfismo cys23-to-ser e hiperfagia, por lo que se ha relacionado también con el control del apetito en diversos estudios. Por un lado, algunos antipsicóticos (especialmente la clozapina) presentan efecto antagonista de este receptor, y ello podría contribuir a su propensión a aumentar el peso. Reynolds (2002) describió un polimorfismo genético SNP de la región promotora del gen HTR2C, -759C-T, que estaba asociado con el aumento de peso durante el tratamiento en pacientes con un primer episodio de esquizofrenia. Miller y colaboradores (2005) comprobaron que los sujetos tratados con clozapina, no portadores del alelo T del polimorfismo -759C-T tenían un mayor riesgo de aumento de peso que aquellos no portadores. Por otro lado, Tecott et al. (1995) mostraron la implicación de este receptor en el control del apetito en ratones y la inhibición de la excitabilidad de la red neuronal.

Recientemente, se ha encontrado asociación significativa entre el Trastorno Límite de Personalidad y este gen, mostrando altas frecuencias del alelo G del SNP rs6318 y, por tanto un mayor riesgo en los sujetos con genotipo homocigótico G/G. Asimismo, se han detectado interacciones significativas entre este receptor y otros implicados en la vía de la serotonina (TPH2, 5-HTT, MAO-A) (Ni, 2009). Recientemente se ha relacionado a este receptor con la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos, que incluyen desde esquizofrenia, depresión, ansiedad y alteraciones del sueño, hasta drogadicción y obesidad. Más

específicamente se ha descrito su papel en la motivación y la potencialidad farmacológica respecto al consumo de sustancias y el trastorno obsesivo-compulsivo (Simpson et al., 2011).

1.5.1.4 Gen de la Triptófano Hidroxilasa (TPH)

El gen TPH es un gen importante del sistema nervioso central. Produce la enzima triptófano hidroxilasa, que es la enzima limitante en la biosíntesis de la serotonina. Su expresión está limitada a unos tejidos especializados. Al enzima localizado en tejidos periféricos y la glándula pineal se le conoce como TPH1 y al que se expresa en el cerebro y las neuronas entéricas como TPH2 (Coté et al., 2003).

El gen TPH1 está localizado en el locus 11p15.3-p14 y contiene 11 exones. Esta enzima está implicada en diversas funciones fisiológicas. Matsuda et al. (2004) concluyeron que las señalización serotoninérgica autocrina-paracrina es un importante regulador de la homeostasis mamaria y su temprana involución. También se ha relacionado con el inicio de la regeneración hepática (Lesurtel et al., 2006). Y se le ha implicado en la regulación de la formación ósea, con la implicación del receptor HTR1B (Yadav et al., 2008).

Figura 4: Localización gen TPH1



En cuanto a la patología mental, la mayoría de trabajos se han centrado en los polimorfismos SNP y se ha asociado en diversos estudios la presencia del polimorfismo A218C de este gen con la presencia de conducta suicida, especialmente con métodos violentos en alcohólicos y mujeres con TLP (Nielsen, 1998; 2006; Zaboli et al., 2006). También se ha descrito una importante asociación entre la conducta suicida y los polimorfismos A779C/A218C (Li, 2006) siendo cuestionada posteriormente por encontrarse limitaciones metodológicas (Sand, 2007) y con algunas variantes poco frecuentes de SNP (Gizatullin, 2006). También se estudió la relación entre los polimorfismos A218C y A-6526G del gen con el TDAH, observando que el raro haplotipo 218A/-6526G no se transmitía significativamente a los sujetos con TDAH (Li et al., 2006). Un reciente metaanálisis revela que el alelo A versus C en la posición 218 en el intrón 7 (rs1800532) del gen TPH1 se asocia consistentemente con susceptibilidad a padecer esquizofrenia (Allen et al., 2008). Se ha visto que los polimorfismos del intrón 7 podrían ser muy susceptibles a la etnicidad de la población, pues se ha asociado al trastorno bipolar en población francesa (Bellivier et al., 1998) pero no en británica o japonesa (McQuillin, 1999; Kunugi et al., 1999). En el año 2000 se informó de un polimorfismo VNTR situado 5687 pb hacia la región 3' del exón 11. Consiste en una repetición (CT)_n (CA)_n (CT)_n y se han identificado 10 alelos según su longitud en pb, no habiéndose podido relacionar robustamente hasta el momento con ninguna patología (Paoloni-Giacobino et al., 2000). Se ha observado un ligero efecto protector para la depresión del alelo de 198pb en mujeres, pero faltan más estudios para poder confirmarlo (Eley et al., 2004).

Respecto a la personalidad, en un estudio llevado a cabo en población japonesa no se halló que el polimorfismo A218C afectara a los rasgos de personalidad medidos con el cuestionario TCI de Cloninger (Suzuki et al., 2007). Tampoco se halló una asociación con los rasgos medidos con el TPQ, aunque sí parecía que en Búsqueda de Novedades los varones tendiesen a puntuar diferente según el genotipo (Tsai, 2003). En otro estudio, aunque no se obtuvieron datos que relacionen directamente al gen con los rasgos de personalidad, sí que se encontró más frecuentemente la presencia del polimorfismo homocigoto en dependientes alcohólicos y la puntuación en Persistencia es más baja cuando se da este genotipo tanto en pacientes como en controles (Anghelescu et al., 2005). En este sentido, se ha sugerido que el gen tenga efectos pleiotrópicos en el genotipo AC del alelo A779C al verse implicado en la dependencia a la nicotina y en ciertos rasgos de personalidad medidos por el Buss-Durkee-Hostility-Inventory (BDHI), como la hostilidad indirecta y el negativismo (Reuter, 2005).

El gen TPH2, también conocido como Triptófano Hidroxilasa Neuronal (NTPH), se ubica en el locus 12q21.1 (Walther, 2003).

Figura 5: Localización gen TPH2



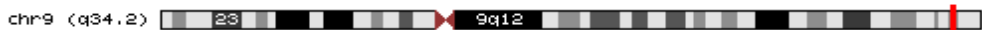
Se ha estudiado la posible relación con el Trastorno Depresivo Mayor Unipolar, encontrando datos a favor (Zhang et al., 2005) y en contra (Garriock et al., 2005), así como con el TDAH (Walitza et al., 2005) y con el Trastorno Límite de personalidad, indicando que su interacción con otros genes serotoninérgicos (5HT2C, 5HTT, MAO-A) puede jugar un papel en la susceptibilidad para el mismo (Ni, 2009).

1.5.2 Vía Dopaminérgica

1.5.2.1 Dopamina beta-hidroxilasa (DBH)

La DBH cataliza la hidroxilación oxidativa de dopamina a noradrenalina y se localiza casi exclusivamente en la médula adrenal y en las vesículas sinápticas de las neuronas simpaticomiméticas postgangliónicas (Kaufman, 1965). El gen que la sintetiza se localiza en el locus 9q34 y está compuesto de 12 exones (Craig, 1988).

Figura 6: Localización gen DBH



En estudios con animales se ha valorado el papel que juega la DBH sobre la memoria, el déficit de atención, la impulsividad y la acción de sustancias estimulantes. Se ha observado que la respuesta conductual a la anfetamina estaba aumentada en ratones con el gen DBH eliminado (knockout). Además, los abusadores de cocaína con haplotipos de baja

actividad de la DBH tenían mayor sensibilidad a la euforia y paranoia inducidas por la sustancia, lo que sugiere que los niveles de la enzima pueden participar en la modulación de los efectos de los psicoestimulantes (Cubells et al., 2000; Weinshenker, 2002). Con el mismo tipo de animales también se ha estudiado el papel de la DBH sobre el sistema adrenérgico en la consolidación de la memoria de diferentes acontecimientos, encontrando que las señales adrenérgicas son críticas para la recuperación o consolidación de las memorias espacial y contextual a medio plazo, pero no eran necesarias para la memoria emocional (Murchison, 2004). Actualmente, se está estudiando el papel de ciertos polimorfismos del gen de la DBH en la enfermedad de Alzheimer, sobre todo a nivel de mecanismos inflamatorios (Lehmann, 2011). Además, este tipo de estudios permitió demostrar que la noradrenalina juega un papel importante en la mediación de las acciones conductuales y neuroquímicas agudas de varios antidepresivos, incluidos los ISRS (también desipramina y reboxetina) (Cryan et al., 2004) y en la recompensa a la morfina a través del núcleo del tracto solitario (Olson, 2006). Por último, en estudios con perros y lobos se han detectado polimorfismos de repeticiones en tándem VNTR de los genes DRD4, DBH y DAT asociados con déficit de atención pero no con la impulsividad (Hejja., 2007).

Respecto a los estudios en humanos, se ha estudiado su implicación en la presencia de acontecimientos vitales estresantes, en la depresión, abuso de alcohol y diversos rasgos/trastornos de personalidad desde hace casi tres décadas. Así, se ha descrito su posible influencia en la adquisición de diferentes niveles de funcionamiento en los pacientes con autismo (Jones, 2004). Polimorfismos microsatélites VNTR (GT)_n del gen DBH, obtenidos mediante PCR según Porter y colaboradores (1992) se

han relacionado con alteraciones en las vías catecolaminérgicas en sujetos esquizofrénicos y sus progenitores, en concreto los genotipos A2/A3 y A3/A3 (Wei, 1997). Variaciones alélicas de este gen junto con el de la monoamino oxidasa A (MAO-A) predicen parcialmente si una persona es un gran fumador y la cantidad de cigarros que puede consumir (McKinney et al., 2000). A su vez, existe asociación entre algunos alelos y la susceptibilidad a padecer migraña típica (Lea, 2000). Existe una asociación entre el gen DBH y el TDAH con y sin alteraciones de conducta comórbido pero los alelos implicados difieren en cada caso (Zhang, 2005).

En cuanto a la personalidad, se ha estudiado su implicación con el trastorno antisocial encontrando resultados no concluyentes (Prichard, 2007; Gabel, 1995), y se ha visto relacionado, con escasa consistencia, con los rasgos Evitación del daño (HA) y Búsqueda de novedades (NS) del modelo de personalidad de Cloninger (Curtis, 2004).

1.5.2.2 Gen del receptor Dopaminérgico D5 (DRD5)

El receptor de la dopamina D5 también se conoce como receptor D1B, DRD1B. El gen está ubicado en el locus 4p16.1-p15.3. Comparte el 49% de la secuencia con la proteína DRD1 (Grandy et al., 1991) y se ubica en diversas regiones cerebrales. El gen contiene dos exones separados por un pequeño intrón de tamaño variable (179 o 155 bp) (Beischlag et al., 1995)

Figura 7: Localización gen DRD5



En cuanto a su función, Polymeropoulos (1991) encontró que al igual que el DRD1, el DRD5 estimula la adenilato ciclasa pero, en cambio, presenta mayor afinidad por la dopamina (Grandy et al., 1991).

Se han descrito asociaciones de algunos alelos del gen con varios tipos de distonías locales (como blefarospasmo y tortícolis), pero estos resultados no siempre han sido replicados (Sibbing et al., 2003).

Al igual que el gen de la DBH, se ha relacionado con el TDAH, especialmente los subtipos inatento y combinado (Kustanovich et al., 2004; Lowe et al., 2004). En este sentido, recientemente Langley et al (2008) estudiaron la interacción entre algunos genes implicados en este trastorno con factores ambientales pre y perinatales, concluyendo que el bajo peso al nacer y fumar durante el embarazo pueden interactuar con el gen DRD5 e influenciar en la asociación con síntomas de conducta antisocial, comorbilidad con el Trastorno Negativista Desafiante y con Trastornos de Conducta.

Respecto a los polimorfismos VNTR, se han relacionado tres alelos del gen DRD5, que consisten en repeticiones (CT/GT/GA)_n 148pb, 136pb y 146pb con el TDAH (Barr et al., 2000; Manor et al., 2004; Kebir, 2011). El alelo 9 que es el de 148pb se ha relacionado también con el abuso de sustancias y con la búsqueda de novedad, siendo además dicha asociación más fuerte en mujeres (Vanyukov, 1998). Se ha relacionado

con el consumo de heroína en población china. En concreto, los portadores del alelo 9 del microsatélite de repetición de dos nucleótidos (CT/GT/GA) de 148pb consumían más cantidad de heroína por día que los no portadores (Li et al., 2006c). También se ha investigado la posible relación del alelo 9 con el consumo de nicotina pero los resultados son poco concluyentes (Sullivan et al., 2001).

1.5.2.3 Gen de la Tirosina Hidroxilasa (TH)

La tirosina hidroxilasa, también llamada tirosina 3-monooxigenasa, es la enzima limitante en la síntesis de catecolaminas y está implicada en la conversión de fenilalanina a dopamina. Por este motivo, juega un papel muy importante en la fisiología de las neuronas adrenérgicas. Su gen (TH), está ubicado en el locus 11p15.5; en humanos está formado por 14 exones separados por 13 intrones, que da lugar a 4 isoformas distintas que difieren en su estructura peptídica (Nagatsu, 1989). Respecto a la secuencia proteica y el mecanismo catalítico es muy parecida a la Fenilalanina Hidroxilasa y la Triptófano Hidroxilasa (TPH) (Grima, 1987).

Figura 8: Localización gen TH



Se han descrito diversas mutaciones de este gen en pacientes y familiares afectados del Síndrome de Segawa, una distonía que responde a levodopa y se cree participa de forma directa en la enfermedad de Parkinson.

Se ha estudiado la posible asociación entre varios genes dopaminérgicos (DRD2, DRD3 y TH) y ciertos rasgos de personalidad en población japonesa, sin obtenerse una asociación significativa (Hibino, 2006) pero sí se ha mencionado su posible efecto aditivo junto a otros genes (MAO y COMT) en la asociación entre cambios metabólicos de las catecolaminas y rasgos de personalidad (Tochigi, 2006).

Se han estudiado muy pocos polimorfismos VNTR en el gen TH. Se conoce la existencia de un polimorfismo VNTR formado por cuatro nucleótidos (TCAT) que empieza en el par-base 1170 del primer intrón. En una muestra de 70 individuos se identificaron 5 alelos: K1 (260pb), K2 (256pb), K3 (252pb), K4 (248pb) y K5 (244pb) (Polymeropoulos, 1991). Se ha observado un mayor consumo de tabaco en los portadores del alelo largo, que sería el de 10 repeticiones, frente a los portadores del alelo corto de 7 repeticiones (Lerman et al., 1997). En esa línea, se ha asociado el alelo de 10 repeticiones con menor actividad dopaminérgica por lo que se hipotetizó que sería más difícil que los sujetos portadores de este alelo dejaran de fumar, pero los resultados no muestran ninguna asociación (Ton, 2007). Además dos estudios realizados en Australia mostraron que el alelo corto de 7 repeticiones parecía asociarse de manera inversa con la adicción a la nicotina y, por tanto, ejerciendo un efecto protector (Anney, 2004; Olsson et al., 2004).

Respecto a otras patologías, destacar que se ha asociado el polimorfismo VNTR de este gen con la hipertensión arterial (Sharma et al., 1998), el trastorno bipolar (Meloni et al., 1995) y la esquizofrenia (Wei, 1995).

1.5.3 Vía Común: dopaminérgica y serotoninérgica

1.5.3.1 Gen de la Monoamino-Oxidasa A (MAO-A)

La MONOAMINO OXIDASA (MAO) es una enzima mitocondrial, presente en las plaquetas y en el cerebro, implicada en la degradación de las aminas biógenas, tanto neurotransmisores como las procedentes de la dieta, por lo que su regulación es importante para el mantenimiento del estado mental. Existen dos tipos: la MAO-A, que degrada preferiblemente serotonina, noradrenalina y dopamina; y la MAO-B que lo hace sobre todo con la feniletilamina y benzilamina (Shih, 1991). La feniletilamina está involucrada en la regulación del estado de ánimo y, estructuralmente, es muy similar a la amfetamina pudiendo causar, a niveles elevados, una psicosis similar (O'Reilly y Davis, 1994). Ambas tienen una elevada actividad en el tálamo, siendo superior la actividad de la MAO-A en zonas corticales y de la MAO-B en subcorticales (Fowler, 2005).

Los genes de ambas MAO se clonaron en 1988 (Bach et al., 1988). Se ubican en el locus génico Xp11.3 (MAO-A) y Xp11.23 (MAO-B), ambos genes alcanzan 60 kb, constan de 15 exones y muestran una organización exón-intrón idéntica (Figura 9) (Lan et al., 1989; Levy, 1989). Estos resultados, junto al estrecho ligamiento de los genes en el cromosoma X, sugieren que la MAO-A y la MAO-B derivaron de la duplicación de un gen ancestral común (Grimsby, 1991).

Figura 9: Localización genes MAO-A y MAO-B



Desde hace más de treinta años que estas enzimas han despertado un interés particular en la psiquiatría y la genética, debido a la sugerencia de Wyatt (1973) de que una baja actividad podía considerarse un “marcador genético” de esquizofrenia.

Clásicamente, se ha relacionado la actividad MAO plaquetaria con rasgos específicos de personalidad, en especial aquellos relacionados con la búsqueda de sensaciones, evitación de la monotonía e impulsividad (Díaz, 1997). Además, niveles bajos de actividad MAO y mutaciones en el gen MAO-A se han asociado con conductas violentas, criminales o impulsivas (Chen, 2004).

Debido a los efectos positivos de los inhibidores de la MAO-A en el tratamiento del trastorno de pánico, se ha venido estudiando la implicación de este gen en dicho trastorno. Más recientemente, se ha encontrado que en mujeres afectadas de trastorno de pánico, eran más frecuentes los alelos largos en la región promotora del gen (Deckert et al., 1999).

Caspi et al (2002) encontraron relación entre el genotipo que implica altos niveles de expresión de la MAO-A con menor tendencia a desarrollar conducta antisocial en personas que habían sufrido maltrato durante la infancia. Además, se ha relacionado en múltiples ocasiones con la presencia de conductas violentas y antisociales (Samochowiec, 1999; Yang et al., 2007; Guo, 2008; Sjöberg et al., 2008; Fergusson, 2012), llegando a considerarse un marcador neuroquímico de las mismas (Alia-Klein et al., 2008).

Existe un polimorfismo VNTR de 30pb del gen de la MAO-A que afecta a la actividad de transcripción y que resulta en una actividad alta o

baja de la MAO-A según el alelo. El alelo de 4 repeticiones expresa alta actividad y el de 3 baja actividad (Denney, 1999; Sabol, 1998). Los estudios sobre la influencia de la actividad de la MAO-A sobre ciertas conductas son muy diversos. Existen estudios que relacionan la baja actividad de la MAO-A con agresión y conducta violenta (Buckholtz y Meyer-Lindenberg, 2008). Otros, en cambio, asocian la agresión impulsiva con elevada actividad de la MAO-A (Manuck, 2000) y finalmente también se ha observado que ambos genotipos contribuyen a la agresión y a la violencia (Nelson, 2007).

El papel de la MAO-A en la vulnerabilidad del alcoholismo no está nada clara, ya que se han obtenido resultados contradictorios en diferentes estudios.

En población china se ha visto que aunque el gen de la MAO-A por sí mismo no se asocia con la adicción al alcohol, ansiedad o depresión, parece que los alelos de 3 y 4 repeticiones VNTR de dicho gen modificarían los efectos protectores de la ALDH2*2, siendo los efectos protectores mayores bajo la presencia del alelo de 4 repeticiones (alta actividad) (Lee et al., 2010).

1.5.3.2 Gen de la Monoamino-Oxidasa B (MAO-B)

La MAO-B se ha relacionado sobre todo su papel en los fumadores (Fowler et al., 1996), en la enfermedad de Parkinson (Wu et al., 2001) y en la regulación emocional (Bortolato y Shih, 2011). Asimismo, en una muestra española, se ha relacionado un polimorfismo del gen de la MAO-B con la esquizofrenia, especialmente en mujeres (Gassó et al., 2008). También se ha

relacionado un polimorfismo VNTR (GT)_n en el intrón 2 del gen con la enfermedad de Parkinson pero no todos los estudios confirman esta asociación (Mellick et al., 2000; Mellick et al., 1999). Otro estudio trató de relacionar este VNTR con ansiedad y depresión pero no obtuvo éxito (Nash et al., 2005).

1.6 Justificación

Del anterior marco teórico se pueden extraer las siguientes limitaciones y aspectos que justifican la realización de presente estudio de investigación:

1. Dado que los Trastornos de la Personalidad son entidades que engloban varios rasgos patológicos y su presentación clínica es muy heterogénea, en la literatura reciente no se han encontrado relaciones directas de dichos trastornos con genes concretos, de ahí el interés de usar un modelo dimensional como nexo de unión entre ambos.
2. El estudio de asociación de determinados polimorfismos genéticos y los Trastornos de la Personalidad se elige realizar en población drogodependiente porque es una población con una alta prevalencia de dichos trastornos, lo que optimiza los recursos dado que en población general haría falta muchísima más muestra para obtener similar número de sujetos con Trastorno de la Personalidad.
3. Si bien el modelo dimensional mejor considerado actualmente es el Big Five, la elección del modelo de Cloninger es pertinente dado que ha sido ampliamente utilizado en la población drogodependiente objeto del estudio.
4. Las vías serotoninérgica y dopaminérgica han sido ampliamente estudiadas en los trastornos psiquiátricos en general y también en los Trastornos de la Personalidad,

tratando de explicar sus influencias en los modelos neurobiológicos descritos. Por este motivo, elegimos ambos sistemas neurotransmisores junto a la vía común de ambos sistemas (MAO).

5. En los últimos años se ha planteado la posibilidad de que exista un factor genético común que predisponga a padecer algún Trastorno de la Personalidad junto a otros factores genéticos más específicos que predispongan a determinados rasgos patológicos (Newton-Howes, 2015). Tratamos de buscar algunos de dichos factores entre los genes estudiados.

HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2. HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

2.1 Hipótesis

El propósito principal de este estudio es utilizar el modelo psicobiológico de Cloninger para estudiar la posible influencia de la base genética en los trastornos de la personalidad en pacientes dependientes de sustancias. Para ello se pretende relacionar las dimensiones de temperamento y carácter descritas por Cloninger con determinados genes y marcadores genéticos (descritos previamente), para posteriormente asociar dichos hallazgos con los trastornos de la personalidad.

Para ello, nos hemos planteado las siguientes hipótesis:

- Las dimensiones de personalidad medidas según el modelo psicobiológico de Cloninger se relacionan con los trastornos de personalidad evaluados mediante el IPDE.
- Las dimensiones de personalidad medidas según el modelo psicobiológico de Cloninger correlacionan con determinados marcadores genéticos, de la vía serotoninérgica (HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH), dopaminérgica (DBH, DRD5, TH) y de la vía común (MAO-A, MAO-B).
- A través de las dimensiones de Cloninger, se pueden relacionar los trastornos de la personalidad con los marcadores genéticos estudiados.

2.2 Objetivos específicos:

- Determinar las medias en las dimensiones de personalidad del modelo de Cloninger en pacientes con dependencias de sustancias.
- Evaluar los trastornos de la personalidad según el DSM-IV-TR en dicha población.
- Mapear los polimorfismos genéticos de determinados marcadores genéticos que pueden estar relacionados con los trastornos por uso de sustancias y la personalidad.
- Relacionar las dimensiones de personalidad de Cloninger con el diagnóstico categorial de trastornos de la personalidad.
- Relacionar las dimensiones de personalidad de Cloninger con marcadores genéticos.
- Relacionar, a través del modelo de Cloninger, los trastornos de personalidad DSM-IV con marcadores genéticos en pacientes dependientes de sustancias.

MATERIAL Y MÉTODOS

3. MATERIAL Y MÉTODOS

3.1 Tipo de estudio

Estudio transversal, de tipo observacional, con componentes descriptivos y analíticos. Se trata de un estudio de genética molecular de asociación indirecta.

3.2 Muestra

La muestra se obtuvo por muestreo consecutivo de los pacientes que acudían a recibir tratamiento tanto a nivel hospitalario, en la Unidad de Desintoxicación Hospitalaria (UDH) del Hospital Clínico de Valencia, como a nivel ambulatorio en las Unidades de Conductas Adictivas (UCA) de San Marcelino y Padre Porta de Valencia y en el Programa de Patología Dual de la UCA de Alzira. Desde enero de 2005 hasta diciembre del mismo año se realizó el trabajo de campo. En la UDH se obtuvieron 196 pacientes mientras que el resto (190) se obtuvo de las unidades ambulatorias descritas, durante el primer cuatrimestre del año en la UCA de Padre Porta, el segundo cuatrimestre en la de San Marcelino y el tercer cuatrimestre en la de Alzira.

La N se ha calculado con el programa GRANMO: aceptando un riesgo alfa de 0,05 y un riesgo beta de 0,2 en un contraste bilateral, se precisan **367** sujetos para detectar una diferencia igual o superior al 0,75 unidades en las variables dimensionales de personalidad. Se asume una desviación estandar (ds) de 5,1. Se ha estimado una tasa de pérdidas de seguimiento del 0,01.

La desviación estándar empleada para el cálculo es la media de las ds de las puntuaciones de las dimensiones de Cloninger de un estudio previo (Benito, 2012)

3.2.1 Criterios de inclusión

- Edad comprendida entre los 18 y los 65 años.
- Sufrir dependencia de alguna de estas sustancias: opiáceos, cocaína, alcohol.
- No tener patología del eje I diferente a la adicción. En los pacientes de la UDH según la historia clínica del paciente, en los restantes por medio de la Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional MINI (Sheehan et al., 1998).
- Saber leer y escribir
- Aceptar voluntariamente la participación en el estudio firmando el consentimiento informado diseñado a tal efecto.

3.2.2 Criterios de exclusión

- Edad menor de 18 o mayor de 65 años.
- Sufrir alguna patología del eje I además de la adicción.
- No saber leer ni escribir.
- Presentar un déficit intelectual o un marcado deterioro psico-orgánico que impidiera la realización de las pruebas psicométricas.
- No aceptar voluntariamente la participación en el estudio.

3.3 **Procedimiento**

El trabajo de campo se llevó a cabo gracias a la concesión de ayudas económicas que se describen en el apartado de agradecimientos.

Con estas ayudas se contrató a 3 psicólogos que realizaron el total de las entrevistas. Para la implementación de la entrevista semiestructurada IPDE que evalúa los trastornos de la personalidad se realizó durante 2 semanas una formación específica por parte de un experto en la materia. Posteriormente se evaluó la fiabilidad interexaminadores entre los 3 psicólogos y el experto formador, tanto para el IPDE como para el EuropASI. En relación al IPDE se realizó una tabla de contingencia de cada uno de los ítems, utilizando el estadístico kappa, que mostró una concordancia media de 0,83. En el caso del EuropASI se obtuvo una media de 0,88 en la correlación de Pearson de las 7 escalas de gravedad. No se aplicaron formularios autoaplicados para evaluar los TP, lo que mejora la validez de los diagnósticos.

En los pacientes hospitalizados, los tests psicométricos se realizaron entre el quinto y sexto día del ingreso, pues esto es imprescindible para poder conseguir una estabilización de la sintomatología clínica de abstinencia a sustancias psicoactivas, que de otra forma podría alterar los resultados de estas pruebas.

3.3.1 Obtención de muestras biológicas para el análisis genético

El proceso de extracción de ADN y genotipado de las muestras se hizo siguiendo el protocolo descrito por Freeman (2003) y las muestras fueron remitidas al Institute of Psychiatry King's College adscrito al hospital Maudsley de Londres para ser analizadas por su equipo (Freeman, 1997). A partir de una pieza de algodón que los sujetos debían frotar por el interior de las mejillas durante al menos 30 segundos, se obtuvo una muestra de células epiteliales para la extracción del ADN. Los tubos conteniendo los

algodones fueron almacenados a temperatura ambiente, garantizando la confidencialidad de los mismos.

Por una cuestión de eficiencia con el presupuesto del proyecto se eligieron genes de dos tipos:

- Genes que servían para medir la validez de la muestra genética e informaban de que el procedimiento técnico se había realizado correctamente, excluyéndose del análisis estadístico por no ser de las vías neurotransmisoras seleccionadas. Estos marcadores fueron:
 - CYAR CYP19 (Cytochrome P450, subfamilia X1X)
 - FABP (Fatty Acid Binding Protein)
 - PLA2A (Phospholipase A2)
 - Marcador TH
 - D16S519
 - D18S51
 - D17S798
 - D1S255
 - D3S1300
 - D14S74
 - D22S264
- Polimorfismos VNTR de diversos genes de las vías implicadas:
 - Vía Dopaminérgica (DBH, DRD5, TH),
 - Vía Serotoninérgica (HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH)
 - Vía de la Monoaminoxidasa (MAO-A, MAO-B)

Se ha evaluado si los diferentes polimorfismos están en equilibrio de Hardy-Weinberg en la muestra y los polimorfismos analizados cumplían dicho equilibrio excepto los polimorfismos de los genes DBH, DRD5, 5HT1B y MAO-A.

La ley de Hardy-Weinberg postula que en una población sometida a unas condiciones determinadas las frecuencias de los alelos se mantienen estables durante sucesivas generaciones y las frecuencias genotípicas también se mantienen constantes debido a que dependen exclusivamente de las frecuencias alélicas. Cuando no se dan las condiciones necesarias para que se cumplan estos presupuestos, aparecen alelos nuevos en la población o bien las frecuencias alélicas cambian (Novo, 2007).

La ecuación de la ley en el caso de un gen con dos alelos es:

$$(p+q)^2 = p^2 + 2pq + q^2; \text{ siendo } p \text{ y } q \text{ las frecuencias de los alelos.}$$

Para un gen con tres alelos la ecuación quedaría de la forma:

$$(p+q+r)^2 = p^2 + q^2 + r^2 + 2pq + 2pr + 2qr; \text{ siendo } p, q \text{ y } r \text{ frecuencias de los alelos.}$$

Reacción en cadena de la Polimerasa (PCR) para la identificación de polimorfismos VNTR

Para los análisis genéticos de los polimorfismos VNTR se utilizó la PCR multiplex, que es una variante de la PCR donde se emplean dos o más pares de cebadores en un único tubo para amplificar simultáneamente múltiples segmentos de ADN. Dichos análisis genéticos fueron llevados a cabo por técnicos del Institute of Psychiatry King's College de Londres.

La PCR permite copiar de forma exponencial una zona concreta del genoma y es la técnica de amplificación de ácidos nucleicos más utilizada. Básicamente, la PCR emula en un tubo de ensayo el proceso de síntesis de ADN que tiene lugar en la naturaleza amplificando fragmentos de ácidos nucleicos de forma exponencial. El proceso se lleva a cabo de forma cíclica en un termociclador y cada uno de los ciclos consta de tres fases. En la primera, denominada de desnaturalización, se calienta el ADN extraído de la muestra biológica a 95-98°C, ya que a esas temperaturas se rompen los puentes de hidrógeno que mantienen unidas las dos hebras del ADN y éstas se separan. A continuación, en la fase de hibridación se produce el acoplamiento de los cebadores o primers, que son moléculas de ADN monocatenario previamente diseñadas, que se unen al lugar complementario de la hebra del ADN diana previamente desnaturalizado. Esta fase se produce a 45-65°C durante 30-90 segundos, dependiendo de la longitud y secuencia de las bases de los cebadores que oscilan de 18 a 30pb. Los cebadores son necesarios porque todas las polimerasas necesitan un fragmento de cadena doble de ADN que les indique dónde comenzar a incorporar nucleótidos. Finalmente, una vez acoplados los cebadores al ADN, la polimerasa comienza a actuar incorporando los nucleótidos presentes en la mezcla y sintetizando así una copia de cada una de las dos hebras del ADN diana. Esta última fase tiene lugar a 70-75°C durante 30-180 segundos. Así pues, este proceso se repite n veces, de tal modo que en condiciones ideales se obtendrían 2^n copias de la región adyacente a la zona complementaria a los cebadores. Una vez terminada la serie de ciclos es preciso detectar e identificar el ADN producto de la reacción, lo cual se logra por medio de diversas técnicas (Diazaraque, 2002).

Para la totalidad de marcadores, los cebadores sentido y antisentido se combinaron de manera equivalente para crear un único reactivo. Todos los cebadores para la reacción de la PCR se optimizaron para trabajar en una única reacción. Las condiciones en las que se realizó la PCR multiplex fueron desnaturalización inicial a 95°C durante 4 minutos seguida de 30 ciclos de desnaturalización a 95°C durante un 1 minuto, alineamiento a 60°C durante 1 minuto y extensión a 72°C durante 1 minuto. Se completó con una extensión final a 72°C durante 10 minutos. Los productos de la PCR se analizaron por separación mediante electroforesis capilar utilizando el analizador genético ABI3100 de la empresa PE Biosystems. Los resultados fueron analizados con el programa Genemapper™ versión 2.0 de PE Biosystems (Nash et al., 2005).

3.4 Pruebas psicométricas

Se desarrolló un cuestionario para la ocasión que incluía las preguntas referentes a las variables sociodemográficas. Se utilizó un cuestionario de consumo de sustancias *ad hoc* (Haro, 2004). Además se empleó el Test de Fagerström de Dependencia de nicotina, versión revisada (Heatherton, 1991) y también se pasó el Índice Europeo de Gravedad de la Adicción (EuropASI).

3.4.1 EuropASI

La versión europea del Addiction Severity Index (EuropASI) (Kokkevi y Hartgers, 1995) es una entrevista semiestructurada diseñada para recoger de forma estandarizada información relevante sobre aspectos de la vida del paciente, que pudieran haber contribuido a su proceso de abuso-dependencia de alcohol y otras drogas. Dicha entrevista explora las siguientes áreas:

1. Situación médica.
2. Empleo y soportes.
3. Uso de alcohol
4. Uso de drogas
5. Situación legal
6. Relaciones sociofamiliares
7. Estado psiquiátrico

En el contexto del EuropASI se define gravedad como la necesidad de tratamiento en el caso de que éste no exista o como la necesidad de implementación de tratamiento adicional. En cada una de las áreas, el

entrevistador, teniendo en cuenta la impresión subjetiva del paciente, establece un índice de gravedad. El rango de las puntuaciones posibles de gravedad para cada una de las diferentes áreas problema, oscila entre 0 (ausencia del problema) y 9 (problema extremo):

- 0-1 no hay problema real, y no está indicado el tratamiento, ayuda o diagnóstico.
- 2-3 problema leve, no es necesario el tratamiento, ayuda o diagnóstico.
- 4-5 problema moderado, está indicado algún tipo de tratamiento, ayuda o diagnóstico.
- 6-7 problema considerable, el tratamiento, ayuda o diagnóstico es necesario.
- 8-9 problema extremo, el tratamiento, ayuda o diagnóstico es absolutamente necesario.

El EuropASI es un instrumento básico para la práctica clínica, ya que permite realizar un diagnóstico multidimensional de los problemas de adicción, evaluar su gravedad y ponerlos en un contexto bio-psico-social. Al proporcionar un perfil del paciente en distintas áreas de su vida permite un diagnóstico comprensivo y facilita la planificación de la intervención terapéutica más apropiada para cada paciente. También es de gran utilidad en tareas de investigación, ya que permite emplear sus puntuaciones como variable dependiente para comparar pacientes. De hecho, el EuropASI, fue una adaptación llevada a cabo por un grupo de investigación con la intención de tener un instrumento con el que poder comparar pacientes dependientes de alcohol y otras drogas de diferentes países europeos (González, 1998).

El EuropASI tiene la misma estructura para todas las áreas: ítems objetivos, autoevaluación del paciente, evaluación de la gravedad por parte del entrevistador y puntuación de validez de la información obtenida, realizada también por el entrevistador. La parte inicial de ítems objetivos trata de percibir los problemas reales que tiene el paciente en esa área. Algunos de esos ítems objetivos han demostrado ser más importantes para una estimación válida de la gravedad por lo que se les denomina ítems críticos y han de ser tenidos preferentemente en cuenta por el entrevistador a la hora de establecer las puntuaciones de gravedad. La escala de autoevaluación del paciente está compuesta por dos ítems que evalúan las molestias o preocupaciones y el grado de importancia del tratamiento para los problemas identificados en la parte objetiva del paciente. Para realizar estas evaluaciones subjetivas los pacientes utilizan una escala tipo Likert de 5 puntos, con las siguientes equivalencias:

0 = Nada / Ninguna

1 = Leve

2 = Moderada

3 = Considerable

4 = Extrema

La tercera sección corresponde a la evaluación de la gravedad de esa área que realiza el investigador teniendo en cuenta la información objetiva, especialmente los ítems críticos, y la información subjetiva proporcionada por el paciente en su autoevaluación. Finalmente, en la sección de evaluación de la validez de la información proporcionada por el paciente el entrevistador debe calificar la existencia de una imagen distorsionada del paciente y de incapacidad de este para comprender las

cuestiones. De esta manera se obtiene un perfil de la gravedad del paciente en cada una de las áreas problema y es posible establecer un proceso de intervención uniforme que garantice el equilibrio entre las diferentes áreas de la vida del paciente que tradicionalmente están ligadas a los problemas de adicción (Bobes, 2007).

3.4.2 IPDE

El International Personality Disorders Examination (IPDE) (Loranger et al., 1994; versión española validada por López-Ibor, 1996), es una entrevista semiestructurada, cuyo propósito es identificar rasgos y conductas relevantes para la evaluación de los criterios diagnósticos de los distintos trastornos de la personalidad según criterios DSM-IV y/o CIE-10. Este cuestionario cuenta además con un breve Cuestionario de Evaluación IPDE autoaplicado, de screening, en el que mediante preguntas de respuesta dicotómica (verdadero-falso) el paciente describe su conducta habitual en los últimos 5 años. Este breve cuestionario de screening proporciona al entrevistador una rápida información acerca de qué trastorno de la personalidad es probable que esté presente y, a continuación la administración del módulo completo del IPDE permite confirmar o descartar el diagnóstico del screening.

3.4.3 TCI

Descrito previamente en la Introducción. (Cloninger, 1994; versión española validada por Gutiérrez, 2001)

3.4.4 Módulo de evaluación de los antecedentes familiares

Basado en el concepto de la genética cuantitativa de base mendeliana, en el que los efectos de los genes se van sumando hasta producir el fenotipo resultante (Ramírez y Egaña, 2003), se realizó una ponderación matemática modificada de los antecedentes familiares de adicción al alcohol, adicción a drogas y de enfermedad mental, en función de la proximidad genética (Sánchez-Elvira, 2005). Se preguntó a cada sujeto si había observado en sus abuelos, padres, hermanos y tíos los fenotipos de

- Consumo de alcohol que causara problemas.
- Consumo de drogas que causara problemas.
- Enfermedad mental que necesitara tratamiento.

Si el familiar cumplía el fenotipo se puntuaba de la siguiente manera:

- Padre: 1 punto
- Madre: 1 punto
- Abuelos paternos: 0,5 puntos
- Abuelos maternos: 0,5 puntos
- Hermanos: 0,5 puntos
- Tíos paternos: 0,25 puntos
- Tíos maternos: 0,25 puntos

3.5 Variables

3.5.1 Variables principales a estudio

3.5.1.1 Genes analizados

- la vía dopaminérgica (DBH, DRD5, TH),
- la vía serotoninérgica (HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH)
- la vía común de la monoaminoxidasa (MAO-A, MAO-B)

3.5.1.2 Dimensiones y subdimensiones de personalidad según el TCI de Cloninger

Temperamento

- Búsqueda de Novedades (BN):
BN 1; BN 2; BN 3; BN 4; BN Total
- Evitación del Daño (ED):
ED 1; ED 2; ED 3; ED 4; ED Total
- Dependencia de la Recompensa (DR)
DR 1; DR 2; DR 3; DR 4; DR Total
- Persistencia (P)
P 1; P 2; P 3; P 4; P Total

Carácter

- Autodirección (AD)
AD 1; AD 2; AD 3; AD 4; AD 5; AD Total
- Cooperación (C)
C 1; C 2; C 3; C 4; C 5; C Total
- Autotrascendencia (AT)
AT 1; AT 2; AT 3; AT Total

2.1.1.1 Presencia de Trastorno de personalidad

Presencia o no de trastorno de personalidad según respuestas de IPDE (incluyendo el TP No Especificado).

3.5.2 Variables sociodemográficas

Nombre, sexo, edad, raza, número de hijos biológicos y variables obtenidas del EuropASI:

3.5.2.1 Variables respecto a formación y empleo:

- Grado académico conseguido
- Periodo más largo de empleo estable en meses
- La fuente principal de ingresos
- Número de gente que depende del paciente
- Escala de evaluación final (gravedad)

3.5.2.2 Variables respecto a problemas legales del paciente

- Número de condenas
- Número de meses en la cárcel en su vida
- Escalas de evaluación final (gravedad)

3.5.2.3 Variables respecto a las relaciones sociales y familiares

- Estado civil
- Con quién convive
- Número de amigos íntimos
- Si ha recibido abusos emocionales en su vida
- Si ha recibido abusos físicos en su vida
- Si ha recibido abusos sexuales en su vida

- Escala de evaluación final (gravedad)

3.5.3 Variables relacionadas con el consumo de sustancias

- Media de cigarros que fuma al día.
- La droga principal problema
- Edad a la que inició el consumo, años durante los que consumió, días del último mes de consumo; de alcohol, heroína, metadona, otros opiáceos, benzodiacepinas, cocaína, anfetaminas, cannabis, alucinógenos, inhalantes, otras drogas y/o policonsumo.
- Diagnósticos de consumo (dependencia actual o pasada, abuso actual o pasado) respecto a diversas sustancias (opiáceos, alcohol, benzodiacepinas, cannabis, cocaína, anfetaminas, drogas de síntesis, inhalantes).
- Diversas modalidades terapéuticas que ha recibido y recursos empleados en el tratamiento
- Meses abstinentes tras algún tratamiento
- Días que acudió a la UCA en el último mes
- Antecedentes familiares de consumo de sustancias y psiquiátricos

3.5.4 Variables respecto a la situación médica

Se obtuvieron aplicando el EuropASI:

- Si tiene hepatitis B
- Si tiene hepatitis C
- Si tiene VIH

3.6 Análisis de datos

El análisis estadístico de los datos del presente estudio ha sido realizado mediante el paquete de software SPSS para el entorno Windows, en su versión 15.0. Inicialmente se ha realizado el estudio descriptivo de todas las variables (proporciones de las variables discretas y las medias, rangos y desviaciones estándares de las variables continuas).

Para los cálculos de las diferencias de medias se ha empleado la T de Student para muestras no apareadas, y el Chi-cuadrado o ANOVA para determinar diferencias de proporciones y medias respectivamente. Donde se encontraron diferencias se realizó la Prueba de Pearson para variables continuas y la de Spearman para las discretas para obtener las posibles correlaciones. Se han elaborado modelos de regresión logística con el objetivo de evaluar cómo las variables independientes (genéticas y dimensionales de personalidad) pueden predecir los diferentes diagnósticos de trastornos de personalidad en población drogodependiente, teniendo en cuenta la edad, el sexo y la dependencia de sustancias.

Respecto al análisis genético hemos analizado la relación entre los diferentes polimorfismos de los 9 genes del estudio y las dimensiones de personalidad del Cloninger, según la siguiente estrategia:

- Hemos eliminado los pacientes no caucasoides (en total eran 6 individuos; 3 gitanos, 3 sudamericanos)
- Para cada polimorfismo hemos agrupado los alelos que presentaban una frecuencia menor al 10% y, por tanto, menos informativos, bajo el epígrafe 99.

- Hemos realizado un análisis de la varianza (ANOVA) para identificar aquellos alelos (y por tanto polimorfismos) que se relacionan con las diferentes dimensiones del modelo de Cloninger.
- Mediante modelos lineales generalizados se han creado modelos que permitan predecir las puntuaciones en las dimensiones de Cloninger a partir de la presencia de los polimorfismos estudiados.
- Se creó un modelo de regresión logística binaria por cada uno de los Trastornos de la Personalidad que:
 - presentaban una prevalencia superior al 5%. Se descartaron por este criterio los TP de evitación, narcisista, esquizoide, esquizotípico, obsesivo-compulsivo, dependiente e histriónico.
 - que al menos se correlacionara con una dimensión de Cloninger.
- Sabiendo que existen unas características subyacentes comunes para todos los TP, tanto genéticas como ambientales (Newton-Howes, 2015), hemos excluidos los sujetos con TPNE en los modelos de regresión logística con el objetivo de detectar las características diferenciales de los TP más frecuentes de nuestra muestra. Por este mismo motivo tampoco se han analizado en las regresiones logísticas la posible influencia de las dimensiones de Cloninger y los diferentes polimorfismos con la presencia de TP en general.
- Puesto que la mayoría de los TP probables quedarían clasificados dentro del TPNE también se excluyeron para los modelos de regresión logística. De esta manera, para las regresiones logísticas

sólo se consideraron los Trastornos de Personalidad Antisocial, Límite y Paranoide.

- Dichos modelos pretenden predecir la variable dependiente TP a partir de las variables independientes de los polimorfismos genéticos estudiados y las dimensiones de Cloninger, cuya interacción ha sido previamente descrita. De los polimorfismos analizados se excluyó el denominado 99 por tratarse de una agrupación de los polimorfismos poco frecuentes de cada gen.

RESULTADOS

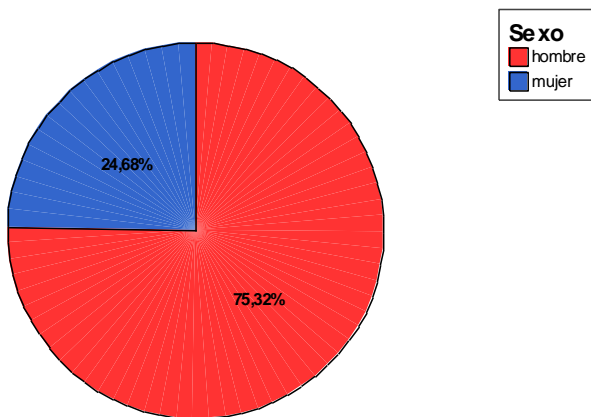
4. RESULTADOS

4.1 Resultados Descriptivos

4.1.1 Datos sociodemográficos

La muestra final fue de 386 sujetos. La edad media de los pacientes fue de 34,13 años (DT: 7,78), siendo la moda 31. El 75,3% eran hombres y el 24,7% mujeres.

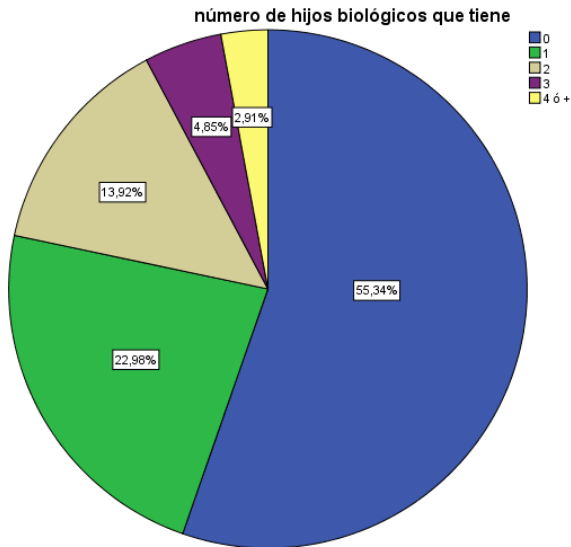
Figura 10: Género
(N: 386)



Respecto a la raza, la mayoría eran caucásicos (96,6%). El resto se eliminó para el análisis.

El 55,7% no tenía hijos en el momento de la valoración, el 36,9% tenía uno o dos hijos y el 7,4 tenía tres o más.

Figura 11:
(N: 379)



4.1.1.1 Variables respecto a formación y empleo

Grado Académico

El 12,63% no había concluido ningún nivel de estudios, el 59,68% había terminado los estudios primarios, el 24,73% tenía estudios de grado medio y solo el 2,9% tenían estudios superiores.

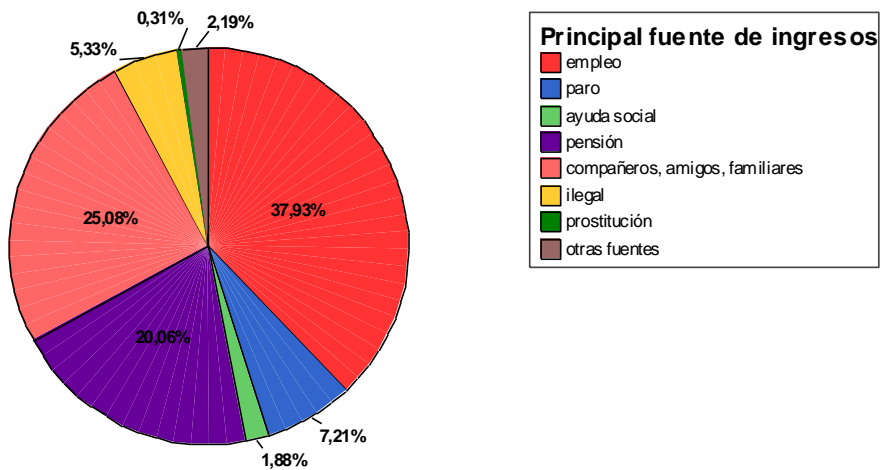
Patrón de empleo

El 8% había mantenido un empleo estable durante un período de 12 meses, el 28,1% no había llegado al año de estabilidad laboral y el 34,2% mantuvo un período de empleo estable superior a 60 meses.

Principal fuente de ingresos

La principal fuente de ingresos del 37,9% era el empleo mientras que del 20% de la muestra lo era algún tipo de pensión. El 5,3% obtenía sus ingresos de manera ilegal y el 0,3% lo hacía mediante la prostitución.

**Figura 12: Principal fuente de ingresos
(N: 319)**



La mayoría de la muestra (71,4%) no tenía a ninguna persona que dependiese de ellos.

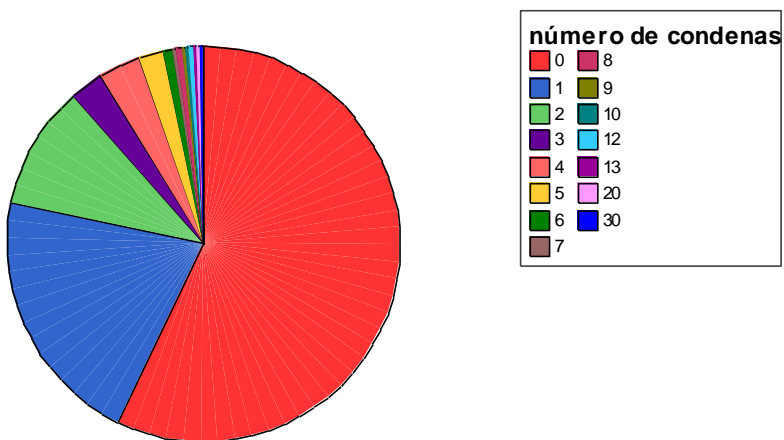
Escala de gravedad de la Evaluación de empleo (EuropASI)

El 60,1% consideraba tener un problema moderado o de mayor gravedad en el ámbito del empleo, donde el tratamiento, ayuda o diagnóstico era al menos necesario. El 17,7% indicaba no tener problemas y por lo tanto no estar indicado el tratamiento.

4.1.1.2 Variables respecto a problemas legales del paciente

Más de la mitad de la muestra (57,1%) no había tenido condenas a lo largo de su vida y de los que sí las tuvieron, el 49,4% tuvo solo una. En esa línea, el 72,1% nunca había ingresado en prisión y cerca del 50% no consideraban que tuvieran un problema en esta área o en caso de haberlo era leve.

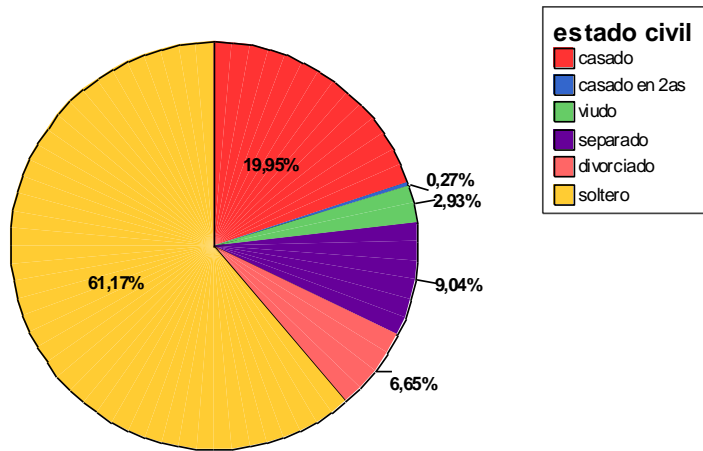
Figura 13: Número de condenas (N: 364)



4.1.1.3 Variables respecto a las relaciones sociales y familiares

El 38,8% había estado casado en algún momento, de los cuales cerca de la mitad (18,9%) ya no lo estaban en el momento del estudio.

Figura 14: Estado civil
(N: 377)

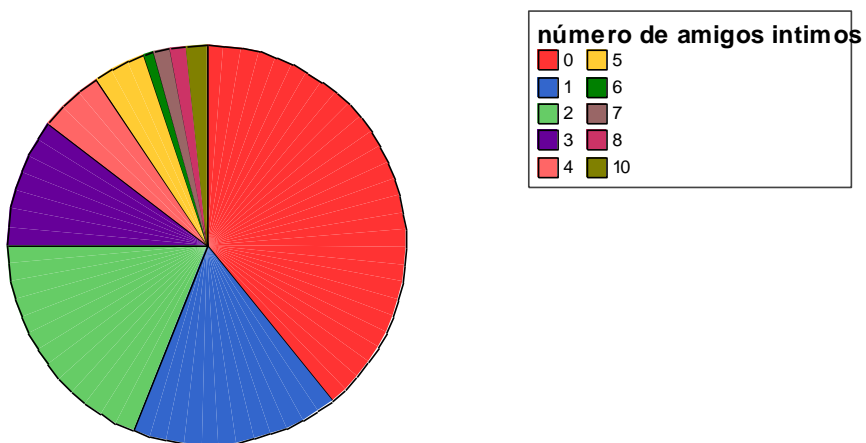


El 13% no convivía con nadie y 82,4% lo hacía con algún familiar (padres, pareja e hijos y pareja sola).

Siguiendo con las relaciones de intimidad, el 39,2% no contaba con amigos íntimos y solo el 5,3% decía tener 4 amigos.

Figura 15 (N: 375):

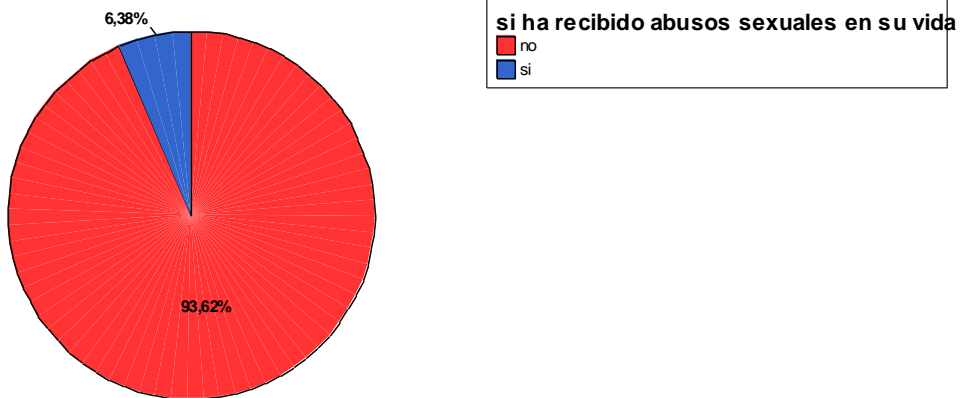
Nº de amigos íntimos



El porcentaje de aquellos que refieren haber recibido algún tipo de abuso durante su vida difiere en frecuencia según sean considerados emocionales y los que implican un componente físico. Así, frente al 44,3% que refieren haber sufrido abusos emocionales, el porcentaje desciende a la mitad (20,7%) entre los que reconocen abusos físicos y solo el 6,4% afirma haber recibido abusos sexuales en su vida.

Figura 16 (N: 377):

Si ha recibido abusos sexuales en su vida



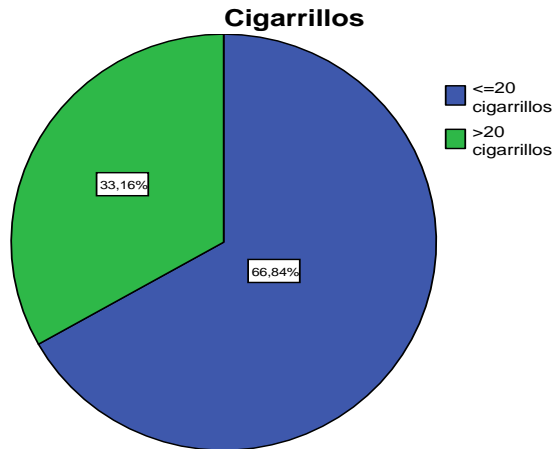
Escala de gravedad de la Evaluación del área social (EuropASI)

El 19,8% no consideraba tener un problema en esta área de su vida, el 49,5% lo consideraba leve-moderado, donde se considera que indicado algún tipo de tratamiento, ayuda o diagnóstico y el 30,7% indicaba tenerlo considerable o extremo, donde el tratamiento, ayuda o diagnóstico era absolutamente necesario.

4.1.2 Características de la Adicción

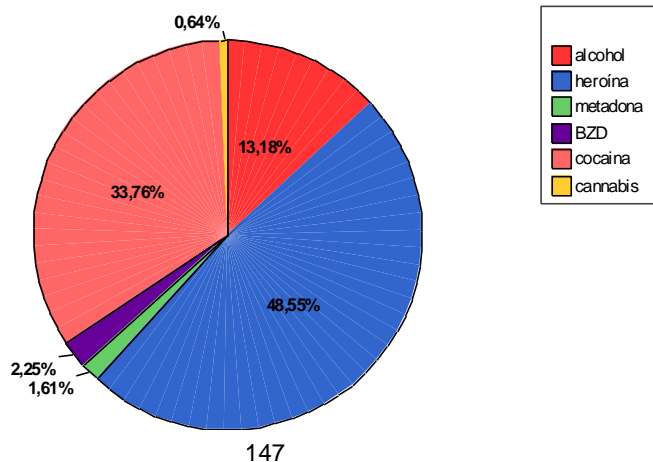
El tabaco resultó la sustancia que con más frecuencia consumían los sujetos, pues la gran mayoría de la muestra (94,8%) fumaba; la mayoría de pacientes fumaba 20 cigarrillos al día.

Figura 17: Número de cigarrillos al día (N: 386)



Cerca de la mitad de la muestra (48,6%) tenía como principal droga problema la heroína, seguida de la cocaína (33,8%) y el alcohol (13,2%).

Figura 18 (N: 381): Droga principal problema



La media de edad para el inicio de las diferentes sustancias se situaba a partir de la etapa de la adolescencia, siendo el consumo más precoz el de los inhalantes junto al de alcohol y cannabis.

Tabla 9: Edad media de inicio de consumo

	Edad media	Desviación típica
Alcohol	15,25	3,57
Alcohol a dosis altas	19,09	8,64
Heroína	19,75	5,53
Metadona	28	6,64
Otros opiáceos	21,05	9,35
Benzodiacepinas	23,09	6,97
Cocaína	20,03	6,79
Anfetaminas	17,42	4,28
Cannabis	15,57	3,24
Alucinógenos	16	5,5
Inhalantes	15,11	6
Politoxicomanía	19,91	6,10

A continuación se exponen las características de consumo de cada una de las sustancias estudiadas (opiáceos, cocaína, cannabis, benzodiacepinas, alcohol, anfetaminas, drogas de síntesis, inhalantes).

4.1.2.1 Opiáceos

El 70,34% de la muestra cumplía criterios de dependencia o abuso de opiáceos en el momento de la valoración y el 3,94% los había cumplido anteriormente.

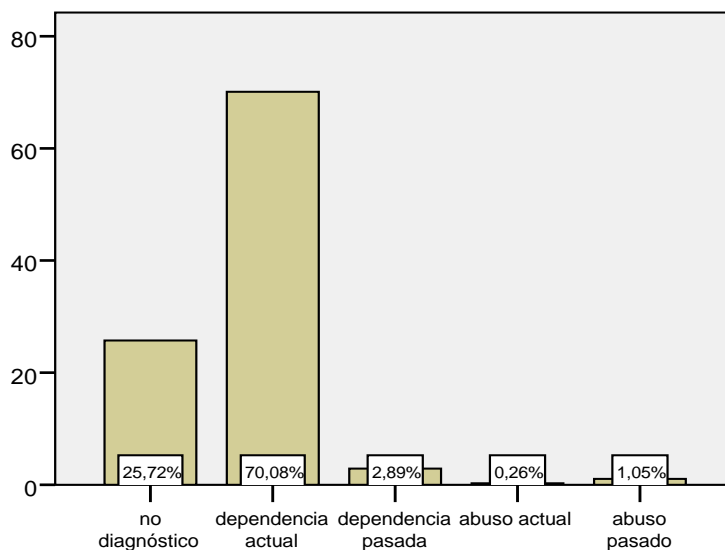
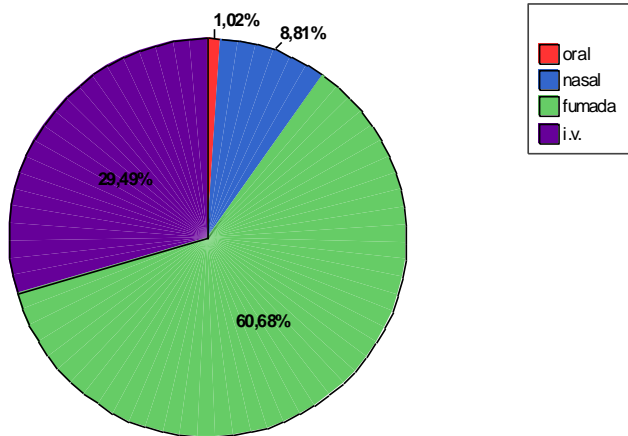


Figura 19 (N: 381): diagnóstico respecto a los opiáceos

4.1.2.1.1 Heroína

La edad media del inicio de heroína se situaba en los 19,75 años (dt 5,53), con una media de 8,49 años (dt 5,62) de consumo. El último mes habían consumido cerca de 20 días (19,93; dt 12,01). Respecto a la vía de consumo, la más utilizada fue la inhalada (60,7%) seguida de la intravenosa (29,5%).

Figura 20: Vía de consumo de Heroína



4.1.2.1.2 Metadona

La edad media del inicio de metadona se situaba en los 28 años (dt 6,64), con una media de consumo de 3,79 años (dt 3,54). El último mes habían consumido casi todos los días (27,99; dt 6,68).

4.1.2.2 Cocaína

La cocaína fue la segunda sustancia ilegal más consumida en la muestra, con un 45,81% de trastornos actuales y un 37,95% en el pasado.

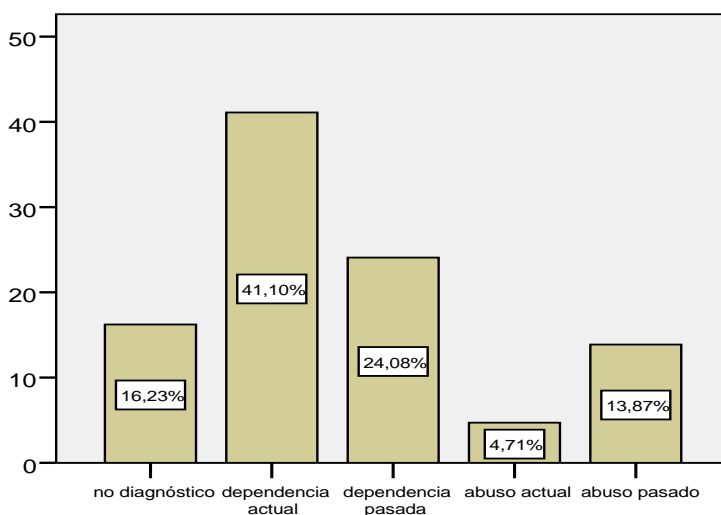
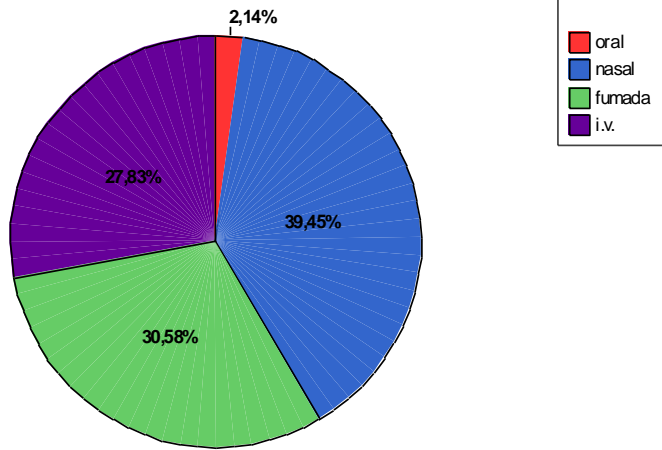


Figura 21 (N: 382): diagnóstico respecto a la cocaína

La edad media del inicio de consumo de cocaína se situó en torno a los 20 años (20,03; dt 6,79), con una media de consumo de 6,62 años (dt 5,76) El último mes habían consumido 17,56 días (dt 12,39).

Respecto a la vía de consumo, la más utilizada fue la esnifada (39,4%) seguida de la fumada (30,6%) y de la intravenosa (27,8%).

Figura 22: Vía de consumo de cocaína



4.1.2.3 Cannabis

La siguiente sustancia en frecuencia fue el cannabis, con un 31,23% de prevalencia de trastornos en el momento de la valoración y un 39,89% en el pasado.

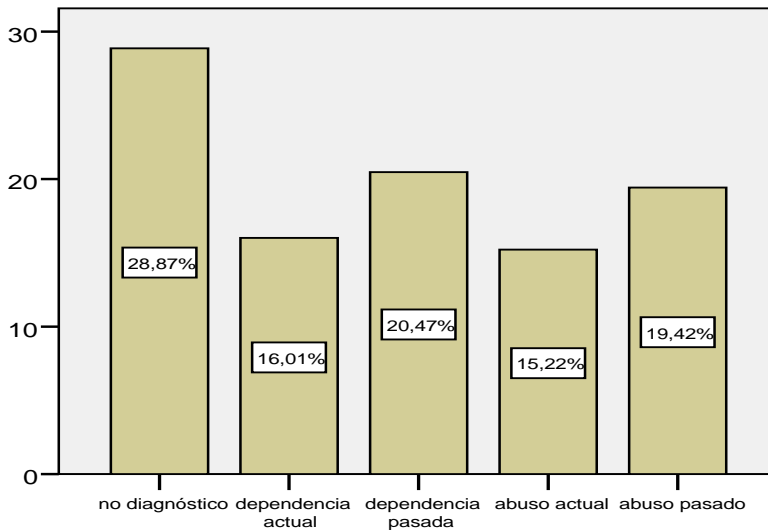


Figura 23 (N: 381): diagnóstico respecto al cannabis

La edad media del inicio de consumo de cannabis se situó en los 15,57 años (dt 3,24), con una media de consumo de 10,58 años (dt 7,62) El último mes habían consumido 17,43 días (dt 11,86).

4.1.2.4 Anfetaminas

Menos del 1% de los pacientes presentaba trastorno por consumo de anfetaminas y más de la mitad de la muestra no lo había presentado.

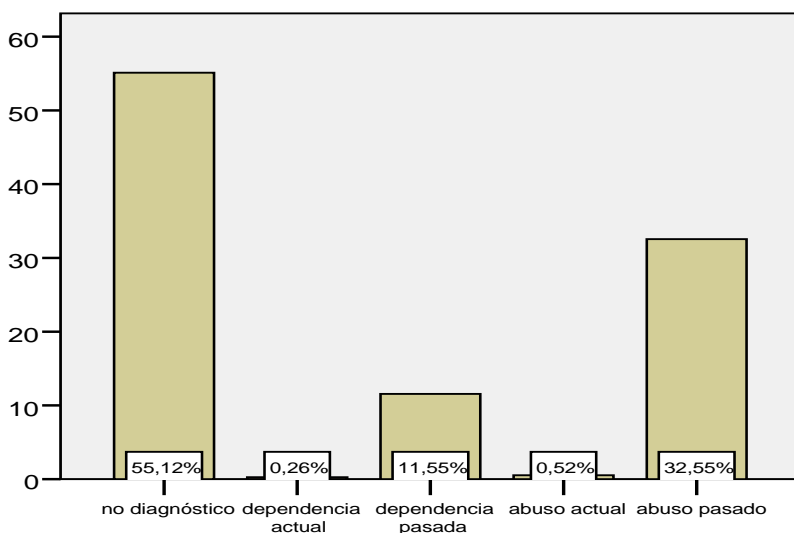


Figura 24 (N: 381): diagnóstico respecto a las anfetaminas

La edad media del inicio de consumo de anfetaminas se situó en los 17,42 años (dt 4,28), con una media de consumo de 4,19 años (dt 4,38). Entre los pacientes con consumo activo, el último mes habían consumido 13,57 días (dt 12,89).

4.1.2.5 Drogas de síntesis / Alucinógenos

La mayoría de la muestra no presenta trastornos por consumo de drogas de síntesis (70,34%)

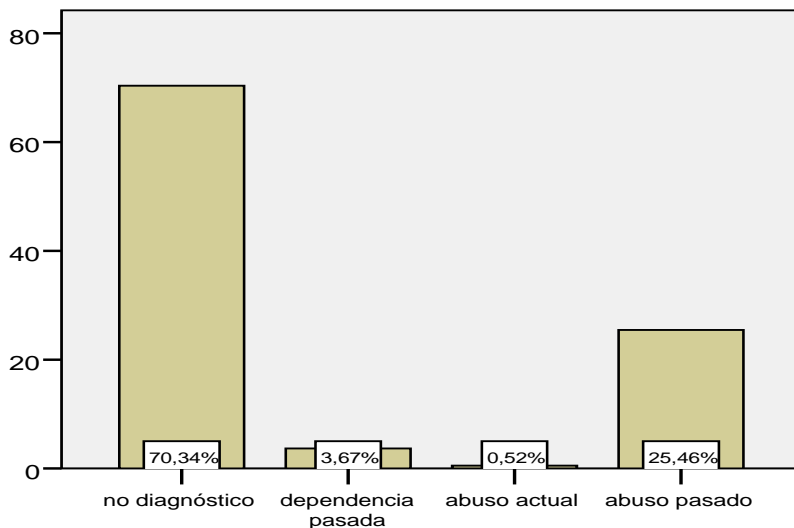


Figura 25: diagnóstico respecto a las drogas de síntesis (N: 381)

Entre los que sí consumen, la edad media del inicio de consumo de alucinógenos se situó en los 16 años (dt 5,50), con una media de consumo de 4,26 años (dt 4,19) El último mes habían consumido 9 días (dt 10,31).

4.1.2.6 Inhalantes

La inmensa mayoría de la muestra no presentaba trastornos por consumo de inhalantes (92,59%).

Entre los que sí consumían, la edad media del inicio de consumo de inhalantes se situó en los 15,11 años (dt 6,00), con una media de consumo de 1,70 años (dt 1,17), sin embargo, durante el último mes no habían consumido.

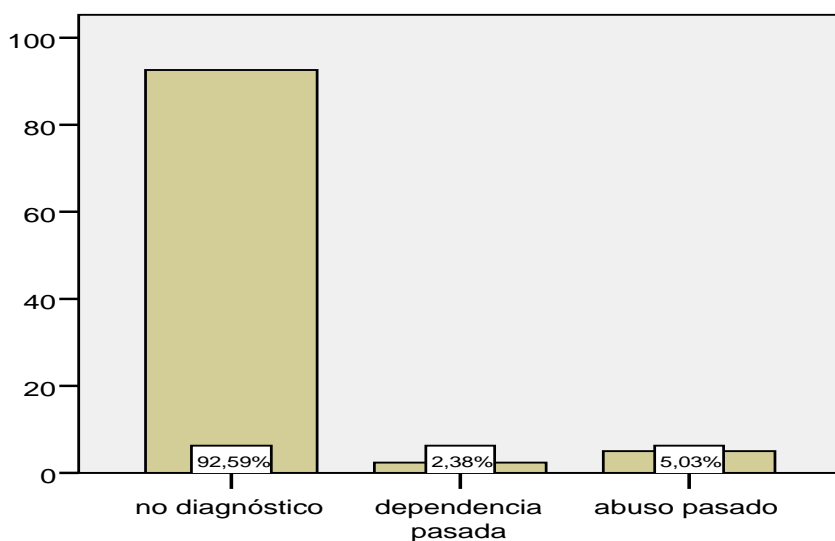


Figura 26 (N: 378): diagnóstico respecto a los inhalantes

4.1.2.7 Benzodiazepinas

Respecto a las benzodiazepinas, más de la mitad de la muestra no presentaba trastornos, el 24,93% presentaba trastorno por su consumo y el 20,21% lo había presentado anteriormente.

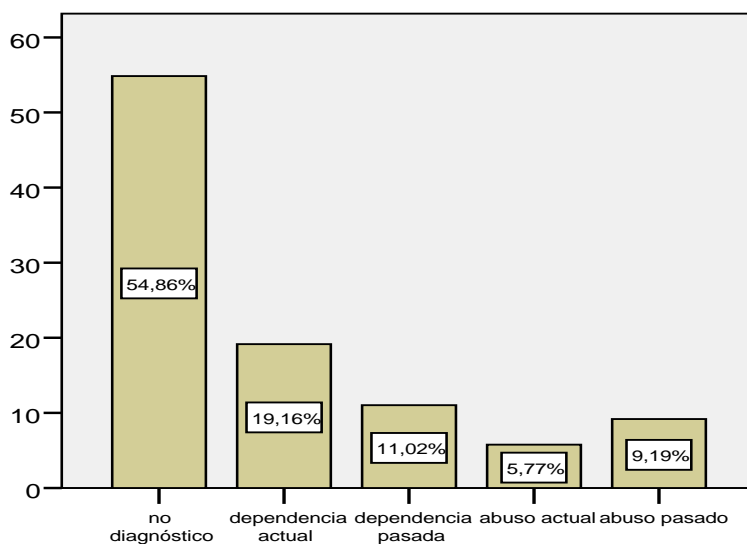


Figura 27 (N: 381): diagnóstico respecto a las bzd

Entre los que sí consumían, la edad media del inicio de consumo de benzodiazepinas se situó en los 23,09 años (dt 6,97), con una media de consumo de 6,75 años (dt 6,73). De entre los consumidores, el último mes las habían consumido 23,56 días (dt 10,89).

4.1.2.8 Alcohol

La mitad de la muestra no había presentado trastorno por consumo de alcohol y del resto, mientras que el 24,35% presentaba trastornos en el momento de la valoración, el 25,91% lo presentó en el pasado.

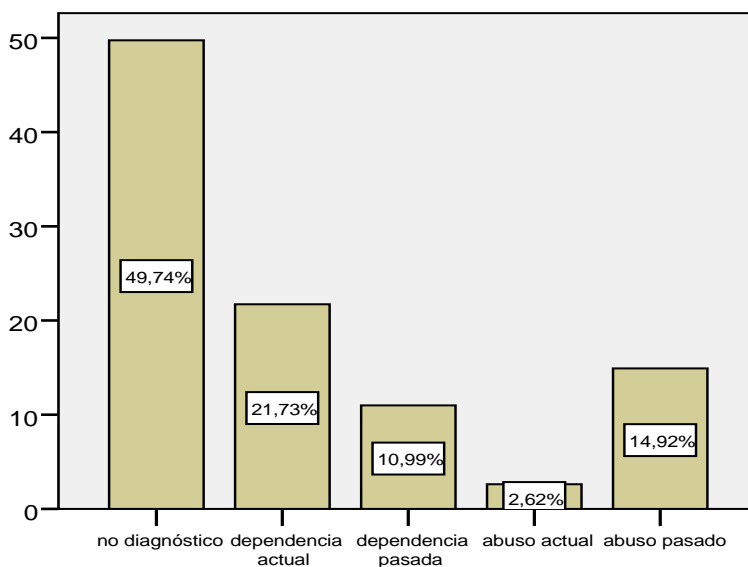


Figura 28 (N: 382): diagnóstico respecto a alcohol

Entre los que sí consumían, la edad media de inicio del consumo de alcohol se situaba en los 15,25 años (dt 3,57), con una media de consumo de 8,13 años (dt 7,24). El último mes habían consumido 13,61 días (dt 10,99). Con el alcohol hacemos una distinción con el consumo de altas dosis. En este grupo, la edad media de inicio del consumo fue a los 19,09 años (dt 8,64), con una media de consumo de 9,63 años (dt 9,03). En el último mes habían consumido alcohol a altas dosis una media de 22,41 días (dt 11,44).

4.1.2.9 Politoxicomanía

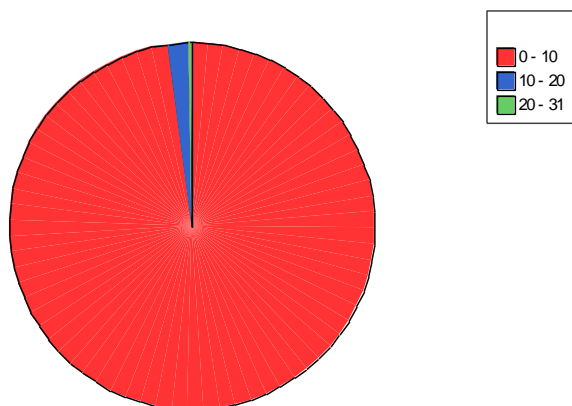
La media de sustancias de las que tenían dependencia, sin contar el tabaco, fue de 1,66 (DT: 0,93). En concreto, el 46,6% (n: 180) de los pacientes dependía de una sustancia, el 30,8% (n: 119) de dos, el 14,2% (n: 55) de tres, el 2,8% (n: 11) de cuatro y solo el 0,8% (n: 3) de 5.

La edad media de inicio en el consumo de varias sustancias estaba en los 19,91 años (dt 6,1), con 8,89 años de consumo de media (dt 6,67). En el último mes habían consumido una media 23,89 días (10,21).

4.1.2.10 Modalidades terapéuticas

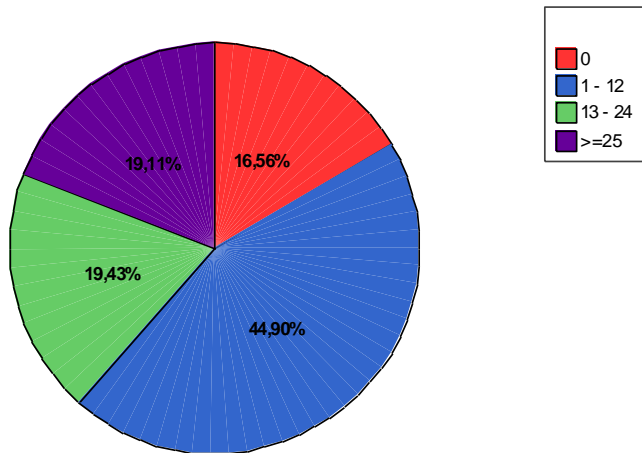
La asistencia a la Unidad de Conductas Adictivas a lo largo del último mes había sido más bien escasa, con un 97,9% que lo habían hecho menos de 10 días.

Figura 29: Días que acudió a la UCA en el último mes (N: 376)



Más de la mitad (61,46%) de los pacientes estuvo menos de un año abstinerente como periodo máximo tras alguna modalidad terapéutica.

Figura 30: Meses abstinerente tras algún tratamiento (N: 314)



En cuanto a las modalidades terapéuticas recibidas previamente, un alto porcentaje de la muestra no había recibido ninguna, sobre todo los consumidores de alcohol, como se puede apreciar en la siguiente tabla:

Tabla 10: Porcentaje que no había recibido tratamiento previamente (%)

	N	Desintoxicaciones ambulatorias	Comunidades terapéuticas	Centros de día	Desintoxicaciones hospitalarias
Alcohol	375	89,5	95,2	96,8	92,5
Drogas	375	49,3	54,6	84,1	63,1

4.1.2.11 Antecedentes familiares de consumo de sustancias

4.1.2.11.1 Alcohol

En cuanto al consumo de alcohol, una vez ponderados los antecedentes familiares con la fórmula descrita previamente se obtuvo una media de 0,6725.

4.1.2.11.2 Drogas

En cuanto al consumo de drogas, una vez ponderados los antecedentes familiares con la fórmula descrita previamente se obtuvo una media de 0,3195.

4.1.2.12 Antecedentes familiares de enfermedades psiquiátricas

En cuanto a las enfermedades psiquiátricas, una vez ponderados los antecedentes familiares con la fórmula descrita previamente se obtuvo una media de 0,3706.

4.1.2.13 Variables relacionadas con la situación médica

Respecto a las infecciones por virus de la hepatitis, solo el 11,2% la padece por el VHB frente al 47,2% que padece el VHC.

En cuanto el VIH, cerca del 20% tiene la infección (19,8%)

Tabla 11: Infectados por VHB, VHC y VIH (%)

	N	INFECTADO	NO INFECTADO
VHB	374	11,2%	88,8%
VHC	371	47,2%	52,8%
VIH	333	19,8%	80,2%

4.1.3 Descriptivos de Personalidad

La prevalencia de TPs en la muestra fue del 45,9% incluyendo al TPNE. Al excluirlo, la prevalencia fue del 31,9%. Este porcentaje puede desglosarse en aquellos que presentaban un único TP (el 36,3%), dos (6,7%), tres (el 1,3%) y cuatro (el 1,6%). Todos los pacientes que presentaban cuatro TP tenían el TP paranoide; de los que tienen tres TP el 60% presentaban el TP paranoide y el 20% presentaba el TP esquizoide. La combinación más frecuente en los sujetos que tenían 2 TP era la presencia de antisocial y límite (53,8%), seguido de la presencia de paranoide y antisocial (19,2%) y de la combinación entre límite y evitativo (11,5%).

El TP más frecuente en la muestra fue el Límite (17,1%) seguido del Antisocial (11,9%) y del Paranoide (7,3%). Cabe destacar que en el

14% de los casos (n=54), los pacientes presentaban un TP No Especificado.

En la siguiente tabla se pueden observar las frecuencias de cada uno de los TPs junto con las frecuencias de TPs probables (a falta de un criterio para efectuar el diagnóstico). Destaca la elevada prevalencia de TP probable, pues en seis de los diagnósticos la prevalencia de TP probable es mayor que la de diagnóstico de TP (antisocial, paranoide, obsesivo-compulsivo, esquizotípico e histriónico). El TP probable no se incluye en los análisis que se realizan a continuación, tal y como se ha explicado previamente.

Tabla 12: Prevalencia de los trastornos de la personalidad evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE (N: 386)

Trastorno de la Personalidad (TP)	% de la muestra que presenta el TP	% de la muestra que presenta TP probable
Límite	17,1% (n:66)	11,1% (n:43)
No especificado	14% (n:54)	3,1% (n:12)
Antisocial	11,9% (n:46)	13% (n:50)
Paranoide	7,3% (n:28)	8,3% (n:32)
Evitación	4,1% (n:16)	3,9% (n:15)
Narcisista	1,6% (n:6)	1,6% (n:6)
Esquizoide	1,6% (n:6)	1,% (n:4)
Obsesivo-Compulsivo	1% (n:4)	3,1% (n:12)
Dependiente	0,8% (n:3)	2,3% (n:9)
Esquizotípico	0,3% (n:1)	0,8% (n:3)
Histriónico	0,3% (n:1)	2,8% (n:11)

4.1.4 Descriptivos dimensionales: Modelo de Cloninger

Las puntuaciones medias de las dimensiones temperamentales fueron de 22,70 (DT: 4,82) para la Búsqueda de Novedades; 17,81 (DT: 6,1) para la Evitación del Daño; 14,78 (DT: 3,48) para la Dependencia de la Recompensa y de 4,47 (DT: 1,83) para la Persistencia. Para las dimensiones caracteriales se obtuvieron medias de 24,43 (DT: 7,28) para la Autodirección; 28,62 (DT: 5,63) para la Cooperación y 15,99 (DT: 6,62) para la Autotrascendencia.

A continuación se muestran los resultados para cada una de las dimensiones y subdimensiones:

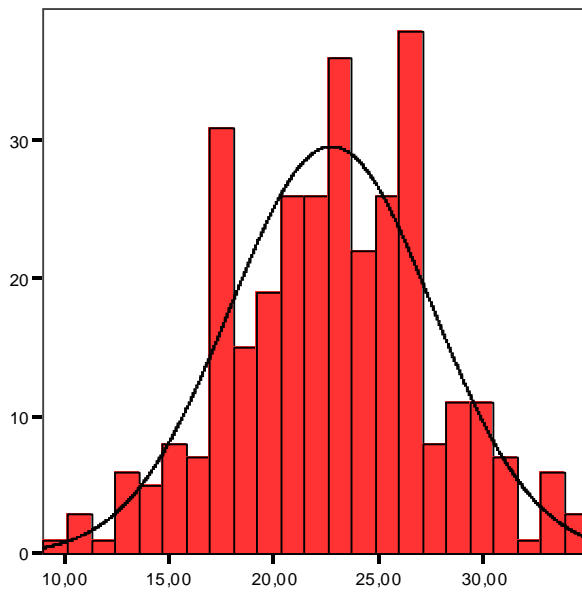
4.1.4.1 Temperamento

4.1.4.1.1 Búsqueda de Novedades (BN)

Tabla 13: Puntuaciones para la dimensión Búsqueda de Novedades

	BN 1 (N: 337)	BN 2 (N: 340)	BN 3 (N: 342)	BN 4 (N: 339)	BN Total (N: 317)
Media	6,10	4,85	6,44	5,13	22,70
D.t.	1,91	2,23	1,85	1,88	4,82

Figura 31: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Búsqueda de Novedades



NS Total

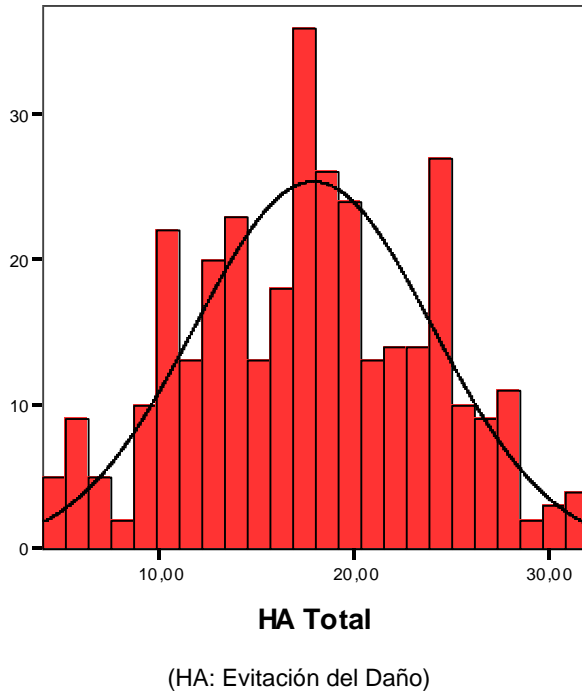
(NS: Búsqueda de Novedades)

4.1.4.1.2 Evitación del Daño (ED)

Tabla 14: Puntuaciones para la dimensión Evitación del Daño

	ED 1 (N: 341)	ED 2 (N: 348)	ED 3 (N: 348)	ED 4 (N: 346)	ED Total (N: 333)
Media	5,14	3,80	4,10	4,75	17,81
D.t.	2,29	1,77	2,05	2,23	6,10

Figura 32: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Evitación del Daño

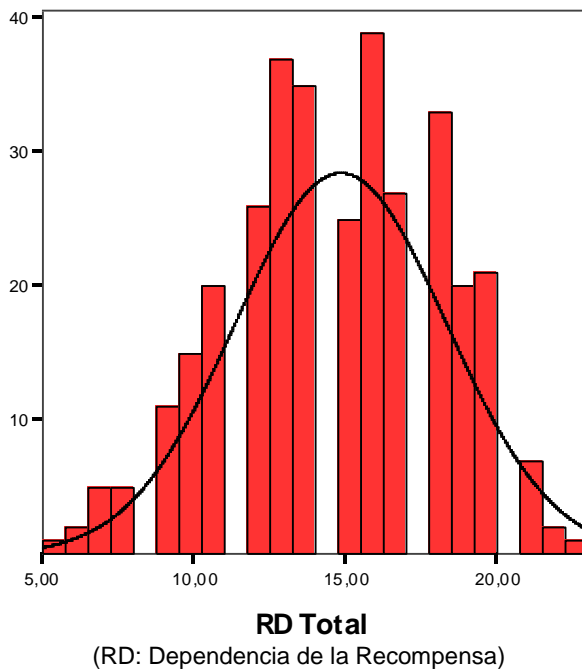


4.1.4.1.3 Dependencia de la Recompensa (DR)

Tabla 15: Puntuaciones para la dimensión Dependencia de la Recompensa

	DR 1 (N: 344)	DR 3 (N: 342)	DR 4 (N: 345)	DR Total (N: 332)
Media	6,92	4,81	3,06	14,79
D.t.	1,90	1,91	1,28	3,49

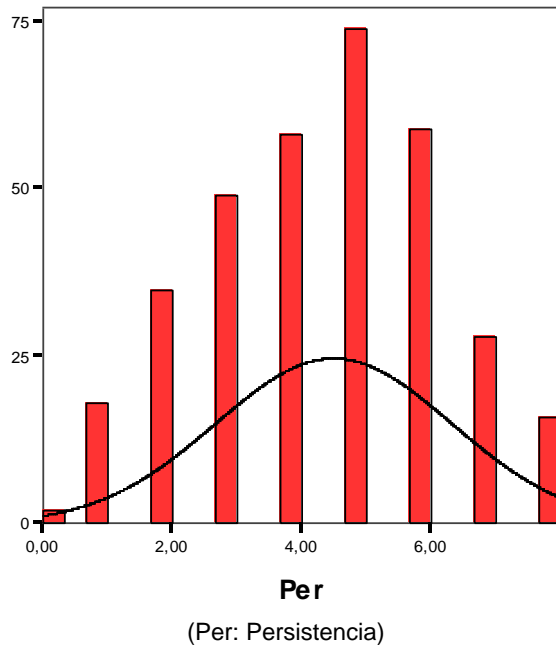
Figura 33: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Dependencia de la Recompensa



4.1.4.1.4 Persistencia (P)

La puntuación media para esta dimensión fue de 4,47, con una desviación típica de 1,83 (N: 339).

Figura 34: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Persistencia



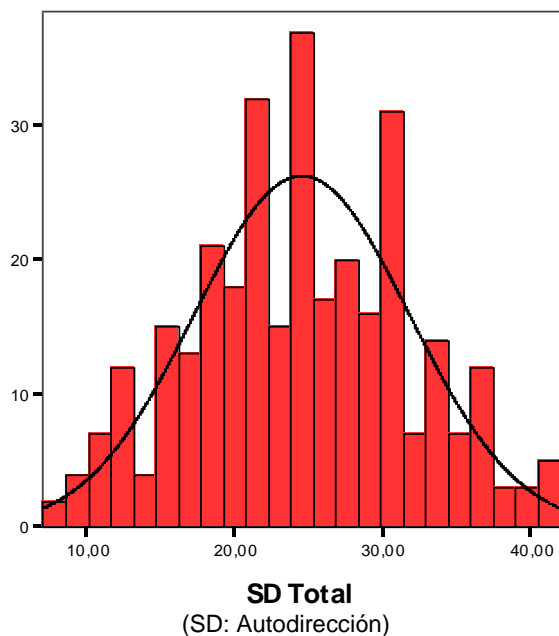
4.1.4.2 Carácter

4.1.4.2.1 Autodirección (AD)

Tabla 16: Puntuaciones para la dimensión Autodirección

	AD 1 (N: 337)	AD 2 (N: 339)	AD 3 (N: 345)	AD 4 (N: 341)	AD 5 (N: 341)	AD Total (N: 315)
Media	4,40	4,62	2,71	6,55	6,20	24,43
D.t.	2,16	1,84	1,43	2,58	2,42	7,28

Figura 35: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Autodirección

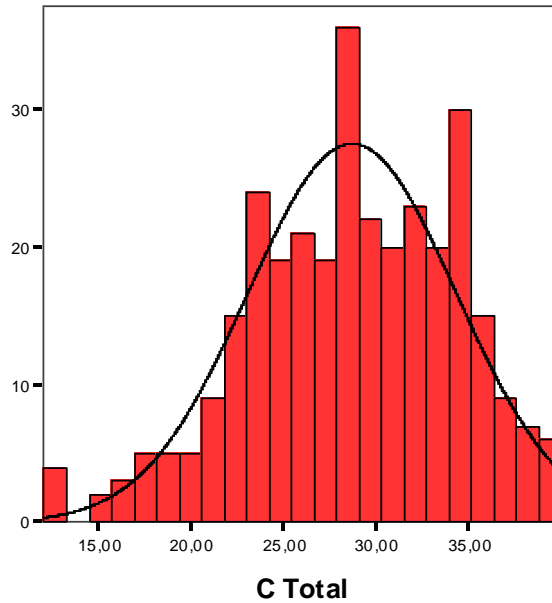


4.1.4.2.2 Cooperación (C)

Tabla 17: Puntuaciones para la dimensión Cooperación

	C 1 (N: 348)	C 2 (N: 346)	C 3 (N: 339)	C 4 (N: 340)	C 5 (N: 338)	C Total (N: 319)
Media	6,13	4,30	5,52	7,14	5,62	28,62
D.t.	1,60	1,45	1,34	2,58	1,57	5,63

Figura 36: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Cooperación

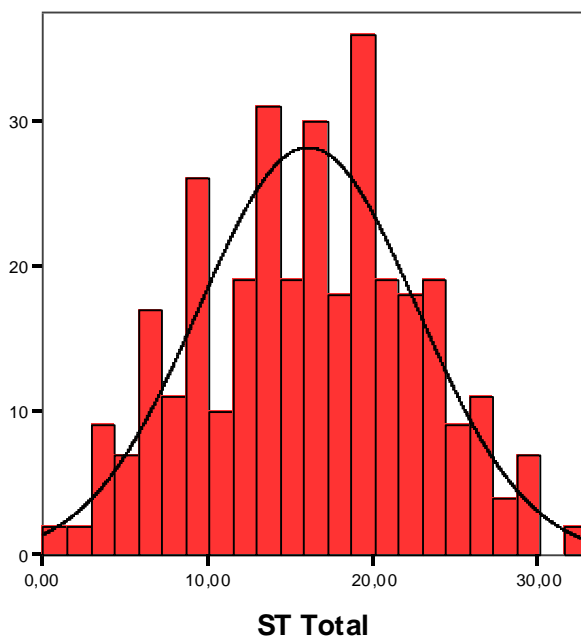


4.1.4.2.3 Autotrascendencia (AT)

Tabla 18: Puntuaciones para la dimensión Autotrascendencia

	AT 1 (N: 340)	AT 2 (N: 344)	AT 3 (N: 335)	AT Total (N: 326)
Media	6,16	4,27	5,56	15,99
D.t.	2,67	2,38	3,06	6,62

Figura 37: Distribución de las puntuaciones para la dimensión Autotrascendencia



(ST: Autotrascendencia)

4.1.5 Descriptivos Genética

A continuación se exponen los resultados obtenidos en las muestras genéticas de los distintos marcadores. Los polimorfismos cuyas frecuencias no superaban el 10% se han agrupado dentro del alelo 99. En las siguientes tablas se especifica el número de muestra (N) de los alelos de cada uno de los genes estudiados, que en todos los casos corresponde al doble del número de individuos excepto para los genes de la MAO, ya que al encontrarse en el cromosoma X solo existe una copia por individuo.

4.1.5.1 Vía Serotoninérgica

HTR1B

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 302 pb, pues estaba presente en el 69,8% de los sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 19: Frecuencia alélica del gen HTR1B (N: 572)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	34 (5,9)
302	399 (69,8)
304	73 (12,8)
308	66 (11,5)

HTR1D

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el homocigoto de 348 pb, presente en el 45,4% de los sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 20: Frecuencia alélica del gen HTR1D (N: 610)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	149 (24,4)
348	277 (45,4)
362	107 (17,5)
366	77 (12,6)

HTR2C

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue de 265 pb, presente en el 62,2% de sujetos. Las frecuencias de los diversos genotipos encontrados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 21: Frecuencia alélica del gen HTR2C (N: 600)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	31 (5,2)
259	196 (32,7)
265	373 (62,2)

TPH

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 188 pb, presente en el 37,8% de los sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 22: Frecuencia alélica del gen TPH (N: 606)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	131 (21,6)
188	229 (37,8)
192	93 (15,3)
198	153 (25,2)

4.1.5.2 Vía Dopaminérgica

DBH

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 319 pares de bases (pb), presente en el 41,5% de sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos encontrados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 23: Frecuencia alélica del gen DBH (N: 566)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	48 (8,5)
299	94 (16,6)
301	125 (22,1)
319	235 (41,5)
321	64 (11,3)

DRD5

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 281 pb, presente en el 78% de los sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos encontrados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 24: Frecuencia alélica del gen DRD5 (N: 590)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	48 (8,1)
279	82 (13,9)
281	460 (78,0)

TH

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 261 pb, presente en el 28,7% de sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos encontrados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 25: Frecuencia alélica del gen TH (N: 574)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
246	120 (20,9)
250	85 (14,8)
254	73 (12,7)
258	131 (22,8)
261	165 (28,7)

4.1.5.3 Vía Común de la Monoaminoxidasa

MAO-A

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 348 pb, presente en el 62,4% de los sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos encontrados se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 26: Frecuencia alélica del gen MAO-A (N: 577)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	20 (3,5)
319	197 (34,1)
348	360 (62,4)

MAO-B

El polimorfismo VNTR más frecuente para este gen fue el de 186 pb, presente en el 30,9% de los sujetos. Las frecuencias de los diversos alelos se exponen en la siguiente tabla:

Tabla 27: Frecuencia alélica del gen MAO-B (N: 606)

Polimorfismo (pb)	Frecuencia (%)
99	64 (10,6)
180	82 (13,5)
182	124 (20,5)
184	149 (24,6)
186	187 (30,9)

4.2 Resultado Analíticos

4.2.1 Dimensiones de Cloninger y Trastorno de Personalidad

4.2.1.1 Diferencias de medias

Se analizó la existencia de diferencias de medias en las dimensiones de Cloninger según el sexo. En Dependencia de la Recompensa y en Cooperación puntuaban significativamente más alto las mujeres ($t: 4,594$ y $t: 3,793$ respectivamente; $p < 0,01$); sin haber diferencias en el resto. También se correlacionó la edad con las dimensiones de Cloninger, encontrándose que a más edad, más Evitación del Daño y Cooperación y menos Búsqueda de Novedades y Persistencia ($R: 0,145; 0,123; -0,131; -0,118$ respectivamente).

Para el resto de análisis se han excluido los Trastornos de Personalidad que presentan una frecuencia inferior al 5%, por resultar poco representativos. Estos TP fueron el de evitación, narcisista, esquizoide, esquizotípico, obsesivo-compulsivo, dependiente e histriónico. También se eliminó para los análisis el TPNE, así como no se tuvo en cuenta el TP probable, tal y como se ha explicado anteriormente, puesto que la mayoría de los pacientes con TP probable quedaban incluidos como pacientes con TPNE. De esta manera, a partir de este momento se incluyeron en los análisis los Trastornos de Personalidad Límite, Antisocial y Paranoide.

Como puede verse en la tabla siguiente, en la prueba T de Student, los sujetos con Trastorno de Personalidad mostraban puntuaciones significativamente más altas en las dimensiones Búsqueda de Novedades ($t: 4,36$), Evitación del Daño ($t: 3,46$) y Autotrascendencia ($t: 4,76$) y más

bajas en Dependencia de la Recompensa (t: 3,98), Autodirección (t: 9,06) y Cooperación (t: 5,80) que los sujetos que no presentaban TP.

Tabla 28: Puntuaciones medias en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) y diferencia de medias (prueba t de Student) según sexo y presencia o ausencia de trastorno de la personalidad

	Muestra total		Hombres		Mujeres		Comparaciones		No TP		TP		Comparaciones	
	(n: 386)		(n: 292)		(n: 94)				(n: 209)		(n: 177)			
	Media	DT	Media	DT	Media	DT	t	Sig.	Media	DT	Media	DT	t	Sig.
BN	22,70	4,82	22,45	4,9	22,75	4,55	-0,482	0,63	21,45	4,88	23,75	4,45	-4,363**	0,000
ED	17,81	6,1	17,5	6,13	18,72	5,94	-1,594	0,112	16,74	5,86	19,03	6,16	-3,464**	0,001
DR	14,79	3,49	14,28	3,48	16,23	3,06	-4,594**	0,000	15,48	3,4	13,98	3,42	3,986**	0,000
P	4,47	1,83	4,44	1,86	4,54	1,69	-0,454	0,65	4,43	1,81	4,5	1,83	-0,386	0,7
AD	24,43	7,28	24,09	7,39	25,4	6,87	-1,384	0,167	27,56	7,04	20,97	5,84	9,068**	0,000
C	28,62	5,63	27,96	5,69	30,7	4,89	-3,793**	0,000	30,28	5,23	26,79	5,49	5,806**	0,000
AT	15,99	6,62	15,63	6,65	17,01	6,43	-1,659	0,098	14,4	6,81	17,76	5,92	-4,768**	0,000

Nota: *p<0,05 **p<0,01; BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; AD: autodirección; C: cooperación; AT: autotrascendencia; TP trastorno de la personalidad, DT desviación típica; t es el estadístico de contraste de la prueba t de Student (se usa para comparar dos grupos: por un lado hombres y mujeres; por otro lado el que presenta el TP y el que no lo presenta).

También se analizaron mediante esta prueba las diferencias en las dimensiones según la presencia o no de los Trastornos de Personalidad más prevalentes. Los resultados se muestran en las tablas 29, 30 y 31.

Los sujetos que presentaban Trastorno Antisocial de la Personalidad puntuaban significativamente más alto que los que no lo presentaban en Búsqueda de Novedades (t: 2,04) y Autotrascendencia (t: 2,61) y más bajo en Dependencia de la Recompensa (t: 4,22), Autodirección (t: 3,12) y Cooperación (t: 6,12).

Los sujetos con Trastorno Límite de la Personalidad puntuaban significativamente más alto en Búsqueda de Novedades (t: 4,23), Evitación del Daño (t: 4,12) y Autotrascendencia (t: 3,70) y más bajo en Autodirección (t: 8,57) y Cooperación (t: 2,72) que los que no lo presentaban.

Los sujetos con Trastorno Paranoide de la Personalidad puntuaban significativamente más bajo en Dependencia de la Recompensa (t: 3,49), Autodirección (t: 3,21) y Cooperación (t: 4,23) que los que no lo presentaban y más alto en Autotrascendencia (t: 2,04).

Tabla 29: Descriptivos y comparaciones en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) para el Trastorno Antisocial de la Personalidad (evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE)

			BN	ED	DR	P	AD	C	AT
TP Antisocial	No TP	Media	22,02	17,86	15,19	4,47	25,45	29,75	15,5
		DT	4,78	6,18	3,51	1,85	7,4	5,41	6,68
	TP Probable	Media	24,36	17,06	14,28	4,35	20,89	26,65	16,55
		DT	5,03	5,71	3,01	1,89	5,78	4,15	6,51
	TP	Media	23,71	18,29	12,69	4,54	21,56	24,07	18,5
		DT	4,11	6,08	3,01	1,6	5,95	5,51	5,79
	Comparaciones	t	-2,046*	-0,413	4,223**	-0,233	3,12**	6,121**	-2,616**
		F	5,564**	0,461	9,714**	0,127	10,477**	23,294**	3,615*

Nota: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$; BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; AD: autodirección; C: cooperación; AT: autotranscendencia; TP trastorno de la personalidad, DT desviación típica; t es el estadístico de contraste de la prueba t de Student (se usa para comparar dos grupos: el que presenta el TP y el que no lo presenta) y F es el estadístico de contraste del ANOVA (se usa para comparar tres grupos: el que presenta el TP, el que presenta TP probable y el que no lo presenta).

Tabla 30: Descriptivos y comparaciones en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) para el Trastorno Límite de la Personalidad (evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE)

			BN	ED	DR	P	AD	C	AT
TP Límite	No TP	Media	21,85	17,02	14,78	4,4	26,28	29,07	15,23
		DT	4,98	5,79	3,59	1,87	6,96	5,62	6,72
	TP Probable	Media	23,67	18,4	15,17	4,53	21,31	28,65	16,83
		DT	3,81	7,17	3,15	1,48	6,88	5,82	6,65
	TP	Media	24,48	20,5	14,52	4,66	19,07	26,82	18,36
		DT	3,98	5,79	3,27	1,81	5,18	5,27	5,56
	Comparaciones	t	-4,235**	-4,121**	0,502	-0,958	8,578**	2,728**	-3,704**
		F	8,291**	8,209**	0,405	0,511	30,364**	3,683*	5,808**

Nota: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$; BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; AD: autodirección; C: cooperación; AT: autotranscendencia; TP trastorno de la personalidad, DT desviación típica; t es el estadístico de contraste de la prueba t de Student (se usa para comparar dos grupos: el que presenta el TP y el que no lo presenta) y F es el estadístico de contraste del ANOVA (se usa para comparar tres grupos: el que presenta el TP, el que presenta TP probable y el que no lo presenta).

Tabla 31: Descriptivos y comparaciones en las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI) para el Trastorno Paranoide de la Personalidad (evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE)

			BN	ED	DR	P	AD	C	AT
TP Paranoide	No TP	Media	22,71	17,34	15,15	4,46	25,16	29,26	15,67
		DT	4,93	5,99	3,4	1,79	7,25	5,45	6,73
	TP Probable	Media	22,07	20,71	13,03	4,6	20,62	26,53	16,85
		DT	3,49	6,63	3,07	2,04	6,04	5,01	5,71
	TP	Media	20,95	19,5	12,56	4,36	20,42	24,55	18,46
		DT	4,65	5,66	3,57	1,93	6,33	5,9	5,84
	Comparaciones	t	1,612	-1,671	3,49**	0,278	3,213**	4,236**	-2,042*
		F	1,499	4,911**	10,446**	0,125	8,997**	11,349**	2,38

Nota: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$; BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; AD: autodirección; C: cooperación; AT: autotranscendencia; TP trastorno de la personalidad, DT desviación típica; t es el estadístico de contraste de la prueba t de Student (se usa para comparar dos grupos: el que presenta el TP y el que no lo presenta) y F es el estadístico de contraste del ANOVA (se usa para comparar tres grupos: el que presenta el TP, el que presenta TP probable y el que no lo presenta).

4.2.1.2 Correlaciones entre dimensiones de Cloninger y los Trastornos de Personalidad

En la tabla se pueden observar los resultados significativos de las correlaciones entre las dimensiones de Cloninger y presentar o no TP (excluyendo a los sujetos diagnosticados de TP probable) analizados mediante la prueba de Spearman.

Los sujetos que presentaban Trastorno Antisocial de la Personalidad correlacionaban positivamente con las dimensiones Búsqueda de Novedades y Autotrascendencia y negativamente con Dependencia de la Recompensa, Autodirección y Cooperación. Los sujetos con Trastorno Límite de la Personalidad correlacionaban positivamente con las dimensiones Búsqueda de Novedades, Evitación del Daño y Autotrascendencia y negativamente con Autodirección y Cooperación. Los sujetos con Trastorno Paranoide de la Personalidad correlacionaban positivamente con la dimensión con Autotrascendencia y negativamente con Dependencia de la Recompensa, Autodirección y Cooperación.

Tabla 32: Correlaciones significativas de los trastornos de la personalidad evaluados según criterios DSM-IV mediante el IPDE (Presencia o Ausencia) y las dimensiones de Cloninger (evaluadas con el TCI)

	BN	ED	DR	P	AD	C	AT
Presencia TP	0,258**	0,185**	-0,207**	0,039	-0,472**	-0,310**	0,258**
TAP	0,130*	0,027	-0,245**	0,017	-0,203**	-0,339**	0,152*
TLP	0,242**	0,219**	-0,037	0,064	-0,411**	-0,160**	0,190**
TP Paranoide	-0,080	0,087	-0,182**	0,005	-0,187**	-0,218**	0,126*

Nota: * $p < 0,05$ ** $p < 0,01$ BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; AD: autodirección; C: cooperación; AT: autotrascendencia; TP: trastorno de personalidad; TAP: trastorno antisocial de la personalidad; TLP: trastorno límite de la personalidad

4.2.2 Dimensiones de Cloninger y polimorfismos genéticos

4.2.2.1 Análisis de asociación genética

Se ha realizado un análisis de la varianza (ANOVA) para identificar aquellos polimorfismos VNTR que se relacionan con las diferentes dimensiones del modelo de Cloninger. En las tablas 31 y 32 se muestran las asociaciones significativas y se señala el polimorfismo VNTR que implica mayor probabilidad de puntuar más alto en una determinada dimensión de Cloninger.

Tabla 33: Asociaciones significativas (mediante ANOVA) entre los polimorfismos genéticos y las dimensiones del Temperamento del modelo de Cloninger

	DBH	DRD5	TH	HTR1B	HTR1D	HTR2C	TPH	MAO-A	MAO-B
BN 1						265 > 259*			
BN 2				308 > 304**					
BN 3				304 > 302*					
BN 4									
BN-Total									184 > 186*
ED 1									
ED 2									
ED 3									
ED 4									
ED-Total									
DR 1		279 > 281*							
DR 3									
DR 4			254 > 258* 254 > 261*				198 > 188* 198 > 192*		186 > 184*
DR-Total							198 > 188* 198 > 192*		
Per						265 > 259*			

Nota: BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia.
Pruebas post-hoc: * Tukey ** Games-Howell.

Tabla 34: Asociaciones significativas (mediante ANOVA) entre los polimorfismos genéticos y las dimensiones del Carácter del modelo de Cloninger

	DBH	DRD5	TH	HTR1B	HTR1D	HTR2C	TPH	MAO-A	MAO-B
AD 1									
AD 2									186 > 182**
AD 3						265 > 259*			184 > 182*
AD 4									
AD 5									
AD-Total									
C 1									
C 2									
C 3				304 > 302*					
C 4								319 > 348**	
C 5									
C-Total								319 > 348*	
AT 1									
AT 2									
AT 3									
AT-Total									

Nota: AD: autodirección; C: cooperación; AT: autotrascendencia. Pruebas post-hoc: * Tukey ** Games-Howell.

4.2.2.2 Creación de modelos predictivos de las Dimensiones de Cloninger a partir de los polimorfismos

Mediante modelos lineales generalizados se han creado modelos que permitan predecir las puntuaciones en las dimensiones de Cloninger a partir de la presencia de los polimorfismos asociados, detectados previamente con el ANOVA:

- La presencia del polimorfismo de 259pb del HTR2C disminuye la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión BN-1 ($\text{Exp}(\beta)$: 0,569 IC 95%: -0,406 - 0,797); p: 0,001)
- La presencia del polimorfismo de 304pb del HTR1B disminuye la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión BN-2 ($\text{Exp}(\beta)$: 0,340; IC 95%: 0,156 – 0,744; p:0,007)
- La presencia del polimorfismo de 302pb del HTR1B aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión BN-3 ($\text{Exp}(\beta)$: 1,625; IC 95%: 1,011 – 2,611; p:0,045)
- La presencia del polimorfismo de 184pb de la MAO-B aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la dimensión Búsqueda de Novedades Total ($\text{Exp}(\beta)$: 5,964; IC 95%: 1,872 – 18,999; p: 0,003)
- La presencia del polimorfismo de 279pb del DRD5 aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión DR-1 ($\text{Exp}(\beta)$: 2,004; IC 95%: 1,294 – 3,106; p: 0,002)
- Para la subdimensión DR-4 es una de las dimensiones con mayor influencia genética, pues:
 - o la presencia del polimorfismo de 188pb del TPH disminuye la probabilidad de puntuar elevado ($\text{Exp}(\beta)$: 0,596; IC 95%: 0,449 – 0,790; p: 0,000)

- la presencia del polimorfismo de 192pb del TPH disminuye probabilidad de puntuar elevado (Exp(β): 0,611; IC 95%: 0,433 – 0,861; p: 0,005)
- la presencia del polimorfismo de 182pb de la MAO-B disminuye probabilidad de puntuar elevado (Exp(β): 0,730; IC 95%: 0,538 – 0,990; p: 0,043)
- la presencia del polimorfismo de 184pb de la MAO-B disminuye probabilidad de puntuar elevado (Exp(β): 0,674; IC 95%: 0,506 – 0,897; p: 0,007)
- la presencia del polimorfismo de 254pb del TH incrementa probabilidad de puntuar elevado (Exp(β): 1,725; IC 95%: 1,201 – 2,477; p: 0,003)
- La presencia del polimorfismo de 259pb del HTR2C disminuye la probabilidad de puntuar elevado en la dimensión Persistencia (Exp(β): 0,516; IC 95%: 0,371 – 0,719; p: 0,000)
- La presencia del polimorfismo de 182pb de la MAO-B disminuye la probabilidad de puntuar en elevado la subdimensión AD-2 (Exp(β): 0,541; IC 95%: 0,351 – 0,834; p: 0,005)
- La presencia del polimorfismo de 259pb del HTR2C disminuye probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión AD-3 (Exp(β): 0,731; IC 95%: 0,567 – 0,942; p: 0,015)
- La presencia del polimorfismo de 304pb del HTR1B aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión C-3 (Exp(β): 1,793; IC 95%: 1,147 – 2,803; p: 0,01)
- La presencia del polimorfismo de 319pb del MAO-A aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión C-4 (Exp(β): 1,764; IC 95%: 1,119 – 2,780; p: 0,015)

- La presencia del polimorfismo de 319pb del MAO-A aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión C Total (Exp(β): 3,929; IC 95%: 1,379 – 11,194; p: 0,01)

Tabla 35: Modelos predictivos de las Dimensiones de Cloninger a partir de los polimorfismos, mediante modelos lineales generalizados

Subdimensión	Polimorfismo	Exp(β)	IC 95%	p
BN-1	259pb HTR2C	0,569	0,406 - 0,797	0,001
BN-2	304pb HTR1B	0,340	0,156 – 0,744	0,007
BN-3	302pb HTR1B	1,625	1,011 – 2,611	0,045
BN Total	184pb MAO-B	5,964	1,872 – 18,999	0,003
DR-1	279pb DRD5	2,004	1,294 – 3,106	0,002
DR-4	188pb TPH	0,596	0,449 – 0,790	0,000
	192pb TPH	0,611	0,433 – 0,861	0,005
	182pb MAO-B	0,730	0,538 – 0,990	0,043
	184pb MAO-B	0,674	0,506 – 0,897	0,007
	254pb TH	1,725	1,201 – 2,477	0,003
P	259pb HTR2C	0,516	0,371 – 0,719	0,000
AD-2	182pb MAO-B	0,541	0,351 – 0,834	0,005
AD-3	259pb HTR2C	0,731	0,567 – 0,942	0,015
C-3	304pb HTR1B	1,793	1,147 – 2,803	0,010
C-4	319pb MAO-A	1,764	1,119 – 2,780	0,015
C Total	319pb MAO-A	3,929	1,379 – 11,194	0,010

Nota: BN: búsqueda de novedades; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; AD: autodirección; C: cooperación; Exp(β): exponente de beta IC95%: intervalo de confianza al 95%

4.3 Modelos de Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en los Trastornos de Personalidad

Se introduce en el modelo todas las variables de las principales dimensiones del modelo de Cloninger junto a todos los polimorfismos genéticos evaluados, así como la edad y el sexo, utilizando el proceso “adelante condicional”. Las dimensiones de Cloninger se introdujeron como variables independientes lineales mientras que los polimorfismos genéticos se incluyeron como variables independientes categóricas. Ni las dimensiones de Cloninger ni los polimorfismos genéticos fueron evaluados teniendo en cuenta las subdimensiones ni las diferentes posibilidades alélicas por separado. El alelo denominado 99 no se tuvo en cuenta en los análisis al tratarse de una agrupación de polimorfismos poco frecuentes en la muestra.

4.3.1 Trastorno Antisocial de la Personalidad

Tras la evaluación de todas las variables, se introduce en el modelo predictivo en primer lugar la dimensión caracterial Cooperación. En un segundo paso se introduce la variable genética de los polimorfismos del gen DBH, realizando comparaciones de cada uno de ellos respecto al de 321pb. En el tercer paso se introduce la dimensión temperamental Dependencia de la Recompensa. A continuación es la edad la variable que se introduce en el modelo. En el quinto paso entra en el modelo la variable genética de los polimorfismos del gen DRD5. Por último, en el sexto paso se introduce la variable genética de los polimorfismos del gen HTR1B, sin resultar estadísticamente significativa.

De todas estas variables, puntuar alto en las dimensiones Dependencia de la Recompensa (OR: 0,849; IC 95% 0,742 – 0,971; p 0,017) y Cooperación (OR: 850; IC 95% 0,780 – 0,927; p 0,000) disminuye el riesgo de presentar un TAP. A su vez, a mayor edad menor riesgo de presentarlo (OR: 0,929; IC 95% 0,876 – 0,985; p: 0,013).

En cuanto a las variables genéticas, respecto al gen DBH la presencia del polimorfismo de 321pb aumenta el riesgo de presentar un TAP respecto a los demás; de igual modo, los polimorfismos de 319pb (OR: 0,209; IC 95%: 0,063 – 0,689; p: 0,010) y 299pb (OR: 0,089; IC 95% 0,014 – 0,568; p: 0,011) disminuyen el riesgo de presentar el trastorno; todas estas variables influyen de forma discreta. En el caso del gen DRD5, la presencia del polimorfismo de 281pb aumenta el riesgo de presentar el TAP y el de 279pb lo disminuye (OR: 0,149; IC 95%: 0,023 – 0,961; p: 0,045), también de forma discreta.

En las siguientes tablas se muestran los sucesivos pasos del modelo.

Tabla 36: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Antisocial de la Personalidad (pasos 1, 2, 3 y 4)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 1 ^a C	-,156	,034	20,554	1	,000	,856	,800	,915
Constante	2,075	,885	5,501	1	,019	7,967		
Paso 2 ^b dbh(321pb)*			12,172	4	,016			
dbh(299pb)	-2,407	,867	7,701	1	,006	,090	,016	,493
dbh(301pb)	-1,272	,606	4,400	1	,036	,280	,085	,920
dbh(319pb)	-1,526	,551	7,662	1	,006	,217	,074	,640
C	-,174	,037	22,559	1	,000	,840	,782	,903
Constante	3,951	1,136	12,089	1	,001	52,002		
Paso 3 ^c dbh(321pb)*			11,328	4	,023			
dbh(299pb)	-2,232	,870	6,578	1	,010	,107	,019	,591
dbh(301pb)	-1,247	,615	4,115	1	,043	,287	,086	,959
dbh(319pb)	-1,505	,557	7,297	1	,007	,222	,074	,662
DR	-,154	,066	5,404	1	,020	,857	,753	,976
C	-,137	,041	11,431	1	,001	,872	,805	,944
Constante	5,057	1,280	15,604	1	,000	157,100		
Paso 4 ^d dbh(321pb)*			11,767	4	,019			
dbh(299pb)	-2,348	,888	6,998	1	,008	,096	,017	,544
dbh(301pb)	-1,422	,640	4,946	1	,026	,241	,069	,845
dbh(319pb)	-1,637	,571	8,222	1	,004	,195	,064	,596
DR	-,168	,066	6,441	1	,011	,846	,743	,963
C	-,134	,041	10,766	1	,001	,875	,807	,948
edad	-,052	,026	3,861	1	,049	,949	,901	1,000
Constante	6,990	1,671	17,504	1	,000	1085,994		

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; DR: dependencia de la recompensa; C: cooperación

Tabla 37: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Antisocial de la Personalidad (pasos 5 y 6)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 5 ^a								
dbh(321pb)*			11,008	4	,026			
dbh(299pb)	-2,248	,903	6,192	1	,013	,106	,018	,620
dbh(301pb)	-1,137	,659	2,976	1	,084	,321	,088	1,167
dbh(319pb)	-1,615	,584	7,644	1	,006	,199	,063	,625
drd5(281pb)*			5,572	2	,062			
drd5(279pb)	-1,594	,909	3,073	1	,080	,203	,034	1,207
DR	-,153	,067	5,215	1	,022	,858	,753	,979
C	-,151	,042	13,019	1	,000	,860	,792	,933
edad	-,061	,028	4,848	1	,028	,941	,891	,993
Constante	7,490	1,726	18,824	1	,000	1789,397		
Paso 6 ^l								
htr1b(308pb)*			7,277	3	,064			
htr1b(302pb)	,312	,608	,263	1	,608	1,366	,415	4,499
htr1b(304pb)	-,349	1,209	,083	1	,773	,706	,066	7,540
dbh(321pb)*			10,448	4	,034			
dbh(299pb)	-2,422	,948	6,536	1	,011	,089	,014	,568
dbh(301pb)	-1,195	,678	3,109	1	,078	,303	,080	1,143
dbh(319pb)	-1,565	,608	6,622	1	,010	,209	,063	,689
drd5(281pb)*			6,406	2	,041			
drd5(279pb)	-1,903	,951	4,005	1	,045	,149	,023	,961
DR	-,164	,069	5,701	1	,017	,849	,742	,971
C	-,162	,044	13,651	1	,000	,850	,780	,927
edad	-,074	,030	6,166	1	,013	,929	,876	,985
Constante	7,987	1,890	17,851	1	,000	2941,006		

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; DR: dependencia de la recompensa; C: cooperación

Las variables que quedan excluidas del modelo por no aportar una influencia estadísticamente significativa, se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 38: Variables excluidas del modelo de regresión logística del Trastorno Antisocial de la Personalidad

			Puntuación	gl	Sig.
Paso 6	Variables	maob(186pb)*	5,416	4	,247
		maob(180)	3,684	1	,055
		maob(182)	,498	1	,480
		maob(184)	2,391	1	,122
		htr1d(366pb)*	2,988	3	,393
		htr1d(348pb)	,004	1	,947
		htr1d(362pb)	,170	1	,680
		htr2c(265pb)*	4,452	2	,108
		htr2c(259pb)	1,342	1	,247
		tph(198pb)*	7,002	3	,072
		tph(188pb)	6,707	1	,010
		tph(193pb)	,556	1	,456
		maoa(348pb)*	1,082	2	,582
		maoa(319pb)	,150	1	,699
		BN	,339	1	,560
		ED	,830	1	,362
		P	,856	1	,355
		AD	,112	1	,738
		AT	2,683	1	,101
		sexo(hombre)	,232	1	,630
		th(261pb)*	4,923	4	,295
		th(246pb)	2,073	1	,150
		th(250pb)	1,446	1	,229
		th(254pb)	,749	1	,387
		th(258pb)	,268	1	,605
		Estadísticos globales	22,018	24	,578

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; P: persistencia; AD: autodirección; AT: autotrascendencia

4.3.2 Trastorno Límite de la Personalidad

En nuestro modelo, las únicas variables que muestran influir en la aparición de un TLP son las dimensiones de Cloninger. En primer lugar lo hace la dimensión caracterial Autodirección; en un segundo paso es la Autotrascendencia la que se introduce en el modelo. Por último, se introduce la dimensión temperamental Búsqueda de Novedades.

De estas dimensiones, las puntuaciones en Búsqueda de Novedades (OR: 1,092; IC 95% 1,013 – 1,177; p 0,022) y Autotrascendencia (OR: 1,080; IC 95% 1,020 – 1,143; p 0,008) aumentan el riesgo de presentar un TLP, si bien su influencia es escasa. En cambio, puntuar alto en la dimensión Autodirección disminuye el riesgo de presentarlo (OR: 0,855; IC 95%. 0,806 – 0,907; p 0,000).

Tabla 39: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Límite de la Personalidad

		B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
								Inferior	Superior
Paso 1 ^a	AD	-,152	,027	31,934	1	,000	,859	,815	,905
	Constante	1,874	,585	10,255	1	,001	6,516		
Paso 2 ^b	AD	-,165	,029	31,531	1	,000	,848	,801	,898
	AT	,073	,029	6,460	1	,011	1,076	1,017	1,138
	Constante	,874	,711	1,511	1	,219	2,398		
Paso 3 ^c	BN	,088	,038	5,222	1	,022	1,092	1,013	1,177
	AD	-,155	,030	26,854	1	,000	,856	,807	,908
	AT	,076	,029	6,887	1	,009	1,079	1,019	1,142
	Constante	-1,467	1,250	1,379	1	,240	,231		

Nota: AD: autodirección; AT: autotrascendencia; BN: búsqueda de novedades

Cabe destacar que todas las variables genéticas quedan excluidas del modelo, tal y como se muestra en la tabla 40.

Tabla 40: Variables excluidas del modelo de regresión logística del Trastorno Límite de la Personalidad

Paso 3	Variables	htr1b(308pb)*	5,924	3	,115
		htr1b(302pb)	2,274	1	,132
		htr1b(304pb)	5,737	1	,017
		maob(186pb)*	1,940	4	,747
		maob(180pb)	,373	1	,542
		maob(182pb)	,483	1	,487
		maob(184pb)	,002	1	,965
		dbh(321pb)*	4,127	4	,389
		dbh(299pb)	,258	1	,612
		dbh(301pb)	2,582	1	,108
		dbh(319pb)	,006	1	,936
		drd5(281pb)*	3,970	2	,137
		drd5(279pb)	3,436	1	,064
		htr1d(366pb)*	5,120	3	,163
		htr1d(348pb)	,306	1	,580
		htr1d(362pb)	1,727	1	,189
		htr2c(265pb)*	1,523	2	,467
		htr2c(259pb)	1,513	1	,219
		tph(198pb)*	3,241	3	,356
		tph(188pb)	1,273	1	,259
		tph(192pb)	,000	1	,986
		maoa(348pb)*	3,844	2	,146
		maoa(319pb)	,352	1	,553
		ED	,533	1	,465
		DR	,084	1	,772
		P	1,321	1	,250
		C	2,211	1	,137
		edad	3,639	1	,056
		sexo(hombre)	3,412	1	,065
		th(261pb)*	6,029	4	,197
		th(246pb)	3,276	1	,070
		th(250pb)	,000	1	,985
		th(254pb)	3,558	1	,059
		th(258pb)	,409	1	,523
	Estadísticos globales		48,095	33	,043

Nota: * este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; ED: evitación del daño; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; C: cooperación

4.3.3 Trastorno paranoide de la personalidad

Tras la evaluación de todas las variables, se introduce en el modelo predictivo en primer lugar la dimensión caracterial de Cooperación. En un segundo paso es la variable genética de los polimorfismos del gen DRD5 la que se introduce en el modelo, comparando cada uno de ellos al de 281pb. Seguidamente lo hace la variable genética de los polimorfismos del gen MAO-A, realizando comparaciones de cada uno de ellos respecto al de 348pb. En el cuarto paso se introduce la variable temperamental Dependencia de la Recompensa. En quinto lugar, se introduce en el modelo la variable genética de los polimorfismos del gen HTR2C, realizando las comparaciones respecto al de 265pb. En el sexto paso se introduce en el modelo la dimensión caracterial Autotrascendencia. Y en último lugar la variable del gen MAO-A sale del modelo.

De las diversas variables que influyen en el modelo, la puntuación alta en Dependencia de la Recompensa (OR: 0,750; IC 95%: 0,616 – 0,915; p: 0,005) y Cooperación (OR: 0,831; IC 95%: 0,737 – 0,938; p: 0,003) disminuyen el riesgo de aparición de un TPP, si bien lo hacen de forma discreta. En cambio, la puntuación elevada en Autotrascendencia (OR: 1,144; IC 95%: 1,035 – 1, 265; p: 0,008) aumenta el riesgo de aparición de un TPP. La influencia más potente para presentar un TPP la representa la presencia del alelo de 279pb del gen DRD5 frente al 281pb, aumentando unas 6 veces el riesgo de presentarlo (OR: 5,869; IC 95% 1,709 – 20,156; p 0,005). La presencia del alelo de 265pb del gen HTR2C aumenta el riesgo de presentar un TPP de forma discreta.

Tabla 41: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Paranoide de la Personalidad (pasos 1, 2, 3 y 4)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)		
							Inferior	Superior	
Paso 1 ^a	C	-,186	,044	17,804	1	,000	,830	,762	,905
	Constante	2,180	1,080	4,079	1	,043	8,849		
Paso 2 ^b	drd5(281pb)*			6,074	2	,048			
	drd5(279pb)	1,309	,561	5,448	1	,020	3,702	1,233	11,113
	C	-,183	,045	16,246	1	,000	,833	,762	,910
	Constante	1,672	1,131	2,185	1	,139	5,324		
Paso 3 ^c	drd5(281pb)*			7,321	2	,026			
	drd5(279pb)	1,489	,582	6,543	1	,011	4,432	1,416	13,868
	maoa(348pb)*			6,215	2	,045			
	maoa(319)	,417	,563	,548	1	,459	1,517	,503	4,573
	C	-,201	,046	18,696	1	,000	,818	,747	,896
	Constante	1,783	1,127	2,505	1	,114	5,949		
Paso 4 ^d	drd5(281pb)*			8,784	2	,012			
	drd5(279pb)	1,830	,634	8,340	1	,004	6,233	1,800	21,578
	maoa(348pb)*			6,350	2	,042			
	maoa(319pb)	,542	,579	,875	1	,350	1,719	,553	5,346
	DR	-,196	,089	4,820	1	,028	,822	,690	,979
	C	-,148	,053	7,797	1	,005	,862	,777	,957
	Constante	2,986	1,336	4,997	1	,025	19,808		

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; C: cooperación

Tabla 42: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Paranoide de la Personalidad (pasos 5 y 6)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 5 ^e								
drd5(281pb)*			8,719	2	,013			
drd5(279pb)	1,830	,642	8,126	1	,004	6,236	1,772	21,948
htr2c(265pb)*			5,738	2	,057			
htr2c(259pb)	-,234	,620	,142	1	,707	,792	,235	2,671
maoa(348pb)*			7,159	2	,028			
maoa(319pb)	,688	,598	1,324	1	,250	1,989	,617	6,418
DR	-,218	,092	5,603	1	,018	,804	,671	,963
C	-,168	,056	8,839	1	,003	,845	,757	,944
Constante	3,632	1,541	5,554	1	,018	37,775		
Paso 6 ^l								
drd5(281pb)*			10,177	2	,006			
drd5(279pb)	2,016	,662	9,286	1	,002	7,511	2,053	27,474
htr2c(265pb)*			7,047	2	,029			
htr2c(259pb)	-,133	,623	,046	1	,830	,875	,258	2,966
maoa(348pb)*			4,738	2	,094			
maoa(319pb)	,646	,620	1,085	1	,298	1,908	,566	6,433
DR	-,284	,102	7,787	1	,005	,753	,616	,919
C	-,190	,061	9,652	1	,002	,827	,734	,932
AT	,118	,050	5,477	1	,019	1,125	1,019	1,242
Constante	2,932	1,612	3,305	1	,069	18,757		

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; C: cooperación; DR: dependencia de la recompensa; AT: autotranscendencia

Tabla 43: Regresión Logística Binaria para determinar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos en el Trastorno Paranoide de la Personalidad (paso 7)

	B	Error estándar	Wald	gl	Sig.	Exp(B)	95% C.I. para EXP(B)	
							Inferior	Superior
Paso 7 ¹ drd5(281pb)*			8,778	2	,012			
drd5(279pb)	1,770	,630	7,903	1	,005	5,869	1,709	20,156
htr2c(265pb)*			6,057	2	,048			
htr2c(259pb)	-,170	,607	,079	1	,779	,843	,257	2,772
DR	-,287	,101	8,063	1	,005	,750	,616	,915
C	-,185	,061	9,078	1	,003	,831	,737	,938
AT	,135	,051	6,930	1	,008	1,144	1,035	1,265
Constante	2,984	1,592	3,514	1	,061	19,765		

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; C: cooperación; DR: dependencia de la recompensa; AT: autotranscendencia

Las variables que quedan excluidas del modelo por no aportar una influencia estadísticamente significativa, se muestran en la siguiente tabla.

Tabla 44: Variables excluidas del modelo de regresión logística del Trastorno Paranoide de la Personalidad

Paso 7 ^a	Variables			
	htr1b(308pb)*	1,530	3	,675
	htr1b(302pb)	1,180	1	,277
	htr1b(304pb)	,766	1	,382
	maob(186pb)*	5,869	4	,209
	maob(180pb)	,382	1	,537
	maob(182pb)	,083	1	,773
	maob(184pb)	,654	1	,419
	dbh(321pb)*	1,283	4	,864
	dbh(299pb)	,273	1	,601
	dbh(301pb)	,757	1	,384
	dbh(319pb)	,023	1	,879
	htr1d(366pb)*	,930	3	,818
	htr1d(348pb))	,170	1	,680
	htr1d(362pb)	,863	1	,353
	tph(198pb)*	1,644	3	,649
	tph(188pb)	,844	1	,358
	tph(192pb)	1,206	1	,272
	maoa(348pb)*	5,542	2	,063
	maoa(319pb)	,498	1	,481
	BN	1,708	1	,191
	ED	,563	1	,453
	P	3,156	1	,076
	AD	,809	1	,368
	edad	,207	1	,649
	sexo(hombre)	3,532	1	,060
	th(261pb)*	5,866	4	,209
	th(246pb)	,004	1	,950
	th(250pb)	5,244	1	,022
	th(254pb)	,160	1	,689
	th(258pb)	1,267	1	,260
	Estadísticos globales	41,191	29	,066

Nota: *este alelo es el de referencia con el que se compara el resto; BN: búsqueda de novedades; ED: evitación del daño; P: persistencia; AD: autodirección

LIMITACIONES

5. LIMITACIONES

La muestra recogida para el presente trabajo, se compone de sujetos que acudieron en busca de tratamiento a diferentes unidades especializadas en drogodependencias y en su mayoría se compone de sujetos con un claro perfil policonsumidor. El diseño intrínseco del presente trabajo solo permite detectar polimorfismos específicos relacionados con los Trastornos de Personalidad en policonsumidores, pero estos resultados no son extrapolables a la población general dado que la población diana son exclusivamente personas drogodependientes. No hay que olvidar, que a nivel genético, el riesgo o vulnerabilidad obtenido en cualquier estudio siempre es único para la muestra analizada y no es extrapolable al resto (Yan, 2013). Por tanto, los datos obtenidos conviene tratarlos con la precaución propia de los estudios genéticos, donde la continua replicación de los resultados en otras muestras diferentes es lo que va afianzando la validez de los hallazgos genéticos obtenidos.

Una de las limitaciones de los estudios de asociación, recae en que las asociaciones positivas encontradas en una determinada población utilizando una o unas pocas variantes suelen no replicarse en otras poblaciones. Al margen de esta limitación, debe tenerse en cuenta que los problemas derivados de errores de genotipificación, mezclas poblacionales, elección de genes candidatos, caracterización y reclutamiento inadecuados de los casos y/o de los controles, diferencias en la exposición ambiental o la falta de poder estadístico subyacen en la mayor parte de los estudios que muestran ausencia de asociación (Esparragón, 2009).

El modelo psicobiológico de la personalidad de Cloninger resultó de gran interés para el ámbito de las drogodependencias dado que integra tanto los aspectos constitucionales de la personalidad como los adquiridos. Además, la prueba que se desarrolló a partir de este modelo para evaluar la personalidad (TCI), distingue entre rasgos heredados y rasgos añadidos durante el desarrollo a partir de las propias experiencias, con lo que incorpora orientaciones muy interesantes, desde el punto de vista clínico, sobre las posibilidades de cambio a través de enfoques más psicoterapéuticos o biologicistas. Además, este modelo se ha empleado en diversos estudios tanto del ámbito de las drogodependencias (Barrón, 2004; Anghelescu et al., 2005, Benito, 2012) como de los trastornos mentales (Serretti et al., 2006). A pesar de ello, una limitación del presente estudio se deriva del hecho de que el propio modelo de Cloninger no puede considerarse como neurobiológico propiamente dicho, dado que algunos estudios no han podido replicar las descripciones iniciales del papel de los sistemas neurotransmisores en el modelo. Asimismo, la distinción inicial que señalaba que los rasgos del Temperamento eran heredables y los del Carácter adquiridos ha quedado cuestionada a lo largo del tiempo. Las diferentes dimensiones de Temperamento tienen correlatos neurobiológicos más complejos que los propuestos inicialmente por este modelo, que de una manera reduccionista asociaba una dimensión a un único sistema neurobiológico (Paris, 2005). Asimismo, el modelo explicativo de la Personalidad sobre el que más se está trabajando actualmente es el conocido como Big Five (perteneciente a los modelos factoriales). El hecho de haber empleado el modelo de personalidad de Cloninger puede hacer difícil la réplica de resultados encontrados en nuestro estudio (Paris, 2005; Newton-Howes, 2015).

Otra limitación es que los individuos que presentaban más de un Trastorno de la Personalidad no se excluyeron de los análisis por considerar que forman parte de una realidad clínica, si bien es cierto que pueden inducir un sesgo en la especificidad de los resultados.

Desde el punto de vista estadístico, en las regresiones logísticas finales además del “adelante condicional” se podían haber utilizado el resto de procedimientos para aumentar la consistencia de los resultados si estos hubieran sido similares.

Otra limitación estadística es que no se han realizado análisis de las posibles interacciones de las diferentes variables independientes lo que podría haber aumentado la odds ratio final de la regresión logística.

No se han tenido en cuenta las diferentes subdimensiones de cada una de las dimensiones de Cloninger a la hora de realizar los modelos de regresión logística. En esta misma línea, tampoco se introdujeron en los modelos las diferentes posibilidades alélicas de cada gen a estudio como variables independientes, sino que se consideró una variable por gen en la que se comparaban los diferentes alelos entre ellos.

Por último, señalar como limitación que no se ha profundizado en la evaluación del peso de los antecedentes familiares en el conjunto de los objetivos de la tesis, en el sentido de analizar la posible influencia de mayor o menor presencia de uno otro tipo de antecedente familiar (drogas,

alcohol, enfermedad psiquiátrica) en las diferentes condiciones clínicas de la muestra.

DISCUSIÓN

6. DISCUSIÓN

El perfil predominante en nuestro estudio era un varón soltero, de alrededor de los 30 años, coincidiendo con lo que indican la mayoría de estudios realizados en consumidores en diferentes entornos sociodemográficos (Choo, 2014). La mayoría de los pacientes de nuestro estudio eran solteros, convivían con su familia de origen, no tenían hijos ni personas que dependiesen de ellos, el nivel de estudios que habían alcanzado era los estudios primarios y su principal fuente de ingresos era el empleo. La mayoría no había tenido condenas a lo largo de su vida. Estas características son similares a las descritas en otros estudios de nuestro entorno (Fernández-Montalvo, 2014). Cerca del 95% fumaban tabaco; casi la mitad de la muestra presentaba como principal droga problema la heroína, seguida de la cocaína y el alcohol. Más de la mitad de la muestra (53,4%) presentaba un claro patrón de policonsumo. La edad media de inicio en el consumo se situaba en la adolescencia, aunque la edad de inicio en el consumo de heroína y cocaína se iniciaba pasados los 19 años (al igual que la edad media de inicio en el consumo de varias sustancias). Respecto a las sustancias que consumían los pacientes se aprecian diferencias con otros trabajos publicados en nuestro entorno en los cuales la prevalencia de opiáceos era mayor (Benito, 2012) o el alcohol tenía mayor representación (Fernández-Montalvo, 2014). Probablemente el hecho de que nuestra muestra se compone tanto de pacientes atendidos en Unidad de Desintoxicación Hospitalaria como en Unidades de Conductas Adictivas ambulatorias explica estas diferencias.

Casi la mitad de los sujetos tenían VHC y una quinta parte estaban infectados por el VIH. Estos datos sitúan la prevalencia de las infecciones en el rango de las descritas recientemente, que señalan a la población

española consumidora de drogas por vía parenteral entre las más infectadas por VIH dentro de la Unión Europea (Diez et al., 2014). La mitad de los pacientes consumidores de drogas (excluyendo el alcohol) había realizado alguna desintoxicación ambulatoria previamente a nuestro estudio, si bien la mayoría de toda la muestra no había recibido tratamiento en ninguna modalidad terapéutica. El haber incluido en la muestra tanto pacientes ambulatorios como hospitalizados supera el posible sesgo de utilizar solamente pacientes hospitalizados que se presuponen de mayor gravedad (Orengo, 2007).

La prevalencia de Trastorno de la Personalidad en nuestro estudio fue del 45,9%, situándose dentro del rango descrito previamente en la población drogodependiente, que se sitúa en torno al 35 – 85% (Verheul, 2001; Fernández, 2005; Benito, 2012). Los trastornos más frecuentes fueron del cluster B (Límite y Antisocial) y del A (Paranoide).

En nuestra muestra, la droga más frecuentemente consumida fue la heroína (48,6%), seguida de la cocaína (33,8%). En estudios previos se ha descrito que los TP de los cluster A y B se asocian más frecuentemente a los trastornos por uso de opiáceos que los TP del cluster C (Fernández, 2005). Muy probablemente, la desinhibición del comportamiento asociada a estos tipos de personalidad (representada por puntuaciones elevadas en Búsqueda de Novedades y bajas en Dependencia de la Recompensa, tal y como ocurre en nuestra muestra) lleva a un trastorno adictivo más temprano, deficiente socialización, fracaso escolar y en las relaciones con iguales (Fernández, 2005). Verheul (2001) asocia esta vía, en lo biológico, a un déficit en los sistemas serotoninérgicos.

En cuanto a los resultados en las dimensiones de Cloninger, encontramos por un lado que las puntuaciones directas obtenidas en nuestra muestra son similares a las descritas previamente en nuestro entorno social en población dependiente de heroína y de cocaína (Barrón, 2004); y por otro lado, las correlaciones entre dichas dimensiones y los TP analizados coinciden con las publicadas previamente en población estadounidense y surcoreana (Svrakic, 2002; Ha, 2007).

Respecto a las dimensiones del Temperamento, en nuestro estudio nos encontramos que, de acuerdo con Cloninger, las puntuaciones en BN se relacionan positivamente, de manera estadísticamente significativa, con el cluster B (TAP y TLP) y de manera negativa con el TPP (aunque no significativamente).

Con relación a las dimensiones del Carácter, nuestros resultados vuelven a replicar algunos de los publicados previamente (Svrakic, 2002; Benito, 2012), ya que puntuaciones bajas en las dimensiones caracteriales AD y C se asocian con la presencia de TP diagnosticado categorialmente, así como con la presencia de cada TP en concreto (Ha, 2007). Respecto a las dimensiones específicas, nuestros resultados coinciden con lo ya descrito, y la menor puntuación en Autodirección podría indicar que la población drogodependiente presenta mayores dificultades para asumir responsabilidades, mayor sentimiento de inferioridad y baja autoestima crónica respecto a la población general; tenderían a culpabilizar a los demás de sus problemas (\downarrow AD1), serían más inmaduros (\downarrow AD2) y tendrían menor número de recursos propios (\downarrow AD5). Los resultados obtenidos en la Cooperación, podrían indicar un menor nivel de tolerancia social (\downarrow C1), mayor desinterés por los demás (\downarrow C2) y mayor tendencia a manipular las situaciones en beneficio propio (\downarrow C5). Tanto los individuos con TLP, TAP

como TPP presentaron puntuaciones elevadas en AT de manera similar a los estudios publicados previamente (Svrakic, 2002; Ha, 2007). Aun así, debemos contemplar la posibilidad de que en nuestra muestra las altas puntuaciones en Autotrascendencia tengan relación con las propias características de la población drogodependiente, quienes podrían entender el concepto de espiritualidad con un matiz de fanatismo o bien empleen las drogas como un medio para trascender espiritualmente.

Por último, señalar que que todos los TP analizados en nuestro estudio muestran la misma combinación en las dimensiones caracteriales (bajas puntuaciones en AD y C y altas en AT) y son las dimensiones temperamentales las que configuran las características diferenciales específicas de cada TP. El carácter podría emplearse para predecir la presencia de un trastorno de personalidad y el temperamento podría diferenciar los diferentes síntomas de cada tipo de TP. Esto iría en la línea planteada previamente a nuestro trabajo de que exista un factor genético común que predisponga a padecer algún Trastorno de Personalidad junto a otros factores más específicos que predispongan a determinados rasgos dimensionales patológicos (Newton-Howes, 2015). Que en nuestros datos la presencia de determinados polimorfismos de genes serotoninérgicos (HTR1B, HTR2C) y de la vía común (MAO-A, MAO-B) predigan probabilidad de puntuar elevado en determinadas subdimensiones de AD (AD-2, AD-3) y C (C-3, C-4 y C total) es indicativo de que estas vías genéticas deberían ser más ampliamente exploradas en la búsqueda de dicho factor común.

Entre los individuos con algún Trastorno de la Personalidad, lo más frecuente fue que presentasen solo uno (79,1%) seguido de presentar dos (14,7%), cuatro (3,4%) y por último tres (2,8%). El hecho de detectar hasta 4 Trastornos de Personalidad en poblaciones clínicas es un dato compartido de nuestro trabajo con otros de ámbitos clínicos variados (Svrakic, 2002; Fornells-Ambrojo, 2015). De todos los tipos de Trastornos de Personalidad, los más frecuentes fueron el Trastorno Límite de la Personalidad (17,1%), el Trastorno Antisocial (11,9%) y el Trastorno Paranoide (7,3%) de manera similar a los estudios previos (Verheul, 2001; Benito, 2012). El 14% de la muestra presentaba un TP No Especificado, resultando el segundo más frecuente, al igual que en algunos estudios previos realizados en población consumidora de tóxicos (Landa, 2005). Este hecho es coincidente con otros estudios que emplean el IPDE, lo que ha llevado a algunos autores a señalar que dicho instrumento presenta un umbral excesivamente alto para el diagnóstico de trastornos específicos de personalidad, lo que produce un sobrediagnóstico del Trastorno de Personalidad No Especificado (Driessen, 1998; Landa, 2005). En esa misma línea podemos entender el hecho de que varios Trastornos de Personalidad de nuestra muestra presenten un porcentaje del diagnóstico Probable elevado. Además, esta circunstancia forma parte de un hecho habitual en la práctica clínica, dado que la falta de un solo criterio para cumplir el diagnóstico completo de un TP es un hecho frecuente. Entendemos que nuestro resultado refleja el contexto clínico del que se extrajo la muestra a estudio.

Los pacientes que presentaron 4 diagnósticos de Trastornos de Personalidad mostraron en todos los casos, entre esos diagnósticos, el TP Paranoide. Quizá se trate de sujetos con algún trastorno psicótico no

detectados con las pruebas empleadas para descartar patología en el eje I (la revisión de la historia clínica en los ingresados en UDH y la entrevista MINI en el resto de casos), en los cuales la clínica psicótica no hubiera cristalizado en relación al propio consumo de las drogas y su supuesto papel protector, siguiendo la hipótesis de la automedicación (Casas, 2007). Si bien no haber excluido a estos sujetos con varios TP puede implicar un sesgo en el análisis genético realizado, entendemos que podrían tratarse de una manifestación de concordancia dentro de la realidad clínica descrita entre la comorbilidad entre esquizofrenia (y otros trastornos psicóticos) y los Trastornos de Personalidad (McMillan, 2009; Fornells-Ambrojo, 2015). Esta misma realidad clínica de detectar varios TP diagnosticados en un mismo individuo junto a una alta frecuencia de TPP como posible situación clínica premórbida a un cuadro psicótico ya había sido descrita previamente (Svrakic, 2002).

Más específicamente, en lo que se refiere al **Trastorno de Personalidad Paranoide** en su relación con la esquizofrenia, hay estudios familiares que indican una asociación entre ambos sugiriendo una base genética común (Kendler, 1984; 1991; 2007; Levinson, 1991; Triebwasser, 2013) y otros estudios que no encuentran dicha asociación, sino que la encuentran con trastornos afectivos (Webb, 1993; Triebwasser, 2013); si bien desde el modelo de la psicosis única (Llopis, 1954; Rojas-Malpica, 2012) podría tratarse de partes de la misma realidad. El DSM-5 clasifica a este trastorno de personalidad fuera del espectro de la esquizofrenia (donde sí se incluye el trastorno esquizotípico), aunque existen trabajos recientes que analizan los síntomas compartidos entre ambas entidades

clínicas específicamente en poblaciones consumidores de drogas (Raza, 2014) y otros que previamente señalaban su proximidad junto al trastorno esquizotípico (Triebwasser, 2013). Recientemente se ha identificado como el TP más prevalente (25%) en la población atendida en dispositivos de primeros episodios psicóticos (Fornells-Ambrojo, 2015) lo que va a favor de la idea de continuum clínico. En líneas generales, apenas hay estudios publicados acerca del TPP tanto por la dificultad de reclutamiento de estos pacientes para estudios de investigación como por el hecho de que cuando existen rasgos de paranoia en pacientes psiquiátricos, estos parecen ser explicados mejor por otros trastornos (Triebwasser, 2013).

Nuestros resultados muestran que los sujetos con TPP correlacionaban positivamente con la dimensión con Autotrascendencia y negativamente con Dependencia de la Recompensa, Autodirección y Cooperación. Estas mismas dimensiones correlacionaban en el mismo sentido en el Trastorno Antisocial de la Personalidad, pero en este caso se añade una correlación positiva con Búsqueda de Novedades.

De las diversas variables que influyen en nuestro modelo predictivo, la puntuación alta en Dependencia de la Recompensa y Cooperación protegen de la aparición de un TPP y la puntuación elevada en Autotrascendencia aumenta el riesgo de presentarlo, al igual que en estudios previos (Svrakic, 2002; Ha, 2007).

No hemos encontrado trabajos publicados sobre la genética del TPP. Por ello, consideramos relevantes nuestros resultados, donde la presencia del alelo de 279pb del gen DRD5 aumenta 5,86 veces el riesgo de presentar dicho TP frente al alelo de 281pb. A pesar de la falta de estudios previos de genética molecular, se han publicado estudios de gemelos y adopción que muestran que el TPP presenta una heredabilidad

de 0,66 estable en el tiempo y la mayor parte de la responsabilidad de dicha estabilidad recae en los factores genéticos (Kendler, 2007; Kendler et al., 2015). Los estudios familiares también han relacionado el TPP con la esquizofrenia, si bien no tan marcadamente como el Trastorno Esquizotípico (Triebwasser, 2013; APA, 2013). Por un lado, tal y como hemos comentado anteriormente, la influencia hallada del gen DRD5 podría tratarse de un sesgo del estudio, pero también podría explicarse por el hecho de que el TPP comparta bases neurobiológicas comunes con la esquizofrenia para la que sí se ha detectado relación con los genes DRD4, DRD5 y MAO-A (Demisch, 1977; Lai et al., 2010; Brito-Melo et al., 2012; Gonçalves et al., 2012; Andreou et al., 2014; Liu, 2015). Así pues, desde ese enfoque podríamos asumir que la vía dopaminérgica es el sustrato neurobiológico común entre la esquizofrenia y el TPP; además, estos datos irían a favor de la idea de que el TPP también forma parte del espectro de la esquizofrenia.

En nuestro modelo también se aprecian otras influencias genéticas. Inicialmente se introduce la variable genética de los polimorfismos del gen MAO-A si bien en el último paso es eliminada. Por otra parte, la presencia del alelo de 265pb del gen HTR2C aumenta de forma discreta el riesgo de presentar un TPP. Tal y como se ha señalado previamente, se ha descrito la influencia genética del gen MAO-A en diversos trastornos psicóticos desde que hace más de cuarenta años se sugiriese su implicación como marcador genético de esquizofrenia (Wyatt, 1973). Nuestros resultados en relación al gen HTR2C en TPP no se explican como parte de del sustrato neurobiológico común con la esquizofrenia dado que su expresión se ha relacionado con la presencia de síntomas negativos (como la falta de motivación y déficits cognitivos) en un modelo animal de la esquizofrenia

(Simpson et al., 2011). Por otro lado, se ha sugerido que los receptores HTR2C ejercen una acción moduladora de la neurotransmisión dopaminérgica en las áreas mesolímbica y nigroestriada; en ese sentido se ha postulado que la acción sobre dicho receptor tendría un potencial papel antipsicótico y en la mejora cognitiva con menos efectos secundarios que los fármacos habituales (Jensen, 2010). La identificación de polimorfismos del gen HTR2C que implicasen una variable respuesta antipsicótica podría ayudar a planificar estrategias farmacológicas individualizadas en un futuro y así poder elegir el antipsicótico a emplear ante un individuo con TPP y determinados polimorfismos.

Para el **Trastorno Antisocial de la Personalidad**, nuestros resultados con correlaciones positivas con Búsqueda de Novedades y Autotrascendencia y negativas con Dependencia de la Recompensa, Autodirección y Cooperación, coinciden con lo descrito en trabajos previos (Ha, 2007; de Pádua, 2014). En cuanto a las dimensiones temperamentales, la alta BN se ha relacionado con una tendencia a presentar conductas criminales tanto en pacientes con rasgos de psicopatía como en aquellos que no presentan dichos rasgos (Mitchell, 2011); la baja DR se relaciona con la insensibilidad y el desapego de este tipo de pacientes. Para las dimensiones caracteriales, las bajas puntuaciones en AD y C se entienden ante la falta de metas, de sensibilidad social, generosidad, aceptación social, empatía y compasión que presentan los individuos con TAP (Svrakic, 2002); la puntuación elevada en AT se ha descrito en trabajos previos como un rasgo común a todos los TP (Ha, 2007). En el modelo predictivo creado a través de la

regresión logística, las dimensiones de Cloninger que muestran influencia para presentar el TAP son Dependencia de la Recompensa y Cooperación. El hecho de que puntuaciones elevadas en Dependencia de la Recompensa y Cooperación protejan de la presencia de TAP puede entenderse por las propias características de dichas dimensiones y las propias del trastorno de personalidad tal y como acaban de describirse.

Por otro lado, cabe señalar que la edad también forma parte del modelo, siendo el TAP el único TP en el que muestra influencia. A mayor edad menor probabilidad de presentar este diagnóstico, lo cual coincide con los datos aportados en estudios descriptivos de nuestro entorno (Salavera, 2009). Además, en nuestro análisis la edad se correlacionó con las dimensiones de Cloninger de forma que a mayor edad menores puntuaciones en BN y P y mayores puntuaciones en ED y C, de manera inversa a lo que puntúan los TAP de nuestra muestra. Sin embargo, debemos ser cautelosos con la interpretación de este dato dado que no implica necesariamente que el TAP mejore con el paso del tiempo, sino que puede señalar que su presentación aparece en las primeras décadas de la vida (Newton-Howes, 2015); en ese sentido, estudios prospectivos han sugerido que las diferencias individuales a los tres años de edad se mantienen hasta los dieciocho en la población general, mientras que las asociaciones entre las diferencias individuales entre la infancia y la adultez son débiles o moderadas (Caspi, 1995; Caspi, 2003) .

Al crear el modelo estadístico para valorar la influencia de las dimensiones de Cloninger y los polimorfismos genéticos, nuestros resultados apoyan la influencia genética en el TAP. La presencia del alelo de 321pb del gen de la dopamina beta-hidroxilasa (DBH) implica una influencia genética discreta para presentar este TP en nuestro estudio. En

la muestra analizada, dicho alelo lo presentaba el 11,3% y el diagnóstico de TAP lo presentaba un porcentaje similar (11,9%) de los sujetos estudiados. Tal y como se ha señalado anteriormente, el gen DBH se había implicado previamente en el TAP, si bien los resultados no fueron concluyentes (Prichard, 2007; Gabel, 1995), y se ha visto relacionado, con escasa consistencia, con los rasgos Evitación del daño (ED) y Búsqueda de novedades (BN) del modelo de personalidad de Cloninger (Curtis, 2004). En el caso del gen DRD5, la presencia del polimorfismo de 279pb disminuye, de forma discreta también, el riesgo de presentar el TAP, frente al de 281pb que lo aumenta; en sentido opuesto a su influencia para la aparición de un TPP. Nuestro dato va a favor de los descritos previamente en los que se relacionaba a este receptor dopaminérgico con el TAP, si bien los polimorfismos analizados son diferentes (Vanyukov, 2000).

A lo largo de los últimos años se ha estudiado especialmente la influencia que ejercen diversos genes de las vías dopaminérgica y serotoninérgica (analizadas en nuestro trabajo) y se estima la heredabilidad del TAP en torno al 0,4 - 0,5 (Moffitt, 2005; Koenig, 2007). Así, se ha descrito la influencia del gen de la MAO-A (Gunter, 2010; Fergusson, 2012; Iofrida C, 2014; Kolla, 2014), del gen de la catecol-o-metil-transferasa (COMT), de la región promotora del gen del transportador de serotonina (5HTTLPR) y del gen del receptor dopaminérgico D4 (Gunter, 2010; Iofrida, 2014). En todos estos casos, los resultados no han podido replicarse de manera consistente y se ha señalado la importancia de las interacciones entre genes y ambiente en la etiología del TAP (Moffitt, 2005; Gabbard, 2005). En esta línea, se ha expuesto cómo la influencia de los genes está mediada por determinadas experiencias vitales como el abuso físico en la infancia (Kolla, 2014).

En lo que respecta al **Trastorno Límite de Personalidad** no hemos encontrado, en nuestro modelo predictivo, ninguna influencia genética en su aparición. Previamente se ha descrito que la interacción gen-gen entre determinados polimorfismos del MAO-A (MAO-A-LPR) y del transportador de serotonina (5-HTT-VNTR) puede jugar un papel en la comorbilidad entre el TLP y la dependencia a heroína en mujeres chinas (Yang et al., 2014). También se ha señalado que la mayoría de los efectos genéticos sobre los criterios individuales de este trastorno se concentran en un factor común hereditario; a su vez, en ese mismo sentido, los criterios diagnósticos DSM-IV tienen buenas propiedades psicométricas y reflejan una única dimensión heredable (Reichborn-Kjennerud, 2013). Esto podría explicar el hecho de que en nuestro estudio no hayamos encontrado influencia genética para el diagnóstico debido a que los polimorfismos de los genes estudiados individualmente no formen parte de ese factor común hereditario. Asimismo, se ha descrito una heredabilidad alrededor de 0,4 – 0,6 pese a lo cual apenas existen estudios que busquen genes candidatos y específicamente no se han hallado asociaciones con los genes del transportador de serotonina, del TPH1 y del receptor HTR1B (Amad, 2014). En ese sentido, se ha descrito un modelo explicativo en el que determinadas experiencias negativas contribuirían a la aparición de impulsividad y disregulación emocional interactuando con la plasticidad genética, sin hablar de vulnerabilidad genética.

Las puntuaciones en las dimensiones de Cloninger coinciden totalmente con los resultados descritos previamente en población TLP: altas puntuaciones en Búsqueda de Novedades, Evitación del Daño y Autotrascendencia y bajas puntuaciones en Autodirección y Cooperación. En nuestro modelo predictivo son las dimensiones de Cloninger las únicas

variables que ejercen influencia en la aparición del TLP. Puntuaciones elevadas en BN y AT incrementan el riesgo de presentar un TLP mientras que las puntuaciones altas en AD protegen del trastorno. En cualquier caso se trata de influencias poco potentes.

El hecho de que para el TLP no hayamos encontrado influencia genética podría explicar, al menos parcialmente, que de los tres TP analizados sea el que mejor responda a la psicoterapia. El hecho es que diversas terapias psicológicas desarrolladas en las últimas décadas para abordar el TLP muestran efectos similares a pesar de partir de teorías e intervenciones distintas (Bateman, 2015). En ese sentido, nos planteamos que dichas modalidades psicoterapéuticas puedan estar abordando aspectos representados en las dimensiones de Cloninger implicadas en nuestro modelo: así las intervenciones sobre la impulsividad y las conductas de riesgo y las que actúan sobre la toma de conciencia y mentalización de los pacientes estarían tratando de disminuir las puntuaciones en BN y aumentarlas en AD.

Con toda la bibliografía disponible en la actualidad parece claro que ningún único gen es responsable de un trastorno psiquiátrico específico. Particularmente en los trastornos de la personalidad la diversidad de genes es esencial para entender el papel de la genética. Los trastornos de la personalidad son complejos y en los últimos años ha existido un interés creciente en encontrar modelos que ayuden a entender la naturaleza multidimensional que poseen, lo cual podría ayudar de una manera fundamental al desarrollo de tratamientos eficaces desde el ámbito clínico. Desde el punto de vista genético, los resultados de la mayoría de trabajos

apoyan un modelo poligénico que implica cientos de variantes genéticas que aportan cada una un efecto pequeño al riesgo de padecer un trastorno específico. Debido a esta complejidad, la contribución de los estudios de genética molecular en la comprensión de la etiopatogenia de los TP todavía es pequeña, si bien cada nuevo trabajo aporta hallazgos sobre los que ampliar la investigación y poder llegar a mejores conclusiones.

En nuestro trabajo, de las tres vías genéticas estudiadas, destaca la **relevancia del papel de la vía dopaminérgica** por su influencia en la aparición de los TP analizados. Por un lado, la presencia del polimorfismo de 279pb del gen DRD5 aumenta la probabilidad de puntuar elevado en la subdimensión de Dependencia de la Recompensa (DR-1); este mismo polimorfismo disminuye el riesgo de presentar el Trastorno Antisocial de Personalidad; y a su vez muestra gran influencia en la aparición de un Trastorno Paranoide de la Personalidad, aumentando el riesgo de presentarlo. Por otro lado, la presencia del alelo de 321pb del gen de la dopamina beta-hidroxilasa (DBH) implica una influencia genética para presentar un Trastorno Antisocial de la Personalidad.

Para finalizar la discusión de nuestros resultados, queremos comentar por un lado que la variable sexo no ha sido incluida por los modelos de regresión logística de los tres TP analizados. Este dato resulta especialmente importante respecto al Trastorno Antisocial de Personalidad dado que tradicionalmente se ha relacionado a los Trastornos de Conducta (TC), en general, con los hombres. De hecho, hasta hace relativamente poco el estudio del TC en las niñas no era una prioridad, llevándose a cabo la mayoría de estos estudios con muestras de niños, basándose en la premisa de que estos comportamientos, especialmente los problemas de conducta agresiva, tales como la intimidación y la agresión física se daban

en un número muy pequeño entre niñas, y que el coste social por tanto resultaba mínimo en comparación con el de los niños (Pérez, 2011). Sin embargo, existen estudios que indican que las posibles diferencias apreciadas en el comportamiento durante la primera infancia entre niños y niñas no se mantienen a lo largo de la adolescencia y la edad adulta, observándose una mayor participación femenina en conductas antisociales (Garaigordobil, 2005; Lahey et al., 2006). Asimismo, se ha señalado que las manifestaciones antisociales difieren en cuanto el sexo al igual que lo hacen los antecedentes traumáticos en los sujetos diagnosticados de un TAP (Alegria et al., 2013).

Por otro lado, comentar que en nuestro estudio las únicas dimensiones del modelo de Cloninger que no se han relacionado con ninguno de los genes estudiados han sido una de las correspondientes al temperamento (Evitación del Daño) y una perteneciente al carácter (Autotrascendencia). A pesar de que no existen demasiados estudios que encuentren influencia genética para estas dos dimensiones, cabe mencionar que se ha relacionado a la ED con un polimorfismo del gen de la región promotora del TPH2 en voluntarios sanos (Reuter, 2007) y a la AT con el gen del transportador de serotonina, 5-HTTLPR SLC6A4 (Saiz et al., 2010), ambos genes de la vía serotoninérgica. Estos datos indican que las vías genéticas estudiadas en este trabajo influyen de alguna manera en todas las dimensiones del modelo de Cloninger.

Así pues, a pesar de estar lejos todavía de comprender totalmente las complejas relaciones que median entre la genética y los modelos de personalidad y sus respectivas influencias, consideramos que a la vista de nuestros resultados los genes de las vías serotoninérgicas, dopaminérgica y común (MAO) son unos buenos candidatos para continuar siendo

investigados y profundizar en el estudio de estas relaciones etiopatogénicas.

CONCLUSIONES

7. CONCLUSIONES

Los resultados obtenidos en esta tesis han permitido cumplir con todos los objetivos planteados y confirman las hipótesis previas:

- 1) Las dimensiones de personalidad medidas según el modelo psicobiológico de Cloninger se relacionan con los trastornos de personalidad evaluados mediante el IPDE en población drogodependiente.
- 2) Las dimensiones de personalidad medidas según el modelo psicobiológico de Cloninger correlacionan con determinados marcadores genéticos, de la vía serotoninérgica (HTR1B, HTR1D, HTR2C, TPH), dopaminérgica (DBH, DRD5, TH) y de la vía común (MAO-A, MAO-B) en la población drogodependiente.
- 3) A través de las dimensiones de Cloninger, se pueden relacionar los trastornos de la personalidad con los marcadores genéticos estudiados, en la población dependiente de sustancias.

Los resultados de esta tesis nos permiten sugerir las siguientes conclusiones:

- 1) Los Trastornos de Personalidad engloban a un concepto complejo para el que se han descrito diferentes modelos explicativos, tanto desde un punto de vista psicológico como genético. Los diversos componentes de la personalidad (como son las dimensiones de Cloninger) no se asocian con un único factor genético ni con un único sistema neurotransmisor. Las relaciones e influencias son complejas y variadas.

- 2) En nuestro estudio los resultados en las dimensiones del Carácter se comparten en los diferentes diagnósticos de Trastornos de Personalidad. Así el Carácter podría constituir la parte común y compartida de los TP. Su dificultad para autodirigirse y cooperar, así como su exceso de autotranscendencia sería lo que les haría personas desadaptadas.
- 3) Las combinaciones de las diferentes dimensiones del Temperamento serían las que constituirían las diferentes categorías diagnósticas de los TP. En ese sentido, la baja Dependencia de la Recompensa podría cristalizar en un Trastorno Antisocial de la Personalidad o en un Trastorno Paranoide, siendo la presencia de una elevada Búsqueda de Novedades lo que derivaría hacia un Trastorno Antisocial. El Trastorno Límite de Personalidad coincide con el Trastorno Antisocial en una puntuación elevada en Búsqueda de Novedades pero lo diferencia que puntúa alta en Evitación del Daño (a diferencia del antisocial).
- 4) Los genes de las tres vías estudiadas, influyen en la puntuación de diferentes dimensiones del modelo de Cloninger en la población estudiada, si bien lo hacen de manera discreta. Así, en la población drogodependiente:

- 4.1 la vía serotoninérgica influye en Búsqueda de Novedades (HTR1B, HTR2C), en Dependencia de la Recompensa (TPH), en Persistencia (HTR2C), en Autodirección (HTR2C) y en Cooperación (HTR1B)
 - 4.2 la vía dopaminérgica influye en Dependencia de la Recompensa (DRD5, TH)
 - 4.3 la vía común, a través del gen MAO-B influye en Búsqueda de Novedades, Dependencia de la Recompensa y Autodirección; a través del gen MAO-A influye en Cooperación.
- 5) Los genes influyen también en las dimensiones del Carácter de una manera más intensa que en el planteamiento inicial del modelo de Cloninger que asumía que fundamentalmente eran el aprendizaje social y la cultura sus influencias. En la población drogodependiente, las dimensiones Autodirección y Cooperación están influenciadas por los genes HTR2C, HTR1B, MAO-A y MAO-B.
 - 6) En la población drogodependiente, el riesgo de presentar un Trastorno Antisocial de la Personalidad se ve aumentado ante la presencia del polimorfismo de 321pb del gen DBH y del polimorfismo de 281pb del gen DRD5. Puntuaciones elevadas en Dependencia de la Recompensa y Cooperación, así como la edad y la presencia del polimorfismo de 279pb del gen DRD5 disminuyen el riesgo de presentar un TAP.

- 7) En la población drogodependiente, el riesgo de presentar un Trastorno Límite de la Personalidad aumenta ante la presencia de puntuaciones elevadas en Búsqueda de Novedades y Autotrascendencia y disminuye con puntuaciones elevadas en Autodirección.
- 8) En la población drogodependiente, el Trastorno Paranoide de la Personalidad es una enfermedad genéticamente muy determinada, con una gran influencia del alelo de 279pb del gen DRD5 que incrementa 5,86 veces el riesgo de presentarlo; también aumentan el riesgo de presentar un TPP la presencia del alelo de 265pb del gen HTR2C y las puntuaciones elevadas en Autotrascendencia. Puntuaciones elevadas en Dependencia de la Recompensa y Cooperación disminuyen el riesgo de la aparición del trastorno.
- 9) En población drogodependiente, de las tres vías genéticas estudiadas, destaca la relevancia del papel de la vía dopaminérgica en su influencia en la aparición de un Trastorno Antisocial de la Personalidad y de un Trastorno Paranoide de la Personalidad.

BIBLIOGRAFÍA

8. BIBLIOGRAFÍA

Alegria AA, Blanco C, Petry NM, Skodol AE, Liu SM, Grant B et al. Sex differences in antisocial personality disorder: results from the National Epidemiological Survey on Alcohol and Related Conditions. *Personal Disord.* 2013;4(3):214-22.

Alia-Klein N, Goldstein R, Kriplani A, Logan J, Tomasi D, Williams B, et al. Brain monoamine oxidase A activity predicts trait aggression. *The Journal Of Neuroscience: The Official Journal Of The Society For Neuroscience* 2008;28(19):5099-104.

Allen NC, Bagade S, McQueen MB, Ioannidis JPA, Kavvoura FK, Khoury MJ et al. Systematic meta-analyses and field synopsis of genetic association studies in schizophrenia: the SzGene database. *Nature Genet* 2008;40:827-34.

Amad A, Ramozd N, Thomas P, Jardri R, Gorwoodd P. Genetics of borderline personality disorder: Systematic review and proposal of an integrative model. *Neurosci Biobehav Rev* 2014;40:6– 19.

American Psychiatric Association. *Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales: DSM-IV-TR.* Barcelona: Masson; 2002.

Andreou D, Söderman E, Axelsson T, Sedvall GC, Terenius L, Agartz I et al. Polymorphisms in genes implicated in dopamine, serotonin and noradrenalin metabolism suggest association with cerebrospinal fluid monoamine metabolite concentrations in psychosis. *Behav Brain Funct.*;10:26.

Anghelescu I, Klawe C, Fehr C, Singer P, Schleicher A, Himmerich H, et al. The TPH intron 7 A218C polymorphism and TCI dimension scores in alcohol-dependent patients: hints to nonspecific psychopathology. *Addictive Behaviors* 2005;30(6):1135-43.

Anney RJ, Olsson CA, Lotfi-Miri M, Patton GC, Williamson R. Nicotine dependence in a prospective population-based study of adolescents: the protective role of a functional tyrosine hydroxylase polymorphism. *Pharmacogenetics* 2004;14(2):73-81.

Arias F, López Ibor JJ, Ochoa E. Psychiatric comorbidity in opioid addicts in treatment with naltrexone. *Adicciones* 1997;9:235-53.

Asociación Americana de Psiquiatría, Guía de consulta de los criterios diagnósticos del DSM 5. Arlington, VA, Asociación Americana de Psiquiatría, 2013.

Bach AW, Lan NC, Johnson DL, Abell CW, Bembenek ME, Kwan SW et al. cDNA cloning of human liver monoamine oxidase A and B: molecular basis of differences in enzymatic properties. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988;85(13):4934-8.

Balestri M, Calati R, Serretti A, De Ronchi D. Genetic modulation of personality traits: a systematic review of the literature. *Int Clin Psychopharmacol* 2014;29(1):1-15.

Barber JP, Frank A, Weiss RD, Blaine J, Siqueland L, Moras K et al. Prevalence and correlates of personality disorder diagnoses among cocaine dependent outpatients. *J Pers Disorders* 1996;10:297-311.

Baron M, Gruen R, Asnis L, Lord S. Familial transmission of schizotypal and borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1985;142:927-34.

Barr CL, Wigg KG, Feng Y, Zai G, Malone M, Roberts W et al. Attention-deficit hyperactivity disorder and the gene for the dopamine D5 receptor. *Mol Psychiatry*. 2000;5(5):548-51.

Barrón E, Mateos M, Martínez I. Temperamento y carácter en adictos a cocaína y a opiáceos. *Adicciones* 2004;16(4):1-8.

Bartsch T, Knight YE, Goadsby PJ. Activation of 5-HT(1B/1D) receptor in the periaqueductal gray inhibits nociception. *Ann Neurol* 2004;56:371-81.

Basiaux P, LeBon O, Dramaix M, Massat I, Souery D, Mendlewicz J, et al. Temperament and character inventory (TCI) personality profile and subtyping in alcoholic patients: a controlled study. *Alcohol&Alcoholism* 2001;36(6):584-87.

Bateman AW, Gunderson J, Mulder R. Treatment of personality disorder. *Lancet* 2015;385:735-43.

Battaglia M, Bernardeschi L, Franchini L, Bellodi L, Smeraldi E. A family study of schizotypal disorder. *Schizophr Bull* 1995;21:33-45.

Battaglia M, Fossati A, Torgersen S, Bertella S, Bajo S, Maffei C, et al. A psychometric-genetic study of schizotypal disorder. *Schizophr Res* 1999;37:53-64.

Battaglia M, Gasperini G, Sciuto G, Scherillo P, Bellodi L. Psychiatric disorders in the families of schizotypal subjects. *Schizophr Bull* 1991;17:659-68.

Battaglia M, Przybeck TR, Bellodi L, Cloninger CR. Temperament dimensions explain the comorbidity of psychiatric disorders. *Comprehensive Psychiatry* 1996;37:292-98.

Battaglia M, Torgersen S. Schizotypal disorder: at the crossroads of genetics and nosology. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94(5):303-10.

Bau CH, Roman T, Almeida S, Hutz MH. Dopamine D4 receptor gene and personality dimensions in Brazilian male alcoholics. *Psychiatr Genet* 1999;9:139-43.

Bayon C, Hill K, Svrakic DM, Przybeck TR, Cloninger CR. Dimensional assessment of personality in an out-patient sample: relations of the systems of Millon and Cloninger. *J Psychiatr Res* 1996;30(5):341-52.

Beaulieu JM, Zhang X, Rodriguiz RM, Sotnikova TD, Cools MJ, Wetsel WC et al. Role of GSK3-beta in behavioral abnormalities induced by serotonin deficiency. *Proc Nat Acad Sci* 2008;105:1333-38.

Beischlag TV, Marchese A, Meador-Woodruff JH, Damask SP, O'Dowd BF, Tyndale RF et al. The human dopamine D5 receptor gene: cloning and characterization of the 5-prime flanking and promoter region. *Biochemistry* 1995;34:5960-70.

Bellivier F, Leboyer M, Courtet P, Buresi C, Beaufils B, Samolyk D et al. Association between the tryptophan hydroxylase gene and manic-depressive illness. *Arch Gen Psychiatry*. 1998;55(1):33-7.

Benito A, Haro G; Orengo T, González M, Fornés T, Mateu C. Opiate Dependence Type II or antisocial: Cloninger's Psychobiological Model and its usefulness in addictions. *Adicciones* 2012;24(2)131-38.

Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking *Nat Genet* 1996;12:81-4.

Bergen AW, van den Bree MB, Yeager M, Welch R, Ganjei JK, Haque K, Bacanu S et al. Candidate genes for anorexia nervosa in the 1p33-36 linkage region: serotonin 1D and delta opioid receptor loci exhibit significant association to anorexia nervosa. *Mol Psychiatry*. 2003;8(4):397-406.

Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997;2:239-46.

Bohman M, Cloninger CR, Sigardsson S, von Knorring AL. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees: I. Genetic and environment heterogeneity. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1233-41.

Bouchard TJ. Genes, environment, and personality. *Science* 1994;264:1700-1.

Brito-Melo GEA, Nicolato R, de Oliveira ACP, Menezes GB, Lélis FJN, Avelar RS et al. Increase in dopaminergic, but not serotonergic, receptors in T-cells as a marker for schizophrenia severity. *J Psychiatr Res* 2012;46:738-42.

Brooner RK, Herbst JH, Schmidt CW, Bigelow GE, Costa PT Jr. Antisocial personality disorder among drug abusers. Relations to other personality diagnoses and the five- factor model of personality. *J Nerv Ment Dis* 1993;181:313-19.

Caballo V (coordinador). *Manual de trastornos de la personalidad*. Madrid: Editorial Síntesis;2004.

Cadenhead KS, Braff DL. Endophenotyping schizotypy: a prelude to genetic studies within the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2002;54:47-57.

Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer K, Díaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and schizotypal personality disordered subjects: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 2000;157:1660-8.

Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:55-9.

Cadore R, Yates WR, Troughton E. An adoption study of drug abuse/dependence in females. *Comp Psychiatry* 1996;37:88-94.

Carlson SR, Katsanis J, Iacono WG, McGue M. Emotional modulation of the startle reflex in twins: preliminary findings. *Biol Psychol* 1997;46:235-46.

Casey PR, Tyrer PJ. Personality, functioning and symptomatology. *J Psychiatr Res* 1986;20(4):363-74.

Casas M. Hipótesis de la automedicación en drogodependencias. *Psiquiatria.com* 2007;11(4).

Caspi A, Harrington HL, Milne B, Amell JW, Theodore RF, Moffitt TE. Children's Behavioral Styles at Age 3 Are Linked to Their Adult Personality Traits at Age 26. *J Pers.* 2003;71(4):495-513.

Caspi A, McClay J, Moffitt TE, Mill J, Martin J, Craig IW et al. Role of genotype in the cycle of violence in maltreated children. *Science* 2002;297:851-4.

Caspi A, Silva PA. Temperamental qualities at age three predict personality traits in young adulthood: longitudinal evidence from a birth cohort. *Child Dev* 1995; 66: 486-98.

Chen K, Holschneider DP, Wu W, Rebrin I, Shih JC. A spontaneous point mutation produces monoamine oxidase A/B knock-out mice with greatly elevated monoamines and anxiety-like behavior. *J Biol Chem* 2004;279:39645-52.

Choo EK, Douriez C, Green T. Gender and Prescription Opioid Misuse in the Emergency Department. *Acad Emerg Med* 2014;21(12):1493-98.

Claridge G. Eysenck's contribution to the psychology of personality. In: Modgil SH MC, ed. Hans Eysenck, consensus and controversy. Philadelphia: Farmer Press; 1986.

Cleare AJ, Bond AJ. The effect of tryptophan depletion and enhancement on subjective and behavioral aggression in normal male subjects. *Psychopharmacology* 1995;118:72-81.

Clemenz BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 1998;155:1691-4.

Clemenz BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry* 1997;41:1035-44.

Cloninger CR . A unified biosocial theory of personality and its role in the development of anxiety states. *Psychiatr Develop* 1986;3:167-226.

Cloninger CR. A Systematic Method for Clinical Description and Classification of Personality Variants. A proposal. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:573-88.

Cloninger CR. Neurogenetic Adaptative Mechanisms in Alcoholism. *Science* 1987;236:410-16.

Cloninger CR. The tridimensional personality questionnaire, Version IV. St Louis: MO, Washington University School of medicine; 1987.

Cloninger CR, Gottesman I. Genetic and environmental factors in antisocial behavior disorders. *The cause of crime: New biological approaches*. New York: Cambridge University Press; 1987.

Cloninger CR, Przybeck TR Svrakic DM. The tridimensional personality questionnaire: U.S. normative data. *Psychological Reports* 1991;69:1047-57.

Cloninger CR, Svarakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and carácter. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50:975-90.

Cloninger CR, Przybeck TR Svrakic NM Wetzel RD. *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. St Louis (Missouri): Center for Psychobiology of Personality; 1994.

Cloninger CR, Adolfsson R Svrakic NM. Mapping genes for human personality. *Nat Genet* 1996;12:3-4.

Cloninger CR, Van Eerdewegh P, Goate A, Edenberg HJ, Blangero J, Hesselbrock V et al. Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *Am J Med Genet* 1998;81:313-17.

Corr PJ. J.A. Gray's reinforcement sensitivity theory: tests of the joint subsystems hypothesis of anxiety and impulsivity. *Personality and Individual Differences*. 2002;33:511-32.

Corr PJ, Perkins AM. The role of theory in the psychophysiology of personality: from Ivan Pavlov to Jeffrey Gray. *Int J Psychophysiol* 2006;62(3):367-76.

Costa PT, McCrae RR. Four ways five factors are basic. *Pers Individual Diff* 1992;13:653-65.

Côté F, Thévenot E, Fligny C, Fromes Y, Darmon M, Ripoche MA et al. Disruption of the nonneuronal tph1 gene demonstrates the importance of peripheral serotonin in cardiac function. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003;100(23):13525-30.

Craig, RJ. Prevalence of Personality Disorders among Cocaine and Heroin Addicts. *Journal of substance abuse treatment* 2000;21(2),87-94.

Craig SP, Buckle VJ, Lamouroux A, Mallet J, Craig IW. Localization of the human dopamine beta hydroxylase (DBH) gene to chromosome 9q34. *Cytogenet Cell Genet*. 1988;48(1):48-50.

Cryan JF, O'Leary OF, Jin SH, Friedland JC, Ouyang M, Hirsch BR et al. Norepinephrine-deficient mice lack responses to antidepressant drugs, including selective serotonin reuptake inhibitors. *Proc Nat Acad Sci* 2004;101:8186-91.

Cubells JF, Kranzler HR, McCance-Katz E, Anderson GM, Malison RT, Price LH et al. A haplotype at the DBH locus, associated with low plasma dopamine beta-hydroxylase activity, also associates with cocaine-induced paranoia. *Molec Psychiat* 2000;5 56-63.

Curtis D. Re-analysis of collaborative study on the genetics of alcoholism pedigrees suggests the presence of loci influencing novelty-seeking near D12S391 and D17S1299. *Psychiatric Genetics* 2004;14(3):151-55.

Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002;51:68-80.

de Pádua S, de Barros DM, Bonini G, Gorenstein C. Personality traits and violent behavior: a comparison between psychopathic and non-psychopathic male murderers. *Psychiatry Res.* 2014;219(3):604-8.

Decety J, Cowell JM, Lee K, Mahasneh R, Malcolm-Smith S, Selcuk B et al. The Negative Association between Religiousness and Children's Altruism across the World. *Curr Biol.* 2015. pii: S0960-9822(15)01167-7. doi: 10.1016/j.cub.2015.09.056. [Epub ahead of print]

DeJong CA, van den Brink W, Harteveld FM, van der Wielen EG. Personality disorders in alcoholics and drug addicts. *Compr Psychiatry.* 1993;34:87-94.

Deckert J, Catalano M, Syagailo 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 Molec Genet* 1999;8:621-4.

Demisch L, von der Mühlen H, Bochnik HJ, Seiler N. Substrate-typic changes of platelet monoamine oxidase activity in sub-types of schizophrenia. *Arch Psychiatr Nervenkr (1970).* 1977 Dec 28;224(4):319-29.

Demchyshyn L, Sunahara RK, Miller K, Teitler M, Hoffman BJ, Kennedy JL, et al. A human serotonin 1D receptor variant (5HT1D-beta) encoded by an intronless gene on chromosome 6. *Proc Nat Acad Sci* 1992;89:5522-6.

Denney RM, Koch H, Craig IW. Association between monoamine oxidase A activity in human male skin fibroblasts and genotype of the MAOA promoter-associated variable number tandem repeat. *Hum Genet* 1999;105:542–51.

Díaz, M. Actividad MAO plaquetaria y personalidad en los trastornos de la alimentación (tesis doctoral). Madrid: Universidad de Alcalá de Henares; 1997.

Diazaraque R, Pacheco R, Roiz JC. Reacción en cadena de la polimerasa. Fundamentos y aplicación en medicina interna. *Rev Clin Esp* 2002;202(5):272-4.

Diez M, Bleda MJ, Varela JR, Ordonana J, Azpiri MA, Vall M et al. Trends in HIV testing, prevalence among first-time testers, and incidence in most-at-risk populations in Spain: the EPI-VIH Study, 2000 to 2009. *Euro Surveill* 2014;19(47):20971.

Downey KK, Pomerleau CS, Pomerleau OF. Personality differences related to smoking and adult attention deficit hyperactivity disorders. *J Subst Abuse* 1996;8:129-35.

Drago A, Serretti A. Focus on HTR2C: A possible suggestion for genetic studies of complex disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2009;150B(5):601-37.

Driessen M, Veltrup C, Wetterling T, John U, Dilling H. Axis I and axis II comorbidity in alcohol dependence and the two types of alcoholism. *Alcohol Clin Exp Res*. 1998;22(1):77-86.

Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Pirelli B, Osher Y, Blaine et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. *Nat Genet* 1996;12:78-80.

Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH. No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the tridimensional personality questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry* 1997;2:224-6.

Ekelund J, Lichtermann D, Jarvelin MR, Peltonen L. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large Finnish cohort sample. *Am J Psychiatry* 1999;156:1453-5.

Eley TC, Sugden K, Corsico A, Gregory AM, Sham P, McGuffin P et al. Gene-environment interaction analysis of serotonin system markers with adolescent depression. *Mol Psychiatry*. 2004;9(10):908-15.

Esparragón FR, Pérez JC, Bello MA. Guía práctica a los estudios de asociación genética: consideraciones sobre su utilidad clínica. *Nefrología* 2009;29(6):582-8.

Eysenck HJ. Biological of personality. In: Pervin LA, ed. *Handbook of personality: theory and research*. New York: Guilford; 1990:244-76.

Eysenck HJ, Eysenck SBG. *Manual del Cuestionario revisado de personalidad de Eysenck (EPQ-R)* Madrid: TEA Ediciones; 1997.

Eysenck HJ. *Crime and Personality*. London: Paladin; 1977.

Eysenck SBG, Eysenck HJ. The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *British Journal of Social and Clinical Psychology* 1977;16:57-68.

Eysenck SBG, Eysenck HJ Barrett P. A revised version of the psychoticism scale. *Personality and individual differences* 1985;6:21-9.

Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR. Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency análisis. *J Abnorm Psychol* 1995;104:286-304.

Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. *Genetics of Mental Disorders. A guide for students, clinicians, and researchers*. New York: The Guilford Press ed; 1999.

Fehr C, Grintschuk N, Szegedi A, Anghelescu I, Klawe C, Singer P, et al. The HTR1B 861G>C receptor polymorphism among patients suffering from alcoholism, major depression, anxiety disorders and narcolepsy. *Psychiatry Research* 2000;97(1):1-10.

Fergusson DM, Boden JM, Horwood JL, Miller A, Kennedy MA. Moderating role of the MAOA genotype in antisocial behavior. *Br J Psychiatry* 2012;200(2):116-23

Fernández JJ. Trastornos de personalidad y adicción: relaciones etiológicas y consecuencias terapéuticas. *An Psiquiatr* 2002;18:421-7.

Fernández JJ, González MP, Sáiz PA, Gutiérrez E, Bobes J. Influencia de los trastornos psiquiátricos en la efectividad de un programa de tratamiento prolongado con metadona. *Actas Esp de Psiquiatr* 2001;29(4):228-32.

Fernández JJ, Gutiérrez E. Trastornos de personalidad y dependencia de heroína: una relación por determinar. *Adicciones* 2005;17(2):95-110.

Fernández-Montalvo J, Lopez-Goñi JJ, Azanza P, Cacho R. Gender Differences in Drug-Addicted Patients in a Clinical Treatment Center of Spain. *Am J Addict* 2014;23(4):399-406.

Fidel G, Roncero C, Casas M. Adicción a sustancias y trastornos de la personalidad. En: Roca M, editor. *Trastornos de la personalidad*. Barcelona: Psiquiatría Editores S.L.; 2004: 285-312.

Fornells-Ambrojo M, Pocock P, Mintah R, Barker C, Craig T, Lappin JM. Co-morbid personality disorder in early intervention psychosis clients is associated with greater key worker emotional involvement. *Early Interv Psychiatry*. 2015;10 doi: 10.1111/eip.12286. [Epub ahead of print].

Fowler JS, Logan J, Volkow ND, Wang GJ. Translational neuroimaging: positron emission tomography studies of monoamine oxidase. *Mol Imaging Biol* 2005;7(6):377-87.

Fowler J, Volkow N, Wang G.-J, Pappas N, Logan J, MacGregor R et al. Inhibition of monoamine oxidase B in the brains of smokers. *Nature* 1996;379 733-6.

Fowles D. The three arousal model: Implications of Gray's two-factor learning theory for heart rate, electrodermal activity, and psychopathology. *Psychophysiology* 1980;17:87-104.

Freedman R, Adler LE, Waldo M. Gating of the auditory evoked potential in children and adults. *Psychophysiology* 1987;24:223-7.

Freeman B, Powell J, Ball D, Hill L, Craig I, Plomin R. DNA by mail: an inexpensive and noninvasive method for collecting DNA samples from widely dispersed populations. *Behav Genet* 1997;27(3):251-7.

Freeman B, Smith N, Curtis C, Hockett L, Mill J, Craig W. DNA from Buccal Swabs Recruited by Mail: Evaluation of Storage Effects on Long-term Stability and Suitability for Multiplex Polymerase Chain Reaction Genotyping. *Behavior Genetics* 2003;33(1):67-72.

Frei A, Rehm J. The prevalence of psychiatric co-morbidity among opioid addicts. *Psychiatr Prax.* 2002;29:258-62.

Gabel S, Stadler J, Bjorn J, Shindedecker R. Homovanillic acid and dopamine-beta-hydroxylase in male youth: relationships with paternal substance abuse and antisocial behavior. *The American Journal Of Drug And Alcohol Abuse* 1995;21(3):363-78.

Gabbard GO. Mind, brain and personality disorders. *Am J Psychiatry* 2005;162:648-55.

Galen LW. Does religious belief promote prosociality? A critical examination. *Psychol Bull.* 2012 Sep;138(5):876-906.

Garaigordobil M. Conducta antisocial durante la adolescencia: correlatos socio-emocionales, predictores y diferencias de género. *Psicología Conductual* 2005;13(2):197-215.

Garriock HA, Allen JJB, Delgado P, Nahaz Z, Kling MA, Carpenter L et al. Lack of association of TPH2 exon XI polymorphisms with major depression and treatment resistance. (Letter) *Molec Psychiat* 2005;10:976-7.

Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen MO, Palmer CGS, Tuulio-Henriksson A, Lonnqvist J, et al. Genetic linkage and association between chromosome 1Q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003; 116B: 8-16.

Gassó P, Bernardo M, Mas S, Crescenti A, Garcia C, Parellada E et al. Association of A/G polymorphism in intron 13 of the monoamine oxidase B gene with schizophrenia in a Spanish population. *Neuropsychobiology* 2008;58(2):65-70.

Gelernter J, Kranzler H, Coccaro E, Siever L, New A, Mulgrew CL. D4 dopamine-receptor receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent personality disorder, and control subjects. *Am J Psychiatry* 1997;61:1144-52.

Gili M RM. Modelos sobre los trastornos de la personalidad. In: Roca M (coordinador), ed. *Trastornos de personalidad*. Barcelona: Psiquiatría Editores; 2004.

Girolamo G, Dotto P. Epidemiology of personality disorders. En: Gelder M, López-Ibor JJ, Andreassen N, editors. *New Oxford Textbook of Psychiatry*. Oxford: Oxford University Press; 2000: 412-5.

Gizatullin R, Zaboli G, Jonsson EG, Asberg M, Leopardi R. Haplotype analysis reveals tryptophan hydroxylase (TPH) 1 gene variants associated with major depression. *Biol Psychiat* 2006;59:295-300.

Gonçalves VF, Tiwaria AK, de Luca V, Kongd SL, Zaia C, Tampakerasa M et al. DRD4 VNTR polymorphism and age at onset of severe mental illnesses. *Neurosci Lett* 2012;519(1):9-13.

González MP, Sáiz PA, Bousoño M, Bobes J. Evaluación de la gravedad de la conducta alcohólica. *Psiqui Biol* 1998;5(1):40-3.

Grandy DK, Zhang Y, Bouvier C, Zhou QY, Johnson RA, Allen L et al. Multiple human D5 dopamine receptor genes: a functional receptor and two pseudogenes. *Proc Nat Acad Sci* 1991;88:9175-9.

Grant BF, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, Pickering RP. Co-occurrence of 12-month alcohol and drug use disorders and personality disorders in the United States: results from the National Epidemiologic Survey on Alcohol and Related Conditions. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:361-8.

Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ et al. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2004;65:948-58.

Gray JA. *The neuropsychology of anxiety: an enquiry into the functions of the septo-hippocampal system*. Oxford: Oxford University Press; 1982.

Gray JA. A critique of Eysenck's theory of personality. In: Eysenck HJ, ed. *A model for personality*. New York: Springer; 1981:246-76.

Gray JA. The neuropsychology of emotion and personality. In: Stahl SM, Iversen SD, Goodman EC, ed. *Cognitive neurochemistry*. Oxford: Oxford University Press; 1987:171-90.

Gray JA . *The psychology of fear and stress*. Cambridge: Cambridge University Press; 1987.

Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genetics* 2000;96:202-16.

Grima B, Lamouroux A, Boni C, Julien JF, Javoy-Agid F, Mallet J. A single human gene encoding multiple tyrosine hydroxylases with different predicted functional characteristics. *Nature* 1987;326(6114):707-11.

Grimsby J, Chen K, Wang LJ, Lan NC, Shih JC. Human monoamine oxidase A and B genes exhibit identical exon-intron organization. *Proc Nat Acad Sci* 1991;88:3637-41.

Gunter TD, Vaughn MG, Philibert RA. Behavioral Genetics in Antisocial Spectrum Disorders and Psychopathy: A Review of the Recent Literature. *Behav Sci Law* 2010;28(2):148-73.

Guo G, Ou XM, Roettger M, Shih JC. The VNTR 2 repeat in MAOA and delinquent behavior in adolescence and young adulthood: associations and MAOA promoter activity. *Europ J Hum Genet* 2008;16:626-34.

Gutiérrez F, Torrens M, Boget T, Martín-Santos R, Sangorrín J, Pérez et al. Psychometric properties of the Temperament and Character Inventory (TCI) questionnaire in a Spanish psychiatric population. *Acta Psychiatrica Scandinavica* 2001;103:143-7.

Gutiérrez-Zotes JA, Bayón C, Montserrat C, Valero J, Labad A, Cloninger CR, Fernández-Aranda F. Temperament and Character Inventory Revised (TCI-R). Standardization and normative data in a general population sample. *Actas Esp Psiquiatr* 2004;32(1):8-15.

Gutiérrez-Zotes JA, Cortés MJ, Valero J, Peña J, Labad A. Psychometric properties of the abbreviated Spanish version of TCI-R (TCI-140) and its relationship with the Psychopathological Personality Scales (MMPI-2 PSY-5) in patients. *Actas Esp Psiquiatr* 2005;33(4):231-7.

Gurevich I, Tamir H, Arango V, Dwork AJ, Mann JJ, Schmauss C. Altered editing of serotonin 2C receptor pre-mRNA in the prefrontal cortex of depressed suicide victims. *Neuron* 2002;34:349-56.

Guyton AC, Hall JE. *Tratado de Fisiología Médica*. 9ª edición. Madrid: McGraw-Hill Interamericana de España; 1997.

Ha JH, Kim EJ, Abbey SE, Kim TS. Relationship between personality disorder symptoms and temperament in the young male general population of South Korea. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2007;61(1):59-66.

Hamblin MW, Metcalf MA, McGuffin RW, Karpells S. Molecular cloning and functional characterization of a human 5-HT(1B) serotonin receptor: a homologue of the rat 5-HT(1B) receptor with 5-HT(1D)-like pharmacological specificity. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;184:752-9.

Haro G, Mateu C, Martinez-Raga J, Valderrama JC, Castellano M, Cervera G. The role of personality disorders on drug dependence treatment outcomes following inpatient detoxification. *Eur Psychiatry* 2004;19:187-92.

Hawi Z, Dring M, Kirley A, Foley D, Kent L, Craddock N et al. Serotonergic system and attention deficit hyperactivity disorder (ADHD): a potential susceptibility locus at the 5-HT(1B) receptor gene in 273 nuclear families from a multi-centre sample. *Molec Psychiat* 2002;7:718-25.

Heath AC, Bucholz KK, Madden PAF, Dinwiddie SH, Slutske WS, Bierut LJ et al. Genetic and environmental contribution to alcohol dependence risk in a national twin sample: consistency of finding in women and men. *Psychological Medicine* 1997;27:1381-96.

Heath AC, Cloninger CR, Martin NG. Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. *J Pers Soc Psicol* 1994;66:762-75.

Heatherton TF, Kozlowski LT, Frecker RC, Fagerström KO. The Fagerström test for nicotine dependence: a revision of the Fagerström tolerance questionnaire. *BR J Addict* 1991;86:1199-227.

Hejjas K, Vas J, Kubinyi E, Sasvari-Szekely M, Miklosi A, Ronai Z. Novel repeat polymorphisms of the dopaminergic neurotransmitter genes among dogs and wolves. *Mammalian Genome* 2007;18:871-9.

Helzer JE, Pryzbeck TR. The co-occurrence of alcoholism with other psychiatric disorders in the general population and its impact on treatment. *Journal of Studies on Alcohol* 1988;49:219-24.

Hesselbrock MN, Hesselbrock VM. Relationship of family history, antisocial personality disorder and personality traits in young men at risk of alcoholism. *J Stud Alcohol* 1992;53:619-25.

Hibino H, Tochigi M, Otowa T, Kato N, Sasaki T. No association of DRD2, DRD3, and tyrosine hydroxylase gene polymorphisms with personality traits in the Japanese population. *Behavioral And Brain Functions: BBF* 2006;2:32.

Hill EM, Stoltenberg SF, Burmeister M, Closser M, Zucker RA. Potential associations among genetic markers in the serotonergic system and the antisocial alcoholism subtype. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1999;7(2):103-41.

Holmes C, Arranz MJ, Powell JF, Collier DA, Lovestone S. 5-HT-2A and 5-HT-2C receptor polymorphisms and psychopathology in late onset Alzheimer's disease. *Hum Molec Genet* 1998;7:1507-9.

Howard MO, Kivlahan D, Walker RD. Cloninger's Tridimensional Theory of Personality and Psychopathology: Applications to Substance Use Disorders. *J Stud Alcohol* 1997;58:48-66.

Hu J, Henry S, Gallezot JD, Ropchan J, Neumaier JF, Potenza MN et al. Serotonin 1B receptor imaging in alcohol dependence. *Biol Psychiatry* 2010 1;67(9):800-3.

Huang Y, Grailhe R, Arango V, Hen R, Mann J. Relationship of psychopathology to the human serotonin 1B genotype and receptor binding kinetics in postmortem brain tissue. *Neuropsychopharmacology* 1999;21:238-46.

Ibáñez MI, Orlet G, Moro M, Ávila C, Parcet MA. Version reducida del cuestionario revisado de personalidad de Eysenck (EPQ-RA). *Análisis y Modificación de Conducta* 1999;25(104):849-63.

Iketani T, Kiriike N, Stein MB, Nagao K, Nagata T, Minamikawa N et al. Personality disorder comorbidity in panic disorder patients with or without current major depression. *Depress Anxiety* 2002;15:176-82.

Iofrida C, Palumbo S, Pellegrini S. Molecular genetics and antisocial behavior: Where do we stand? *Exp Biol Med* 2014;239(11):1514-23.

Irwin M, Schuckit M, Smith TL. Clinical importance of age at onset in type 1 and type 2 primary alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:320-4.

Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:569-72.

Jensen NH, Cremers TI, Sotty F. Therapeutic Potential of 5-HT_{2C} Receptor Ligands. *ScientificWorldJournal*. 2010;10:1870-85.

Jin H, Oksenberg D, Ashkenazi A, Peroutka SJ, Duncan AMV, Rozmahel R, et al. Characterization of the human 5-hydroxytryptamine(1B) receptor. *J Biol Chem* 1992;267:5735-8.

John OP. The search for basic dimensions of personality: review and critique. *Adv Psychol Assess* 1990;7:1-37.

Johnson JK, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Huttunen MO, Lönnqvist J, Kaprio J, et al. Do schizotypal Symptoms mediate the relationship between genetic risk for schizophrenia and impaired neuropsychological performance in co-twins of schizophrenic patients?. *Biol Psychiatry* 2003;54:1200-4.

Jones M, Palmour R, Zwaigenbaum L, Szatmari P. Modifier effects in autism at the MAO-A and DBH loci. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society Of Psychiatric Genetics* 2004;126B(1):58-65.

Jönsson EG, Burgert E, Crocq MA, Gustavsson JP, Forslund K, Mattila-Evendén M, et al. Association study between dopamine D3 receptor gene variant and personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117B:61-5.

Jönsson EG, Nöthen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Brené S, Tylec A et al. Lack of Evidence for Allelic Association Between Personality Traits and the Dopamine D4 Receptor Gene Polymorphisms. *Am J Psychiatry* 1997;154:697-9.

Joyce PR, Rogers GR, Miller AL, Mulder RT, Luty SE, Kennedy MA. Polymorphisms of DRD4 and DRD3 and risk of avoidant and obsessive personality traits and disorders. *Psychiatry Res* 2003;119:1-10.

Kaufman S, Friedman S. Dopamine-B-Hydroxylase. *Pharmacological Reviews* 1965;17(2):71-100.

Kebir O, Tabbane K, Sengupta S, Joobar R. Candidate genes and neuropsychological phenotypes in children with ADHD: review of association studies. *J Psychiatry Neurosci.* 2009;34(2):88-101.

Kemperman I, Winchel R, Stanley M, Mann J, Stanley B. Suicidal Behavior and Serotonin in Depression and BPD: A Large-Scale Study. *Proceedings of the 156th Annual Meeting of The American Psychiatric Association*; 2002 May:17-22.

Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder: same genes, (partly) different environments-revisited. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;30:68-75.

Kendler KS, Aggen SH, Neale MC, Knudsen GP, Krueger RF, Tambs K et al. A longitudinal twin study of cluster A personality disorders. *Psychol Med.* 2015 May;45(7):1531-8.

Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia. A current, genetic epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 1993;19:261-86.

Kendler KS, Gruenberg AM. An independent analysis of the Danish Adoption Study of Schizophrenia. VI. The relationship between psychiatric disorders as defined by DSM-III in the relatives and adoptees. *Arch Gen Psychiatry*. 1984 Jun;41(6):555-64.

Kendler KS, Gruenberg AS, Kinney DK. Independent diagnosis of adoptees and relatives as defined by the DSM-III in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:456-68.

Kendler KS, Myers J, Torgersen S, Neale MC, Reichborn-Kjennerud T. The heritability of cluster A personality disorders assessed by both personal interview and questionnaire. *Psychol Med*. 2007 May;37(5):655-65.

Kendler KS, Ochs AL, Gorman AM, Hewitt JK, Ross DE, Mirsky AF. The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry Res* 1991;36:19-36.

Kernberg OF. *Severe Personality Disorders: Psychotherapeutic Strategies*. New Haven: Yale University press; 1984.

Kestler LP, Maholtra AK, Finch C, Adler C, Breier A. The relation between dopamine D2 receptor density and personality: preliminary evidence from the NEO personality inventory revised. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:48-52.

Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiatr Res* 1968;6:345-62.

Kilbey MM, Downey K, Breslau N. Predicting the emergence and persistence of alcohol dependence in young adults: the role of expectancy and other risk factors. *Experimental and Clinical Psychopharmacology* 1998;6:149-56.

Kim S, Namkoong K, Kang J, Kim C. Association of a 5-HT_{1D}β Receptor Gene Polymorphism with Obsessive-Compulsive Disorder in Korean Male Subjects. *Neuropsychobiology* 2009;59(2):96-9.

Kim CH, Zabetian CP, Cubells JF, Cho S, Biaggioni I, Cohen BM et al. Mutations in the dopamine beta-hydroxylase gene are associated with human norepinephrine deficiency. *Am J Med Genet* 2002;108:140-7.

Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2002;7:712-7.

Koenig LB, McGue M, Krueger RF, Bouchard TJ. Religiousness, Antisocial Behavior, and Altruism: Genetic and Environmental Mediation. *J Pers* 2007;75(2):265-90.

Kolla NJ, Attard S, Craig G, Blackwood N, Hodgins S. Monoamine oxidase A alleles in violent offenders with antisocial personality disorder: High activity associated with proactive aggression. *Crim Behav Ment Health* 2014;24(5):368-72.

Koopmans JR, Boomsma DI, Heath AC, Van Doornen LJ. A multivariate genetic analysis of sensation seeking. *Behav Genet* 1995;25:349-56.

Kranzler HR, Hernandez-Avila CA, Gelernter J. Polymorphism of the 5-HT1B receptor gene (HTR1B): strong within-locus linkage disequilibrium without association to antisocial substance dependence. *Neuropsychopharmacology* 2002;26(1):115-22.

Kringlen E, Cramer G. Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:873-7.

Kuhn KU, Meyer K, Nothen MM, Gansicke M, Papassotiropoulos A, Maier W. Allelic variants of dopamine receptor D4 (DRD4) and serotonin receptor 5HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. *Am J Med Genet* 1999;88:168-72.

Kunugi H, Ishida S, Kato T, Sakai T, Tatsumi M, Hirose T et al. No evidence for an association of polymorphisms of the tryptophan hydroxylase gene with affective disorders or attempted suicide among Japanese patients. *Am J Psychiatry*. 1999;156(5):774-6.

Kustanovich V, Ishii J, Crawford L, Yang M, McGough JJ, McCracken JT et al. Transmission disequilibrium testing of dopamine-related candidate gene polymorphisms in ADHD: confirmation of association of ADHD with DRD4 and DRD5. *Molec Psychiat* 2004;9:711-17.

Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. Serotonin 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, 5-HT(2A) receptor function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *J Affect Disord* 2002;68:235-41.

Lahey BB, Van Hulle CA, Waldman ID, Rodgers JL, D'Onofrio BM, Pedlow S et al. Testing descriptive hypotheses regarding sex differences in the development of conduct problems and delinquency. *J Abnorm Child Psychol*. 2006;34(5):737-55.

Lai JH, Zhua YS, Huob ZH, Suna RF, Yua B, Wang YP et al. Association study of polymorphisms in the promoter region of DRD4 with schizophrenia, depression, and heroin addiction. *Brain Res* 2010;1359:227–32.

Lan NC, Heinzmann C, Gal A, Klisak I, Orth U, Lai E et al. Human monoamine oxidase A and B genes map to Xp 11.23 and are deleted in a patient with Norrie disease. *Genomics* 1989;4(4):552-9.

Landa N, Fernández-Montalvo J, López-Goñi JJ, Lorea I. Trastornos de personalidad en alcohólicos: un estudio con el IPDE. *Psicología Conductual* 2005;13(2):275-87.

Langley K, Turic D, Rice F, Holmans P, van den Bree M, Craddock N, et al. Testing for gene x environment interaction effects in attention deficit hyperactivity disorder and associated antisocial behavior. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society Of Psychiatric Genetics* 2008;147B(1):49-53.

Lappalainen J, Long JC, Eggert M, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:989-94.

Lappalainen J, Zhang L, Dean M, Oz M, Ozaki N, Yu D, Virkkunen M, Weight F, Linnoila M, Goldman D. Identification, expression, and pharmacology of a cys(23)-ser(23) substitution in the human 5-HT(2C) receptor gene (HTR2C). *Genomics* 1995;27:274-9.

Lea RA, Dohy A, Jordan K, Quinlan S, Brimage PJ, Griffiths LR. Evidence for allelic association of the dopamine beta-hydroxylase gene (DBH) with susceptibility to typical migraine. *Neurogenetics* 2000;3:35-40.

Lee SY, Hahn CY, Lee JF, Huang SY, Chen SL, Kuo PH et al. MAOA Interacts With the ALDH2 Gene in Anxiety Depression Alcohol Dependence. *Alcohol Clin Exp Res* 2010;34(7):1212-8.

Lehman MN, Karsch FJ, Silverman AJ. Potential sites of interaction between catecholamines and LHRH in the sheep brain. *Brain Res Bull.* 1988;20(1):49-58.

Lerman C, Shields PG, Main D, Audrain J, Roth J, Boyd NR, Caporaso NE. Lack of association of tyrosine hydroxylase genetic polymorphism with cigarette smoking. *Pharmacogenetics* 1997;7(6):521-4.

Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et als. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.

Lesurtel M, Graf R, Aleil B, Walther DJ, Tian Y, Jochum W et al. Platelet-derived serotonin mediates liver regeneration. *Science.* 2006;312(5770):104-7.

Levinson DF, Mowry BJ. Defining the schizophrenia spectrum: issues for genetic linkage studies. *Schizophr Bull* 1991;17(3):491-514.

Levy ER, Powell JF, Buckle VJ, Hsu YP, Breakefield XO, Craig IW. Localization of human monoamine oxidase-A gene to Xp11.23-11.4 by in situ hybridization: implications for Norrie disease. *Genomics* 1989;5(2):368-70.

Li D, He L. Further clarification of the contribution of the tryptophan hydroxylase (TPH) gene to suicidal behavior using systematic allelic and genotypic meta-analyses. *Hum Genet* 2006;119:233-40.

Li Y, Shao C, Zhang D, Zhao M, Lin L, Yan P et al. The effect of dopamine D2, D5 receptor and transporter (SLC6A3) polymorphisms on the cue-elicited heroin craving in Chinese. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006;141B(3):269-73.

Li J, Wang Y, Zhou R, Zhang H, Yang L, Wang B et al. Association between tryptophan hydroxylase gene polymorphisms and attention deficit hyperactivity disorder in Chinese Han population. *Am J Med Genet (Neuropsychiatr Genet)* 2006;141B:126-9.

Libert F, Passage E, Parmentier M, Simons MJ, Vassart G, Mattei MG. Chromosomal mapping of A1 and A2 adenosine receptors, VIP receptor, and a new subtype of serotonin receptor. *Genomics* 1991; 11: 225-227. Note: Erratum: *Genomics* 1994;23:305.

Linehan MM, Koerner K. A behavioral theory of borderline personality disorder. *Borderline personality disorder and treatment*. Washington DC: American Psychiatric Press; 1993:103-21.

Links PS, Steiner M, Huxley G. The occurrence of borderline personality disorder in the families of borderline patients. *J Personal Disord* 1998;2:14-20.

Liu Z, Huang L, Luo XJ, Wu L, Li M. MAOA Variants and Genetic Susceptibility to Major Psychiatric Disorders. *Mol Neurobiol*. 2015;31:1-9.

Livesley J. Toward a genetically-informed model of borderline personality disorder. *J Pers Disord* 2008;22(1):42-71

Livesley WJ. A systematic approach to the lineation of personality disorders. *Am J Psychiatry* 1987;144:772-7.

Livesley WJ, Jackson DN, Schroeder ML. Factorial structure of traits delineating personality disorders in clinical and general populations samples. *J Abnorm Psychol* 1992;101:432-40.

Llopis B. La psicosis única (1954). En: Llopis B. La psicosis única. Escritos escogidos. San Sebastián: Editorial Triacastela; 2003:85-146.

Loehlin JC. Are personality traits differentially heritable? *Behav Genet* 1982;12:417-28.

Loehlin JC. Genes and environment in personality development. Newbury Park: Sage Publications; 1992.

López A, Becoña E. Patrones y trastornos de personalidad en personas con dependencia de la cocaína en tratamiento. *Psicothema* 2006;18:578-83.

López-Ibor J, Pérez-Urdániz A, Rubio V. Examen internacional de los trastornos de la personalidad: módulo DSM-IV. Versión española. Madrid: Organización Mundial de la Salud; 1996.

López Torrecillas F, de los Riscos M, Araque F, de la Casa L. Trastornos de personalidad: una comparación entre consumidores de cocaína, heroína y alcohol. *Rev Esp Drogodepend* 2004;3(4):224-37.

Loranger AW, Oldham JM, Tulis EH. Familial transmission of DSM-III borderline personality disorder. *Archives of General Psychiatry* 1982;39:795-9.

Loranger AW, Sartorius N, Anfreoli A, Berger P, Buchheim P, Channabasavanna SN et al. The International Personality Disorder Examination. The World Health Organization/Alcohol, Drug Abuse, and Mental Health Administration international pilot study of personality disorders. *Arch Gen Psychiatry*, 1994;51(3):215-24.

Lowe N, Kirley A, Hawi Z, Sham P, Wickham H, Kratochvil CJ et al. Joint analysis of the DRD5 marker concludes association with attention-deficit/hyperactivity disorder confined to the predominantly inattentive and combined subtypes. *Am J Hum Genet* 2004;74:348-56.

Lyons MJ, True WR, Eisen SA, Goldberg J, Meyer JM, Faraone SV. Differential hereditability of adult and juvenile antisocial traits. *Archives of General Psychiatry* 1995;52:906-15.

Maier W, Lichtermann D, Klinger T, Heun R, Hallmayer J. Prevalences of personality disorders (DSM-III-R) in the community. *Journal of Personality Disorders* 1992;6:187-96.

Manor I, Corbex M, Eisenberg J, Gritsenko I, Bachner-Melman R, Tyano S et al. Association of the dopamine D5 receptor with attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) and scores on a continuous performance test (TOVA). *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004;127B(1):73-7.

Manuck SB, Flory JD, Ferrel RE, Dent KM, Mann JJ, Muldoon MF. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999;45:603-14.

Manuck SB, Flory JD, Ferrell RE, Mann JJ, Muldoon MF. A regulatory polymorphism of the monoamine oxidase-A may be associated with variability in aggression, impulsiveness, and central nervous system serotonergic responsivity. *Psychiatry Res* 2000;95:9–23.

Mateu C. Marcadores genéticos dopaminérgicos, serotoninérgicos y de la monoamino-oxidasa (MAO) relacionados con la adicción a los opiáceos, a la cocaína y al alcohol (tesis Doctoral). Valencia: Universitat de Valencia; 2013.

Mateu C, Haro G, Revert L, Barabash A, Benito A, Calatayud M et al. El papel de la genética en la personalidad y sus trastornos desde una perspectiva clínica. *Actas Esp Psiquiatr* 2008;36(4):230-43.

Matheny AP. Children's behavioral inhibition over age and across situations: Genetic similarity for trait during change. *Journal of personality* 1989;57:215-35.

Matsuda M, Imaoka T, Vomachka AJ, Gudelsky GA, Hou Z, Mistry M et al. Serotonin regulates mammary gland development via an autocrine-paracrine loop. *Dev Cell* 2004;6:193-203.

Mattia JI, Zimmerman M. Epidemiology. En: Livesley J, editor. *Handbook of personality disorders: Theory, practice and research*. New York: Guilford Press; 2001:107-23.

Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M et al. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:936-40.

McDowell JE, Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Clementz BA. Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. *Psychophysiology* 1999;36:138-41.

McKinney EF, Walton RT, Yudkin P, Fuller A, Haldar NA, Mant D et al. Association between polymorphisms in dopamine metabolic enzymes and tobacco consumption in smokers. *Pharmacogenetics* 2000;10:483-91.

- McMillan KA, Enns MW, Cox BJ, Sareen J. Comorbidity of axis I and II mental disorders with schizophrenia and psychotic disorders: findings from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Can J Psychiatry* 2009;54(7):477-86.
- McQuillin A, Lawrence J, Kalsi G, Chen A, Gurling H, Curtis D. No allelic association between bipolar affective disorder and the tryptophan hydroxylase gene. *Arch Gen Psychiatry*. 1999;56(1):99-101.
- Mellick GD, Buchanan DD, Silburn PA, Chan DK, Le Couteur DG, Law LK et al. The monoamine oxidase B gene GT repeat polymorphism and Parkinson's disease in a Chinese population. *J Neurol* 2000;247(1):52-5.
- Mellick GD, Buchanan DD, McCann SJ, James KM, Johnson AG, Davis DR et al. Variations in the monoamine oxidase B (MAOB) gene are associated with Parkinson's disease. *Mov Disord* 1999;14(2):219-24.
- Meloni R, Leboyer M, Bellivier F, Barbe B, Samolyk D, Allilaire JF, Mallet J. Association of manic-depressive illness with tyrosine hydroxylase microsatellite marker. *Lancet* 1995;345(8954):932.
- Mitchell IJ, Beech AR. Towards a neurobiological model of offending. *Clin Psychol Rev*. 2011;31(5):872-82.
- Milatovich A, Hsieh CL, Bonaminio G, Tecott L, Julius D, Francke U. Serotonin receptor 1c gene assigned to X chromosome in human (band q24) and mouse (bands D-F4). *Hum Molec Genet* 1992;1:681-4.
- Miles DR, Carey G. Genetic and environmental architecture of human aggression. *J Pers Soc Psychol* 1997;72:207-17.
- Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000;9:1415-23.
- Miller DD, Ellingrod V L, Holman TL, Buckley PF, Arndt S. Clozapine-induced weight gain associated with the 5HT2C receptor -759C/T polymorphism. *Am J Med Genet (Neuropsychiat. Genet.)* 2005;133B:97-100.
- Miller C, Flory J, Miller S, Harty S, Newcorn J, Halperin J. Childhood attention-deficit/hyperactivity disorder and the emergence of personality disorders in adolescence: a prospective follow-up study. *The Journal Of Clinical Psychiatry* 2008;69(9):1477-84.

Millon T DR. Trastornos de la personalidad. Más allá del DSM-IV. Barcelona: Masson; 2003.

Moffitt TE. Genetic and environmental influences on antisocial behaviors: evidence from behavioral-genetic research. *Adv Genet* 2005;55:41-104.

Morgenstern J, Langenbucher J, Labouvie E, Miller KJ. The comorbidity of alcoholism and personality disorders in a clinical population: prevalence rates and relation to alcohol typology variables. *J Abnorm Psychol* 1997;106:74-84.

Murchison CF, Zhang,XY, Zhang WP, Ouyang M, Lee A, Thomas SA. A distinct role for norepinephrine in memory retrieval. *Cell* 2004;117:131-43.

Nagatsu T. The human tyrosine hydroxylase gene. *Cell Mol Neurobiol.* 1989;9(3):313-21.

Nash MW, Sugden K, Huezo-Diaz P, Williamson R, Sterne A, Purcell S et al. Association analysis of monoamine genes with measures of depression and anxiety in a selected community sample of siblings. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2005;135B(1):33-7.

Nelson RJ, Trainor BC. Neural mechanisms of aggression. *Nat Rev Neurosci* 2007;8:536–46.

New AS, Gelernter J, Yovell Y. Tryptophan hydroxylase genotype is associated with impulsive-aggression measures: A preliminary study. *American Journal of Medical Genetics* 1998;81:13-17.

New A, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg H, Silverman J et al. Suicide, impulsive aggression, and HTR1B genotype. *Biological Psychiatry* 2001;50(1):62-5.

Newton-Howes G, Clark LA, Chanen A. Personality disorder across the life course. *Lancet* 2015;385:727-34.

Ni X, Chan D, Chan K, McMMain S, Kennedy J. Serotonin genes and gene-gene interactions in borderline personality disorder in a matched case-control study. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2009;33(1):128-33.

Nielsen DA, Goldman D, Virkkunen M. Suicidality and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration associated with tryptophan hydroxylase polymorphism. *Archives of General Psychiatry* 1994;1:34-8.

Nielsen D, Virkkunen M, Lappalainen J, Eggert M, Brown G, Long J, et al. A tryptophan hydroxylase gene marker for suicidality and alcoholism. *Archives Of General Psychiatry* 1998; 55(7):593-602.

Nigg JT, Goldsmith HH. Genetics of personality disorders: Perspectives from personality and psychopathology research. *Psychol Bull* 1994;115:346-80.

Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998;81:257-67.

Noble EP. The D2 Dopamine Receptor Gene: A Review of Association Studies in Alcoholism and Phenotypes. *Alcohol* 1998;16(1):33-45.

O'Boyle M, Barratt ES. Impulsivity and DSM-III-R personality disorder. *Pers Individual Diff* 1993;14: 609-11.

Ochoa E. Cocaína y comorbilidad psiquiátrica. *Actas Esp Psiquiatr* 2000;28:40-52.

Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* 2000;5:64-9.

Olson VG, Heusner CL, Bland RJ, During MJ, Weinshenker D, Palmiter RD. Role of noradrenergic signaling by the nucleus tractus solitarius in mediating opiate reward. *Science* 2006;311:1017-20.

Olsson C, Anney R, Forrest S, Patton G, Coffey C, Cameron T et al. Association between dependent smoking and a polymorphism in the tyrosine hydroxylase gene in a prospective population-based study of adolescent health. *Behav Genet* 2004;34(1):85-91.

Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, et al. Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1997;74:501-3.

Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Torgersen S, Kringlen E. Mental disorders in first-degree relatives of schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:463-7.

Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:11-25.

Orengo T, González M, Benito A, Ballester F, Cervera G, Haro G. El modelo psicobiológico de Cloninger en dependientes de opiáceos. *Trastornos Adictivos* 2007;9(2):108-15..

Paoloni-Giacobino A, Mouthon D, Lambercy C, Vessaz M, Coutant-Zimmerli S, Rudolph W et al. Identification and analysis of new sequence variants in the human tryptophan hydroxylase (TpH) gene. *Mol Psychiatry*. 2000;5(1):49-55

Paris J. Neurobiological dimensional models of personality: a review of the models of Cloninger, Depue, and Siever. *Journal of Personality Disorders* 2005;19(2):156-70.

Paris J. Antisocial Personality Disorder: a Biopsychosocial Model. *Can J Psychiatry* 1996;41:75-80.

Parsian A. Sequence analysis of Exon 8 of MAO-A gen in alcoholics with antisocial personality and normal controls. *Genomics* 1998;55:290-5.

Pedersen NL, Plomin R, McClearn GE, Friberg L. Neuroticism, extraversion, and related traits in adult twins reared apart and reared together. *J Pers Soc Psychol*. 1988;55(6):950-7.

Pentkowski NS1, Acosta JI, Browning JR, Hamilton EC, Neisewander JL. Stimulation of 5-HT(1B) receptors enhances cocaine reinforcement yet reduces cocaine-seeking behavior. *Addict Biol* 2009;14(4):419-30.

Perez A, Santos JM, Rubio I, Molina R. Epidemiología. En: Roca M, editor. *Trastornos de la personalidad*. Barcelona: Psiquiatría Editores S.L.; 2004:187-202.

Pérez García M, Jiménez Barbero JA. Influencia del género en el desarrollo de trastornos de conducta. *Psiquiatria.com* [Internet]. 2011 [citado 27 Sep 2011];15:45. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/4466>.

Pihl RO, Peterson JB, Lau MA. A biosocial model of the alcohol-aggression relationship. *Journal of Studies on Alcohol* 1993;11:128-39.

Pihl RO, Young SN, Harden P, Plotnick S, Chamberlain B, Ervin FR. Acute effect of altered tryptophan levels and alcohol on aggression in normal human males. *Psychopharmacology* 1995;119:353-60.

Pogue-Geile M, Ferrell R, Deka R, Debski T, Manuck S. Human novelty seeking personality traits and dopamine D4 receptor polymorphisms: a twin and genetic association study. *Am J Med Genet* 1998;81:44-8.

Polymeropoulos MH, Xiao H, Merrill CR. The human D5 dopamine receptor (DRD5) maps on chromosome 4. *Genomics* 1991;11:777-8.

Polymeropoulos MH, Xiao H, Rath DS, Merrill CR. Tetranucleotide repeat polymorphism at the human tyrosine hydroxylase gene (TH). *Nucleic Acids Res.* 1991;19(13):3753.

Pomerleau CS, Pomerleau OF, Fresslend KA, Basson SM. Relationship of Tridimensional Personality Questionnaire scores and smoking variables in female and male smokers. *J Subst Abuse* 1992;4:143-54.

Pons J, Berjano E. El consume abusivo de alcohol en la adolescencia: un modelo explicativo desde la psicología social. Plan Nacional sobre Drogas, 1999.

Prichard Z, Jorm A, Mackinnon A, Easteal S. Association analysis of 15 polymorphisms within 10 candidate genes for antisocial behavioural traits. *Psychiatric Genetics* 2007;17(5):299-303.

Quist JF, Barr CL, Schachar R, Roberts W, Malone M, Tannock R et al. The serotonin 5-HT1B receptor gene and attention deficit hyperactivity disorder. *Molec Psychiat* 2003;8:98-102.

Raza GT, DeMarce JM, Lash SJ, Parker JD. Paranoid personality disorder in the United States: the role of race, illicit drug use, and income. *J Ethn Subst Abuse.* 2014;13(3):247-57.

Reich JH. Familiality of DSM-III dramatic and anxious personality cluster. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:96-100.

Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams TJ, Rice JP, Van Eerdevogh P, Foroud T, Hesselbrock V, Schuckit MA, Bucholz K. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *American Journal of Medical Genetics (Neuropsychiatric Genetics)* 1998;81:207-15.

Reich J, Perry JC, Shera D, Dyck I, Vasile R, Goisman RM et al. Comparison of personality disorders in different anxiety disorder diagnoses: panic, agoraphobia, generalized anxiety, and social phobia. *Ann Clin Psychiatry* 1994;6(2):125-34.

Reichborn-Kjennerud T, Ystrom E, Neale MC, Aggen SH, Mazzeo SE, Knudsen GP et al. Structure of genetic and environmental risk factors for symptoms of DSM-IV borderline personality disorder. *JAMA Psychiatry*. 2013 Nov;70(11):1206-14.

Reuter M, Hennig J. Pleiotropic effect of the TPH A779C polymorphism on nicotine dependence and personality. *American Journal Of Medical Genetics. Part B, Neuropsychiatric Genetics: The Official Publication Of The International Society Of Psychiatric Genetics* 2005;134B(1):20-4.

Reuter M, Kuepper Y, Hennig J. Association between a polymorphism in the promoter region of the TPH2 gene and the personality trait of harm avoidance. *Int J Neuropsychopharmacol* 2007;10(3):401–4.

Reynolds GP, Zhang ZJ, Zhang XB. Association of antipsychotic drug-induced weight gain with a 5-HT_{2C} receptor gene polymorphism. *Lancet* 2002;359:2086-7.

Rhee SH, Waldman ID. Genetic and Enviromental Influences on Antisocial Behavior: A Meta-Analysis of Twin and Adoption Studies. *Psychol Bull* 2002;128:490-529.

Riso LP, Klein DN, Anderson RL. A family study of outpatients with borderline personality disorder and no history of mood disorder. *J Personal Disord* 2000;14(3):208-17.

Robins LN. Study childhood predictors of adult antisocial behaviour: Replications from longitudinal studies. *Psychol Med* 1978;8:611-22.

Robins LN, Regier DA. Psychiatric disorders in America. New York: Free Press; 1991.

Rocha BA, Scearce-Levie K, Lucas JJ, Hiroi N, Castanon N, Crabbe JC et al. Increased vulnerability to cocaine in mice lacking the serotonin-1B receptor. *Nature* 1998;393:175-8.

Rodríguez M, Téllez N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. DNA methylation: an epigenetic process of medical importance. *Rev Invest Clin* 2004;56(1):56-71.

Rojas-Malpica C, de la Portilla-Geada N, Mobilli-Rojas A, Martínez-Araujo D. La psicosis única revisitada. De la nosotaxia a la nosología. *Salud Mental* 2012;35:109-122.

Ronningstam E. Patological Narcissism and Narcissistic Personality Disorder in Axis I Disorders. *Harv Rev Psychiatry* 2007;3:326-40.

Rosenthal TL, Edwards NB, Ackerman BJ, Knott DH, Rosenthal RH. Substance abuse patterns reveal contrasting personal traits. *J Subst Abuse*. 1990;2(2):255-63.

Rosmond R, Rankinen T, Chagnon M, Perusse L, Chagnon YC, Bouchard C, et al. Polymorphism in exon 6 of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with elevated blood pressure and personality disorders in men. *J Hum Hypertens* 2001;15:553-8.

Ross RG, Harris JG, Oliney A, Radant A, Adler LE, Freedman R. Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;30:59-70.

Rowe DC, Osgood DW. Heredity and sociological theories of delinquency: A reconsideration. *Am Sociol Rev* 1984;49:526-40.

Roy A. Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:971-4.

Rubio G, Martínez I, Ponce G, Jiménez-Arriero MA, López-Muñoz F, Alamo C. Long acting injectable risperidone compared with Zuclopenthixol in the treatment of schizophrenia with substance abuse comorbidity. *Can J Psychiatry* 2006;51:531-9.

Ruf BM, Bhagwagar Z. The 5-HT(1B) Receptor: A Novel Target for the Pathophysiology of Depression. *Curr Drug Targets*. 2009;10(11):1118-38.

Rujescu D, Giegling I, Sato T, Möller H. Lack of association between serotonin 5-HT1B receptor gene polymorphism and suicidal behavior. *Am J Med Genet Neuropsychiatr Genet* 2003;116B(1):69-71.

Russ MJ. Self-injurious behaviour in patients with borderline personality disorder: biological perspectives. *J Personal Disord* 1992;6:64-81.

Sablosky R. Does religion foster generosity? *The Social Science Journal* 2014;51:545-55

Sabol SZ, Hu S, Hamer D. A functional polymorphism in the monoamine oxidase A gene promoter. *Hum Genet* 1998;103(3):273-9.

Saiz PA, Garcia-Portilla MP, Herrero R, Arango C, Corcoran P, Morales B et al. Interactions between functional serotonergic polymorphisms and demographic factors influence personality traits in healthy Spanish Caucasians. *Psychiatr Genet*. 2010;20(4):171-8.

Salavera C, Puyuelo M, Orejudo S. Trastornos de personalidad y edad: Estudio con personas sin hogar. *Anales de psicología* 2009;25(1):261-5.

Salgado C, Bau C, Grevet E, Fischer A, Victor M, Kalil K, et al. Inattention and hyperactivity dimensions of ADHD are associated with different personality profiles. *Psychopathology* 2009;42(2):108-12.

Samochowicz J, Lesch KP, Rottmann M, Smolka M, Syagailo YV, Okladnova O, Rommelspacher H, Winterer G, Schmidt LG, Sander T. Association of a regulatory polymorphism in the promoter region of the monoamine oxidase A gene with antisocial alcoholism. *Psychiatry Research* 1999;86:67-72.

Samuels J, Eaton WW, Bienvenu (III) OJ, Brown CH, Costa PT, Nestadt G. Prevalence and correlates of personality disorders in a community sample. *Br J Psychiatry* 2002;180:536-42.

Samuels J, Nestadt G, Bienvenu J, Costa PT, Riddle MA, Liang KY, et al. Personality disorders and normal personality dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2000;177:457-62.

Sand PG. Comments on the paper by D. Li and L. He: meta-analysis showed association between the tryptophan hydroxylase (TPH) gene and schizophrenia. (Letter) *Hum Genet* 2007;122:409-11.

Sánchez-Elvira A, Amor PJ, Fernández E, Olmedo M. *Introducción al estudio de las diferencias individuales 2ª Ed.* Madrid: Sanz y Torres;2005.

Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Rommelspacher H, Schmidt LG. Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *Am J Med Genet* 1997;74:483-7.

Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subject with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:908-12.

Sanjuán J, Moltó MD. Trastornos de la personalidad: genética y evolución. En: Roca M (coord). *Trastornos de Personalidad.* Barcelona: Psiquiatría Editores; 2004. p. 59-90.

Schroeder ML, Wormworth JA, Livesley WJ. Dimensions of personality disorder and their relationship to the big five dimensions of personality. *Psychol Assess* 1992; 4: 47-53.

Sellman JD, Mulder RT, Sullivan PF, Joyce PR. Low persistence predicts relapse in alcohol dependence following treatment. *J Stud Alcohol* 1997;58:257-63.

Semiz U, Basoglu C, Oner O, Munir K, Ates A, Algul A, et al. Effects of diagnostic comorbidity and dimensional symptoms of attention-deficit-hyperactivity disorder in men with antisocial personality disorder. *Australian & New Zealand Journal of Psychiatry* 2008;42(5):405-13.

Serretti A, Mandelli L, Lorenzi C, Landoni S, Calati R, Insacco Ch et al. Temperament and Character in Mood Disorders: Influence of DRD4, SERTPR, TPH and MAO-A Polymorphisms. *Neuropsychobiology* 2006;53:9–16.

Seva A. Evolución del concepto trastornos de la personalidad y su influencia sobre el actual estado epidemiológico del problema. In: Rubio V PA, ed. *Trastornos de la personalidad.* Madrid: Meditor; 1996.

Sharma P, Hingorani A, Jia H, Ashby M, Hopper R, Clayton D et al. Positive association of tyrosine hydroxylase microsatellite marker to essential hypertension. *Hypertension* 1998;32(4):676-82.

Sheehan DV, Lecrubier Y, Sheehan KH, Amorim P, Janavs J, Weiller E et al. The Mini-International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.): the development and validation of a structured diagnostic psychiatric interview for DSM-IV and ICD-10. *J Clin Psychiatry* 1998;59 Suppl 20:22-33.

Shera D et als. Comparison of personality disorders. En: Girolamo G, Reich JH. *Epidemiología de los trastornos mentales y de los problemas psicosociales. Trastornos de la personalidad*. Madrid: Meditor; 1996.

Sibbing D, Asmus F, König IR, Tezenas du Montcel S, Vidailhet M, Sangla S et al. Candidate gene studies in focal dystonia. *Neurology* 2003;61:1097-101.

Siever LJ, Coccaro EF, Trestman RL. The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:165-77.

Siever LJ, Davis L. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:1647-58.

Siever LJ, Silverman JM, Hovarth TB, Klar H, Coccaro E, Keefe RS, et al. Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:634-40.

Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley J, Kendler KS. The borderline diagnosis III: Identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 2002;51:964-8.

Sigvardsson S, Bohman M Cloninger CR. Structure and stability of childhood personality: prediction of later social adjustment. *J Child Psychol Psychiatry* 1987;28(6):929-46.

Silk KR. Overview of biologic factors. *Psychiatry Clinics of North America* 2000;23:61-75.

Silverman JM, Pinkham L, Horvath TB, Coccaro EF, Klar H, Schear S, et al. Affective and impulsive personality disorder traits in the relatives of patients with borderline personality disorder. *American Journal of Psychiatry* 1991;148:1378-85.

Simonoff E. Gene-Environment interplay in oppositional defiant and conduct disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001;10:351-74.

Simpson EH, Kellendonk C, Ward RD, Richards V, Lipatova O, Fairhurst S et al. Pharmacologic Rescue of Motivational Deficit in an Animal Model of the Negative Symptoms of Schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2011;69(10):928–35.

Sjöberg R, Ducci F, Barr C, Newman T, Dell'osso L, Virkkunen M, et al. A non-additive interaction of a functional MAO-A VNTR and testosterone predicts antisocial behavior. *Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology* 2008;33(2):425-30.

Slutske WS, True WR, Goldberg J, Eisen S, Lyons M, Tsuang M. A Twin Study of the Association Between Pathological Gambling and Antisocial Personality Disorder. *J Abnorm Psychol* 2001;110:297-308.

Smoller JW, Biederman J, Arbeitman L, Doyle AE, Fagerness J, Perlis RH et al. Association between the 5HT1B receptor gene (HTR1B) and the inattentive subtype of ADHD. *Biol Psychiat* 2006;59:460-7.

Squires-Wheeler E, Skodol AE, Basset A, Erlenmayer-Kimling L. DSM-III-R schizotypal personality traits in offspring of schizophrenic disorder, affective disorder, and normal control parents. *J Psychiatr Res* 1989;23:229-39.

Squires-Wheeler E, Skodol AE, Friedman D, Erlenmayer-Kimling L. The specificity of DSM-III schizotypal personality traits. *Psychol Med* 1988;18:757-65.

Stallings M. Genetic and Environmental Structure of the Tridimensional Personality Questionnaire: Three or Four Temperament Dimensions? *Journal of Personality and Social Psychology* 1996;70:127-140.

Stamps VR, Abeling NG, van Gennip AH, van Cruchten AG, Gurling HM. Mild learning difficulties and offending behaviour is there a link with monoamine oxidase A deficiency? *Psychiatr Genet* 2001;11:173-6.

Strobel A, Wehr A, Michel A, Brocke B. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Mol Psychiatry* 1999;4:378-84.

Stryer L. *Bioquímica*. 4ª edición. Barcelona: Ed Reverté SA; 1995. p. 340-50.

Sullivan PF, Fifiield WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. *Am J Psychiatry* 1998;155:98-101.

Sullivan PF, Neale MC, Silverman MA, Harris-Kerr C, Myakishev MV, Wormley B et al. An association study of DRD5 with smoking initiation and progression to nicotine dependence. *Am J Med Genet*. 2001;105(3):259-65.

Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Georger SR, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991;350:614-19.

Suzuki A, Fukasawa T, Shiraishi H, Ishii G, Oshino S, Aoshima T, et al. No association between the TPH A218C polymorphism and personality traits in Japanese healthy subjects. *Progress In Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2007;31(2):395-8.

Svenningsson P, Chergui K, Rachleff I, Flajolet M, Zhang X, El Yacoubi M et al. Alterations in 5-HT1B receptor function by p11 in depression-like states. *Science* 2006;311:77-80.

Svrakic DM, Draganic S, Hill K, Bayon C, Przybeck TR, Cloninger CR. Temperament, character, and personality disorders: etiologic, diagnostic, treatment issues. *Acta Psychiatr Scand* 2002; 106: 189-95.

Svrakic DM, Przybeck TR Cloninger CR. Further contribution to the conceptual validity of the unified biosocial model of personality: US and Yugoslav data. *Compr Psychiatry* 1991;32(3):195-209.

Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. *Arch Gen Psychiatry* 1993;50(12):991-9.

Takeuchi M, Yoshino A, Kato M, Ono Y. Reliability and validity of the Japanese version of the Tridimensional Personality Questionnaire among university students. *Comprehensive Psychiatry* 1993;34:273-9.

Taylor J, Iacono WG, McGue M. Evidence for a genetic etiology of early-onset delinquency. *J Abnorm Psychol* 2000;109(4):634-43.

Tecott LH, Sun LM, Akana SF, Strack AM, Lowenstein DH, Dallman MF et al. Eating disorder and epilepsy in mice lacking 5-HT_{2C} serotonin receptors. *Nature* 1995;374:542-6.

Thaker G, Adami H, Moran M, Lahti A, Cassady S. Psychiatric illness in families of subjects with schizophrenia spectrum personality disorders: high morbidity risks for unspecified functional psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:66-71.

Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hyperactivity. *Br J Psychiatry* 1999;174:105-11.

Tochigi M, Otowa T, Hibino H, Kato C, Otani T, Umekage T, et al. Combined analysis of association between personality traits and three functional polymorphisms in the tyrosine hydroxylase, monoamine oxidase A, and catechol-O-methyltransferase genes. *Neurosci Res* 2006;54(3):180-5.

Tomasson K, Vaglum P. A nationwide representative sample of treatment-seeking alcoholics: a study of psychiatric comorbidity. *Acta Psychiatr Scand* 1995;92(5):378-85.

Tomitaka M, Tomitaka S, Otuka Y, Kim K, Matuki H, Sakamoto K, et al. Association between novelty seeking and dopamine receptor (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1999;88:469-71.

Ton TG, Rossing MA, Bowen DJ, Srinouanprachan S, Wicklund K, Farin FM. Genetic polymorphisms in dopamine-related genes and smoking cessation in women: a prospective cohort study. *Behav Brain Funct* 2007;3:22.

- Torgersen S. Genetic and nosological aspects of schizotypal and borderline personality disorder: A twin study. *Archives of General Psychiatry* 1984;41:546-54.
- Torgersen S. Genetics of patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:1-9.
- Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58(6):590-6.
- Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Kringlen E. «True» schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 1993;150:1661-7.
- Triebwasser J, Chemerinski E, Roussos P, Siever LJ. Paranoid personality disorder. *J Pers Disor* 2013;27(6):795–805.
- Tsai SJ, Wang YC, Chen JY, Hong CJ. Allelic variants of the tryptophan hydroxylase (A218C) and serotonin 1B receptor (A-161T) and personality traits. *Neuropsychobiology*. 2003;48(2):68-71.
- Vandenbergh DJ, Zonderman AB, Wang J, Uhl GR, Costa PT. No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging Participants. *Mol Psychiatry* 1997;2:417-9.
- Vanyukov MM, Moss HB, Gioio AE, Hughes HB, Kaplan BB, Tarter RE. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse: pilot study. *Behav Genetics* 1998;28:75-82.
- Vanyukov MM, Moss HB, Kaplan BB, Kirillova GP, Tarter RE. Antisociality, Substance Dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000;96:654-8.
- Verheul R. Co-morbidity of personality disorders in individuals with substance use disorders. *Eur Psychiatry* 2001;16(5):274-82.
- Virkkunen M, Linnoila M. Brain serotonin, type II alcoholism and impulsive violence. *J Stud Alcohol Suppl* 1993;11:163-9.
- Vukov M, Baba-Milkic N, Lecic D, Mijalkovic S, Marinkovic J. Personality dimensions of opiate addicts. *Acta Psychiatr Scand* 1995;91(2):103-7.

Waldman ID, Levy F, Hay DA. Multivariate Genetic analyses of the overlap among DSM-III-R disruptive behavior disorder symptoms. *Behavior Genetics* 1995;25:293-4.

Waldman ID, Slutske WS. Antisocial behavior and alcoholism: a behavioral genetic perspective on comorbidity. *Clinical Psychology Review* 2000;20:255-87.

Walitza S, Renner TJ, Dempfle A, Konrad K, Wewetzer C, Halbach A et al. Transmission disequilibrium of polymorphic variants in the tryptophan hydroxylase-2 gene in attention-deficit/hyperactivity disorder. *Molec Psychiatr* 2005;10:1126-32.

Walther DJ, Bader M. A unique central tryptophan hydroxylase isoform. *Biochem Pharmacol.* 2003;66(9):1673-80.

Webb CT, Levinson DF. Schizotypal and paranoid personality disorder in the relatives of patients with schizophrenia and affective disorders: a review. *Schizophr Res.* 1993;11(1):81-92.

Wei J, Ramchand CN, Hemmings GP. Association of polymorphic VNTR region in the first intron of the human TH gene with disturbances of the catecholamine pathway in schizophrenia. *Psychiatr Genet* 1995;5(2):83-8.

Wei J, Xu HM, Ramchand CN, Hemmings GP. Is the polymorphic microsatellite repeat of the dopamine beta-hydroxylase gene associated with biochemical variability of the catecholamine pathway in schizophrenia? *Biol Psychiatry.* 1997;41(7):762-7.

Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:61-70.

Weinshank RL, Zgombick JM, Macchi MJ, Branchek TA, Hartig PR. Human serotonin 1D receptor is encoded by a subfamily of two distinct genes: 5-HT(1D-alpha) and 5-HT(1D-beta). *Proc Nat Acad Sci* 1992;89:3630-4.

Weinshenker D, Miller NS, Blizinsky K, Laughlin ML, Palmiter RD. Mice with chronic norepinephrine deficiency resemble amphetamine-sensitized animals. *Proc Nat Acad Sci* 2002;99:13873-7.

Weiss G, Hechtman LT. Hyperactive children grown up. 2nd ed. New York: The Guilford Press; 1992.

West DJ, Farrington DP. Who becomes delinquent?. London: Heinemann; 1973.

Wills TA, Vaccaro D, McNamara G. Novelty seeking, risk taking, and related constructs as predictors of adolescent substance use: An application of Cloninger's theory. *Journal of substance abuse* 1994;6:1-20.

Wilson GD, Barrett PT, Gray JA. Human reactions to reward and punishment: A questionnaire examination of Gray's personality theory. *Br J Psychol* 1989;80(4):509-15.

Wu RM, Cheng CW, Chen KH, Lu SL, Shan DE, Ho YF et al. The COMT L allele modifies the association between MAOB polymorphism and PD in Taiwanese. *Neurology* 2001;56:375-82.

Wyatt RJ, Murphy DL, Belmaker R, Cohen S, Donnelly CH, Pollin W. Reduced monoamine oxidase activity in platelets: a possible genetic marker for vulnerability to schizophrenia. *Science* 1973;179:916-8.

Yadav VK, Ryu JH, Suda N, Tanaka KF, Gingrich JA, Schutz G et al. Lrp5 controls bone formation by inhibiting serotonin synthesis in the duodenum. *Cell* 2008;135:825-37.

Yan J, Aliev F, Webb BT, Kendler KS, Williamson VS, Edenberg HJ. Using genetic information from candidate gene and genome-wide association studies in risk prediction for alcohol dependence. *Addict Biol* 2014;19(4):708-21.

Yang J, Lee S, Ryu S, Lee B, Kim S, Joe S, et al. Association between monoamine oxidase A polymorphisms and anger-related personality traits in Korean women. *Neuropsychobiology* 2007;56(1):19-23.

Yang M, Mamy J, Wang Q, Liao Y, Seewoobudul V, Xiao S et al. The association of 5-HTR2A-1438A/G, COMT Val158Met, MAOA-LPR, DATVNTR and 5-HTTVNTR gene polymorphisms and borderline personality disorder in female heroin-dependent Chinese subjects. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2014;50:74-82.

Zaboli G, Gizatullin R, Nilsonne A, Wilczek A, Jönsson E, Ahnemark E, et al. Tryptophan hydroxylase-1 gene variants associate with a group of suicidal borderline women. *Neuropsychopharmacology: Official Publication Of The American College Of Neuropsychopharmacology* 2006;31(9):1982-90.

Zanarini MC, Gunderson JG, Marino MF, Schwartz EO, Frankenburg FR. DSM-III disorders in the families of borderline out-patients. *Journal of Personality Disorders* 1988;2:292-302.

Zhang X, Gainetdinov RR, Beaulieu JM, Sotnikova TD, Burch LH, Williams RB et al. Loss-of-function mutation in tryptophan hydroxylase-2 identified in unipolar major depression. *Neuron* 2005;45:11-16.

Zhang HB, Wang YF, Li J, Wang B, Yang L. [Association between dopamine beta hydroxylase gene and attention deficit hyperactivity disorder complicated with disruptive behavior disorder]. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2005;43(1):26-30. Chinese.

Zifa E, Fillion G. 5-Hydroxytryptamine receptors. *Pharm Rev* 1992;44:401-58.

Zimmerman M, Coryell WH. Diagnosing personality disorders in the community. A comparison of self-report and interview measures. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47(6):527-31.

Zoccolillo M, Pickles A, Quinton D, Rutter M. The outcome of childhood conduct disorder: Implications for defining adult personality disorder and conduct disorder. *Psychol Med* 1992;22:971-88.

Zucker RA, Ellis DA, Fitzgerald HE, Bingham CR. Other evidence for at least two alcoholism II: Life course variation in antisociality and heterogeneity of alcoholic outcome. *Development and psychopathology* 1996;8(4):831-48.

Zuckerman M, Kuhlman DM, Thornquist M, Kiers H. Five (three) robust questionnaire scale factors of personality without culture. *Pers Individual Diff* 1991;12:929-41.