



UNIVERSIDAD NACIONAL
AUTÓNOMA DE
MÉXICO

Facultad de Medicina

Programa único de especializaciones médicas

Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz

**Relación entre la impulsividad y agresividad y los genes DRD4 y COMT en
pacientes con trastorno límite de personalidad**

TESIS PARA OBTENER EL GRADO DE ESPECIALISTA EN PSIQUIATRÍA QUE PRESENTA:

Irvin Garay Salinas

Tutores:

Metodológico: M en C. Beatriz Camarena Medellín

Teórico: Dr. Juan José Cervantes Navarrete

Cd. de México DF.2012



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

Índice General

Índice de tablas.....	4
Marco Teórico	5
Concepto de trastorno de la personalidad	5
<i>Modelo categórico y modelo dimensional en los trastornos de la personalidad.....</i>	<i>6</i>
Trastorno límite de la personalidad	7
<i>Epidemiología.....</i>	<i>8</i>
<i>Comorbilidad del trastorno límite de la personalidad.....</i>	<i>9</i>
<i>Modelos etiológicos del trastorno límite de la personalidad.....</i>	<i>9</i>
<i>Impulsividad y agresividad en el TLP.....</i>	<i>9</i>
Explicaciones biológicas de la impulsividad y agresividad en el TLP.....	12
<i>Circuitos neurales</i>	<i>12</i>
<i>Sistema dopaminérgico y trastorno límite de la personalidad.....</i>	<i>13</i>
<i>Genética.....</i>	<i>14</i>
Planteamiento del problema.....	18
Justificación.....	18
Hipótesis.....	19
Objetivos de la investigación	19
Materiales y métodos.	20
<i>Universo de estudio, Criterios de inclusión y exclusión.</i>	<i>20</i>
<i>Muestra, selección y tamaño.</i>	<i>20</i>
Procedimiento.	21
<i>Material para la toma de muestra.</i>	<i>22</i>
<i>Método de extracción del DNA.....</i>	<i>22</i>
<i>Método de genotipificación de los polimorfismos Val158Met y 48-pb exon III DRD4.....</i>	<i>23</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>24</i>
<i>Consideraciones éticas.</i>	<i>24</i>
Resultados	25
Discusión	33
Conclusiones	36
Referencias bibliográficas.....	38

Agradecimientos

A Beatriz Camarena, a quien agradezco por acceder a ser mi maestra, por su infinita paciencia y su colaboración estrecha en la realización de este trabajo.

A Juan José Cervantes a quien agradezco por su colaboración como guía clínico

A mis padres y hermano

A Luis Carlos

Índice de tablas

Tabla 1. Características sociodemográficas de lamuestra estudiada.

Tabla 2. Distribución de las variables categóricas estudiadas.

Tabla 3 Frecuencias de alelos y genotipos del polimorfismo del gen COMT en pacientes con TLP

Tabla 4 Análisis de la variable clínica de agresividad y los genotipos de COMT en pacientes con TLP

Tabla 5 Análisis de la gravedad de la impulsividad y los genotipos COMT en pacientes con TLP

Tabla 6. Frecuencia de genotipos gen COMT y conductas autolesivas en pacientes con TLP.

Tabla 7. Análisis de la variable clínica de agresividad y el alelo de riesgo Met del gen de la COMT en pacientes con TLP

Tabla 8. Análisis de la variable clínica de impulsividad y el alelo de riesgo Met del gen de la COMT en pacientes con TLP

Tabla 9. Frecuencia de la portación del alelo Met en pacientes con TLP y conductas autolesivas

Tabla 10. Frecuencias de genotipos del polimorfismo del gen DRD4 en pacientes con TLP.

Tabla 11 Frecuencias de alelos del polimorfismo del gen DRD4 en pacientes con TLP

Tabla 12. Análisis de la portación y no portación del alelo 7R del gen DRD4 y la agresividad en pacientes con TLP.

Tabla 12. Análisis de la portación y la no portación del alelo 7R del gen DRD4 y la impulsividad en pacientes con TLP

Tabla 13. Análisis de la portación y no portación del alelo 7R del gen DRD4 y conductas autolesivas en pacientes con TLP

Relación entre la impulsividad y agresividad y los genes DRD4 y COMT en pacientes con trastorno límite de personalidad

MARCO TEÓRICO

Los trastornos psiquiátricos no cuentan con una etiología definida, sin embargo es asociada a múltiples factores, ya sea factores biológicos y/o medio ambientales.

Estrictamente el presente estudio pretende acercarse a uno de los trastornos mentales más frecuentes, que amerita atención psiquiátrica constante, esto asociado a la disfunción social, laboral y de salud. Este es el Trastorno Límite de la personalidad.

De manera inicial y con el fin de realizar un acercamiento conceptual a nuestra investigación podemos definir que la palabra persona deriva del griego *prosopon* (cara, rostro, aspecto) que en etrusco (alfabeto griego desarrollado en la península itálica) fue entendido como *phersu*, derivándose posteriormente en la palabra denominada "personalidad" que inicialmente se entendía como la máscara de teatro con la que los actores imitaban la fisonomía de quien representaban, adquiriendo posteriormente el significado del papel representado y finalmente definiendo aquél al que representaban.¹

En la actualidad desde una perspectiva lingüística, la Real Academia de la Lengua define a la personalidad como la diferencia individual que constituye a cada persona y la distingue de otra.¹ Es decir se integra tanto del carácter (características adquiridas a través de la historia de vida) y del temperamento, entendiéndose como la base biológica que permite el desarrollo de ciertas conductas. En pocas palabras la personalidad se entiende como aquellos patrones emotivos, conductuales y comportamentales que cuentan con un potencial de variación y flexibilidad ante los eventos ambientales.² Dichos patrones pueden ser entendidos desde múltiples modelos incluyendo los neurobiológicos.

Concepto de trastorno de la personalidad

Según lo describe el DSM IV TR, un trastorno de personalidad es un sistema de rasgos relacionados con la percepción, la cognición, la reacción emocional y relaciones interpersonales que son relativamente fijos y que conllevan a la desadaptación del sujeto. Es entonces que los criterios propuestos por el DSM IV TR para los trastornos de la personalidad son³:

- 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: a. Cognición (p, ej, forma de percibir e interpretarse a unos mismo, a los demás acontecimientos) b. Afectividad (p. Ej, la gama, intensidad, labilidad y adecuación de la respuesta emocional) c. Actividad interpersonal d. 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 a una consecuencia de otro trastorno mental.
- F. El patrón persistente no es debido a los efectos fisiológicos directos de una sustancias (p ej. Una droga, un medicamento) ni una enfermedad médica (p. Ej. Traumatismo craneal)

En base a los criterios propuestos por el DSM IV TR, se tipifican los trastornos de personalidad en tres *clusters* el A que incluye a las personalidades extrañas/excéntricas (paranoide, esquizoide y esquizotípica), el B que incluye a las personalidades dramática/errática en donde se incluye al trastorno límite de la personalidad (TLP) compartiendo dicha categoría con el trastorno antisocial de la personalidad y trastorno histriónico de la personalidad y finalmente el cluster C, las personalidades ansiosas/inhíbidas, (evitativo, dependiente y obsesivo compulsivo).³ En resumen el trastorno de personalidad es la permanencia e inflexibilidad de patrones asociados a la experiencia interna que con llevan a un malestar acusado, con importante disfunción.

Modelo categórico y modelo dimensional en los trastornos de la personalidad

El foco central de la discusión actual sobre los trastornos de la personalidad, es si son formas de relacionarse distintas de la conducta psicológicamente sana (categorías) o por el contrario son versiones extremas de variaciones por lo demás normales de la personalidad (dimensiones). Ambas presentan ventajas e inconvenientes en el estudio de los trastornos de la personalidad.⁴ De acuerdo a Millon y Davis⁵ el modelo categórico

favorece la comunicación o el acuerdo entre profesionales, produciendo una descripción clara y sencilla aunque menos cercana a la realidad, mientras que el modelo dimensional permite obtener información más precisa pero a su vez más compleja y difícil. Pese a estas diferencias parece ser que un sistema dimensional podría resultar más apropiado ya que favorece la representación de la individualidad y reconoce la existencia de un continuo en la distinción de normal- anormal, más que considerarlos como fenómenos distintos y separados.

Trastorno límite de la personalidad

Desde la Grecia Antigua se han descrito variaciones de la personalidad en donde ciertos individuos presentaban múltiples cambios inconscientes del estado de ánimo (melancholia, manía e ira); sin embargo, es quizás Bonet en el año de 1684 quien describe de manera inicial un síndrome en donde el individuo alterna entre estados de ánimo impulsivos y erráticos, denominándolo "folie maniaco-melancolique".⁶ Más tarde el británico C H Hughes conceptualiza la existencia de un "campo fronterizo" dentro de las entidades mórbidas psicológicas, en donde se incluyen a los individuos no clasificables dentro de las categorías de neurosis o del espectro psicótico.⁷

Es quizás dentro del modelo psicoanalista de O. Kernberg⁸ quien establece por primera vez la denominada estructura límite de personalidad, como una categoría estable que posteriormente se conceptualizaría como una entidad diagnóstica, y así en el año de 1980 es cuando formalmente se instauran los criterios diagnósticos del trastorno límite de personalidad (TLP) dentro del DSM III.

Según el DSM IV TR de manera categórica podemos decir que el trastorno límite de la personalidad consiste en:³

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 (p, ej. Gastos sexo, abuso de sustancias, conducción temeraria, atracones de comida) Nota: No incluir los comportamientos suicida o de automutilacion que se recogen en el criterio 5.
- (5) Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes o comportamiento de automutilación.
- (6) Inestabilidad afectiva debido a una notable reactividad del estado del ánimo (p ej 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 (o ej muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).
- (9) Ideación paranoide transitoria relacionada con el estrés o síntomas disociativos graves.

Epidemiología

Los estudios epidemiológicos basados en las categorías diagnósticas del DSM IV TR muestran una prevalencia de los trastornos de la personalidad en población general del 13.4%, estrictamente para el trastorno límite de la personalidad es del 0.2 al 3.9%.⁹ En estudios en población psiquiátrica mexicana dicha prevalencia se eleva hasta en un 60%.¹⁰ Así mismo existe una mayor frecuencia en el género femenino siendo del 75 a 80% en comparación del género masculino que es del 20 al 25%. Este predominio del género femenino aparece en la mayoría de los estudios tanto en población general como población psiquiátrica, si bien habría que tener en consideración que dicha afirmación podría estar sesgada por la selección de la muestra y a que las mujeres demandan con mayor frecuencia ser atendidas por servicios médico- psiquiátricos.¹¹

Así mismo se describe que los pacientes con trastorno límite de la personalidad cuentan con 50 veces más riesgo de realizar un intento suicida en comparación con otras poblaciones psiquiátricas. De igual manera la disfunción relacionada por el trastorno y el riesgo de suicidio son mayores en los primeros años de la edad adulta con una disminución gradual a lo largo de la vida.¹²

Con respecto al curso del trastorno límite de la personalidad se sabe que durante la cuarta y quinta décadas de la vida, la mayoría de los sujetos con esta entidad diagnóstica logran una mayor estabilidad en sus relaciones y su actividad profesional.

Además se constata también que pese a que en estos sujetos tiende a persistir la impulsividad, la vivencia intensa de las emociones y las relaciones inestables a lo largo de su vida; es aquellos pacientes que reciben tratamiento muestran con frecuencia mejoría, que tiene su inicio durante el primer año de tratamiento.¹³

Comorbilidad del trastorno límite de la personalidad.

Las personas con trastorno límite de la personalidad cuentan con una importante comorbilidad con otros trastornos psiquiátricos como el abuso de etanol y polisustancias, trastorno de angustia, fobia social, fobia específica, trastorno por estrés postraumático, depresión mayor, trastornos de la conducta alimentaria y trastornos somatomorfos. Igualmente se reporta que hasta el 75% de los pacientes con TLP manifiestan sintomatología disociativa e ideación paranoide de tipo no delirante.¹⁴

Modelos etiológicos del trastorno límite de la personalidad

Los modelos etiológicos propuestos para el TLP se pueden sintetizar en dos grandes grupos. El primero se asocia con los aspectos psicosociales como la posible separación o pérdida parental, una crianza deficiente, así como el abuso físico, psicológico o sexual durante la infancia. El segundo modelo incluye a los factores genéticos como historia familiar de antecedente psiquiátricos, aspectos temperamentales y disfunciones neurobiológicas y/o bioquímicas. Con respecto a estos últimos actualmente existe evidencia que sugiere una transmisión familiar del TLP, siendo el riesgo de padecer este trastorno en familiares de personas diagnósticas con TLP de hasta cinco veces superior que el de la población general.¹⁵

Ahora desde un planteamiento del desarrollo se ha sugerido que existe una posibilidad de una asociación entre las adversidades de la vida (pobreza, abuso sexual, psicológico y físico) que tienen sobre el niño y una posible disfunción cerebral, principalmente en el eje Hipotálamo-Hipófisis-Suprarrenal y el desarrollo posterior de los futuros adultos con TLP, por tanto el resultado consiste en una dificultad en las relaciones afectivo emocionales y el control de los impulsos.¹⁶ De este modo el TLP es en sí mismo es un constructo difícil de estudiar como fenotipo biológico, la tendencia actual tiene como objetivo investigar la psicobiología de cada uno de los síntomas clave de este trastorno en particular, la impulsividad y la labilidad afectiva.

Impulsividad y agresividad en el TLP

Inicialmente entenderemos a la impulsividad como un complejo rasgo de la personalidad, relacionado con el control del comportamiento y de las emociones. Esta se encuentra presente en diversos grados patológicos en algunos subgrupos de pacientes entre ellos los pacientes con TLP.¹⁷

La impulsividad se encuentra relacionado con el control del comportamiento y las emociones y es desde un punto de vista clínico-práctico la impulsividad puede ser definida como: Una predisposición a realizar acciones rápidas y no planeadas en respuesta a estímulos internos o externos a pesar de las consecuencias negativas que puedan tener tanto para el sujeto impulsivo, como para los demás.¹⁸

Existe evidencia acumulada que la impulsividad y la agresión son factores multidimensionales asociados a diferentes trastornos psiquiátricos como bulimia nervosa, juego patológico, abuso de sustancias, el trastorno explosivo intermitente, el trastorno antisocial y límite de la personalidad. Ahora la relación de algunos trastornos de la personalidad, sobretudo los del cluster B y la disfunción asociada esta basada en una cuestión clave y común a ambos trastornos, la impulsividad.¹⁹ La cual aparece mencionada explícitamente entre los criterios diagnósticos. Dentro del TLP en especial están asociados los siguientes criterios:³

1. Comportamientos, intentos o amenazas suicidas recurrentes o comportamiento de automutilación
2. Ira inapropiada e intensa o dificultades para controlar la ira (o ej muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).

Así se puede entender a la impulsividad en si misma desde su perspectiva clásica, como una acción rápida en ausencia de una reflexión previa o de una valoración consiente de los hechos. Sin embargo en la actualidad están en uso criterios más amplios, con una perspectiva biopsicosocial que incluyen:¹⁹

1. Una menor sensibilidad para detectar las consecuencias negativas de la conducta
2. Reacciones rápidas y no planificadas a los estímulos

Estos puntos determinan que la impulsividad forma parte de un patrón comportamental más que como un acto aislado y una acción rápida no planificada.

Es entonces que la impulsividad y la agresividad son características de personalidad relevantes en diversos aspectos de la psicopatología del TLP en dónde el constructo de la impulsividad es un predictor de la estabilidad diagnóstica, es por ello que en diversos estudios en pacientes con TLP se reporta una mayor presencia de agresividad e impulsividad motora comparado con grupos control²⁰, sin embargo otros autores reportan que la impulsividad observada en las pacientes con TLP podrían estar condicionada por la presencia o ausencia de síntomas depresivos, otorgándonos una

dificultad en la evaluación clínica debido a la posibilidad de la obtención de diferentes resultados en los diversos instrumentos de medición clínica (escala de impulsividad de Barrat y el inventario de hostilidad de Buss- Durke).²¹

Ahora si bien la impulsividad es frecuente en el TLP no por ello podemos inferir que el constructo de la impulsividad es único de esta categoría diagnóstica es entonces que diversos autores mencionan que la impulsividad se debe estudiar en diversas dimensiones entre ellas la cognitiva en donde existe una falla en la planeación y falta de preocupación a futuro así como con en su relación con la gravedad de la impulsividad, déficits atencionales asociados y finalmente con una posible predisposición genética²².

Siguiendo la línea de estudio sobre impulsividad y agresividad, nos tenemos que referir a la presencia de conductas auto lesivas dentro del trastorno límite de la personalidad. Se define la conducta autolesiva como la realización socialmente inaceptable y repetitiva de cortes, golpes y otras formas de autoagresión que causan lesiones físicas leves o moderadas. El comportamiento autolesivo se encuentra tanto en población general como psiquiátrica que incluye al TLP. Inclusive algunos autores proponen su construcción como una entidad diagnóstica única.²³

Aunque el comportamiento autolesivo es conceptualmente distinto del suicidio, múltiples estudios muestran una relación muy estrecha entre ambos, siendo las conductas autolíticas un claro factor de riesgo para las tentativas suicidas, ya que tras una autolesión el riesgo de cometer suicidio oscila entre el 0,5 y el 2% en el año siguiente. Algunos investigadores plantean un continuo entre la conducta auto lesiva y el suicidio, ya que ambos comparten un elemento esencial que es la autoinflcción de daño y únicamente se diferencian en la seriedad de la lesión causada.²⁴

En la actualidad el papel de los factores neurobiológicos que subyacen en el desarrollo del TLP han sido ampliamente estudiados, aportando continuamente evidencia sobre las anormalidades morfológicas del cerebro en individuos con TLP. Ahora la relación entre neurocognición y este trastorno aún no es clara, sin embargo la impulsividad es una característica como ya lo mencionamos, muy clara del TLP.

Explicaciones biológicas de la impulsividad y agresividad en el TLP

Existen múltiples modelos psicobiológicos de la personalidad, dichos modelos son la base teórica de nuestra investigación, de manera inicial Clonninger describe diferencias individuales en los hábitos y habilidades relacionados con la emociones que se hereda de forma moderada, alrededor de un 50%, siendo moderadamente estable desde la

infancia hasta la etapa adulta, se ha demostrado en estudios de gemelos que cada una de estas habilidades y hábitos son genéticamente homogéneas e independientes entre sí y que se asocian de forma predominante con un determinado sistema de neurotransmisor.²⁵

Desde el modelo de Eysenck se entiende la presencia de dos clases de impulsividad: una la impulsividad propiamente dicha es decir la falta de previsión y carencia de control de los impulsos, la cual se conceptualizó en la dimensión de *Psicoticismo* y la referida a la osadía, atrevimiento y asunción de riesgo que se asocia a la dimensión de *extraversión*. Dentro de dichas dimensiones Eysenck afirmaba que tienen una clara determinación genética, así como estructuras fisiológicas y hormonales concretas y que son contrastables por medio de procedimientos experimentales, de igual manera el psicoticismo se asocia a la propuesta realizada por Zuckerman sobre el rasgo de “búsqueda de sensaciones impulsiva – no socializada”, mostrando una elevada correlación con la impulsividad, centro de nuestra investigación. Esta desinhibición se encuentra influida por la activación a decir de Zuckerman, de circuitos dopaminérgicos, altos niveles de testosterona y bajos niveles de la enzima monoaminoxidasa (MAO).^{27,28}

En específico es el rasgo de búsqueda de la novedad la cual se entiende como la presencia de una impulsividad exploratoria así como ira, sin embargo esto a nivel clínico se relaciona al TLP, los estudios confirman que las dimensiones del temperamento propuestas por Cloninger, que incluyen a la búsqueda de la novedad permiten distinguir los subtipos de trastornos de personalidad como por ejemplo el cluster B en donde se incluye al trastorno límite de la personalidad el cual a su vez se correlaciona con puntuaciones elevadas en búsqueda de la novedad. Es por tanto que desde este modelo entendemos que el trastorno límite de la personalidad consiste en variaciones extremas de los rasgos del temperamento asociados al fracaso para conseguir logros de identidad, vinculación e intimidad. Son principalmente las dimensiones del carácter: la autodirección y cooperación las que determinan la presencia o ausencia del diagnóstico. Es entonces que Cloninger relaciona cada una de las dimensiones con un sistema monoaminérgico, en específico el rasgo de búsqueda de la novedad (en donde se incluye a la impulsividad exploratoria) se asocia con el sistema dopaminérgico.^{25,26,27}

Circuitos neurales

Existen múltiples investigaciones que implican a la corteza prefrontal (sobre todo la orbito medial y la dorsolateral) en la regulación de los circuitos neuronales que media la impulsividad y el comportamiento agresivo-impulsivo. Desde la función cognoscitiva se

han reportado cinco áreas afectadas en el TLP: atención, memoria verbal y visual, construcción viso espacial, procesamiento emocional y riesgo en la toma de decisiones.

30

Los estudios conductuales relacionados al TLP reportan que dichos pacientes tienen dificultades en tolerar ser recompensados a largo plazo, igualmente se identificaron dificultades para la inhibición del comportamiento y alteraciones en la regulación de las funciones ejecutivas. Basado en estos hallazgos distintos autores han postulado que existe una disfunción pre frontal y temporo-límbica que podrían ocasionar el descontrol comportamental, la desregulación afectiva y el déficit en la cognición social que caracterizan al TLP.³¹

Uno de los sistemas funcionales de la corteza prefrontal, el sistema orbito frontal es el sistema asociado con la regulación afectiva, el control de los impulsos y la conciencia social; esto incluye el control del comportamiento asociado a contingencias recompensa-castigo, reconocimiento de expresiones emocionales y la identificación de las señales sociales, déficits encontrados entre los pacientes con TLP lo cual podría sugerirnos una disfunción en dicha área.³²

Así mismo estudios en la corteza dorsolateral, y pacientes con TLP muestran una activación de dicha área cuando se involucra la planeación y la inhibición, de igual manera se asocia una disfunción en este sistema funcional (corteza dorsolateral) con la existencia de labilidad afectiva. En estudios de imagen con fMRI en pacientes con TLP se observó que ante un paradigma consistente en la valoración de la respuesta a estímulos aversivos visuales, se presentó un aumento en la respuesta amigdalina y la corteza dorso lateral.³³

Sistema dopaminérgico y trastorno límite de la personalidad

La corteza pre frontal se conforma de los circuitos de regulación del comportamiento intencional y de las emociones y así constituyen los principales circuitos córtico límbicos y córticoestriatales. En consecuencia su adecuado funcionamiento depende más de la integridad funcional de los circuitos que de la integridad estructural de una región anatómica particular. Por ello resulta lógico considerar que los estudios sobre cambios en la microestructura de la sustancia blanca sirven de sustrato a estos circuitos y sobre todo el estado funcional de sus principales neurotransmisores moduladores.

De manera clásica la impulsividad se ha asociado con alteraciones en la neurotransmisión serotoninérgica, sin embargo existen diversas hipótesis de disfunción

dopaminérgica en pacientes con TLP que parece asociarse al constructo de impulsividad.

La actividad dopaminérgica cuenta con implicaciones en la modulación de la información emocional, control de los impulsos y la memoria de trabajo. De igual manera permanece inexplicable el uso tradicional de antipsicóticos en el tratamiento en pacientes con TLP que son altamente impulsivos, que si bien los antipsicóticos cuentan con una variabilidad de respuestas a nivel bioquímico tienen una predilección por la acción sobre el sistema dopaminérgico.³⁴

Friedel propone un modelo de disfunción dopaminérgica en pacientes con TLP, que cuenta con dos líneas de investigación, la primera en relación a los estudios farmacológicos realizados en pacientes con TLP y segundo con los estudios en modelos animales que estudian la actividad dopaminérgica en el procesamiento de la emoción y la impulsividad.³⁵

En ensayos clínicos controlados con placebo que evalúan la respuesta a los antipsicóticos en pacientes con TLP sugieren una eficacia demostrada en las áreas de disregulación emocional y la impulsividad. De igual manera múltiples ensayos abiertos en antipsicóticos atípicos principalmente la risperidona, clozapina y olanzapina sugieren de igual manera una eficacia en múltiples dimensiones del TLP incluyendo la impulsividad. Los estudios en anfetamina y metilfenidato en pacientes con TLP, que fueron realizados asumiendo los efectos en la actividad dopaminérgica de dichos fármacos, encontrando que la anfetamina produce síntomas psicóticos en el 50% de los pacientes estudiados con TLP, así mismo produce aumento en los puntajes de la escala BPRS en sujetos con TLP y trastorno esquizotípico de la personalidad. Con respecto a los estudios con metilfenidato en pacientes con TLP mostraron que las pacientes con prescripción de metilfenidato mostraron un menor control impulsivo y alteraciones cognitivas, así como síntomas afectivos por lo cual podría traducirse en una disfunción per se del sistema dopaminérgico.^{35,36,37}

Con respecto a los estudios en modelos animales se sabe que la dopamina tiene efectos sobre la construcción de la emoción, esto mediante el procesamiento de la experiencias afectivas que están predeterminadas por los núcleos basal y lateral de la amígdala los cuales proveen de diversas eferencias al área tegmental ventral, la fuente primaria de fibras dopaminérgicas de las estructuras corticolímbicas, igualmente las conexiones entre la amígdala y la corteza orbitofrontal son críticas en la modulación de la respuesta emocional y el control impulsivo.³⁸ Posteriormente en un estudio en donde se comparan

sujetos control y sujetos con TLP demostraron una disminución en el volumen amigdalino y un hipermetabolismo pre frontal que podría condicionar un déficit en el control impulsivo.³⁹

Genética

En los últimos años se ha generado un gran desarrollo en los campos de estudios genéticos, farmacológicos y de imágenes en un intento de esclarecer la etiología de las enfermedades psiquiátricas, es por ello que se existe un acercamiento de la genética al campo de la salud mental en donde su propósito es establecer la posibilidad de que la enfermedad mental constituya un trastorno familiar y por tanto heredable.⁴⁰

En estudios en familias reportan una frecuencia del TLP del 3.4 al 15.1% y en estudios en gemelos sugieren un efecto genético sobre el desarrollo del TLP, indicando que la porción genética de la varianza es aproximadamente del 0.40, sin embargo algunos autores proponen que ciertas dimensiones del TLP como la impulsividad/agresividad e inestabilidad emocional podrían estar fuertemente asociados a factores genéticos y con ello podrían representar rasgos heredables que varían respecto a la población general.⁴¹

Un marcador genético es un elemento útil localizado en un mapa del genoma y puede ser: un gen, una secuencia marcada in situ (STS), un fragmento de DNA, un oligonucleótido o un sitio de restricción. La presencia de variantes en la secuencia del DNA (variación alélicas) dentro del genoma humano explica en parte las diferencias entre individuos. Esta variación consta de alrededor de 0.1% en la secuencia del DNA entre los individuos. En una población, el polimorfismo se presenta cuando la frecuencia de los alelos de un gen varía al menos 0.01, de manera que los individuos heterocigóticos portadores de uno de los alelos, pueden detectarse en 2% o más de la población.⁴²

Ahora el gen polimórfico puede ser un gen candidato a una enfermedad o trastorno (en este caso el TLP), el cual se asume que desempeña un papel importante en la función fisiológica y puede afectar el control genético o considerarse como un gen marcador porque se ubica en un locus en el genoma o en un lugar cromosómico. Con respecto a las técnicas empleadas para conocer esta asociación son multivaridas y estas pueden ser a través de asociación con genes candidatos, correlación cuantitativa entre caracteres o rasgos fenotípicos y su relación con la herencia multifactorial de tipo poligénico. Previamente se han utilizado marcadores genéticos polimórficos en los genes candidatos que participan en la etiología de algunos trastornos psiquiátricos.⁴³

En este sentido y para propósitos de esta investigación la variante de 7 repetidos (r) del exón 3 del gen DRD4, esta presente con mayor frecuencia en individuos que presentan un comportamiento impulsivo y búsqueda de la novedad. ⁴⁴

La secuencia codificante del gen DRD4 regula la expresión de una proteína de membrana, que está organizada topográficamente en 7 dominios transmembranales. Diversas investigaciones se han enfocado en el polimorfismo del gen del DRD4 de 48 pb (pares de bases) del tipo VNTR (número variable de repetidos en tándem). El alelo 7r se ha asociado con la modulación de aspectos inhibitorios relacionados con la emoción y el comportamiento, la toma de decisiones y comportamiento impulsivo.⁴³ Existen diversos alelos del gen DRD4 entre los más comúnmente expresados se encuentran los alelos 2, 4 y 7r y es precisamente el alelo 7r el que se ha asociado con pacientes TLP, observándose que pacientes portadores del alelo 7r cuentan con altos niveles de agresividad e impulsividad, por otra parte se ha reportado una asociación entre el polimorfismo del exón 3 del DRD4 y niños que muestran una conducta de apego desorganizado hacia su madre, entendiéndose al apego como un sistema innato manifestado en momentos de amenaza ante la ausencia de la figura de apego primario, siendo evolutivamente importante para la supervivencia de los recién nacidos, y es precisamente aquellos niños que presentan apego desorganizado cuentan con un asociación con el trastorno límite de la personalidad. Se ha descrito que el riesgo para niños con apego desorganizado que portan el alelo 7r es de cuatro veces mayor. ⁴⁵

La característica de personalidad de búsqueda de la novedad, el cual cuenta con un componente de alta impulsividad también ha sido muy estudiada en relación con la variante 7r. En un grupo de 124 sujetos de origen israelí no relacionados familiarmente, se demostró que los individuos con alelos de 7r obtenían una mayor presencia de búsqueda de la novedad y a su vez de altos puntajes en instrumentos de medición de impulsividad.⁴⁵ Posteriormente Nemoda et al en un grupo de pacientes con TLP demuestran que aquellas portadoras del alelo DRD4 – 616 C/G contaban con mayor impulsividad en comparación a otros alelos. ⁴⁷

La enzima catecol- O- metiltransferasa interviene de forma significativa e la inactivación de las catecolaminas, a través de la transferencia de un grupo metilo S-adenosilmetionina a la dopamina, noradrenalina y adrenalina. El gen que codifica a la enzima tiene el mismo nombre (COMT) y se ubica en el cromosoma 22 en la región 22q11.1-22q11.2. Este gen contiene un polimorfismo en el codón 158 con la sustitución de la base purínica Guanina por Adenosina. Esta transición de un solo nucleótido condiciona el remplazo del aminoácido valina (Val) por metionina (Met) en la enzima que codifica el gen, dando lugar al llamado Val158Met. Es ampliamente aceptado la variación genética en el codón 158 del gen COMT, de tal forma que el genotipo Val/val

se asocia con una mayor actividad enzimática, Val/Met con actividad intermedia y Met/Met con actividad baja.⁴⁹

La importancia psiquiátrica de este polimorfismo radica en su posible papel sobre el sistema dopaminérgico. Los estudios con el polimorfismo Val158Met se sabe que tiene un impacto de la enzima COMT principalmente en el sistema límbico y la corteza prefrontal. Se sabe que el polimorfismo Val158Met tiene un efecto pleiotropico sobre el procesamiento emocional, en estudios en 621 mujeres a las cuales se les midió mediante escalas de bienestar se encontró una sensación aumentada de la recompensa (que se correlaciona con los niveles de impulsividad) en aquellas portadoras del alelo Met, de igual manera se observo que ante un estímulo placentero las pacientes portadoras del alelo Met reportaban una sensación placentera menor en comparación con aquellas portadoras del alelo Val que fue reportado como altamente placentero esto podría relacionarse con disfunción dopaminérgica basal.⁵⁰

En estudios con pacientes con TLP y el polimorfismo Val158Met se ha asociado a niveles altos de agresividad, así mismo Tadic et al describen una sobre representación del alelo Met en pacientes con TLP en comparación con grupo control, así mismo otros autores describen una asociación entre el alelo Val y bajos puntajes en el inventario de Buss-Durke que evalúa el nivel de agresividad, esto en pacientes con TLP. En estudios en pacientes que habían realizado una tentativa suicida, con el diagnostico de TLP y sin el se encontró de igual manera una mayor frecuencia del alelo Met en aquellas pacientes con el diagnostico de TLP. Inclusive algunos autores lo asocian con una mayor letalidad del intento suicida.^{51,52}

Planteamiento del problema.

¿Cuál será la relación entre **impulsividad y agresividad** con los polimorfismos de los genes **DRD4** y **COMT** en pacientes con trastorno **límite de personalidad**?

Justificación.

Es la psiquiatría en la actualidad, el área de la práctica médica que tiene como objetivo el diagnóstico, tratamiento y prevención de los trastornos mentales, sin embargo el crecimiento de la psiquiatría dentro de las neurociencias plantea la posibilidad del estructurar una etiología y fisiopatología de diversas entidades clínicas psiquiátricas; basados en la asociación de la clínica y correlatos neurocientíficos, es por ello la integración actual de ciertas áreas científicas como la genética.

Dada la presencia de múltiples bases genéticas que podrían contribuir en ciertos rasgos de personalidad es quizás una de las intenciones de este trabajo aportar evidencia genética sobre el trastorno límite de personalidad (TLP) en particular en la dimensión agresivo-impulsiva, siendo este considerado por algunos autores como los rasgos más disfuncionales de esta categoría diagnóstica, correlacionándose a su vez con los intentos suicidas.¹² Es por ello, que es vital la creación de intervenciones tempranas, basado en los reportes que muestran que la tendencia de la mortalidad en jóvenes se relaciona con el suicidio, en México se ha vuelto un problema de salud pública importante, pues ya para el año 2001 el suicidio estaba en onceavo lugar entre las causas de mortalidad de niños de 5 a 14 años y en el cuarto lugar en personas de 15 a 25 años.⁵⁵ Además, se estima que para el año 2020 las víctimas por suicidio podrían ascender a 1.5 millones.⁵⁷ Dentro de la prevalencia de los trastornos de personalidad en muestras comunitarias Paez et al reporta al trastorno límite de personalidad como uno de los trastornos de personalidad más prevalentes seguido del narcisista, histriónico y pasivo agresivo.⁵⁷ A partir de los estudios descriptivos en México sobre el riesgo y letalidad suicida en pacientes con TLP, se observó que el intento suicida es la causa más frecuente de hospitalización en esta categoría clínica, y que los riesgos suicidas bajo un contexto impulsivo constituyen con frecuencia la presentación del padecimiento. Los pacientes recaen continuamente generando altos costos personales y familiares, de hospitalización en tratamientos, medicación e incapacidad laboral en personas económicamente activas, siendo el costo más alto, la pérdida de la vida humana.⁵⁸

En la actualidad existen pocos tratamientos eficaces para el trastorno límite de personalidad, (Ej. Terapia dialéctica conductual) que provee sólo un alivio de los síntomas en forma moderada⁵⁹, es por ello que la asociación con diversos polimorfismos genéticos y en particular con el trastorno límite de personalidad podría mejorar las

intervenciones psiquiátricas.⁸ Las diversas investigaciones sobre el efecto de ciertos polimorfismos sobre la expresión de la agresividad/impulsividad se ha llevado a cabo principalmente sobre el sistema serotoninérgico siendo el más estudiado en relación al TLP. Basándonos en lo anterior, la intención de este trabajo fue la de estudiar otro sistema de neurotransmisión, el sistema dopaminérgico, esto en relación a la presencia de rasgos como la impulsividad y agresividad como fenotipos de riesgo para el desarrollo del TLP.

Es por tanto válido el intentar generar marcadores biológicos para los diversos trastornos psiquiátricos, en especial para dimensiones específicas de los trastornos de la personalidad. Es por ello que el encontrar una asociación genética – comportamental es relevante para la construcción de los procesos de entendimiento de la etiología de la personalidad limítrofe.

Hipótesis

Los pacientes con trastorno límite de personalidad portadores del alelo 7R del gen DRD4 y el alelo Met de la COMT presentarán una mayor impulsividad y agresividad

Objetivos de la investigación

General

Relacionar los alelos de riesgo del DRD4 y COMT con las variables de impulsividad y agresividad en pacientes con trastorno límite de personalidad

Particulares.

1. Determinar el grado de impulsividad y agresividad en una muestra de pacientes con el diagnóstico de trastorno límite de personalidad.
2. Analizar la asociación de los alelos de riesgo en pacientes con trastorno límite de personalidad.
3. Relacionar la presencia de dichos alelos de riesgo y el grado de agresividad e impulsividad en pacientes con trastorno límite de personalidad

Tipo de estudio.

Este estudio es de un escrutinio comparativo y transversal

Es un estudio donde se compara el efecto de un agente (variables genéticas) que fue asignado por la naturaleza sobre los factores de impulsividad y agresividad en un momento determinado (transversal)

Materiales y métodos.

Universo de estudio, muestra, selección y tamaño.

Se incluyeron los pacientes que acudieron a los servicios de preconsulta, y consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, de ambos géneros que cuenten con el diagnóstico de trastorno límite de la personalidad a través de la entrevista clínica estructurada para el DSM- IV en el eje II.

El cálculo de la muestra se realizó considerando una frecuencia de los alelos de riesgo 7R del polimorfismo 48-pb exón III del DRD4 de 0.26 y el alelo Val de la COMT de 0.42 en población mexicana para obtener un poder estadístico de $\beta=0.92$ para un tamaño de muestra de 100 pacientes. El cálculo fue realizado mediante el programa estadístico Quanto.versión 1.2.3.

Criterios de inclusión y exclusión.

Criterios de inclusión:

Que sean mayores de 18 años.

Ambos géneros.

Padres y abuelos mexicanos.

Que sepan leer y escribir .

Que deseen proporcionar una muestra de sangre.

Aceptación de la participación en el estudio mediante el consentimiento informado

Criterios de exclusión:

Que no cuenten con el diagnóstico de Trastorno Límite de personalidad.

Pacientes que cuenten con un síndrome orgánico cerebral.

Que cuenten con el diagnóstico de Trastorno antisocial de la personalidad

Que cuenta con el diagnóstico en eje I de abuso de sustancias, trastorno explosivo intermitente, juego patológico, piromanía y cleptomanía

Imposibilidad del paciente para otorgar el consentimiento informado

Correlación con algún trastorno psicótico

Menores de 18 años de edad.

Que no deseen proporcionar una muestra de sangre

No sea mexicano de nacimiento.

Procedimiento.

Variables estudiadas.

Variable	Valoración	Tipo de variable
Trastorno límite de personalidad	SCID- II	Cualitativa categórica dicotómica
Impulsividad	Escala de impulsividad de Plutchik	Cuantitativa ordinal continua
Agresividad	Escala de agresividad explícita	Cuantitativa ordinal continua
Polimorfismo 48-pb exon III DRD4	Método de PCR convencional	Dicotómica
Polimorfismo Val158Met del gen de la COMT	Discriminación alélica con sondas TaqMan	Cualitativa dicotómica nominal

El reclutamiento de pacientes se realizó de forma consecutiva por el investigador principal en el servicio de consulta externa y preconsulta del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, de ambos géneros, que cuenten con el diagnóstico de trastorno límite de la personalidad a través de la **entrevista clínica semi estructurada para establecer diagnósticos del DSM- IV** en el eje II (SCID-II).

La **SCID-II** se usa para formular diagnósticos de Eje II, de forma tanto categórica (presente o ausente) como dimensional (reseñando el número de criterios de trastorno de personalidad para cada diagnóstico que han sido codificados "3") y Contiene numerosas preguntas para la entrevista así como los criterios diagnósticos del DSM-IV. Está especialmente diseñado para utilizarse con la hoja de resultados, con una duración de 45 a 90 minutos.

Posteriormente se les aplico a los pacientes con TLP, la **escala de agresión explícita**, instrumento validado en México por Páez y cols²³ con una consistencia interna del

0.96,²³ dicho instrumento evalúa la severidad de las conductas agresivas a través de una entrevista clínica que consta de 4 áreas principales 1) agresión verbal, 2) agresión contra objetos, 3) autoagresión y 4) agresión física heterodirigida, siendo el resultado de la escala la sumatoria de cada uno de los puntajes de las áreas antes descritas. Igualmente respondieron la **escala auto aplicable de impulsividad de Plutchik** que cuenta con una consistencia interna de 0.66²¹ y evalúa la posibilidad de la instauración de conductas impulsivas que podrían ser consecuentes a una pérdida del control, la escala cuenta con 15 reactivos que son medidos mediante una escala ordinal de 0 a 3, siendo evaluada la planeación, gastos impulsivos, sobre alimentación, control emocional y control de conductas. Actualmente validada en México por Páez y cols.²¹

Material para la toma de muestra.

- a. Tubos Vacutainer con EDTA 5ml
- b. Torunda alcoholada

Extracción de ADN genómico: Se obtendrá el ADN mediante el uso de el kit de extracción Wizard Genomic DNA purification a partir de 5 ml de sangre periférica.

Método de extracción del DNA

El método de extracción de Lahiri (Lahiri y Nurnberger 1991) consiste en los siguientes pasos:

1. Descongelar la sangre, tomar 5 ml de sangre y colocarlo en un tubo de Falcon de 50 ml. Llevarlo a un volumen de 20 ml con solución TKM-1. Posteriormente agregar 5ml de Nonidet P-40. Mezclar por inversión y centrifugar a 1100 rpm/15min/temperatura ambiente (Centrifugado Beckman, modelo J6B, rotor JS-4.2)
2. Sacar 1/3 parte del sobrenadante con pipeta desechable, teniendo cuidado de no tocar el pellet (color blanco).
3. Nuevamente llevar un volumen de 20 ml con TKM – 1 y centrifugar a 900rpm/10min/temperatura ambiente (Centrifugado Beckman, modelo J6B, rotor JS-4.2).
4. Sacar todo el sobrenadante con pipeta desechable y teniendo cuidado de no tomar el pellet. Agregar 800ul de TKM-2.5 ul de proteinada K10 mg/ml

(concentración final 100g/ml) y 25 ul de SDS 20%. Mezclar bien e incubar a 37 °C toda la noche.

5. Agitar perfectamente hasta obtener una solución homogénea. Vaciar a un tubo eppendorf de 2ml.
6. Agregar fenol 1:1, mezclar por inversión varias veces hasta obtener una solución homogénea. Centrifugar en microfuga a 12,500 rpm/2 min. Recuperar la parte acuosa y colocarla en un tubo eppendprf limpio.
7. Agregar en relación 1:1 con la muestra, fenol/cloroformo/alcohol isoamilivo 25:24:1. Mezclar por inversión varias veces y centrifugar a 12,500 rpm/2 min. Recupera nuevamente la parte acuosa.
8. Agregar 1:1 de cloroformo/ alcohol isoamilico (24:1). Mezclar por inversión y centrifugar a las mismas condiciones. Recuperar la parte acuosa en un tubo polipropileno de 5ml.
9. Precipitación de DNA: Agregar 2 volúmenes de etanol absoluto frío. Mezclar por inversión hasta que aparezca la hebra.
10. Recuperar la hebra mediante centrifugación en microviales con tapón de rosca.
11. Lavar la hebra con etanol al 70% a temperatura ambiente. Centrifugar y decantar.
12. Secar la pastilla en el concentrador de muestras (Hetovac) por 5 min.
13. Disolver la pastilla en buffer TE y almacenar a 4°C

Método de genotipificación de los polimorfismos *Val158Met de la COMT y 48-pb exon III DRD4*

2- *Análisis del polimorfismo Val158Met del gen de la COMT.* La genotipificación se realizó mediante el método de discriminación alélica con sondas TaqMan. El volumen final de la reacción será de 5 ml y contendrá las siguientes condiciones de reacción: 20 ng of genomic DNA, 2.5 µL de TaqMan Master Mix, y 0.125 µL de 20x de las sondas "Assay made to order". La amplificación será llevada a cabo con el equipo 7500 real time PCR system with SDS v2.1 software (Applied Biosystems). El análisis mediante discriminación alélica se llevó a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

3. *Análisis del polimorfismo 48-pb exon III DRD4*. El análisis se realizó con los primers: D4-3 (5'- GCG ACT ACG TGG TCT ACT CG -3') and D4-42 (5'- AGG ACC CTC ATG GCC TTG -3'). La reacción de PCR se llevó a cabo un volumen de 12.5 µl conteniendo 1 mM MgCl₂, 200 µM of each dATP, dCTP, dTTP, 100 µM dGTP and 100 µM 7-Deaza-dGTP, 10% DMSO, 0.6 U Taq polimerasa, 0.25 µM de cada primer y 125 ng de DNA. Condiciones de amplificación: 2 minutos de desnaturalización a 95°C, 42 ciclos: 20 s a 95°C, 20 s a 54°C y 40 s a 72°C, seguido por un paso final de 4 min a 72°C. Los productos de PCR son resueltos en geles al 2.2% de Metaphor/agarose 1:1, teñidos con bromuro de etidio y visualizados en luz UV.

Análisis estadístico

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizaron frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la Chi Cuadrada (X^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

Los genotipos fueron realizados mediante la prueba de X^2 en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

Consideraciones éticas.

Se solicitó a todos los participantes su consentimiento informado para la participación en este estudio. Todos los componentes de este estudio fueron aprobados por el Comité de ética del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.

Resultados

Se obtuvo una muestra final de 100 pacientes con TLP de los cuales el 94% correspondieron al género femenino (n=94) y el 6% correspondieron a hombres (n=6). La muestra tuvo una edad promedio de 27.3 ± 7.5 años.

En la *tabla 1* se muestra la distribución y frecuencia de las características demográficas como género, escolaridad y estado civil de la muestra total de pacientes con TLP.

Tabla 1. Características sociodemográficas de la muestra estudiada.

Característica	n (%)
Género	94 (94)
Femenino	6 (6)
Masculino	
Religión	
Católica	63 (63)
Sin religión	32 (32)
Otras religiones	5 (5)
Escolaridad	
Básico	24 (24)
Medio Superior	43 (43)
Superior	33 (33)
Estado Civil	
Soltero	79 (79)
Casado	20 (20)
Divorciado	1 (1)

En la *tabla 2* se muestra la distribución de las variables categóricas estudiadas con relación a la impulsividad y agresividad, así como la presencia de conductas autolesivas. Se determinó porcentaje para variables nominales y desviación estándar para variables continuas. Igualmente se incluye los pacientes impulsivos y no impulsivos, en donde se muestra una clara homogeneidad con respecto a la variable clínica de impulsividad, siendo hasta el 99% de las pacientes con TLP las que obtuvieron una calificación mayor a 15 puntos, que es el punto de corte de la escala de Impulsividad de Plutchick y solo un paciente no presentó impulsividad.

Tabla 2. Distribución de las variables categóricas estudiadas.

Escala de Impulsividad Plutchik	X±DS
Autocontrol	12.7 ± 4.4
Planeación	5.3 ± 2.5
Conductas fisiológicas	2.5 ± 1.6
Actuación espontánea	5.9 ± 1.9
Escala de agresividad explícita	X±DS
Agresividad Verbal	a. ± 1.1
Agresividad contra si mismas	b. ± 1.2
Agresividad contra los objetos	1.5 ± 1.1
Agresividad contra otras personas	1.1 ± 1.1
Autolesiones	n (%)
Con conductas autolesivas	57 (57)
Sin conductas autolesivas	43 (43)

La *tabla 3*, muestra la frecuencia de alelos y genotipos del gen COMT en pacientes con TLP comparado con un grupo de sujetos sanos. Como se observa se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, debido a que las pacientes con TLP presentan una mayor frecuencia del genotipo Val/Met comparado con el grupo control. Sin embargo, el análisis por alelos nos mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 3 Frecuencias de alelos y genotipos del polimorfismo del gen COMT en pacientes con TLP

	Genotipos				
	Val/Val	Val/Met	Met/Met	Alelo Val²	Alelo Met²
Pacientes TLP	35 (0.35)	57 (0.57)	8 (0.08)	123 (0.63)	73 (0.37)
Controles	80 (0.34)	112 (0.47)	44 (0.19)	272 (0.58)	200 (0.42)

Genotipos: $\chi^2= 6.45$ gl=2 $p=0.039$; Alelos: $\chi^2:1.51$ gl=1 $p=0.22$

Inicialmente se analizó la asociación entre la variable clínica de agresividad y los distintos genotipos del polimorfismo del gen de la COMT en pacientes con TLP. Se encontró que aquellas pacientes con un mayor calificación en la sub-escala de agresividad contra sí mismo fueron aquellos pacientes portadores del genotipo Met/Met, con una diferencia estadísticamente significativa ($F=5.649$ $p=0.005$); sin embargo, las otras sub-escalas no mostraron diferencia estadísticamente significativas. (*tabla 4*)

Tabla 4 Análisis de la variable clínica de agresividad y los genotipos de COMT en pacientes con TLP

EAE	Val/Val (n=33)	Val/Met (n=57)	Met/Met (n=8)	F	p
Agresividad verbal	2.4 ± 1.0	2.3 ± 1.2	2.4 ± 0.7	0.186	0.831
Agresividad contra si mismo	1.8 ± 1.2	2.0 ± 1.1	3.2 ± 0.4	5.649	0.005
Agresividad contra los objetos	1.3 ± 1.1	1.6 ± 1.1	1.6 ± 0.9	0.678	0.510
Agresividad contra otras personas	1.2 ± 1.1	1.0 ± 1.0	1.4 ± 1.2	0.719	0.490

EAE=Escala de Agresividad Explícita

Posteriormente en la *Tabla 5* se analizó la gravedad de la impulsividad y los genotipos de COMT en pacientes con TLP, no encontrándose diferencias estadísticamente significativas en cada una de las sub-escalas de la escala de impulsividad de Plutchik

Tabla 5 Análisis de la gravedad de la impulsividad y los genotipos COMT en pacientes con TLP

	Val/Val	Val/Met	Met/Met	F	p
Autocontrol	12.2 ± 4.2	12.7 ± 4.1	13.2 ± 4.6	0.239	0.788
Planeación	6.0 ± 2.8	4.9 ± 2.3	5.2 ± 1.6	2.344	0.101
Conductas fisiológicas	2.2 ± 1.6	2.7 ± 1.7	2.3 ± 1.0	1.024	0.363
Actuación Espontanea	5.8 ± 2.0	5.9 ± 1.8	6.8 ± 1.8	0.925	0.390

Debido a que la agresividad e impulsividad influyen en la realización de las conductas autolesivas, se comparó a las pacientes con y sin conductas autolesivas y su asociación con los genotipos del polimorfismo del gen de la COMT, encontrándose una mayor frecuencia del genotipo Met/Met, es decir de las pacientes portadoras del genotipo Met/Met el 100% presentaron conductas autolesivas (*tabla 6*).

Tabla 6. Frecuencia de genotipos gen COMT y conductas autolesivas en pacientes con TLP.

Conductas Autolesivas		Val/Val (N=35)	Val/Met (N=57)	Met/Met (N=8)
	Con autolesiones (n=56)	14 (0.40)	34 (0.61)	8 (0.14)
	Sin autolesiones (n=44)	21 (0.60)	23 (0.55)	0 (0)

Genotipo $\chi^2=9.06$ GL=2, $p=0.011$

Diversos estudios han sugerido que el alelo Met podría ser un alelo de riesgo para una mayor gravedad en las variables clínicas de agresividad e impulsividad, es por ello que se requirió un análisis entre los pacientes portadores del alelo Met (pacientes con genotipos Met/Met y Val/Met) y los no portadores del alelo Met (pacientes con genotipo Val/Val). Los datos muestran que aquellas pacientes portadoras del alelo Met presentan una mayor gravedad en la subescala de agresividad contra sí mismas, siendo estadísticamente significativo ($F=16.215$, $p=0.000$). En el resto de las subescalas no se encontró diferencia estadísticamente significativa (*Tabla 7*).

Tabla 7. Análisis de la variable clínica de agresividad y el alelo de riesgo Met del gen de la COMT en pacientes con TLP

Escala de Agresividad Explícita		No portadores Met*	Portadores Met **	F	p
	Agresividad verbal	2.3 ± 0.8	2.3 ± 1.1	0.000	1.000
	Agresividad contra sí mismo	1.2 ± 1.06	2.2 ± 1.3	16.215	0.000
	Agresividad contra los objetos	1.3 ± 1.0	1.5 ± 1.1	0.768	0.383
	Agresividad contra otras personas	1.2 ± 1.0	1.0 ± 1.1	0.768	0.383
	Total	9.3 ± 4.3	9.8 ± 4.0	0.325	0.570

*No portadores de Met= Val/Val

**Portadores Met= Met/Met y Val/Met

En la *tabla 8* se realizó un análisis de las pacientes portadoras del alelo Met y las portadoras del alelo Val y la variable clínica de impulsividad y se encontró que las pacientes portadoras del alelo Met cuentan con una mayor calificación en la subescala de actuación espontánea, siendo estadísticamente significativo ($F=118.334$, $p=0.000$). Sin embargo; es de llamar la atención que con respecto a la subescala de conductas fisiológicas fue las pacientes no portadoras del alelo Met (Val/Val) las que presentaron una mayor calificación en la subescala de conductas fisiológicas que se refiere en particular al nivel de impulsividad asociadas al comer y tener relaciones sexuales, siendo estadísticamente significativo ($F=77.021$, $p=0.000$).

Tabla 8. Análisis de la variable clínica de impulsividad y el alelo de riesgo Met del gen de la COMT en pacientes con TLP

Escala de Impulsividad de Plutchik		No portadores Met*	Portadores Met**	F	p
	Autocontrol	11.2 ± 5.9	12.8 ± 4.1	2.456	0.120
	Planeación	6.1 ± 2.8	4.9 ± 2.2	5.397	0.022
	Conductas fisiológicas	5.8 ± 1.9	2.6 ± 1.6	77.021	0.000
	Actuación Espontánea	2.1±1.4	6.0 ± 1.8	118.334	0.000
	Total	26.1 ± 5.8	26.5 ± 5.2	0.187	0.66

*No portadores de Met= Val/Val

**Portadores Met= Met/Met y Val/Met

Respecto a la presencia de conductas autolesivas y las pacientes portadoras y no portadoras del alelo Met, se observó una mayor frecuencia del Alelo Met en aquellas pacientes con presencia de conductas autolesivas. (*Tabla 9*)

Tabla 9. Frecuencia de la portación del alelo Met en pacientes con TLP y conductas autolesivas

Conductas Autolesivas		No portadoras Met	Portadoras Met
	Con autolesiones (n=56)	14(0.40)	42(0.65)
	Sin autolesiones (n=44)	21 (0.60)	23(0.35)

$\chi^2= 4.6$, $gl=1$, $p=0.012$

En la *tabla 10*, se muestra la frecuencia de genotipos del gen DRD4 en pacientes con TLP comparado con un grupo de sujetos sanos. En dos de los pacientes no se obtuvo el genotipo del gen DRD4 debido a que el DNA no amplificó, de tal manera que se incluye la información de 98 pacientes TLP.

Tabla 10. Frecuencias de genotipos del polimorfismo del gen DRD4 en pacientes con TLP.

Genotipo	TLP n (%)	Controles n (%)
22	1 (0.01)	1 (0.005)
24	6 (0.06)	17 (0.84)
27	0	2 (0.01)
33	0	4 (0.02)
34	0	2 (0.01)
37	0	2 (0.01)
44	35 (0.35)	93 (0.46)
45	4 (0.04)	3 (0.015)
46	7 (0.07)	5 (0.025)
47	28 (0.28)	39 (0.19)
48	1 (0.01)	0
55	1 (0.01)	0
57	0	2 (0.01)
59	1 (0.01)	0
66	1 (0.01)	0
67	1 (0.01)	4 (0.02)
77	11 (0.11)	27 (0.13)
78	0	1 (0.005)
88	1 (0.01)	0

$\chi^2= 14.7$, $gl=18$, $p=0.097084$

En la tabla 11, se muestran las frecuencias de alelos del gen DRD4 en 98 pacientes con TLP, comparado con un grupo de sujetos sanos. No se encontró una mayor frecuencia del alelo 7 en aquellas pacientes con TLP

Tabla 11 Frecuencias de alelos del polimorfismo del gen DRD4 en pacientes con TLP.

Alelo ¹	Pacientes con TLP	Controles
2	8 (0.04)	21 (0.04)
3	0 (0.0)	12 (0.02)
4	116 (0.59)	252 (0.53)
5	7 (0.03)	5(0.01)
6	10 (0.05)	2 (0.004)
7	51 (0.26)	104 (0.22)
8	3 (0.02)	1 (0.002)
9	1 (0.01)	0 (0)

¹ $\chi^2=3$ $Gl=7$ $p= 0.186493$

Diversos estudios han sugerido que el alelo 7R podría ser igualmente un alelo de riesgo para el desarrollo del TLP, de tal manera que se realizó un análisis entre los pacientes portadores del alelo 7R (genotipos +7R=27, 37, 47, 57, 67, 77 y 78) y los no portadores del alelo 7R (genotipos -7R=22, 24, 33, 34, 44, 45, 46, 48, 55, 59, 66 y 88), con respecto a las variables clínicas estudiadas (impulsividad y agresividad). En la *tabla 12* se muestra que aquellas pacientes no portadoras del alelo 7R obtuvieron un mayor puntaje en la sub escalas de agresividad contra los objetos, agresividad verbal y agresividad contra otras personas. Indicar que fue estadísticamente significativo.

Tabla 12. Análisis de la portación y no portación del alelo 7R del gen DRD4 y la agresividad en pacientes con TLP.

Escala de Agresividad Explícita		+7R Promedio±DS	-7R Promedio±DS	F	p
	Agresividad verbal	2.0±1.0	2.5±1.0	9.432	0.002
	Agresividad contra si mismo	2.0 ±1.0	2.4±1.0	6.037	0.015
	Agresividad contra los objetos	1.3 ±1.0	2.4 ± 1.0	45.653	0.000
	Agresividad contra otras personas	1.0 ±1.1	2.5 ±1.0	80.533	0.000
	Total	9.0 ±3.6	10.2 ±4.4	3.068	0.081

+7R= genotipos 27, 37, 47, 57, 67, 77 y 78.

-7R= genotipos 22, 24, 33, 34, 44, 45, 46, 48, 55, 59, 66 y 88.

Al analizar la portación y no portación del alelo 7R del gen DRD4 en pacientes TLP y la escala de Impulsividad de Plutchik, se muestra en la *tabla 12* que no se demostró diferencias significativa para cada una de las subescalas.

Tabla 12. Análisis de la portación y la no portación del alelo 7R del gen DRD4 y la impulsividad en pacientes con TLP

Escala de Impulsividad de Plutchik		+7R Promedio±DS	-7R Promedio±DS	F	p
	Autocontrol	12.0 ±4.1	13.1 ±4.8	2.130	0.146
	Planeación	5.3 ±2.3	5.4 ± 2.8	0.053	0.819
	Conductas fisiológicas	2.3 ± 1.6	2.6 ±1.6	0.053	0.819
	Actuación Espontanea	5.6 ±1.6	6.0 ±2.0	1.664	0.199

	Total	25.4 ±5.1	27.6 ±7.2	4.042	0.046
--	-------	-----------	-----------	-------	-------

+7R= genotipos 27, 37, 47, 57, 67 y 77

-7R= genotipos 22, 24, 33, 34, 37, 44, 45, 46, 48, 55, 59, 66 78 y 88

En la *tabla 13* se realiza el análisis entre pacientes portadores y no portadores del alelo 7 y el comportamiento auto lesivo, en donde se muestra que no existe una mayor frecuencia de la portación alelica 7R y las conductas autolesivas.

Tabla 13. Análisis de la portación y no portación del alelo 7R del gen DRD4 y conductas autolesivas en pacientes con TLP

	Portación alelo 7R	No portación alelo 7R
Sin autolesiones	19 (0.46)	26 (0.54)
Autolesiones	22 (0.56)	34 (0.55)

Alelos : $\chi^2=0.01$, $gl=1$, $p=0.923$

Discusión

El propósito de nuestra investigación fue el evaluar mediante instrumentos clínicos validados en población mexicana el nivel de impulsividad y agresividad en pacientes con trastorno límite de la personalidad. Inicialmente se observó una homogeneidad en la presencia de la variable clínica de impulsividad, encontrándose que el 99% de los pacientes incluidos en este estudio superaban el punto de corte de 15 puntos de la escala de impulsividad de Plutchick. Esto ha sido replicado en previos estudios por ejemplo, McCluskey et al ⁵¹ encontraron que la dimensión de impulsividad/agresividad basado en instrumentos clínicos auto aplicables, no mostraba diferencias entre los pacientes con TLP proponiendo que la agresividad/impulsividad está fuertemente asociada con el trastorno, sugiriendo que dicha dimensión es un potencial endofenotipo del TLP.

Ahora como ya fue descrito previamente en este estudio se encontró que el 94% de nuestra población de estudio corresponde al género femenino y el 6% al género masculino, estos resultados corresponden a estudios previos en donde existe una mayor prevalencia del TLP en el género femenino, que podría estar justificado desde dos perspectivas:

1. Factores socioculturales; que favorecen que las pacientes del género femenino cuentan con una mayor disposición a la atención médico psiquiátrica.
2. Influencias hormonales: En donde la presencia estrogénica tiene numerosos efectos sobre las sinapsis dopaminérgicas, en particular el número de contactos sinápticos, que se modifica dependiendo de la fase del ciclo menstrual, en donde la mayor cantidad de contactos sinápticos coincide con los mayores niveles estrogénicos, de igual manera se asocia con la recaptación y modulación así como la síntesis de dopamina en particular sobre el funcionamiento de la enzima COMT que a su vez se ha asociado en estudios previos con el nivel de impulsividad, en distintas entidades psiquiátricas incluyendo el TLP. ⁵⁴

Las frecuencias alélicas de los genes COMT y DRD4 en el grupo control mostraron una predominancia de los alelo *Val* (COMT) y el *alelo 4R* (DRD4), siendo esto igualmente reportado en otras poblaciones sin evidencia de psicopatología. ⁵⁵

Respecto a la variable clínica de agresividad, la cual se valoró mediante la escala de agresividad explícita se observó que aquellas pacientes portadoras del alelo *Met* presentaron una mayor presencia de agresión contra sí mismas y de conductas auto-líticas. Este resultado ha sido encontrado en un estudio previo en donde se evaluó el nivel de agresividad en pacientes con TLP mediante el inventario de Buss-Durke

encontrando una mayor gravedad de la agresividad en aquellas pacientes portadoras del alelo *Met*.

El comportamiento autolítico cuenta con un componente de agresividad e impulsividad importante, en estudios previos se ha asociado el alelo *Met* con aquellos pacientes que presentan conductas auto-lesivas compulsivas en particular en pacientes con autismo, síndrome de Lesch-Nyhan y discapacidad intelectual, con respecto a pacientes con TLP, se ha descrito previamente que el polimorfismo COMT Val158Met se asocia con los niveles de dopamina en corteza pre-frontal, lo cual ha sido evaluado en estudios de procesamiento cognitivo, en específico en memoria de trabajo y la regulación emocional en pacientes con TLP, es por ello que se ha especulado que las conductas auto-líticas son un mecanismo para el manejo de los afectos negativos (como ira y odio) en estos pacientes, esto se entiende como parte de la disfunción en la regulación afectiva del TLP el cual está condicionado por el funcionamiento en la corteza pre frontal y por tanto con el funcionamiento dopaminérgico.^{56,57}

La gran co-ocurrencia del intento suicida y las conductas autolesivas podría sugerir mecanismos neurobiológicos comunes, entendiendo que existen a su vez dos categorías de riesgo asociadas a los intentos suicidas y las conductas autolesivas:⁵⁹

- 1) desregulación emocional
- 2) dolor psicológico intenso

En estudios de asociación se reportó que el polimorfismo *Val158Met* COMT fue más frecuente en mujeres que realizaron intentos suicidas, inclusive se sugiere su relación con la letalidad del intento.⁶¹

En específico las conductas autolesivas suele iniciar en la adolescencia, suele persistir en la edad adulta y es refractario al tratamiento. Estrictamente se ha reportado en estudios previos que del 40 al 90% de las pacientes con TLP presentan conductas autolesivas. En la actualidad algunos autores proponen que las conductas autolesivas se conceptualiza como un trastorno de la desregulación emocional y con una probable disfunción dopaminérgica asociada.⁶²

Ahora siguiendo la línea de asociación entre las conductas autolesivas y la función dopaminérgica, diversos autores conceptualizan a dichas conductas desde una perspectiva adictológica. Victor et al describe que las conductas autolesivas cuentan con componentes adictivos, esto por sus efectos coercitivos y de alivio, asociado a la presencia de emociones negativas, lo que sugiere que existe un deseo por la reexperimentación de las conductas autolesivas (*craving*) que podría a su vez estar condicionado por efectos del sistema de recompensa cuya monoamina principal es la

dopamina, sin embargo, también se ha asociado en estudios previos con el sistema opioide endógeno.⁶³

Nuestra investigación no encontró una asociación estadísticamente significativa entre el *alelo 7R* y las variables clínicas estudiadas. En diversos artículos mencionan que el *alelo 7R* del gen *DRD4* se asocia con una mayor reactividad del estriado ventral y una mayor gravedad de las conductas impulsivas, sin embargo estos hallazgos son contradictorios, ya que existen estudios que no encuentran la asociación entre el *alelo 7R* y los niveles de impulsividad, es por ello que algunos autores proponen que la expresión genica de *DRD4* podría estar moderada por otros factores, entre ellos el género.⁶⁴

Das et al⁶⁵ reportó que la exposición a un ambiente social negativo se asocio con el *alelo 7R* y una mayor impulsividad. Es por ello, como mencionamos previamente que un moderador potencial podría ser el género, esto basado en la evidencia de que los varones muestran una pronunciada impulsividad comparado con las mujeres, este dato es de vital importancia para nuestro estudio ya que existe un mayor frecuencia del TLP en el género femenino, comparado con el masculino.

Muy pocos estudios de asociación entre *DRD4* e impulsividad incluyen dentro de sus variables al género, sin embargo un estudio en niños chinos encontraron una asociación entre el *alelo 7R* y una mayor impulsividad en varones pero no en mujeres⁶⁴. De igual manera en otras poblaciones el *alelo 7R* se asoció con una mayor presencia de búsqueda de la novedad, el cual cuenta con un componente de alta impulsividad, medido en adolescentes varones pero no en mujeres. Finalmente la asociación entre el *alelo 7R* y una mayor agresividad en estudiantes coreanos no fue demostrado en población femenina.⁶⁷ Es por ello que algunos autores proponen que al existir mayores factores de riesgo psicosocial en varones puede al menos parcialmente explicar la diferencia asociada al gen *DRD4*.

En un estudio previo evaluó las diferencia de género y sus relación con los alelos *7R* y *2R* del gen *DRD4* en una muestra de jóvenes rusos, encontrando que el *alelo 7R* si bien se asocio con una mayor presencia de agresividad sólo fue con los varones y no con las mujeres, así mismo este resultado esta en concordancia con los hallazgos encontrados en nuestra investigación en donde no encontramos asociación del *alelo 7R* *DRD4* con la gravedad de la impulsividad y agresividad.⁶⁸

En estudios de asociación entre el *alelo 7R* y los estilos de apego en específico el apego desorganizado, que esta asociado al TLP, se encontró que el *alelo 7R* esta sobre representado en aquellos pacientes con estilo de apego inseguro y desorganizado. En una muestra de niños, del estudio *Budapes Infant- Parent Study* encontraron que los niños portadores del *alelo 7R* *DRD4* presentaron en un 38% un apego desorganizado en

comparación con otros alelos que fue del 9%, sin embargo análisis posteriores de este mismo estudio revelo asociación entre el apego desorganizado y los portadores del *alelo 7R* dependía de la presencia del alelo -521.⁶⁹

Esto se contrapone con lo observado en estudios en donde la variante alelica *7R* no tiene relación con el estilo de parentaje y el apego desorganizado. Este estudio sugirió que los portadores del *alelo 4R* (que cuentan con una mayor eficiencia de la función dopaminérgica) presentan de igual manera apego inseguro en comparación con aquellos portadores del *alelo 7R* inclusive en presencia parentaje efectivo. Es por ello que algunos autores sugieren que el gen *DRD4* podría ser un gen de susceptibilidad a las influencias medio ambientales. En estudios de asociación entre adversidades de la vida y disminución de la resiliencia, que aumenta el riesgo de psicopatología en el TLP, demostraron que el *alelo 7R* inclusive protege en contra de la disminución de los niveles de resiliencia, esto posterior a eventos adversos en la infancia.^{70,71}

La utilización de instrumentos clínicos autoaplicables, diversos autores refieren la diversas limitaciones de su uso, por ejemplo la variabilidad de la conceptualización semántica de la impulsividad es variable en cada sujeto, lo cual podría otorgarnos falsos negativos o falsos positivos en los resultados clínicos. Igualmente los autoreportes clínicos son una valoración transversal y es por tanto que el comportamiento impulsivo no puede ser valorado desde una perspectiva longitudinal.⁶⁵

Con respecto a nuestro estudio la utilización de escalas autoaplicables nos otorga un estado actual mas no dimensional de la gravedad de las conductas impulsivas y agresivas de las pacientes TLP, que podría estar condicionada por la edad, esto basado en estudios prospectivos en donde a partir de la 5ta década de la vida las pacientes con TLP cuentan con una mejoría en la funcionalidad global.⁶⁶

Conclusiones

- 1) Existe una mayor frecuencia del TLP en el género femenino en comparación al masculino. Dato replicado en diversos estudios.
- 2) El TLP cuenta con conductas agresivas e impulsivas altamente des-adaptativas encontrándose que el 99% de las pacientes son impulsivas, esto valorado mediante la escala de Impulsividad de Plutchik, y replicado en estudios previos
- 3) La frecuencia del alelo *Met* fue mayor en las pacientes con TLP que presentaron una mayor gravedad en el constructo de agresividad, en específico en la subescala de agresividad contra si mismos.

- 4) La frecuencia de las conductas autolesivas si bien no son privativas de esta entidad, si presentan una mayor frecuencia, que para fines de este estudio se asociaron con el *alelo Met*.
- 5) Los pacientes portadores del alelo Met presentaron una mayor gravedad en el constructo de impulsividad en específico en la subescala de actuación espontánea.
- 6) Se observó que los portadores del *alelo 7R* no mostraron una mayor gravedad de las conductas impulsivas y agresivas comparado con los no portadores del alelo 7R, sin embargo los individuos no portadores del *alelo 7R* obtuvieron una mayor gravedad en las sub-escalas de agresividad contra los objetos y otras personas.
- 7) No se encontró una mayor frecuencia de conductas autolesivas en pacientes portadores del alelo 7R.
- 8) Es válido proponer en base a los hallazgos antes descritos que la variabilidad alélica de la COMT podría estar asociada con una disfunción dopaminérgica que se traduciría en un aparente aumento en las conductas agresivas, en específico con las conductas autolesivas.
- 9) Las asociaciones genéticas no son el único fundamento neurobiológico responsable de los constructos estudiados, sabemos que involucra otros sistemas monoaminérgicos, sin embargo los hallazgos encontrados en el presente estudio debemos entenderlos como una aproximación biológica al TLP.
- 10) Resulta importante realizar en el futuro, una correlación con los estilos de apego, esto como un factor determinante de riesgo de psicopatología para el desarrollo del TLP.

Referencias bibliográficas

1. Paredes S. Psicohistoria y formas histórico generales de la personalidad en el Perú. *Rev Psic* 2008; 11:217-238
2. González Vives S, Díaz-Marsa M, Fuentenebro F, Lopez-Ibor Aliño JJ, Carrasco JL. Historical review of the borderline personality disorder concept, *Actas Esp Psiquiatr.*, 2006;34:336-43
3. American Psychiatric Association. 2000. DSM IV-TR: Diagnostic and statistical manual of Mental disorders. 4ta ed. Author, Washington DC.
4. Mischel W, Shoda Y. *A cognitive-affective system theory of personality: Reconceptualizing situations, dispositions, dynamics, and invariance in personality structure.* *Psychological Review* 1995; 102: 246-268.
5. Barbenza C. EL abordaje Integrativo de la personalidad en la teoría de Theodore Millon. *Interdisciplinaria.* 2003; 20: 1-74.
6. González Vives S, Díaz-Marsa M, Fuentenebro F, Lopez-Ibor Aliño JJ, Carrasco JL. Historical review of the borderline personality disorder concept, *Actas Esp Psiquiatr.*, 2006;34:336-43
7. Alexander F, Selesnick S. *Historia de la psiquiatría.* 3ra edición Espaxs, Universitat de Barcelona;1996
8. Kernberg, O. F. Trastornos graves de la personalidad;estructura límite de personalidad. 1era edición Manual Moderno.1987
9. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 590-596.
10. Paéz F, Rodríguez R, Pérez V, Colmenares E, Coello F, Apiquian R, Dickinson M, Rosas R, Nicolini H. Prevalencia comunitarioa de los trastornos de personalidad. *Salud Mental* 1997;20:19-23.
11. Crawford T, Cohen P, Johnson J. Sel-reported personality disorder in the children in the community sample: convergent and prospective validity in late adolescence and adulthood. *J. Personal Disord* 2005;19:30-52
12. Joyce P, Mulder R, Luty S, Mckenzie J, Sullivan P, Cloninger R. Borderline personality disorder in major depression: symptomatology, temperament, character, differential drug response and 6 months outcome. *Comprehensive Psychiatry* 2003; 44:35-43.
13. Swartz M, Blazer D, George L, Winfield I, Estimating prevalence of borderline personality disorder in the community. *Journal of Peronality Disorder.* 1990;4:257-272
14. Eaton N, Krueger R, Keyes K, Skodol A, Markon S, Grant B, Hasin D. Borderline personality disorder comorbidity: relationship to the internalizing and externalizing structure of common mental disorders. *Psychological Medicine.* 2011;41: 1041-1050
15. Fossati A, Barrat E, Carretta I, Leonardi B, Graziola F, Maffei C. Predicting borderline and antisocial personality disorder features in nonclinical subjects using measures of impulsivity and aggressiveness. *J Psychiatr Res* 2004; 125: 161-170
16. Reynolds B, Ortegren A, Richards J, de Wit H. Dimensions of impulsive behaviors: personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences* 2006; 40:305-315.
17. Congdon E, Canli T. A genetic approach to impulsivity. *Journal of personality* 2008;76: 1448- 1469
18. Fossati A, Barrat E, Carretta I, Leonardi B, Graziola F, Maffei C. Predicting borderline and antisocial personality disorder features in nonclinical subjects using measures of impulsivity and aggressiveness. *J Psychiatr Res* 2004; 125: 161-170

19. Schmidt C, Fallon A, Coccaro E. Assessment of behavioral and cognitive impulsivity: development and validation of the lifetime history of impulsive behaviors interview. *J Psychiatr Res* 2004; 126:107-121.
20. Dickman S. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psycho* 1990; 58: 95-102.
21. Joyce P, Mulder R, Luty S, Mckenzie J, Sullivan P, Cloninger R. Borderline personality disorder in major depression: symptomatology, temperament, character, differential drug response and 6 months outcome. *Comprehensive Psychiatry* 2003; 44:35-43.
22. Espinosa J, Blum B, Romero M. Riesgo y letalidad suicida en pacientes con trastorno límite de la personalidad (TLP), en un hospital de psiquiatría. *Salud Mental* 2009;32:317-325
23. Kocalevent R, Fliege H, Rose M, Walter M, Danzer G, Klapp B. Autodestructive syndromes. *Psychother Psycosom* 2005;74:202-211.
24. Kircher T, Ferrer L, Forn M, Zanini D. Conducta autolesiva e ideación suicida en un grupo de estudiantes de enseñanza secundaria obligatoria. *Act Esp Psiq.* 2011;33:226-235
25. Links S, Heslegrave R, Van Reekum R. Impulsivity: core aspect of borderline personality disorder. 1999; 13: 1-9.
26. Dickman S. Functional and dysfunctional impulsivity: personality and cognitive correlates. *J Pers Soc Psycho* 1990; 58: 95-102.
27. Eysenck S, Eysenck H. The place of impulsiveness in a dimensional system of personality description. *British Journal of social and clinical psychology* 1977; 16:57-68.
28. Zuckerman P. Impulsive sensation seeking and its behavioral psychophysiological and biochemical correlates. *Neuropsychology*.1993;28:30-36
29. Bazanis, E., Rogers, D., & Dowson, H. (2002). Neurocognitive deficits in decision-making and planning of patients with DSM-III borderline personality disorders. *Psychological Medicine*, 32, 1395-1405
30. Driessen, M., Hermann, J., Stahl, K., Zwaan, M., Meier, S., Hill, A., Osterheider, M., & Petersen, D. (2000). Magnetic resonance imaging volumes of the hippocampus and the amygdale in women with borderline personality disorder and early traumatization. *Archives of general psychiatry*, 57, 1115-1122
31. Piñero M, Cervantes JJ, Ontiveros M. Evaluación de las funciones ejecutivas, inteligencia e impulsividad en mujeres con TLP. *Revista Colombiana de Psicología*. 2008;15:105_104
32. Dinn, W., Harris, C., & Aycicegi, A. (2004). Neurocognitive function in borderline personality disorder. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 28, 329-41.
33. Winstanley C, Theobald D, Dalley J, Cardinal R, Robbins T. Double dissociation between serotonergic and dopaminergic modulation of medial prefrontal and orbitofrontal cortex during a test of impulsive choice. *Cerebral cortex* 2006;16:106-114.
34. Friedel R. Dopamine dysfunction in borderline personality: A Hypothesis. *Neuropsychopharmacology* 2004; 29: 1029- 1039.
35. Lucas P, Gardner D, Wolkowitz O, Cowdry R. Dysphoria associated with methylphenidate infusion in borderline personality disorder. *Am J Psychiatry* 1987; 144:1577-1579.
36. Herpertz S, Dietrich T, Wening B, Krings, Erberich S, Willmes K. Evidence of abnormal amygdala functioning in borderline personality disorder. *Bio Psychiatry* 2001; 50:292-298.

37. Dowson J, Bazanis E, Rogers R, Prevost A, Taylor P, Meux C, Stanley C, Nevison-Andrews D, Taylor C, Robbins T, Sahakian B. *Comprehensive Psychiatry* 2004; 45:29-36
38. Coccaro EF, Harvey P. Development of neuropharmacologically based assessments of impulsive aggressive behavior. *J Neuropsychiatry* 1991;3:44-51
39. Reynolds B, Ortegren A, Richards J, de Wit H. Dimensions of impulsive behaviors: personality and behavioral measures. *Personality and Individual Differences* 2006; 40:305-315.
40. Rodriguez J, Zalaschl N, Galtan S, Vallejos P. Genética en psiquiátrica: los avances y su implicancia clínica. *Sciens* 2008.296:692-698
41. McCiskey M, New A, Siever L, Goodman M, Koenigsberg H, Flory J, Coccaro E. Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2009, 43: 1036-1048.
42. Congdon E, Canli T. A genetic approach to impulsivity. *Journal of personality* 2008;76: 1448- 1469
43. Rodriguez J, Zalaschl N, Galtan S, Vallejos P. Genética en psiquiátrica: los avances y su implicancia clínica. *Sciens* 2008.296:692-698
44. Congdon E, Lesch K, Canli T. Analysis of DRD4 and DAT polymorphisms and behavioral inhibition in healthy adults: implications for impulsivity. *Am J Med Genet* 2008;247:27-32
45. Ebstein R, Novick O, Umansky R, Priel B, Osher Y, Blaine D. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality of novelty seeking. *Nature Genetics* 1996;12:78-80.
46. Aguirre-Samudio A, Nicolini H. El gen receptor de dopamina D4 y su asociación con los trastornos mentales. *Rev Invest Clin* 2005; 57: 66-75.
47. Hejjas K, Kubinyi E, Ronai Z, Szekely A, Vas J, Miklosi A, Sasvary-Szeleky M, Kereszturi E. Molecular and behavioral analysis of the intron 2 repeat polymorphism in the canine dopamine D4 receptor gene. *Genes, Brain and Behavior* 2009; 8:330-336
48. Nemoda Z, Jyons-Ruth K, Szeleky A, Bertha E, Faludi G, Sasvary-Szeleky M. Association between dopaminergic polymorphism and borderline personality traits among at-risk young adults and psychiatric inpatients. *Behavioral and Brain Functions* 2010; 6: 1-11.
49. Lachman H. Does COMT val¹⁵⁸met affect behavioral phenotypes: Yes, No, Maybe?. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33: 3027- 3029
50. Kim S, Shin Y, Young S, Chan-Hyung K. An Association study of catechol-O-methyltransferase an MAO A polymorphism and personality traits in Koreans. *Neuroscience letters* 2006.401:154-158.
51. Tadic A, Victor A, Baskaya Ö, von Cube R, Hoch J, Kouti I, Anicker N, Höppner W, Lieb K, Dahmen N. Interaction between gene variants of the serotonin transporter promoter region (5-HTTLPR) y catechol O- methyltransferase (COMT) in borderline personality disorder. *Am J Med Genet* 2008; 150B: 487-495.
52. Wagner S, Baskaya Ö, Anicker N, Dahmen N, Lieb K, Tadic A. The catechol o-methyltransferase (COMT) val¹⁵⁸met modulates the association of serious life events (SLE) and impulsive agresión in female patients with borderline personality disorder (BPD). *Act Psychiatr Scand* 2009, 1:8.
53. McCluskey M, New A, Siever L, Goodman M, Koenigsberg H, Flory J, Coccaro E. Evaluation of behavioral impulsivity and aggression tasks as endophenotypes for borderline personality disorder. *J Psychiatr Res* 2009, 43: 1036-1048.
54. Harrison P, Tunbridge E. Catechol-o- methyltransferase (COMT): A gene contributing to sex differences in Brain Function and to sexual dimorphism in the

- predisposition to Psychiatric Disorders. *Neuropsychopharmacology* 2008; 33:3037-3045.
55. Huerta D, Acosta O, Polo S, Martínez R, Oré R, Miranda C. Polimorfismo Val108/158Met en el gen dopaminérgico COMT en una población mixta peruana y su importancia para los estudios neuropsiquiátricos. *Anales de la facultad de medicina. Lima* 2007;68:4; 321-327
 56. Arboleya L. Polimorfismos de la COMT y fibromialgia. *Reumatol clin.* 2007. 3:48-59
 57. Eisenberg D, Mackillop J, Modi M, Joshua B, Dang D, Lisman S, Koji J, Wilson D. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behavioral and brain functions* 2007. 3: 1-14.
 58. Enoch M, Waheed J, Harris C, Albusgh B, Goldman D. COMT val¹⁵⁸met and cognition: main effects and interaction with educational attainment. *Genes, Brain and Behavior* 2009; 8:36-42.
 59. Yates T. The developmental psychopathology of self-injurious behavior: Compensatory regulation in posttraumatic adaptation. *Clinical Psychology Review.* 2004. 24:35-73.
 60. De Luca V, Tharmalingam S, Müller D, Wong G, Bartolomeis A, Kennedy J. Gene-Gene interaction Between MAO A and COMT in suicidal behavior. *Brain Res.* 2006. 1:26-30.
 61. Brett M, Kia-Keating, Stephen J, Glatt J, Ming T. Meta-analyses suggest association between COMT, but not HTR1B, alleles, and suicidal behavior. *Am J Medical Genetics.* 2007;8:1472-1486.
 62. Victor S, Glenn C, Klosky E. Is non suicidal self-injury an addiction? A comparison of craving in substance use and non suicidal self injury. *Psychiatric Research.* 2012; 1: 1-5
 63. Eisenberg D, Mackillop J, Modi M, Joshua B, Dang D, Lisman S, Koji J, Wilson D. Examining impulsivity as an endophenotype using a behavioral approach: a DRD2 TaqI A and DRD4 48-bp VNTR association study. *Behavioral and brain functions* 2007. 3: 1-14.
 64. Seroczynski A, Bergeman C, Coccaro E. Etiology of the impulsivity/aggression relationship: Genes or environment?. *Psychiatry Research* 1998. 86; 41:57.
 65. Das D, Cherbuin N, Xiaoyun T, Kaarin A, Eastaer S. DRD4 exon III Moderates the effect of childhood adversities on emotional resilience in young adults. *Plus One.* 2011;5:1777-1799.
 66. Qian, Q., Wang, Y., Zhou, R., Yang, L., Faraone, S.V. (2004). Family-based and case control association studies of DRD4 and DAT1 polymorphisms in Chinese attention deficit hyperactivity disorder patients suggest long repeats contribute to genetic risk for the disorder. *American Journal of Medical Genetics B, Neuropsychiatric Genetics*, 128, 84–9.
 67. Lakatos K, Nemoda Z, Toth I, Ronai Z, Ney K, Sasvary-Szeleky M, Gervai J. Further evidence for the role of the dopamine D4 receptor gene in attachment disorganization: interaction of the exon III 48-bp repeat and the -521 C/T promoter polymorphisms. *Mol Psychiatry* 2002;7:27-31.
 68. Schechter D, Willheim E. Disturbances of attachment and parental Psychopathology in early childhood. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am.* 2010;18:665-686
 69. Sechsse U, Von Der Heyde S, Huether G. Stress Regulation and Self-mutilation. *Am J Psyc.* 2002;159:672-683.
 70. Dmitrieva J, Chen C, Greenberg E, Ogunseitan O, Ding Y. Gender specific expression of the DRD4 gene on adolescent delinquency, anger and thrill seek.

Scan. 2011;6,82-89.

71. Yates T. The developmental psychopathology of self-injurious behavior: Compensatory regulation in posttraumatic adaptation. *Clinical Psychology Review*. 2004. 24:35-73.