



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA**

INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE MUÑIZ

**Asociación de impulsividad y agresividad con estilos de
apego en pacientes con trastorno límite de la personalidad
y su relación con el gen del transportador de serotonina**

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

DAVID RICARDO LUNA DOMÍNGUEZ

Tutor teórico:

Dr. Manuel Alejandro Muñoz Suárez

Tutor metodológico:

M. en C. Beatriz Camarena Medellín



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.

Agradecimientos

A mis Tutores, por su apoyo en la elaboración de esta investigación:

a Manuel Muñoz, quien desde mi primer día en la residencia se convirtió en maestro, compañero y amigo; quien hasta el día de hoy me sigue enseñando que hacer Psiquiatría va más allá del estudio de las enfermedades; que la experiencia psíquica la expresión de nuestros afectos y cogniciones en contacto con nuestro medio a través nuestro cuerpo; y que el quehacer psiquiátrico no pretende curar enfermedades, sino sanar personas, hasta donde el paciente nos lo permita y nos sea posible como médicos.

a Beatriz Camarena, por arriesgarse conmigo a estudiar la patología de la personalidad (enfermedades que en su estudio muchos consideran son patologías “blandas” por su imprecisión, pero que en quienes las padecen, genera dolor y sufrimiento) y por ayudarme a entender esa sutil interacción entre los genes y el ambiente.

En especial, quiero agradecer a Mauricio Palma, Jeremy Cruz y Hamid Vega, a los 3 por su amistad y a cada uno por razones muy particulares (comunicación, irreverencia y sensatez respectivamente), con quienes tengo sentido de pertenencia, aceptación y cariño.

A mis padres, quienes decidieron creer en mí y con quienes he compartido los proyectos de vida más importantes.

Finalmente a todos mis compañeros de generación, en quienes encontré lugar después de una larga travesía por encontrar plaza al inicio de la residencia, con especial mención a Lidia Márquez², Lorena Rodríguez, Alejandra Bush y Denisse Ronquillo.

Índice General

Agradecimientos.....	3
Índice de tablas y figuras.....	6
Asociación de impulsividad y agresividad con estilos de apego en pacientes con trastorno límite de la personalidad y su relación con el gen del transportador de serotonina.....	7
Marco Teórico.....	7
<i>Trastornos de la personalidad.....</i>	<i>8</i>
<i>Trastorno límite de la personalidad.....</i>	<i>10</i>
<i>Apego.....</i>	<i>12</i>
<i>Subtipos de apego.....</i>	<i>13</i>
<i>Trastorno límite de la personalidad y apego desorganizado.....</i>	<i>14</i>
<i>Agresividad, impulsividad y base neurobiológica.....</i>	<i>16</i>
<i>Evidencia genética en humanos.....</i>	<i>18</i>
<i>Evidencia genética en modelos animales.....</i>	<i>19</i>
Planteamiento del problema o la pregunta de investigación.....	20
Justificación.....	20
Hipótesis según el tipo de estudio.....	21
Objetivos.....	22
<i>Objetivo general.....</i>	<i>22</i>
<i>Objetivos específicos.....</i>	<i>22</i>
Tipo de estudio.....	22
Materiales y métodos.....	23
<i>Universo de estudio, muestra, selección y tamaño.....</i>	<i>23</i>
<i>Criterios de inclusión y exclusión.....</i>	<i>23</i>
<i>Definición operativa de las variables.....</i>	<i>24</i>
<i>Aplicación de instrumentos de medición.....</i>	<i>25</i>
<i>Material para la toma de muestra.....</i>	<i>27</i>
<i>Método de extracción del DNA.....</i>	<i>27</i>
<i>Método de genotipificación de los polimorfismo del gen SLC6A4.....</i>	<i>28</i>
<i>Análisis estadístico.....</i>	<i>29</i>
Implicaciones éticas.....	29
Cronograma de actividades.....	31
Procedimiento.....	31
Resultados.....	33
<i>Análisis de la variables clínicas y demográficas.....</i>	<i>33</i>
<i>Análisis genético.....</i>	<i>35</i>
<i>Análisis de interacción gen-ambiente.....</i>	<i>40</i>
Discusión.....	41
Conclusión.....	46
Referencias bibliográficas.....	48
Apéndice A. Carta de consentimiento informado.....	52
Apéndice B. Forma de concentración de datos sociodemográficos.....	54
Apéndice C. Hoja resumen de puntuaciones.....	55
Apéndice D. Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II).....	56

Apéndice E. Escala de Agresividad Explícita (EAE).....	61
Apéndice F. Escala de Impulsividad de Plutchik (EIP)	62
Apéndice G. Cuestionario de Apego Adulto (CAA).....	63

Índice de tablas y figuras

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada.....	33
Tabla 2. Frecuencias de alelos y genotipos del polimorfismo 5-HTTLPR en pacientes con TLP.	35
Tabla 3. Frecuencia de portadores y no portadores del alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.....	36
Tabla 4. Análisis de las variables clínicas entre portadores y no portadores del alelo (S) del gen 5-HTTLPR en pacientes con TLP.	36
Tabla 5. Análisis de la portación y no portación del alelo (S) en 71 pacientes TLP con apego inseguro tipo temeroso-hostil.....	37
Tabla 6. Análisis de la portación y no portación del alelo (S) en 12 pacientes TLP con apego inseguro tipo preocupado.....	38
Tabla 7. Análisis de la portación del alelo S entre pacientes TLP con apego inseguro temeroso-hostil y tipo preocupado.....	39
Figura 1. Representación gráfica del análisis MDR de la interacción entre el polimorfismo 5HTTLPR del gen SLC6A4 y el tipo de apego inseguro temeroso hostil y preocupado (codificado como 1 y 2, respectivamente) en pacientes TLP con y sin agresividad.....	40
Tabla 8. Análisis de interacción gen-ambiente en pacientes con TLP con apego inseguro temeroso-hostil y tipo preocupado usando el programa MDR.....	40
Figura 2. Distribución de pacientes TLP agresivos y no agresivos para cada genotipo del polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina (SLC6A4) entre el tipo de apego inseguro temeroso-hostil y preocupado (codificado como 1 y 2, respectivamente).....	41

Asociación de impulsividad y agresividad con estilos de apego en pacientes con trastorno límite de la personalidad y su relación con el gen del transportador de serotonina.

Es bien sabido que los trastornos psiquiátricos no tienen una etiología definida. Históricamente el enfoque de estudio inicial de estos padecimientos había sido de tipo ambiental, enfocándose en la relación del sujeto y su cuidador primario. De manera más reciente, este enfoque se ha ido abandonando por explicar las enfermedades psiquiátricas desde un punto de vista biológico. Hoy día, aún es bien aceptado que la etiología es multifactorial.

Esto resulta aún más cierto para los trastornos de la personalidad, de los cuales sabemos más que en ningún otro momento de la historia. Evidentemente existen en ellos alteraciones en la regulación de la neurotransmisión, dando como resultado rasgos de la conducta heredables; pero también existen procesos cognitivos que se manifiestan como rasgos explícitos de la conducta rígida e inflexible.

El presente estudio pretende enfocarse en uno de los padecimientos mentales más frecuentes que amerita atención psiquiátrica constante, no sólo por su impacto personal e interpersonal, sino también por su alto grado de disfunción social, laboral y de salud.

El Trastorno límite de la personalidad (TLP), cuyos rasgos más característicos incluyen la inestabilidad y la impulsividad en patrones de conducta que hacen al paciente disfuncionar en las áreas arriba mencionadas, exponiéndolo a un difícil manejo y a un pronóstico reservado.

Marco Teórico

La personalidad es lo que nos hace ser lo que somos y lo que nos hace diferentes de otros.

La palabra personalidad deriva del latín *persona*, término utilizado para designar a las máscaras teatrales usadas en la antigüedad.

La personalidad se integra tanto del carácter, es decir, todas aquéllas características adquiridas durante el crecimiento, así como del temperamento, referente a una base biológica que permite desarrollar ciertas conductas.

Así pues, existen dos maneras de estudiar la personalidad:

1. La tipología categórica, cuya ventaja es el fácil uso por parte de los clínicos para hacer un diagnóstico rápido. Sin embargo, la atención clínica con este recurso se enfoca superficialmente a los rasgos más sobresalientes del paciente, quedando por debajo un amplio rango de rasgos no observados. Sin embargo, las categorías asumen la existencia de límites entre estilos discretos de personalidad separados¹, así como entre la normalidad y la anormalidad, un aspecto que resulta bastante beneficioso en el modelo médico, pero no para el funcionamiento de la personalidad, que existe en un continuum. Aún así, el empleo de un diagnóstico categórico favorece el estudio de los trastornos de la personalidad como entidades separadas, preferentemente no imbricadas, facilitando su comprensión.
2. El estudio dimensional, en cuyo caso los teóricos pueden proponer diferentes dimensiones de acuerdo con sus expectativas en lugar de describirlas como si fuesen intrínsecas a la naturaleza, como esperando ser descubiertas por los observadores¹; así pues, un estudio dimensional propone que el número de rasgos requeridos para el estudio de la personalidad no está determinado por la habilidad para dilucidar una verdad inherente, sino la predilección para concebir y organizar las observaciones.

Trastornos de la personalidad

Según lo describe el DSM-IV-TR, los rasgos de personalidad son patrones persistentes de formas de percibir, relacionarse y pensar sobre el entorno y sobre uno mismo. Los rasgos de personalidad sólo constituyen trastornos de personalidad cuando son

inflexibles y desadaptativos, además de causar un deterioro funcional significativo o un malestar subjetivo.

Así pues, los criterios generales propuestos por el DMSIV-TR para cualquier trastorno de personalidad son:

- 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., formas de percibir e interpretarse a uno mismo, a los demás a los 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 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)

En conclusión, un trastorno de personalidad es un patrón permanente e inflexible de experiencia interna y de comportamiento que se aparta acusadamente de las expectativas de cultura del sujeto, tiene su inicio en la adolescencia o principio de la edad adulta, es estable a lo largo del tiempo y conlleva a malestar o prejuicios para el sujeto.

Trastorno límite de la personalidad

Según lo define el DSMIV-TR, el 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 manifiesta en diversos contextos.

Epidemiología

Se estima que la prevalencia del TLP es de alrededor del 0.2 al 1.8% de la población general², del 8 al 11% entre los pacientes psiquiátricos ambulatorios, alrededor de un 14 al 20% entre los pacientes psiquiátricos hospitalizados y de un 60 a un 80% en los servicios forenses³. El DSMIV-TR describe además que en las poblaciones clínicas con trastornos de la personalidad se sitúa entre el 30 y 60%, de los cuales el 75% corresponden al género femenino, en tanto el 25% al masculino.

En México, los estudios en población clínica, ha detectado un rango de prevalencia de TLP entre un 25% al 36%⁴.

Estudios en familias⁵ estiman que el trastorno límite de la personalidad es cinco veces más frecuente en los familiares de primer grado comparado con la población general. También se ha reportado un riesgo familiar aumentado para los trastornos relacionados con sustancias, el trastorno antisocial de la personalidad y los trastornos del estado del ánimo.

Curso natural

El patrón más habitual es una inestabilidad crónica en el principio de la edad adulta, con episodios de grave descontrol afectivo e impulsivo y altos niveles de utilización de los recursos de salud mental y general. El deterioro causado por el trastorno y el riesgo de suicidio son mayores en los primeros años de la edad adulta y van disminuyendo gradualmente con la edad. Aunque la tendencia a las emociones intensas, a la impulsividad y a la inestabilidad en las relaciones acostumbra a persistir toda la vida, los individuos que inician tratamiento muestran con frecuencia una mejoría, que se inicia durante el primer año. Durante la cuarta y quinta década de la

vida, la mayoría de los sujetos con este trastorno logran una mayor estabilidad en sus relaciones y su actividad profesional. Los estudios de seguimiento realizados en enfermos ambulatorios de centros psiquiátricos indican, que, tras aproximadamente 10 años, hasta la mitad de los individuos ya no presenta un patrón de conducta que cumpla todos los criterios de TLP.

Evaluación categórica

Los criterios diagnósticos de Investigación del DMS-IV TR incluyen:

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 al 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 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 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 (p. ej. muestras frecuentes de mal genio, enfado constante, peleas físicas recurrentes).

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

Se ha señalado que, debido a que hay nueve criterios para el TLP de los cuales sólo se necesitan estar presentes cinco para hacer el diagnóstico, es posible encontrar 151 diferentes combinaciones de criterios para el diagnóstico de TLP⁶.

Evaluación dimensional

Las descripciones originales del TLP fueron sugeridas por Sern en 1938, y Kight en 1953; sin embargo, no fue sino hasta 1967, que Kernberg sistematizó por primera vez sistematizar estas características⁶. Él delineó la organización límite de la personalidad y la posicionó entre la organización de la personalidad psicótica y neurótica. Las cuatro características intrapsíquicas señaladas por Kernberg fueron:

(1) difusión de identidad

(2) defensas primitivas de proyección, identificación proyectiva, escisión y negación

(3) prueba de realidad parcialmente intacta, vulnerable a fallas y alteraciones

(4) relaciones objetales características

En relación al último punto arriba mencionado, los pacientes con TLP muestran una tendencia a depender de objetos transicionales así como la que presentan los niños a desarrollar apegos profundos con juguetes suaves y osos de peluche⁶. Se sugiere que esto podría reflejar una falla en las experiencias tempranas de apego de los pacientes con TLP, además del hecho de que estas experiencias tienden a ser el subtipo ansioso-ambivalente.

Apego

La teoría del apego, desarrollada por John Bowlby^{7,8,9} postula que un ser humano universal necesita formar lazos afectivos cercanos. El eje de dicha teoría postula, que

la reciprocidad entre las relaciones tempranas primarias es la condición del desarrollo normal, probablemente, en todos los mamíferos, incluido el ser humano. Las conductas de apego de los niños son correspondidas por las conductas de apego de los adultos; es así como estas respuestas fortalecen el apego del niño hacia ese adulto en particular. La activación de este apego depende de la evaluación de una amplia gama de señales, que resultan en la sensación de seguridad e inseguridad. Así pues, la experiencia de seguridad es la meta del sistema de apego, que a su vez es un regulador de la experiencia emocional.

Subtipos de apego

La segunda gran pionera de la teoría del apego, Mary Ainsworth¹⁰, desarrolló el procedimiento para observar los modelos de trabajo interno en los infantes, mejor conocido como “paradigma de situación frente al extraño”: éstos, al ser separados de su cuidadores en una situación extraña para ellos, muestran uno de cuatro patrones de comportamiento:

(a) Apego seguro: niños que presentan conductas exploratorias ante la presencia del cuidador primario; se muestran ansiosos ante la presencia de un extraño y lo evitan; se estresan ante la ausencia del cuidador, en consecuencia rápidamente buscan contacto con éste último, regresando a su estado exploratorio.

Este comportamiento está basado en la experiencia de interacciones sensitivas bien coordinadas donde el cuidador raramente es sobreestimulado y es capaz de reestabilizar las respuestas emocionales desorganizadas; así pues, permanecen relativamente organizados en situaciones estresantes.

(b) Ansioso/evitativo: niños que se muestran menos ansiosos ante la separación de su cuidador y quizá no lo prefieren sobre los extraños.

Se ha propuesto que estos niños han tenido experiencias donde la estimulación emocional no fue establecida por el cuidador, o donde fueron sobreestimulados

a través de un paternaje intrusivo; así pues, sobrerregulan su afecto y evitan situaciones que puedan ser estresantes.

(c) Ansioso/resistente: niños que muestran conductas de exploración y juego limitados; tienden a estresarse fuertemente ante la separación de su cuidador; muestran gran dificultad de resolución subsecuente, manifestando forcejeo, rigidez, llanto continuo o preocupación en un modo pasivo. La presencia del cuidador o los intentos de reconfortarlo fallan, y la ansiedad y enojo del niño parecen prevenirlo de obtener confort a través de la proximidad.

Al contrario, subregulan, haciendo más intensa la expresión del estrés, posiblemente en un esfuerzo para solicitar la respuesta esperada del cuidador. Existe un bajo umbral para la amenaza, y el niño se muestra preocupado al tener contacto con el cuidador, sintiéndose frustrado incluso cuando éste se encuentra disponible.

(d) Desorganizado: niños que muestran una respuesta sin dirección, como quedarse paralizados, aplaudir, balanceo o el deseo de escapar de la situación aún ante la presencia del cuidador. Este grupo también ha sido llamado desorganizado/desorientado por Main y Solomon¹¹.

En términos generales, ha sido aceptado que el cuidador sirve como fuente de consuelo y miedo; así pues, la estimulación del sistema de apego genera motivaciones conflictivas.

El síntesis, el primer estilo de apego corresponde únicamente al de tipo organizado, presente hasta en el 60% de los lactantes estudiados por Ainsworth en su trabajo original; en tanto que los tres restantes se pueden agrupar de manera general, como un estilo de apego inseguro.

Trastorno límite de la personalidad y apego desorganizado

Algunos autores han sugerido que los individuos con TLP se caracterizan por un estilo de apego preocupado y temeroso, mismo que refleja un estado emocional de ansiedad y enojo¹².

La percepción distorsionada y disfuncional de los estados mentales (tanto ajenos como propios), característico en algunos trastornos de personalidad, es el resultado de experiencias traumáticas con la figuras de apego (generalmente incluyendo maltrato físico o abuso sexual) durante la formación temprana de las representaciones de apego¹².

Por otro lado, el niño que falla en espejear su propio estado mental en la madre, corre el riesgo de internalizar el estado mental actual de ésta como parte propia⁵.

En una recopilación realizada por Fonagy en torno a los cuidadores de niños con apego desorganizado, establece que éstos frecuentemente responden con conductas hostiles e indefensivas, desorganizadas o disociadas, temerosas o atemorizantes, ante el estrés de sus hijos¹². Es como si la expresión emocional del niño desatara una falla en el cuidador para percibirlo como una persona intencional, de manera que el cuidador responde con una retirada masiva, errores de comunicación, confusión de roles, y un comportamiento atemorizador o intrusivo-negativo. En respuesta, el niño experimenta su propio estímulo como algo peligroso, como señal de abandono, que desencadena una función teleológica, no reflexiva.

Posteriormente describió que la experiencia interna de dichos sujetos en la vida adulta, permanece sin referencias y caótica, y el afecto sin contención genera desregulación. En lugar de haber internalizado una representación coherente del cuidador, el niño incorpora una representación del otro en su estructura propia; entonces, cuando se enfrenta con un cuidador atemorizado o atemorizante, el niño toma como propios los sentimientos de enojo, odio o miedo de la madre, asumiendo la imagen que ella tiene de él como atemorizante e inmanejable.

Mientras esta imagen amenace la organización interna, ésta debe ser externalizada por el niño para alcanzar una representación de manera coherente. El comportamiento desorganizado de apego en el niño y sus secuelas, es decir, una interacción dominante y controladora con el padre, pueden ser entendidas como una manera rudimentaria de botar hacia fuera aspectos inaceptables de la representación interna.

Se ha demostrado¹² que el comportamiento desorientado y desorganizado de los

niños gradualmente es reemplazado, entre los 5 y los 7 años de vida, por estrategias del comportamiento que buscan el control del padre, ya sea a través de actos punitivos o comportamientos de cuidado inapropiados para la edad. Dichos intentos en manipular el comportamiento del cuidador permiten pues, externalizar las partes internas y limitan su intrusión en la representación del mismo.

Agresividad, impulsividad y base neurobiológica

En el TLP destacan alteraciones diferentes áreas, incluyendo la impulsiva, afectiva, cognitiva, en el sistema de apego, sentimientos de vacío y trastornos de identidad.

Cada uno de ellos parece depender de diferentes disfunciones biológicas, tales como alteraciones límbicas y frontales y alteraciones en la transmisión serotoninérgica asociadas al descontrol impulsivo, desregulación del estado de ánimo asociada a la inestabilidad afectiva; alteraciones prefrontales asociadas a las distorsiones cognitivas/paranoides; alteraciones de los sistemas de activación y motivacional asociados a los síntomas de identidad; desregulación de los sistemas de apego implicadas en los rasgos dependientes y, por último, alteraciones de los sistemas ligados a la extroversión y la búsqueda de las emociones⁶.

El comportamiento impulsivo es una característica clínica seria en pacientes con TLP. La impulsividad se define como la falta de reflexión y planeación, falta de cuidado, y la acción rápida sin pensar en las consecuencias.

El constructo de la impulsividad está formado por cierto número de rasgos que incluyen la tendencia a tomar decisiones rápidamente, la tendencia a actuar sin pensar, la tendencia a involucrarse sin pensarlo y la tendencia a involucrarse en conductas riesgosas¹³.

Clínicamente, los pacientes con TLP constantemente se ven involucrados en conductas riesgosas que a menudo están relacionadas con impulsividad, como lo son las conductas alimentarias impulsivas, conductas autolesivas, abuso de sustancias (DSMIV-TR).

Los rasgos clínicos del TLP están relacionados con impulsividad⁵ de tal manera que

presentan una mayor calificación en escalas de impulsividad en comparación con otros trastornos de personalidad.

La agresividad en el ser humano es un fenómeno complejo¹⁵ que se define como una serie de conductas dirigidas a infligir daño físico a otras personas, a uno mismo, o a diverso tipo de propiedades. La agresividad incluye amenazas, manifestaciones encaminadas a la ofensa, provocación intensa o impetuosa, es decir, actitudes ajenas a lo socialmente establecido y esperado¹⁶.

Aquéllos individuos que exhiben agresión impulsiva de manera constante muestran respuestas neuroendócrinas debilitadas frente a agentes que promueven las actividades serotoninérgicas¹⁷. Parece que la impulsividad y la agresión auto y heterodirigida están asociadas con las disfunciones del sistema serotoninérgico indicadas por niveles bajos del ácido 5-hidroxiindolacético (5-HIAA, por sus siglas en inglés) en el líquido cefalorraquídeo (LCR)¹⁸.

Existe la localización cortical de estas anormalidades en áreas relacionadas con la inhibición de la agresión límbica en la corteza orbitofrontal, corteza ventromedial y la corteza del cíngulo, las cuales muestran una disminución en la activación en respuestas serotoninérgicas^{19,20}; así pues, una reducción en la modulación serotoninérgica de estas áreas inhibitoras pudiera resultar en la desinhibición de la agresión. Estos hallazgos resultan consistentes con el hecho de que los inhibidores selectivos de la recaptura de serotonina (ISRS) parecen ser efectivos para reducir la agresión impulsiva independiente de la depresión cuando son usados en dosis más altas o por más tiempo^{21,22}.

El estudio sobre la capacidad de síntesis de serotonina (5-HT) en sujetos con TLP sin medicación utilizando tomografía por emisión de positrones (PET por sus siglas en inglés) ha proporcionado evidencia de una reducción en la capacidad de síntesis de serotonina en sitios corticoestriados, incluyendo el giro medio-frontal, giro del cíngulo anterior, giro temporal superior y cuerpo estriado. Notablemente, la indicación de la capacidad de síntesis de serotonina se correlacionó con las puntuaciones de impulsividad.

Evidencia genética en humanos

El estudio más grande de gemelos hasta ahora es el estudio Noruego de Torgersen²³, basado en el registro de gemelos y pacientes, analizando un total de 92 pares de gemelos monocigotos y 129 dicigotos, entrevistados con la SCID-II y contrastados con las tasas normales de prevalencia en más de 2 mil individuos. El estudio encontró 38% de concordancia en gemelos monocigóticos y 11% en gemelos dicigóticos con una amplia definición (tres o más criterios cumplidos). La heredabilidad del TLP fue de 0.69.

Existe polimorfismo en la región del promotor del transportador de serotonina consistente en una delección de 44 pares de bases o variante corta (S) y una inserción o variante larga (L)²⁴. Posteriormente, se demostró que la forma (S) está asociada a una menor actividad transcripcional y una reducción en la eficiencia de la recaptura de serotonina²⁵.

En los seres humanos, el polimorfismo del transportador de serotonina (5-HTTLPR) ha sido asociado con ansiedad, depresión, rasgos de personalidad, agresión y trastornos afectivos; sin embargo, no todos los estudios han replicado estos hallazgos²⁶.

Existe una asociación significativa entre el polimorfismo del gen del transportador de serotonina (5HTT) y la conducta violenta, concordando con estudios previamente reportados²⁷. Así mismo, se ha descrito mayor frecuencia de la variante corta (S) del promotor del transportador de serotonina (5HTTLPR) en individuos violentos, sugiriendo que la variante larga (L) de dicho gen, presenta una baja prevalencia en sujetos con conductas violentas, replicando los estudios que previamente habían descrito la asociación entre el alelo (S) y el suicidio violento^{28, 29}, y con conducta impulsiva y violenta en alcohólicos³⁰.

Ya se ha sido reportado previamente³¹, el alelo (S) ha sido relacionado con menor actividad serotoninérgica en el circuito fronto-límbico, con hiperactivación de la región amigdalina ante situaciones, traduciéndose en respuestas exacerbadas de ansiedad, impulsividad y agresividad. Por otro lado, esta relación ha sido inversa con respecto al alelo (L); más aún, éste último alelo, puede aún subdividirse en dos

variantes más (L_A) y (L_G), el primero relacionado a una mayor actividad serotoninérgica, en tanto que el segundo se ha relacionado a una menor actividad serotoninérgica, ambos en los circuitos ya mencionados.

Los pacientes con trastorno límite de personalidad portadores del alelo largo (L) tuvieron una mayor reducción de la agresividad que los portadores del alelo corto (S) cuando se les administró fluoxetina por un periodo de 12 semanas³². Esta asociación entre el alelo (S) y la pobre respuesta a los ISRS ha sido ya descrita con anterioridad en pacientes con depresión mayor, y de manera reciente, asociación también repetida en individuos con bulimia nerviosa³³. De esta manera, el grupo de investigadores de Silva infiere una asociación de la depresión mayor como la bulimia nerviosa y el trastorno límite de personalidad con una disfunción del sistema serotoninérgico, hallazgos que sugieren que ser portador del alelo (S) puede representar un factor biológico común de peor respuesta a los ISRS en los trastornos asociados fundamentalmente con la neurotransmisión serotoninérgica.

Evidencia genética en modelos animales

Existe reportada una variación del promotor del transportador de serotonina (5HTTLPR) en los monos rhesus, análogo al observado en seres humanos^{26, 34}.

La concentración de ácido hidroxindolacético (5HIAA), metabolito de degradación de la serotonina, en el líquido cefalorraquídeo no difiere entre monos rhesus criados por sus madres; por otro lado, aquéllos criados por sus pares, y portadores del alelo (S) tenían menores concentraciones de 5HIAA en LCR que aquellos portadores del alelo (L)²⁶. De alguna manera, los sujetos criados por los pares portadores del alelo (S) mostraban mayor agresividad e impulsividad que aquéllos portadores del alelo (L), quienes mostraron menor agresividad e impulsividad; por otro lado, muy similares a éstos últimos se comportaron los sujetos criados por sus madre, todos portadores de alelo L y S invariablemente, sugiriendo un efecto amortiguador de la crianza materna. De manera similar, los monos rhesus con bajas concentraciones de 5-HIAA en LCR están más propensos a consumir alcohol en las horas en que éste se reparte

libremente (solución de etanol al 7% saborizado con aspartame)³⁵. Aquéllos monos criados por sus pares, ante la presencia del alelo (S), consumieron más alcohol que aquéllos con alelo (L) también criados por sus pares; a la inversa, los monos criados por sus madres, ante la presencia del alelo (S), consumieron menos alcohol que aquéllos con alelo (L). De esta manera, se concluye que el alelo (S) del gen del 5-HTT puede inducir la presencia de psicopatología en monos rhesus con historias adversas de crianza, en tanto puede funcionar como un factor adaptativo para aquellos monos que mantuvieron un apego seguro con sus madres.

Planteamiento del problema o la pregunta de investigación

¿Existe una asociación entre apego inseguro, mayor impulsividad y agresividad y la presencia del alelo (S) del transportador de serotonina en pacientes con TLP?

Justificación

La prevalencia del TLP en la población general es de alrededor del 0.2 al 1.8%². El DSMIV-TR describe además que en las poblaciones clínicas con trastornos de la personalidad se sitúa entre el 30 y 60%.

Es el Insitito Nacional de Psiquiatría, un hospital de concentración de padecimientos psiquiátricos que recibe pacientes no sólo de la Ciudad de México y la zona metropolitana, sino también de toda la República Mexicana.

En la población clínica mexicana, del Instituto Nacional de Psiquatría, la prevalencia reportada se sitúa entre un 25% a un 36%⁴, resultando en una cuarta a una tercera parte del total de los pacientes psiquiátricos. El impacto médico y social que tiene este trastorno hace del mismo un objeto de estudio clínico y epidemiológico significativo, resultando de gran importancia su estudio, diagnóstico y tratamiento, asociado al impacto en diferentes áreas de funcionamiento, incluyendo la interpersonal, social, familiar y laboral.

La marcada impulsividad que muestran los individuos con TLP es uno de los principales factores que contribuyen al deterioro funcional, reportándose

comúnmente separación, divorcio, dinámica familiar disfuncional, mayores tasas de desempleo, inestabilidad laboral, así como funcionamiento social y relaciones interpersonales más pobres.

Si un estilo de apego seguro puede asociarse a la disminución de conductas impulsivas en pacientes portadoras del alelo (S) de riesgo, este hallazgo podría utilizarse para el entendimiento del fenómeno bidireccional gen-ambiente en el desarrollo de los trastornos de la personalidad, específicamente del TLP; de esta manera, resultaría importante que en un futuro el ejercicio clínico-terapéutico de este tipo de pacientes en edad reproductiva pueda modificar los estilos cognitivos, como un método de medicina preventiva a través de la modificación de estilos de apego para su descendencia.

Hipótesis según el tipo de estudio

Hi: Individuos con TLP que tuvieron un estilo de apego inseguro y que son portadores de la variable alélica corta (S) del gen 5-HTTPR, se asociarán a la presencia de conductas impulsivas y/o agresivas.

Ho: Individuos con TLP que tuvieron un estilo de apego seguro y que son portadores de la variable alélica larga (L) del gen 5-HTTPR, no se asociarán a la presencia de conductas impulsivas y/o agresivas.

Ha₁: Individuos con TLP que tuvieron un estilo de apego inseguro y que son portadores de la variable alélica corta (L) del gen 5-HTTPR, no se asociarán a la presencia de conductas impulsivas y/o agresivas

Ha₂: Individuos con TLP que tuvieron un estilo de apego inseguro y que son portadores de la variable alélica corta (S) del gen 5-HTTPR, sí se asociarán a la presencia de conductas impulsivas y/o agresivas

Objetivos

Objetivo general

Determinar la asociación del estilo de apego con las conductas impulsivas y agresivas en pacientes adultos con TLP, en relación a la variabilidad alélica del gen del transportador de serotonina.

Objetivos específicos

- Describir la distribución del estilo de apego en la población con TLP.
- Describir la distribución de la variabilidad alélica del 5HTT en la población con TLP.
- Determinar la asociación del estilo de apego con la presencia de conductas impulsivo/agresivas en sujetos con TLP.
- Determinar la asociación del estilo de apego con la presencia de variantes alélicas del 5-HTT.
- Determinar la asociación entre la impulsividad y agresividad y la presencia de las variantes alélicas del 5-HTT.

Tipo de estudio

Según la clasificación de Feinstein³⁶:

Propósito: Escrutinio

Asignación del agente: Observacional

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Prolectivo

Población de estudio: Homodémico

Materiales y métodos

Universo de estudio, muestra, selección y tamaño

Individuos con diagnóstico de Trastorno límite de la personalidad, tanto ambulatorios como hospitalizados, que acudan al Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente, de la ciudad de México.

Se determinó una n de 100 sujetos, con un nivel de significancia estadística de $p < 0.05$ mediante el uso del programa Quanto, versión 1.2³⁷.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres de edad entre 18-60 años cumplidos al momento de la aplicación de los instrumentos de medición.
- Pacientes con diagnóstico de Trastorno límite de la personalidad, tanto ambulatorios como hospitalizados, que acudan al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la fuente y reciban diagnóstico de TLP como diagnóstico principal en el eje II.
- Que tengan comorbilidad con trastornos afectivos, ansiosos y abuso de sustancias en el eje I.
- Pueden tener comorbilidad con trastornos somatomorfos, de la sexualidad, de la alimentación o disociativos si la presentación clínica en eje I así lo sugiere.
- Que los sujetos de estudios sepan leer y escribir.
- Que los sujetos de estudio den su consentimiento voluntario para la participación en el estudio, la aplicación de instrumentos de medición y toma de muestra sanguínea para un estudio genético.

Criterios de exclusión:

- Presencia de algún otro diagnóstico no considerado en el eje I en los criterios de inclusión.
- La presencia de un trastorno psicótico.

- Pacientes iletrados.
- Que no estén de acuerdo en participar.

Definición operativa de las variables

- Variabilidad alélica del 5-HTTTPR: variable independiente, cualitativa, nominal
 - Presencia del alelo de riesgo (S) del 5-HTTTPR
 - Ausencia del alelo de riesgo (S) del 5-HTTTPR
- Apego
 - Estilo de apego: variable independiente, cualitativa, nominal
 - Apego temeroso/hostil
 - Apego preocupado
 - Apego alejado
 - Apego seguro
 - Factores componentes de los estilos de apego: variables dependientes, cuantitativas, discreta
 - Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo
 - Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad
 - Expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones
 - Autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad
- Agresividad
 - Conducta agresiva: variable dependiente, cualitativa, nominal
 - Presencia conducta agresiva
 - Ausencia conducta agresiva
 - Factores componentes de la escala de agresividad explícita: variable dependiente, cuantitativa, discreta
- Impulsividad
 - Conducta impulsiva: variable dependiente, cualitativa, nominal
 - Presencia conducta impulsiva
 - Ausencia conducta impulsiva

- Factores componentes de la escala de impulsividad de Plutchik: variable dependiente, cuantitativa, discreta
 - Autocontrol
 - Planeación
 - Conductas fisiológicas
 - Actuación espontánea

Aplicación de instrumentos de medición

Por sujeto de estudio se requiere una copia de los siguientes instrumentos de medición:

Entrevista Clínica Estructurada para los trastornos de personalidad del Eje II del DSM-IV (Structured Clinical Interview SCID-II)³⁸

Es una entrevista diagnóstica que permite la evaluación de los 10 trastornos de personalidad presentes en el DSM-IV y, además, para dos trastornos propuestos en este manual para estudios posteriores: el trastorno depresivo de la personalidad y el trastorno pasivo-agresivo de la personalidad.

La concordancia interevaluador se encuentra en un rango de 0.48 a 0.98 para los diagnósticos categóricos; en tanto que va de 0.90 a 0.98 para las evaluaciones dimensionales. La consistencia interna fue satisfactoria, con una alfa de Cronbach de 0.71-0.94.

Cuestionario de apego del adulto (Adult Attachment Questionnaire AAQ)³⁹

Instrumento de 75 ítems con una escala de respuesta tipo Likert de 6 puntos (1 nada de acuerdo, 6 muy de acuerdo). Se realizó un análisis factorial de componentes principales con rotación ortogonal (Varimax). Tras la eliminación de los ítems que no tenían una clara relación conceptual con el resto, el resultado fue 40 ítems, los cuales fueron agrupados en 4 factores que explicaron un 40% de la varianza total.

El análisis factorial mostró la solución de 4 factores: (a) Escala 1: baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo, con una alfa de Cronbach de 0.86 (b)

Escala 2: resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad, con una alfa de Cronbach de 0.80 (c) Escala 3: expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones, con una alfa de Cronbach de 0.77 (d) Escala 4: autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad, con una alfa de Cronbach de 0.68.

Para establecer tipologías se realizaron análisis de conglomerados. La solución de dos clusters clasificó a los sujetos en seguros e inseguros; en tanto la solución de cuatro en seguros, preocupados, alejados y temerosos-hostiles. Las diferencias obtenidas fueron acordes con la teoría del apego.

Escala de impulsividad de Plutchik (EIP)¹³

Escala consistente en 15 reactivos contestados en una escala de frecuencia de tres puntos. Se cuestiona al paciente la tendencia a involucrarse en condiciones impulsivas, todas las cuales reflejan pérdida del control. Los reactivos se refieren a la planeación, a los gastos impulsivos, a la sobrealimentación, al control emocional y al control conductual. Los reactivos se califican en una escala ordinal del 0 al 3 en la que cada número corresponde a “nunca”, “algunas veces”, “frecuentemente” y “Muy frecuentemente”, a excepción de los reactivos 4, 6, 11 y 15 que se califican en forma inversa.

La consistencia interna del instrumento medida mediante una alfa de Cronbach fue de 0.61. El análisis factorial del instrumento discrimina 4 grupos reactivos: (a) autocontrol: tendencia a tomar rápidamente decisiones, (b) planeación y acción a futuro: posibilidad de darse cuenta de las consecuencias de sus actos y aún así preservar en las ideas, (c) conductas fisiológicas: impulsividad en conductas alimentaria y sexual, (d) actuación espontánea: conducta irreflexiva y descontrolada.

Esta escala en su versión castellana se comportó en forma comparable al instrumento original, resultando útil en la investigación clínica.

Escala de agresividad explícita (EAE)¹⁴

Escala diseñada para evaluar la severidad de las conductas agresivas por medio de la observación y la descripción de los episodios de agresividad de los pacientes. Esta consta de 4 áreas principales: 1) agresividad verbal, 2) agresividad contra objetos, 3)

autoagresividad y, 4) agresividad física heterodirigida. En cada una de estas áreas existen cuatro grados de severidad para calificar la conducta agresiva.

El coeficiente de correlación interclase fue de 0.96 para la puntuación total de la escala, al explorar la concordancia entre evaluadores.

Material para la toma de muestra

Por sujeto de estudio se requiere:

- Tubos vacutainer con EDTA de 5 ml
- Torunda alcoholada

Los recursos materiales y económicos para los procedimientos genéticos serán otorgados a través de la M. en C. Beatriz Camarena, en asociación a un financiamiento dirigido a estudios moleculares y genéticos.

Método de extracción del DNA

El método de extracción de DNA 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 Falcon de 50 ml. Llevarlo a un volumen de 20 ml con solución TKM-1. Agregar 5 ul de Nonidet P-40. Mezclar por inversión y centrifugar a 1100 rpm/15 min/temperatura ambiente (Centrífuga Beckman, modelo J-6B, 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 a un volumen de 20 ml con TKM-1 y centrifugar a 900 rpm/10 min./temp. ambiente (Centrífuga Beckman. Mod. J-6B, rotor JS-4.2).
4. Sacar todo el sobrenadante con pipeta desechable y teniendo cuidado de no tomar el pellet. Agregar 800 ul de TKM-2, 5 ul de proteinasa K 10 mg/ml (concentración final 100 g/ml) y 25 ul de SDS 20%. Mezclar bien e incubar a 37oC/toda la noche.

5. Agitar perfectamente hasta obtener una solución homogénea. Vaciar a un tubo eppendorf de 2 ml.
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 eppendorf limpio.
7. Agregar en relación 1:1 con la muestra, fenol/cloroformo/alcohol isoamílico 25:24:1. Mezclar por inversión varias veces y centrifugar a 12,500 rpm/2 min. Recuperar nuevamente la parte acuosa.
8. Agregar 1:1 de cloroformo/alcohol isoamílico (24:1). Mezclar por inversión y centrifugar a las mismas condiciones. Recuperar la parte acuosa en un tubo de polipropileno de 5 ml.
9. Precipitación del 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 polimorfismo del gen SLC6A4.

1- Análisis del polimorfismo 5-HTTLPR.

Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se llevará a cabo la amplificación del polimorfismo 5-HTTLPR en un volumen de reacción de 15 μ l conteniendo 1.8 mM MgCl₂, 200mM de dATP, dCTP y dTTP, 100mM de dGTP y 7-deaza-dGTP, 1 unidad de AmpliTaq Gold polimerase (AmpliTaq Gold, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 0.25 μ M de cada primer (sense: 5-GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y antisense: 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) (Heils et al 1996) y 100 ng de DNA genómico.

El método consiste de un paso inicial de desnaturalización de 12 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos constituidos por 30 s a 95°C, 30 s a 62°C y 1 minuto a 72°C con

un paso final de 7 min. A 72°C. Los productos de PCR serán separados por electroforesis en geles de agarosa al 2% y visualizados con luz UV después de su tinción con bromuro de etidio.

2- Análisis del polimorfismo Gly56Ala (rs6355) del gen SLC6A4 .

La genotipificación de la región se realizará 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”, ensayo C_11414113_20. 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 será llevada a cabo mediante la identificación estandarizada de cada uno de los genotipos para cada región analizada.

Análisis estadístico

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizarán 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 serán analizados mediante la prueba de X^2 en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

Para el análisis de interacción gen-ambiente se llevará mediante el uso del programa MDR (Multifactor Dimensionality Reduction), modelo genético no paramétrico libre de datos alternativos, para regresiones logísticas, destinado a detectar y caracterizar interacciones no lineales entre genes discretos y atributos ambientales.

Implicaciones éticas

El presente estudio solicita la colaboración voluntaria de los sujetos de estudio para su participación. En caso de aceptar, los sujetos serán entrevistados por psiquiatras.

Una vez establecido el diagnóstico, se le realizará una entrevista en donde se evaluará el nivel agresividad, impulsividad y su funcionamiento psicosocial anterior al inicio del padecimiento.

Además, se obtendrá una cantidad de sangre de aproximadamente 10 ml, cuyo riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un hematoma. Todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en presencia del paciente. En caso de que este procedimiento provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Los investigadores involucrados en el estudio serán responsables de los gastos originados únicamente por lesiones secundarias a los procedimientos que se lleven a cabo durante la investigación. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación.

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código a los expedientes de los pacientes por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Dado que la participación es voluntaria los individuos podrán retirarse en el momento que lo deseen sin inconvenientes para su futuro tratamiento. Así pues, se anexa una carta de consentimiento informado dirigida hacia el paciente con las especificaciones del objetivo, procedimiento, consignas, ventajas, confidencialidad, y disposiciones generales, en un lenguaje libre de tecnicismos médicos y claro para el paciente.

Finalmente, el presente estudio deberá ser aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente, para su realización.

Cronograma de actividades

	Trim oct-dic 2009	Trim ene-mar 2010	Trim abr-jun 2010	Trim jul-sept 2010	Trim oct-dic 2010	Trim ene-mar 2011
1ª entrega anteproyecto	14 septiembre					
2ª entrega anteproyecto	04 noviembre					
Protocolo definitivo	07 diciembre					
Proceso comité de ética		Enero- febrero				
Recolección pac hosp		marzo	Abril-mayo			
Avances			14 junio			
Recolección pac externos				septiembre	Octubre- noviembre	
Entrega tesis terminada						28 marzo

Procedimiento

La recolección de la muestra se realizó en dos tiempos diferentes.

En un primer tiempo, los individuos contestaron la hoja de concentración de datos sociodemográficos, la Escala de agresividad explícita, la Escala de impulsividad de Plutchik, el Cuestionario de Apego Adulto y el Cuestionario autoaplicable de personalidad de la Entrevista clínica estructurada para los trastornos de personalidad del eje II (SCID-II). De esta primera intervención, se reclutaron un total de 112 individuos.

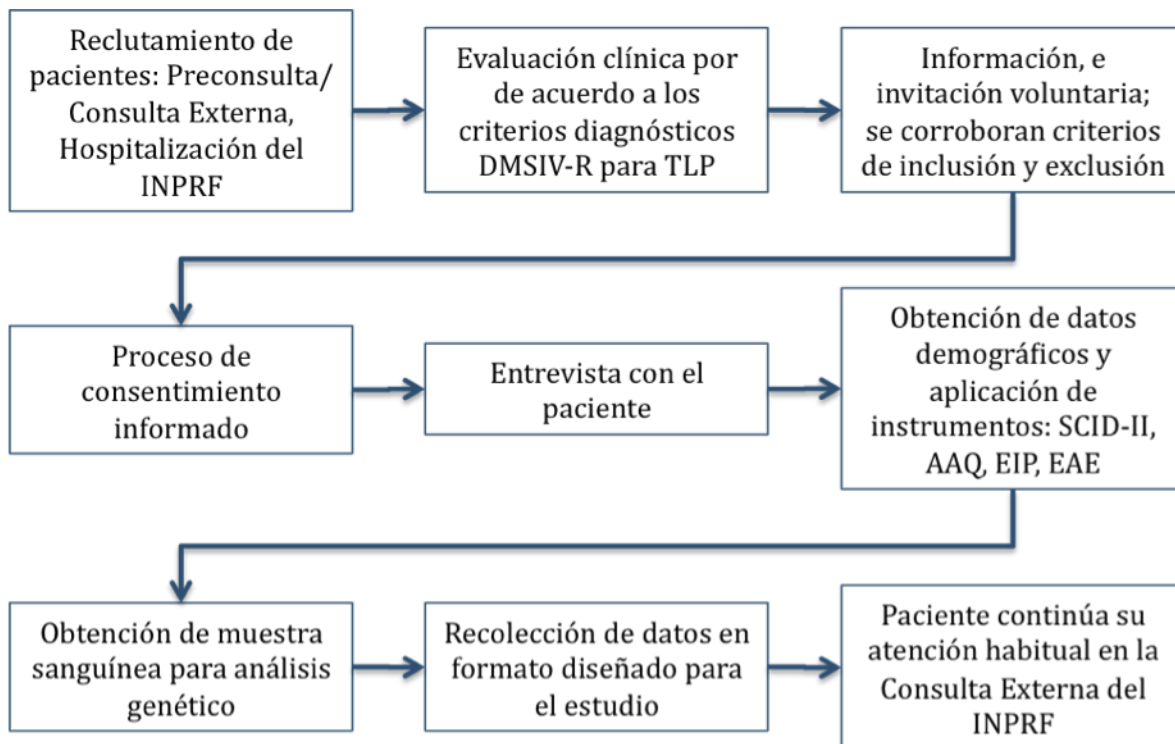
Habiendo completado la información pertinente, a los participantes se les citó en un segundo tiempo para la evaluación de todos los ítems respondidos afirmativamente en el Cuestionario de personalidad, dando así pie a la revisión estructurada de la SCID-II. En este momento del estudio, 10 participantes no acudieron a esta segunda cita.

Así pues, de los 102 participantes restantes, se procedió a la recolección de la muestra sanguínea, misma que se efectuó en la segunda cita, posterior a la revisión estructurada de la SCID-II. Seis individuos más, que sí acudieron a la segunda cita y

completaron la fase estructurada de la SCID-II, fueron excluidos por no cumplir el criterio de inclusión de TLP como diagnóstico principal; un individuo más decidió declinar su participación por miedo a las agujas.

De las muestras de los 95 individuos restantes, 2 fueron excluidas dado que no se logró obtener la información genética.

Finalmente, se procedió a calificar las escalas de Agresividad explícita, de Impulsividad de Plutchik y el Cuestionario de Apego Adulto. En relación a éste último, al realizar el análisis de la calificación de los diferentes estilos de apego, se excluyeron 2 individuos más, cuyos cuestionarios de apego resultaron inconclusos.



Resultados

Análisis de la variables clínicas y demográficas.

Se obtuvo una muestra final de 91 individuos, de los cuales el 89% correspondieron al género femenino (n=81) y 11% al género masculino (n=10), obteniéndose una razón de 8.1 mujeres por cada hombre, portadores de TLP.

En la tabla 1, se muestra la distribución y frecuencia de las características demográficas como edad, género, nivel socioeconómico, religión, máximo grado de estudios, estado civil y ocupación del total de la población con TLP.

En la misma tabla, en su extremo inferior, se muestra la distribución de las variables categóricas estudiadas en relación a impulsividad, agresividad y estilos de apego.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de la muestra estudiada.

Muestra total de individuos con TLP	n=91	
<i>Género</i>		
Masculino	10	(0.11)
Femenino	81	(0.89)
<i>Edad</i>	27.4	±7.3
<i>Nivel Socioeconómico</i>		
Nivel 1	11	(0.12)
Nivel 2	30	(0.33)
Nivel 3	38	(0.42)
Nivel 4	6	(0.07)
Nivel 5	5	(0.06)
<i>Religión</i>		
Católica	47	(0.51)
Cristiana	7	(0.08)
Testigo de Jehová	2	(0.02)
Otra	5	(0.06)
Ninguna	30	(0.33)
<i>Máximo grado de estudios</i>		
Básico	12	(0.13)
Medio Superior	39	(0.43)
Superior	38	(0.42)

Posgrado	2	(0.02)
<i>Estado civil</i>		
Soltero	64	(0.70)
Casado	6	(0.07)
Unión libre	10	(0.11)
Divorciado	11	(0.12)
<i>Ocupación</i>		
Hogar	11	(0.12)
Estudiante	22	(0.24)
Empleado	18	(0.20)
Profesionista	7	(0.08)
Desempleado	21	(0.23)
Otro	12	(0.13)
<i>Escala de impulsividad de Plutchik (corte 15 ptos)</i>		
Impulsivos	87	(0.95)
No impulsivos	4	(0.05)
<i>Escala de agresividad (incidente violento ≥ 3 puntos)</i>		
Agresión verbal	25	(0.28)
Agresión contra uno mismo	50	(0.55)
Agresión contra objetos	53	(0.58)
Agresión contra personas	59	(0.65)
<i>Cuestionario de Apego Adulto</i>		
Temeroso/hostil	71	(0.78)
Preocupado	12	(0.13)
Alejado	6	(0.07)
Seguro	2	(0.02)

Se determinó porcentaje para variables nominales, y desviación estándar (DE) para variables continuas

Cabe destacar, que dada la distribución homogénea de la muestra en relación a la presencia o ausencia de los rasgos clínicos estudiados a través de las variables categóricas de impulsividad y agresividad, no se procedió a la comprobación de diferencias entre estos grupos; en vez, se procedió al análisis de las variables discretas de los factores que componen a cada una de las escalas, como se muestra posteriormente.

Por otro lado, la distribución de la muestra fue igualmente homogénea en relación a los estilos de apego, distribuyéndose hasta el 91% de la misma entre el estilo temeroso/hostil y el preocupado. Esto hizo imposible la comprobación de las

frecuencias entre apego seguro e inseguro, también determinado por la poca representatividad estadística de los grupos con apego alejado y seguro. Así pues, se procedió al análisis de las variables discretas de los factores que componen a dicha escala, como se muestra posteriormente.

Análisis genético

En la tabla 2 se muestra la frecuencia de alelos y genotipos en la muestra de pacientes TLP comparado con un grupo de sujetos sanos. Como se observa se encontró diferencia estadísticamente significativa entre los dos grupos, debido a que los pacientes TLP presentan una mayor frecuencia del genotipo SL y una menor frecuencia del genotipo LL comparado con el grupo control. Sin embargo, el análisis por alelos no mostró diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 2. Frecuencias de alelos y genotipos del polimorfismo 5-HTTLPR en pacientes con TLP.

	n	Genotipos			Alelos	
		ss	sl	ll	s	l
Pacientes TLP	91	22 (0.24)	57 (0.63)	12 (0.13)	101 (0.56)	81 (0.44)
Controles*	136	39 (0.29)	64 (0.47)	33 (0.24)	139 (0.52)	127 (0.48)

*Camarena et al., 2001

Genotipos: $\chi^2=6.26$, $gl=2$, $p=0.0426$

Alelos: $\chi^2=0.455$, $gl=1$, $p=0.507$

Diversos estudios han sugerido que el alelo S podría ser un alelo de riesgo para el desarrollo del TLP, de tal manera que se realizó un análisis entre los pacientes portadores del alelo S (SS y SL) y los no portadores del alelo S (LL) (Tabla 3). Los datos muestran diferencias estadísticamente significativas, en donde podemos observar que el 87% de los pacientes TLP son portadores de al menos una copia del alelo de riesgo S comparado con los sujetos control (76%).

Tabla 3. Frecuencia de portadores y no portadores del alelo S del polimorfismo 5-HTTLPR del gen SLC6A4.

	Portadores de alelo S (SS + SL)	No portadores de alelo S (LL)
Pacientes TLP	79 (0.87)	12 (0.13)
Controles	103 (0.76)	33 (0.24)

$\chi^2=4.21$, $gl=1$, $p=0.038$

Posteriormente, se analizó a los portadores y no portadores del alelo S en relación con las variables clínicas estudiadas. En la tabla 4 podemos observar que no se encontró asociación entre el transportador de serotonina y ninguna de las subescalas de agresividad, impulsividad y apego.

Tabla 4. Análisis de las variables clínicas entre portadores y no portadores del alelo (S) del gen 5-HTTLPR en pacientes con TLP.

Variable Clínica	5-HTTLPR			
	ss/sl	ll	F	p
<i>Escala Agresión Explícita</i>				
Agresión verbal	3.2±1.2	3.1±1.1	0.084	0.772
Agresión contra uno mismo	2.6±1.2	2.6±1.4	0.0009	0.975
Agresión contra objetos	2.3±1.0	2.7±1.1	0.95	0.331
Agresión contra personas	2.0±1.1	2.2±0.8	0.15	0.697
Total	10.2±3.1	10.5±2.9	0.12	0.733
<i>Escala Impulsividad Plutchik</i>				
Autocontrol	12.5±3.2	10.7±4.1	2.80	0.097
Planeación	6.3±1.9	5.7±2.8	0.96	0.331
Conductas fisiológicas	2.6±1.6	2.2±1.7	0.38	0.536
Actuación espontánea	6.1±1.7	5.5±2.2	1.40	0.239
Total	27.2±5.9	25.4±6.1	0.89	0.348
<i>Cuestionario de Apego Adulto</i>				
Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo	57.8±12.5	53.0±12.0	1.580	0.212
Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad	43.3±10.6	39.4±11.8	1.377	0.243
Expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones	34.9±7.7	30.6±7.5	3.328	0.071
Autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad	23.7±6.8	20.8±6.7	1.834	0.179

En la muestra analizada, la mayoría de los pacientes presentaron un apego inseguro tipo temeroso-hostil y preocupado, por lo que se decidió analizar cada una de las características clínicas en estas dos sub-poblaciones.

Al analizar la portación y no portación del alelo S en los pacientes TLP con apego inseguro tipo temeroso-hostil (Tabla 5) no se demostró diferencias significativa para cada una de las variables clínicas en relación agresividad, impulsividad y los diferentes factores de la escala de apego en el adulto. Sin embargo, el análisis en el subgrupo de pacientes TLP con apego inseguro tipo preocupado, mostró que los pacientes portadores del alelo S presentan una menor calificación en la subescala que mide una baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo; y una mayor calificación en la expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones (Tabla 6).

Tabla 5. Análisis de la portación y no portación del alelo (S) en 71 pacientes TLP con apego inseguro tipo temeroso-hostil.

Variable Clínica	5-HTTLPR		F	p
	ss/sl	ll		
<i>Escala Agresión Explícita</i>				
Agresión verbal	3.2±1.2	3.0±1.3	0.26	0.61
Agresión contra uno mismo	2.8±1.2	2.9±1.3	0.04	0.83
Agresión contra objetos	2.5±1.0	2.9±1.3	0.99	0.32
Agresión contra personas	2.1±1.1	2.0±0.9	0.06	0.81
Total	10.6±3.0	10.7±3.4	0.02	0.88
<i>Escala Impulsividad Plutchik</i>				
Autocontrol	13.0±3.1	11.9±3.2	0.93	0.34
Planeación	6.2±2.2	5.5±2.0	0.81	0.37
Conductas fisiológicas	2.6±1.5	2.7±1.9	0.05	0.83
Actuación espontánea	6.4±1.5	5.5±1.4	2.48	0.12
Total	27.9±5.5	25.6±6.1	1.22	0.27
<i>Cuestionario de Apego Adulto</i>				
Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo	62.0±9.7	55.4±11.2	3.25	0.07
Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad	46.2±8.8	44.7±10.9	0.18	0.67
Expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones	33.6±7.6	30.1±8.1	1.48	0.23
Autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad	25.3±6.1	21.6±7.8	2.42	0.12

Tabla 6. Análisis de la portación y no portación del alelo (S) en 12 pacientes TLP con apego inseguro tipo preocupado.

Variable Clínica	5-HTTLPR			
	ss/sl	ll	F	p
<i>Escala Agresión Explícita</i>				
Agresión verbal	3.5±0.7	3.3±0.6	0.23	0.64
Agresión contra uno mismo	1.9±1.0	2.3±1.5	0.33	0.58
Agresión contra objetos	2.0±0.8	2.3±0.6	0.37	0.55
Agresión contra personas	2.2±1.3	2.7±0.6	0.31	0.59
Total	9.7±2.8	10.7±1.5	0.33	0.58
<i>Escala Impulsividad Plutchik</i>				
Autocontrol	11.1±2.1	10.0±3.0	0.52	0.48
Planeación	5.6±1.0	7.0±1.0	4.59	0.058
Conductas fisiológicas	2.1±1.9	3.0±3.0	0.38	0.55
Actuación espontánea	5.2±1.8	5.3±1.5	0.01	0.93
Total	24.5±5.3	25.3±7.4	0.04	0.84
<i>Cuestionario de Apego Adulto</i>				
Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo	43.0±3.5	53.7±10.3	8.29	0.016
Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad	37.2±8.2	29.0±2.6	2.77	0.13
Expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones	41.5±4.7	33.3±8.1	5.19	0.046
Autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad	16.6±4.4	18.0±4.0	0.25	0.63

Finalmente, se analizó cada una de las variables clínicas en relación con la portación únicamente del alelo S entre el grupo de pacientes TLP con apego inseguro tipo temeroso-hostil y los sujetos TLP con apego inseguro tipo preocupado. Los datos mostraron que los pacientes portadores del alelo S presentaban una mayor calificación en la subescala de impulsividad que mide actuación espontánea y una mayor calificación en la subescala de agresividad que mide agresión contra uno mismo en los pacientes TLP con apego temeroso-hostil comparado con el grupo de apego inseguro preocupado (Tabla 7). Del mismo modo, se observó asociación en relación a los factores que integran el cuestionario de apego adulto. El Factor 1 (Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo), Factor 2 (Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad) y Factor 4 (Autosuficiencia emocional e

incomodidad con la intimidad) presentaron una mayor calificación en los pacientes portadores del alelo S del grupo de pacientes TLP con apego inseguro temeroso-hostil comparado con el grupo de apego inseguro preocupado (Tabla 7). Por otro lado, los pacientes con apego inseguro preocupado mostraron que los pacientes portadores del alelo S presenta una mayor calificación del Factor 3 referente a la expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones en comparación con el grupo de apego inseguro temeroso-hostil.

Tabla 7. Análisis de la portación del alelo S entre pacientes TLP con apego inseguro temeroso-hostil y tipo preocupado.

Variable Clínica	Estilo de apego		F	p
	temeroso/ hostil	preocupado		
<i>Escala Agresión Explícita</i>				
Agresión verbal	3.2±1.2	3.6±0.7	0.57	0.45
Agresión contra uno mismo	2.8±1.2	1.9±1.0	4.45	0.038
Agresión contra objetos	2.5±1.0	2.0±0.9	1.74	0.19
Agresión contra personas	2.1±1.1	2.2±1.3	0.10	0.75
Total	10.6±3.0	9.7±2.8	0.75	0.39
<i>Escala Impulsividad Plutchik</i>				
Autocontrol	13.0±3.1	11.1±2.1	3.12	0.082
Planeación	6.2±2.2	5.5±1.0	0.83	0.364
Conductas fisiológicas	2.6±1.5	2.1±1.9	0.80	0.374
Actuación espontánea	6.3±1.5	5.2±1.8	4.40	0.0394
Total	27.9±5.5	24.6±5.3	3.03	0.086
<i>Cuestionario de Apego Adulto</i>				
Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo	62.0±9.7	43.0±3.5	33.77	1.7x10⁻⁷
Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad	46.2±8.8	37.2±8.2	8.34	0.0051
Expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones	33.6±7.6	41.6±4.7	9.36	0.0031
Autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad	25.3±6.1	16.6±4.4	17.17	9.4x10⁻⁵

Análisis de interacción gen-ambiente

El análisis de interacción gen-ambiente (entre el polimorfismo 5HTTLPR y los dos tipos de apego inseguro temeroso-hostil y preocupado) fue realizado mediante el programa MDR descrito por Moore. Para ello, se dividió a la muestra de pacientes TLP en agresivos y no agresivos.

La figura 1 muestra la presencia de interacción gen-ambiente. El análisis de interacción se ilustra en la tabla 8, la cual muestra que el mejor modelo que explica la interacción gen-ambiente, es aquél en el que se toma en cuenta las dos variables (variantes alélicas del 5-HTTLPR y los estilos de apego), demostrado por un valor de consistencia 10/10 (CVC) con una $p=0.001$.



Figura 1. Representación gráfica del análisis MDR de la interacción entre el polimorfismo 5HTTLPR del gen SLC6A4 y el tipo de apego inseguro temeroso hostil y preocupado (codificado como 1 y 2, respectivamente) en pacientes TLP con y sin agresividad.

Tabla 8. Análisis de interacción gen-ambiente en pacientes con TLP con apego inseguro temeroso-hostil y tipo preocupado usando el programa MDR.

Model	Training Accuracy	Testing Accuracy	Testing OR (95% CI)	p*	CVC
5-HTTLPR	0.5463	0.3780	2.0 (0.23-17.12)	0.002	10/10
5-HTTLPR + Apego	0.5885	0.5593	2.1 (0.64-7.16)	0.001	10/10

CVC, cross-validation consistency.

*p<0.05

Apoyando al hallazgo anterior, la figura 2 muestra que las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR presentan un alto riesgo en interacción con los dos subtipos de apego inseguro analizados, en pacientes con TLP; pero en particular destaca el genotipo SL, que se presenta con mayor frecuencia en los pacientes con TLP asociado a mayor agresividad y un estilo de apego inseguro tipo temeroso-hostil (casilla 1/SL, de la figura 2), demostrando de esta manera mayor evidencia de la interacción gen-ambiente.

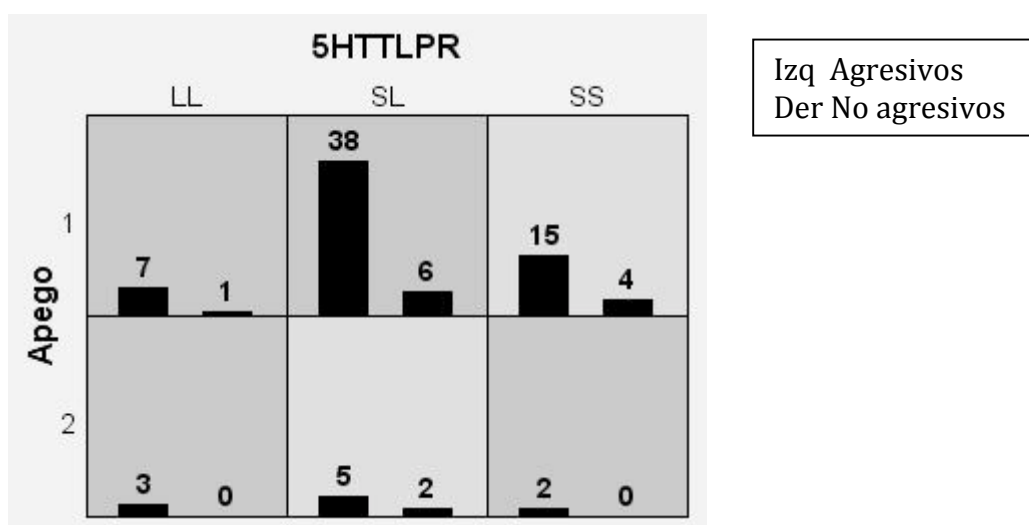


Figura 2. Distribución de pacientes TLP agresivos y no agresivos para cada genotipo del polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina (SLC6A4) entre el tipo de apego inseguro temeroso-hostil y preocupado (codificado como 1 y 2, respectivamente).

Las celdas en gris oscuro representan un alto riesgo y gris claro bajo riesgo.

Discusión

Como ya fue revisado en este estudio, el 89% de la población total de pacientes con TLP corresponde al género femenino, en tanto el 11% al masculino. Estos datos

coinciden de manera aproximada con los datos demográficos reportados por el DSMIV-TR, de los cuales el 75% corresponden al género femenino, en tanto el 25% al masculino. Así pues, según los resultados obtenidos, podemos decir que existe una relación final mujer:hombre de 8:1, siendo más prevalente el trastorno en mujeres que en hombres.

Esta diferencia genérica puede ser explicada por diversos factores, uno de ellos en relación a las características culturales que favorecen que el género femenino busque con menor resistencia la atención médica en general y la psiquiátrica particularmente. Por otro lado, así como lo menciona Zimmerman⁴² en una revisión reciente respecto a la interacción gen-ambiente, durante la adolescencia existe una marcada disregulación emocional. Él hace énfasis en la variabilidad de esta respuesta dependiente de la base genética en interacción con el ambiente, medido a través de los estilos de apego. Así pues, no puede descartarse la posibilidad que, durante esta etapa, la interacción entre gen y ambiente dé como resultado la expresión genética dependiente del género a través de algún otro factor mediador como lo puede ser el hormonal, que precisamente durante la adolescencia pudiera incluso tener mayor incidencia sobre el sistema genético de la serotonina que aquí estudiamos.

La hipótesis inicial y las diversas hipótesis alternas derivadas de la misma, no pudieron ser comprobadas, esto únicamente determinado por la homogeneidad propia de la población con TLP que en este estudio se recolectó, que bien mostró con alta frecuencia la expresión clínica de conductas agresivas y conductas impulsivas, en asociación con la portación o no del alelo (S) del 5-HTTPR (tabla 4), lo que por otro lado coincide con los resultados de estudios anteriores ya reportados ^{28,29,30}.

Ya previamente Xingqun⁴¹ al hacer una comparación entre individuos sanos e individuos con TLP, no encontraron diferencias significativas en la frecuencia de distribución tanto por genotipo, como por alelos. Por nuestra parte sí encontramos una diferencia estadísticamente significativa en el análisis por genotipo entre el grupo clínico y el grupo control, siendo más frecuente el genotipo SL y menos frecuente el genotipo LL en pacientes con TLP, comportándose de manera inversa para el grupo

control (Tablas 2 y 3). De igual manera no encontramos diferencias significativas en el análisis por alelos de ambos grupos.

Cabe destacar que Xingqun⁴¹ al no encontrar diferencias significativas, procedieron a la medición del Número variable de repeticiones en tándem (VNTR) en el intrón 2 del gen 5-HTTLPR. Ya ha sido demostrado³¹ que la agrupación de individuos portadores de las variantes alélicas (L_G) + (S) está en relación a una baja actividad serotoninérgica; en tanto que una adecuada actividad serotoninérgica se relación con la expresión de la variante alélica (L_A). Así pues, cuando este grupo de investigadores comparan la diferencias entre ambos grupos medidas por VNTR, encuentran una mayor frecuencia de la repetición de 12 copias en el intrón 2 del gen 5-HTTLPR de individuos con TLP, en tanto que para el grupo control reportan una mayor frecuencia de la repetición de 10 copias en el intrón 2 del gen 5-HTTLPR. Por nuestra parte, no procedimos a la realización de esta subagrupación genotípica, pero valdría la pena realizarla, ya que incluso arroja la posibilidad de interacción gen-gen entre las variantes alélicas (S) y (L_G), sugiriendo incluso un posible efecto potenciador para la expresión clínica de agresividad e impulsividad en aquéllos individuos con genotipo SL.

Ahora, al haber realizado el análisis de las variables clínicas de impulsividad y agresividad no encontramos diferencias significativas con respecto a la portación de alelo (S) debido a que todos los pacientes TLP presentaron calificaciones altas con respecto a estas dos características, demostrando al menos, la homogeneidad de estas características en dicha población, lo cual resulta una limitación del estudio. Consideramos que será importante en un futuro tener un grupo de comparación que nos permita identificar si el alelo (S) se encuentra relacionado directamente con el TLP o de manera indirecta con el desarrollo de conductas agresivas e impulsivas en pacientes con TLP.

Si bien, no se pudo hacer una comparación entre apego seguro e inseguro por las limitaciones ya mencionadas en relación a la muestra, se tomó la decisión de realizar una comparación de la portación alélica (S) de los subgrupo de individuos con apego temeroso/hostil y el subgrupo de los individuos con apego preocupado (cuyas poblaciones sí resultaron ser estadísticamente representativas) por separado (tablas

5 y 6), utilizando las variables clínicas factoriales que componen los constructos de impulsividad, agresividad y apego a través de las escalas ya mencionadas, las diferencias comenzaron a ser notorias, aunque no con la significancia estadística esperada.

Sin embargo, al realizar esta misma comparación entre el subgrupo de individuos con apego temeroso/hostil y el subgrupo de los individuos con apego preocupado, utilizando las variables clínicas factoriales que componen los constructos de impulsividad, agresividad y apego a través de las escalas ya mencionadas (tabla 7), se demostró que conductas como Agresividad hacia uno mismo (para el constructo de agresividad) y Actuación espontánea (para el constructo de impulsividad), se expresan de manera claramente diferente entre ambas poblaciones, confiriendo mayor riesgo a los individuos con TLP criados bajo un estilo de apego temeroso/hostil, portadores del gen (S) del gen del 5-HTTLPR. De esta manera, los datos anteriores parecen apoyar el hecho que los sujetos portadores del alelo de riesgo (S) criados bajo un ambiente temeroso/hostil, pueden llegar a desarrollar rasgos particulares de impulsividad y agresividad. Entonces, con el propósito de comprobar estos datos, se realizó un análisis de interacción gen-ambiente.

Con todo lo arriba mencionado, es difícil elaborar conclusiones si los resultados no son replicables. Realmente son pocos los estudios que se han llevado a cabo para determinar la asociación de los diferentes estilos de apego y el alelo de riesgo (S) del 5-HTTLPR midiendo variables clínicas como agresividad e impulsividad, la mayoría de ellos realizados en población adolescente, ninguno en población adulta. La gran ventaja (que resultó ser una limitación para nuestro estudio) de estudiar a la población adolescente, es que no se ha cumplido el criterio de edad para TLP; esto representa la posibilidad de estudiar todo el espectro de combinaciones de rasgos (incluso más de las 151 diferentes combinaciones de criterios para el diagnóstico de TLP⁶) antes de que categóricamente se cumpla el criterio de edad y se pierda toda aquella población subclínica del TLP, que de incluirse en un estudio como el nuestro, integraría una población mucho más heterogénea, a la cual se le podría asociar todos

los estilos de apego, que en nuestro estudio se perdieron por poca representatividad estadística.

Así pues, en un estudio recientemente publicado, Hankin⁴⁴ sólo determina la asociación entre el alelo (S) del gen 5-HTTLPR y la presencia de rasgos límites de la personalidad en población adolescente, muy similar al estudio publicado por Goldman³¹, pero ambos concordantes con lo aquí reportado.

Por otro lado, se han publicado resultados que replican de manera similar la relación gen-apego que nosotros hallamos; sin embargo ellos, nuevamente, en población adolescentes, con las ventajas de población ya mencionadas. Zimmerman⁴² demuestra una relación esperada entre el alelo de riesgo (S) y un estilo de apego inseguro como de mal pronóstico; pero también determina el “factor protector” del apego seguro aún ante la presencia del alelo de riesgo (S). Por otro lado, de manera más reciente, Reiner⁴³ determina, en población adolescente, la asociación de un estilo de apego seguro con la variante alélica de 7 copias del gen del recetor 4 de dopamina (DRD4) en el procesamiento de experiencias emocionales coherentes; de manera paradójica, no encuentra asociación significativa entre los diferentes estilos de apego y el gen 5-HTTLPR.

Finalmente, el análisis de la interacción gen ambiente, utilizando el modelo MDR analizó la interacción entre las variantes del transportador de serotonina y los dos estilos de apego estadísticamente representativos de la muestra. Los resultados demuestran la presencia de interacción gen-ambiente (figura 1), dividiendo a la muestra con respecto al grado de agresividad, pudiéndose determinar que aquellos individuos que son criados bajo un estilo de apego temeroso/hostil presentarán más frecuentemente conductas agresivas como factor de riesgo para el desarrollo de TLP, y que variantes polimórficas del gen del transportador de serotonina presentan un riesgo para el desarrollo del TLP; siendo el riesgo mayor en aquellos que portan al menos una copia del alelo de riesgo (S) del gen del 5-HTTLPR.

Conclusión

El Trastorno límite de la personalidad es un diagnóstico de origen multifactorial. La importancia de este diagnóstico quizá no recaiga en su frecuencia, sino en sus patrones de cognición y conducta que resultan altamente desadaptativos, dando como resultado manifestaciones clínicas de impulsividad y agresividad contra otros y contra uno mismo, siendo altamente comórbido con otros trastornos psiquiátricos y dejando de manifiesto el riesgo latente de suicidio como expresión máxima de gravedad. Todos estos factores colocan a los pacientes en bajo nivel de funcionamiento individual, familiar, laboral y social.

Actualmente, el DSM IV-TR sólo ofrece la posibilidad de realizar un diagnóstico categórico; pero lo cierto es que la información que los estudios publicados con enfoque en este tema, desde la última edición de dicho manual diagnóstico, anuncian ya la limitada capacidad para estudiar los trastornos de personalidad, postulando de esta manera un estudio multidimensional no sólo para elaborar nuevas hipótesis en relación a su génesis, sino nuevas maneras de incidir en su tratamiento, en vísperas de modificar la evolución y pronóstico.

Resulta clara ya la importancia de estudiar rasgos temperamentales acunados en una base genética y su interacción con el medio ambiente para la determinación de rasgos caracterológicos, que resultan finalmente en la estructuración y constitución de la personalidad, tanto en sujetos sanos como en sujetos enfermos.

En vías de apoyar esta línea de investigación, este estudio se suma a la propuesta de la interacción gen-ambiente, focalizándonos en el sistema serotoninérgico. Así pues, es válido proponer que la variabilidad alélica del gen 5-HTTLPR resulta en un adecuado o inadecuado funcionamiento serotoninérgico de sistemas neuronales que a su vez involucran la vía córtico-límbica, manifestándose finalmente en la expresión inadecuada de conductas desadaptativas como agresividad e impulsividad.

Hay que destacar que la asociación de este gen no es la única causa biológica responsable de la aparición de las variables clínicas medidas. Buena parte de la investigación realizada a la fecha involucra a los sistemas dopaminérgico y noradrenérgico de igual manera; también se estudia el impacto de éstos

neurotransmisores en diversos sistemas endócrinos hipotálamo-hipofisarios; hace falta el estudio de la manera en que la aparición y la extinción de la actividad gonadal modifica o no la expresión de estos genes “conductuales” a lo largo de la vida.

Por otro lado, es muy pertinente hablar de la manera en que el medio ambiente interactúa todo el tiempo con cada uno de los niveles biológicos arriba mencionados.

Para fines de este estudio, se puede concluir que:

- Un estilo de apego temeroso/hostil (el más caótico e inseguro de los estilos de apego) es un factor fuertemente asociado al desarrollo del TLP, resultando en conductas agresivas e impulsivas altamente desadaptativas ante la presencia del alelo (L), pero mucho más ante la presencia del alelo de riesgo (S).
- Por otro lado, un estilo de apego preocupado (que no deja de ser inseguro, pero no es caótico) sí es un factor asociado, aunque en menor grado, a la expresión de agresividad e impulsividad en interacción con el alelo de riesgo (S), dejando entrever su probable factor protector.
- En suma, los estilos de apego inseguro demostraron estar asociados al desarrollo del TLP, por lo que son necesarios estudios posteriores para evaluar si el estilo de apego seguro pudiera ser un factor "protector" para el desarrollo de las conductas desadaptativas agresivas e impulsivas, aún en presencia del alelo de riesgo (S), en personas con y sin diagnóstico de TLP.

Referencias bibliográficas

1. Millon T. Personality disorders in modern life. New Jersey: Joh Wiley & Sons; 2004.
2. Swartz M, Blazer D, George L, Winfield I. Estimating prevalence of borderline personality disorder in the comunity. *Journal of Personality Disorders* 1990;4:257-272.
3. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:590-596.
4. Páez F, Rodríguez R, Pérez V, Colmenares E, Coello F, Apiquián R, Dickinson M, Ponce Rosas R, Nicolini H. Prevalencia comunitaria de los trastornos de la personalidad. *Salud Mental* 1997;5(20):19-23.
5. Castañeda A, Franco H. Sex and ethnic distribution of borderline personality disorder in inpatient sample. *Am J Psychiatry* 1985;142:1202-1203.
6. Bateman A, Fonagy P. *Psicoterapia para el trastorno límite de la personalidad: Tratamiento basado en la mentalización*. México DF: Editorial Uiversitaria, Asociación Psicoanlítica Mexicana; 2005.
7. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 1. Attachment*. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1969.
8. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 2. Separation: Anxiety and Anger*. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1973.
9. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 3. Loss: Sadness and Depression*. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1980.
10. Ainsworth M, Blehar M, Waters E, Wall S. *Patterns of attachment: A psychological Study of the Strange Situation*. Hillsdale. New Jersey: Lawrence Erlbaum; 1978.
11. Main M, Solomon J. *Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation*. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1990.
12. Fonagy P, Gergely G, Jurist E, Target M. *Affect regulation, mentalization and the development of the self*. New York: Other Press; 2002.
13. Páez F, Jiménez A, López A, Ariza J, Ortega H, Nicolini H. Estudio de validez de la traducción al castellano de la escala de impulsividad de Plutchik. *Salud Mental* 1996;19:10-12.
14. Páez F, Licon E, Fresán A, Apiquian R, Herrera-Estrella M, García-Anaya M, Robles-García R, Pinto T. Estudio de validez y confiabilidad de la escala de agresividad explícita en pacientes psiquiátricos. *Salud Mental* 2002;25(6):21-26.
15. Plutchik R, Van Praag H. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Progress Neuro-Psychopharmacology Biological Psychiatry* 1989;13:23-34.
16. Vitiello B, Stoff DM, Subtypes of aggression and their relevance to child psychiatry *J Am Academy Child Adolescent Psychiatry* 1997;36:307-15.

17. Coccaro E, Berman M, Kavoussi R, Hauger R. Relationship of prolactin response to d-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men. *Biological Psychiatry* 1996;40(3):157-64.
18. Linnoila V, Virkkunen M. Aggression, suicidality, and serotonin. *The Journal of Clinical Psychiatry* 1992;53(6):46-51.
19. Siever L, Buchsbaum M, New A, Spiegel-Cohen J, Wei T, Hazlett E, Sevin E, Nunn M, Mitropoulou V. d,l-fenfluramine response in impulsive personality disorder assessed with [18F] fluorodeoxyglucose positron emission tomography. *Neuropsychopharmacology* 1999;20(5):413-23.
20. New A, Hazlett E, Buchsbaum M, Goodman M, Reynolds D, Mitropoulou V, Sprung L, Shaw R, Koenigsberg H, Platholi J, Silverman J, Siever L. Blunted prefrontal cortical 18fluorodeoxyglucose positron emission tomography response to meta-chlorophenylpiperazine in impulsive aggression. *Archives of General Psychiatry* 2002;59(7):621-629.
21. Markovitz P, Calabrese J, Schulz S, Meltzer H. Fluoxetine in the treatment of borderline and schizotypal personality disorders. *The American Journal of Psychiatry* 1991;148(8):1064-1067.
22. Coccaro E, Bergeman C, Kavoussi R, Seroczynski A. Heritability of aggression and irritability: a twin study of the Buss-Durkee aggression scales in adult male subjects. *Biological Psychiatry* 1997;41(3):273-284.
23. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorders in a community sample. *Archives of General Psychiatry* 2001;58:590-596.
24. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-2624.
25. Greenberg B, Tolliver T, Huang S, Li Q, Bengel D, Murphy D. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999;88:83-87.
26. Bennett A, Lesch K, Heils A, Long J, Lorenz J, Shoaf S. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Molecular Psychiatry* 2002;7:118-122.
27. Coccaro E, Kavoussi R, Lesser J. Self- and other-directed human aggression: The role of the central serotonergic system. *International Clinical Psychopharmacology* 1992;6(6):70-83.
28. Bondy B, Erfurth A, de Jonge S, Kruger M, Meyer H. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular Psychiatry* 2000;5:193-195.
29. Courtet P, Baud P, Abbar M, Boulenger J, Castelnau D, Mouthon D, Malafosse A, Buresi C. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Molecular Psychiatry* 2001;6:338-341.
30. Hallikainen T, Saito T, Lachman H, Volavka J, Pohjalainen T, Ryyanen O, Kauhanen J, Syvalahti E, Hietala J, Tiihonen J. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with

- habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry* 1999;4:385–388.
31. Goldman D, Hu X, Zhu G, Lipsky R, Murphy D. The serotonin transporter: new alleles, function and phenotype. Third annual pharmacogenetics in psychiatry meeting, New York: 2004.
 32. Silva H, Iturra P, Solari A, Villarroel J, Jerez S, Vielma W. Polimorfismos del transportador de serotonina y efecto de fluoxetina sobre la impulsividad y la agresividad en el trastorno límite de la personalidad. *Actas Esp Psiquiatr* 2007;35(6):387-392.
 33. Monteleone P, Santonastaso P, Tortorella A, Favaro A, Fabrazzo M, Castaldo E, et al. Serotonin transporter polymorphism and potential response to SSRIs in bulimia nervosa. *Mol Psychiatry* 2005;10:716-8.
 34. Lesch K. The 5-HT transporter gene-linked polymorphic region (5-HTTLPR) in an evolutionary perspective: alternative allelic variation in rhesus monkeys. *Neural Transm* 1997;104:1259-1266.
 35. Suomi S. Social and biological mechanisms underlying impulsive aggressiveness in Rhesus monkeys, in *The Causes of Conduct Disorder and Severe Juvenile Delinquency*. New York: Guilford; 2003.
 36. Feinstein A. *Principles of medical statistics*. New York: Chapman & Hall/CRC; 2002.
 37. Gauderman W, Morrison J. Quanto 1.1 A computer program for power and sample size for genetic epidemiology studies. <http://hydra.usc.edu/gxe> 2006.
 38. First M, Gibbon M, Spitzer R, Williams J, Smith L. *Entrevista clínica Estructurada para los trastornos de la personalidad del eje II del DSM-IV (SCID-II)*. México: Masson; 1999.
 39. Meleros R, Cantero M. Los estilos afectivos en la población española: un cuestionario de evaluación del apego adulto. *Clínica y Salud* 2008;19:1135-0806.
 40. Gabbard G. *Mind, Brain, and Personality Disorders*. *American Journal Psychiatry* 2005;162:4.
 41. Xingqun Ni, Kirsten Chan, Natalie Bulgin, Tricia Sicard, Ramprasad Bismil, Shelley McMain, James Kennedy. Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *Journal of Psychiatric Research* 2006;40:448–453.
 42. Zimmermann P, Mohr C, Spangler G. Genetic and attachment influences on adolescents' regulation of autonomy and aggressiveness. *Journal of Child Psychology and Psychiatry* 2009;50(11):1339–1347
 43. Reiner I, Spangler G. Adult attachment and gene polymorphisms of the dopamine D4 receptor and serotonin transporter (5-HTT). *Attachment & Human Development* 2010;12(3):209–229.
 44. Hankin B, Barrocas A, Jenness J, et al. Association between 5-HTTLPR and borderline personality disorder traits among youth. *Frontiers in Psychiatry, Child and Neurodevelopmental Psychiatry* 2011;2(6):1-7

Apéndice A. Carta de consentimiento informado

Asociación de impulsividad y agresividad con estilos de apego en pacientes con trastorno límite de la personalidad y su relación con el gen del transportador de serotonina.

CARTA DE CONSENTIMIENTO

Lo estamos invitando a participar en un estudio de investigación del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente, este estudio requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y no dude en preguntar todo aquello que no entienda claramente.

Objetivo del Estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas y escalas a pacientes con el diagnóstico de Trastorno Límite de la Personalidad. Nos interesa estudiar el fenómeno de la agresividad y la impulsividad en relación al estilo de apego desarrollado y los probables factores relacionados con este fenómeno.

Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información. Para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas médicas y se requerirá de una muestra de sangre de su parte para estudiar algunos genes candidatos que se han relacionado con la conducta agresiva e impulsiva.

Procedimientos del estudio

Los pacientes que acepten participar en este estudio serán entrevistados por psiquiatras. Una vez establecido el diagnóstico, se le realizará una entrevista en donde se evaluará el nivel agresividad, impulsividad y su funcionamiento psicosocial anterior al inicio del padecimiento. En esta entrevista se le pedirá contestar 2 cuestionarios dirigido a evaluar el nivel de impulsividad.

La cantidad total de sangre que se extraerá para el estudio es de aproximadamente 10 ml. En comparación, la cantidad total de sangre que se toma en una donación de sangre para la Cruz Roja es de 450 ml. El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y puede relacionarse con la aparición de un hematoma (moretón), sin embargo, la sangre será extraída por un médico o un técnico experimentado. Todos los materiales que se utilicen para la toma de las muestras de sangre son nuevos, estériles y serán abiertos en su presencia. En caso de que este procedimiento provoque una lesión, recibirá la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Los investigadores involucrados en el estudio serán responsables de los gastos originados únicamente por lesiones secundarias a los procedimientos que se lleven a cabo durante la investigación. En el caso de que no acepte que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta será destruida una vez que se termine con los análisis de esta investigación.

Consignas

- 1.- Se pedirá su cooperación para realizar las entrevistas.
- 2.- Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.
- 3.- Su participación en este estudio es voluntaria; así pues, usted podrá retirarse en el momento que lo desee sin inconvenientes para su futuro tratamiento.

Ventajas Posibles

- 1.- Aún cuando los resultados de esta investigación no tienen una influencia directa en su diagnóstico, pronóstico y tratamiento, las evaluaciones realizadas en este estudio permitirán conocer mejor la naturaleza de la conducta agresiva e impulsiva y su relación con la genética (muestra de sangre) y el ambiente (tipo de apego).
- 2.- Usted podrá discutir con el responsable del estudio sobre los hallazgos de las entrevistas y estudios que se le realicen.
- 3.- Indirectamente usted ayudará a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de la conducta agresiva e impulsiva.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignará un código numérico a las

muestras sanguíneas de los pacientes, el cual deberá coincidir con los expedientes de los mismos, por lo que su nombre no aparecerá en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Disposiciones Generales

Si usted tiene necesidad de informaciones complementarias no dude en comunicarse con el responsable del proyecto, Dr. David Ricardo Luna Domínguez a la ext. 558, durante horas regulares de trabajo.

CARTA CONSENTIMIENTO

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio. He hablado directamente con el responsable del estudio y ha contestado todas mis preguntas en términos que he podido entender. Entiendo que puedo hacer cualquier pregunta en cualquier etapa del estudio.

Basado sobre esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Entiendo que puedo suspender mi participación en el estudio en cualquier momento sin que esto tenga consecuencias en mi cuidado médico. Mi identidad no será revelada en ninguna referencia del estudio o sus resultados. Además, recibí una copia de la hoja de información.

- Contacto

Si tengo alguna pregunta, puedo contactar al Dr. David Ricardo Luna Domínguez a la ext. 558

_____	_____	_____	_____
Firma del Paciente	Fecha	Firma del Testigo	Fecha
_____		_____	
Nombre del Paciente		Nombre del Testigo	
_____	_____	_____	_____
Firma del Familiar o Representante legal	Fecha	Firma del Investigador	Fecha
_____		_____	
Nombre del Familiar o Representante legal		Nombre del Investigador	

Si usted está de acuerdo, su muestra será utilizada para crear un banco de DNA; es decir, ésta será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

SI USTED ACEPTA QUE SU MUESTRA DE SANGRE SEA EMPLEADA PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS, MANTENIENDO LA CONFIDENCIALIDAD Y ANONIMATO POR FAVOR FIRME EN EL SIGUIENTE ESPACIO.

Nombre: _____ Firma: _____

Apéndice B. Forma de concentración de datos sociodemográficos

Nombre completo _____

Instrucciones: Por favor, lea cuidadosamente los siguiente datos, llene a mano los recuadros correspondientes con letra de molde y coloque una X en los incisos que así lo soliciten

Edad _____ Género (M) (F)

Religión

- (1) () ninguna
- (2) () católica
- (3) () cristiana
- (4) () testigo de Jehová
- (5) () otra, especifique cuál _____

Máximo grado de estudios

- (1) () Ninguno
- (2) () Primaria
- (3) () Secundaria
- (4) () Medio Superior (Preparatoria/Bachillerato/Carrera Técnica) incompleto
- (5) () Medio Superior (Preparatoria/Bachillerato/Carrera Técnica) completo
- (6) () Licenciatura incompleta
- (7) () Licenciatura completa
- (8) () Posgrado, especifique cuál _____

Estado civil

- (1) () Soltero(a)
- (2) () Casado(a)
- (3) () Unión libre
- (4) () Divorciado o separado(a)
- (5) () Viudo(a)

Ocupación; especifique cuánto tiempo (en años) lleva en dicha ocupación; si se trata de desempleo, especifique cuánto tiempo lleva desempleado _____

- (1) () Hogar
- (2) () Estudiante
- (3) () Empleado
- (4) () Eventual
- (5) () Profesionista
- (6) () Otro, especifique cuál _____
- (7) () Desempleado

Especifique la persona que se encargó principalmente de su crianza a lo largo de su infancia (desde el nacimiento hasta los 14 años de edad):

- (1) () Madre
- (2) () Padre
- (3) () Ambos padres
- (4) () Abuelo(a) materno
- (5) () Abuelo(a) paterno
- (6) () Hermano(s)
- (7) () Hermana(s)
- (8) () Tío(a) materno
- (9) () Tío(a) paterno
- (10) () Otro

Nivel socioeconómico reportado por Trabajo Social en su carnet _____

Lugar que ocupa usted entre sus hermanos (cuente a todos sus hermanos del uno en adelante, incluyéndolo/a a usted; en el primer espacio especifique el número que ocupa usted entre ellos; en el segundo espacio coloque el número total de sus hermanos incluyéndolo a usted; si es hijo único, llene ambos espacios con un 1) _____/_____

¿Alguna vez ha estado internado/a en un Hospital Psiquiátrico? (sí) (no). En caso afirmativo, especifique el número de hospitalizaciones psiquiátricas que ha tenido (incluyendo aquéllas fuera de esta institución): _____

Apéndice C. Hoja resumen de puntuaciones

La siguiente tabla es para uso exclusivo del investigador, favor de dejarla en blanco:

Resultado (EAE)										
Agresión verbal....._____										
Agresión física contra uno mismo....._____										
Agresión física contra objetos....._____										
Agresión contra otras personas....._____										
Total....._____										
Resultado (EIP)										
Total....._____										
Resultado (CAE)										
Factor 1_____										
Factor 2_____										
Factor 3_____										
Factor 4_____										
Resultado estilo de apego _____										
Resultado (SCID-II)										
Calidad y cumplimiento global de la información										
1=pobre 2=aceptable 3=buena 4=excelente										
Duración de la entrevista (minutos) ___ ___ ___										
Trastorno de la personalidad: Número de ítems puntuados con un 3										
01	Por evitación	1	2	3	4	5	6	7		
02	Por dependencia	1	2	3	4	5	6	7	8	
03	Obsesivo-compulsivo	1	2	3	4	5	6	7	8	
04	Pasivo-agresivo	1	2	3	4	5	6	7		
05	Depresivo	1	2	3	4	5	6	7		
06	Paranoide	1	2	3	4	5	6	7		
07	Esquizotípico	1	2	3	4	5	6	7	8	9
08	Esquizoide	1	2	3	4	5	6	7		
09	Histriónico	1	2	3	4	5	6	7		
10	Narcisista	1	2	3	4	5	6	7	8	9
11	Límite	1	2	3	4	5	6	7	8	9
12	Antisocial	1	2	3	4	5	6	7		
13	No especificado	1								
Diagnóstico principal del EJE II _____ Código: _____										
Otros diagnósticos del EJE II _____ Código: _____										
Otros diagnósticos del EJE II _____ Código: _____										
Otros diagnósticos del EJE II _____ Código: _____										
Otros diagnósticos del EJE II _____ Código: _____										
Otros rasgos de personalidad de interés del EJE II _____										

Apéndice D. Entrevista Clínica Estructurada para los Trastornos de la Personalidad del Eje II del DSM-IV (SCID-II)

Estas preguntas son acerca del tipo de persona que es Usted en general (es decir cómo se ha sentido comportado normalmente durante muchos años). Rodeé con un círculo las palabras "SI" si la pregunta se adapta a Usted completamente o en general; o bien rodeé con un círculo la palabra "NO" si no se adapta a Usted. Si no entiende alguna pregunta o no está seguro de la respuesta, déjela en blanco.

1	¿Ha evitado trabajos o tareas que implicaban tener que tratar con mucha gente?	SI	NO	CP4
2	¿Evita entablar relación con otras personas a menos que esté seguro de que les va a caer bien?	SI	NO	CP5
3	¿Le resulta difícil ser "abierto" incluso en las personas con las que mantiene una relación cercana?	SI	NO	CP6
4	¿Le preocupa con frecuencia ser criticado o rechazado en situaciones sociales?	SI	NO	CP7
5	¿Permanece generalmente callado cuando conoce gente nueva?	SI	NO	CP8
6	¿Cree Usted que no es tan bueno, tan listo o tan atraído como la mayoría de las personas?	SI	NO	CP9
7	¿Le da miedo intentar cosas nuevas?	SI	NO	CP10
8	¿Necesita Usted dejarse aconsejar y desangustiar mucho por parte de otras personas antes de poder tomar decisiones cotidianas, como qué ropa ponerse o qué pedir en un restaurante?	SI	NO	CP11
9	¿Depende usted de otras personas para controlar áreas importantes de su vida, como asuntos económicos, el cuidado de los hijos o decisiones sobre dónde y cómo vivir?	SI	NO	CP12
10	¿Le resulta difícil mostrarse en desacuerdo con otras personas incluso cuando considera que están equivocadas?	SI	NO	CP13
11	¿Le cuesta empezar o realizar tareas cuando no hay nadie que le ayude?	SI	NO	CP14
12	¿Se ha ofrecido con frecuencia voluntario para realizar tareas desagradables?	SI	NO	CP15
13	¿Se siente usted generalmente incómodo cuando está solo?	SI	NO	CP16
14	Cuando finaliza una relación íntima, ¿siente usted que tiene que encontrar inmediatamente a otra persona que le cuide?	SI	NO	CP17
15	¿Le preocupa mucho que le abandonen y tenga que cuidar de sí mismo?	SI	NO	CP18
16	¿Es usted la clase de persona que se fija en los detalles, el orden y la organización o a la que le gusta hacer listas y agendas?	SI	NO	CP19
17	¿Tiene problemas a la hora de finalizar tareas o trabajos debido a que emplea demasiado tiempo tratando de hacer las cosas de forma perfecta?	SI	NO	CP20
18	¿Les parece a Usted o a otras personas que está tan dedicado su trabajo (o eludíos) que no le queda tiempo para nadie más, o simplemente para divertirse?	SI	NO	CP21
19	¿Tiene Usted unos valores muy estrictos sobre lo que está bien y lo que está mal?	SI	NO	CP22
20	¿Le cuesta a Usted mucho tirar las cosas porque algún día podrían serle útiles?	SI	NO	CP23

21	¿Le cuesta dejar que otras personas le ayuden a menos que hagan las cosas exactamente como Usted quiere?	SI	NO	CP24
22	¿Le cuesta a Usted mucho gastar dinero en Usted Mismo o en otros, incluso teniendo suficiente?	SI	NO	CP25
23	¿Está a menudo tan seguro de tener razón que no le importa lo que digan los demás?	SI	NO	CP26
24	¿Le han comentado otras personas que es Usted tozudo o rígido?	SI	NO	CP27
25	Cuando alguien le pide que haga algo que Usted no quiere hacer, ¿dice que sí pero luego lo hace despacio o mal?	SI	NO	CP28
26	Cuando no quiere hacer algo, ¿suele simplemente “olvidarse” de hacerlo?	SI	NO	CP29
27	¿Siente con frecuencia que los demás no le comprenden o que no aprecian lo mucho que Usted hace?	SI	NO	CP30
28	¿Está Usted a menudo de mal humor y tiende a discutir?	SI	NO	CP31
29	¿Le ha parecido a Usted que la mayoría de sus jefes, profesores, supervisores, médicos y personas supuestamente expertas en realidad no lo son?	SI	NO	CP32
30	¿Piensa a menudo que no es justo que otras personas tengan más que Usted?	SI	NO	CP33
31	¿Se queja Usted a menudo de haber tenido más mala suerte de lo normal?	SI	NO	CP34
32	¿Rehusa a menudo con enfado hacer lo que quieren los demás, y luego se siente mal y se disculpa?	SI	NO	CP35
33	¿Se siente habitualmente infeliz, o como si la vida no fuese agradable?	SI	NO	CP36
34	¿Cree Usted ser una persona básicamente incapaz y con frecuencia no se siente bien consigo mismo?	SI	NO	CP37
35	¿Se descalifica a sí mismo con frecuencia?	SI	NO	CP38
36	Piensa mucho en cosas malas que han sucedido en el pasado o se preocupa por las que podrían suceder en el futuro?	SI	NO	CP39
37	¿Juzga a menudo a los demás con dureza y les encuentra defectos con facilidad?	SI	NO	CP40
38	¿Cree Usted que la mayoría de las personas no son buenas?	SI	NO	CP41
39	¿Espera Usted casi siempre que las cosas vayan mal?	SI	NO	CP42
40	¿Se siente Usted a menudo culpable de cosas que ha hecho o dejado?	SI	NO	CP43
41	¿Tiene a menudo que estar alerta para evitar que los demás abusen de Usted o le hieran?	SI	NO	CP44
42	¿Pasa Usted mucho tiempo preguntándose si puede fiarse de sus amigos o compañeros de trabajo?	SI	NO	CP45
43	¿Cree Usted que es mejor no dejar que otras personas sepan mucho sobre Usted porque podrían utilizar la información en su contra?	SI	NO	CP46
44	¿Detecta Usted a menudo amenazas o insultos ocultos en lo que la gente dice o hace?	SI	NO	CP47
45	¿Es Usted La clase de persona que guarda rencor o tarda mucho tiempo en perdonar a las personas que le han insultado o menospreciado?	SI	NO	CP48
46	¿Hay muchas personas a las que no puede perdonar por algo que hicieron o le dijeron hace mucho tiempo?	SI	NO	CP49
47	¿Con frecuencia se enfada o se pone furioso cuando alguien le critica o le insulta de alguna manera.	SI	NO	CP50
48	Ha sospechado a menudo que su pareja le era infiel?	SI	NO	CP51

49	Cuando está en público y ve personas hablando, ¿a menudo le parece que están hablando de Usted?	SI	NO	CP52
50	¿Tiene con frecuencia la impresión de que cosas que no poseen ningún significado especial para la mayoría de la gente de hecho contienen en realidad un mensaje especial para Usted	SI	NO	CP53
51	Cuando esta entre la gente, ¿tiene a menudo la sensación de que lo están observando o mirando fijamente?	SI	NO	CP54
52	¿Ha sentido experiencias personales de tipo sobrenatural?	SI	NO	CP55
53	¿Ha tenido experiencia personales de tipo sobrenatural?	SI	NO	CP56
54	¿Cree tener un “sexto sentido” que le permite conocer y predecir cosas que otros no pueden?	SI	NO	CP57
55	¿Le ha parecido a menudo como si los objetos o las sombras fueran realmente personas o animales, o que los ruidos fueran en realidad voces de personas?	SI	NO	CP58
56	¿Ha tenido la sensación de que alguna persona o fuerza se hallaba alrededor de Usted, aunque no podía ver a nadie?	SI	NO	CP59
57	¿Ve con frecuencia auras o campos de energía alrededor de las personas?	SI	NO	CP60
58	¿Hay muy pocas personas a las que se sienta próximo aparte de su familia inmediata?	SI	NO	CP61
59	Se siente con frecuencia nervioso cuando está con otras personas?	SI	NO	CP62
60	¿Es poco importante para Usted Si tiene o no relaciones personales?	SI	NO	CP63
61	¿Prefiere Usted Casi siempre hacer las cosas solo y no con otras personas?	SI	NO	CP64
62	¿Podría estar satisfecho sin tener jamás ninguna relación sexual con otra persona?	SI	NO	CP65
63	¿Hay realmente muy pocas cosas que le proporcionen placer?	SI	NO	CP66
64	¿Le es totalmente indiferente lo que otras personas piensen de Usted?	SI	NO	CP67
65	¿Cree que no hay nada que le ponga ni muy contento ni muy triste?	SI	NO	CP68
66	¿Le gusta ser el centro de atención?	SI	NO	CP69
67	¿Coquetea mucho?	SI	NO	CP70
68	¿Se da cuenta a menudo de que se está comportando de forma seductora con otras personas?	SI	NO	CP71
69	¿Trata de llamar la atención a través de su forma de vestir o su aspecto físico?	SI	NO	CP72
70	¿Se muestra a menudo como una persona dramática y pintoresca?	SI	NO	CP73
71	¿Cambia A menudo de opinión según las personas con las que esté o según lo que acabe de leer o ver en la televisión?	SI	NO	CP74
72	¿Tiene Usted muchos amigos a los que se siente muy próximo?	SI	NO	CP75
73	¿Considera que a menudo los demás no saben apreciar su talento o sus cualidades?	SI	NO	CP76
74	¿Le han comentado otras personas que tiene una opinión demasiado elevada de si mismo?	SI	NO	CP77
75	¿Piensa mucho en que algún día alcanzará el poder, la fama o el reconocimiento?	SI	NO	CP78
76	¿Pasa Usted mucho tiempo pensando que algún día disfrutará del romance perfecto?	SI	NO	CP79
77	Cuando tiene un problema, ¿insiste casi siempre en ver al máximo responsable?	SI	NO	CP80

78	¿Considera Usted que es importante dedicar el tiempo a personas especiales o influyentes?	SI	NO	CP81
79	¿Es muy importante par Usted que la gente le preste atención o le admire de alguna manera?	SI	NO	CP82
80	¿Cree Usted que no es necesario respetar ciertas reglas o convenciones sociales si suponen un obstáculo en su camino?	SI	NO	CP83
81	¿Considera Usted que es la clase de persona que merece un trato especial?	SI	NO	CP84
82	¿A menudo le resulta necesario aprovecharse de otros para conseguir lo que quiere?	SI	NO	CP85
83	¿Tiene con frecuencia que anteponer sus necesidades a las de otras personas?	SI	NO	CP86
84	¿Espera a menudo que otras personas hagan lo que les pide sin vacilar, por ser Usted quien es?	SI	NO	CP87
85	¿A Usted realmente no le interesan los problemas y sentimientos de los demás?	SI	NO	CP88
86	¿Se han quejado algunas personas de que Usted no les escucha o de que no se preocupa por sus sentimientos?	SI	NO	CP89
87	¿Tiene a menudo hendía de otras personas?	SI	NO	CP90
88	¿Cree Usted que los demás a menudo le envidian a Usted?	SI	NO	CP91
89	¿Le parece que hay muy pocas personas que merezcan que Usted les dedique su tiempo y atención?	SI	NO	CP92
90	Se ha puesto furioso con frecuencia cuando ha creído que alguien a quien realmente quería iba a abandonarle?	SI	NO	CP93
91	Las relaciones con las personas que verdaderamente quiere, ¿tienen muchos altibajos extremos?	SI	NO	CP94
92	¿Cambia a veces de repente su sentido de quien es Usted o hacia dónde va?	SI	NO	CP95
93	¿Cambia a menudo dramáticamente su sentido de quien es?	SI	NO	CP96
94	¿Es. Usted diferente con diferentes personas o en diferentes situaciones, de tal manera que a veces no sabe quién es Usted En realidad?	SI	NO	CP97
95	¿Se han producido muchos cambios bruscos en sus metas, planes profesionales, creencias religiosas, etc?	SI	NO	CP98
96	¿Ha hecho a menudo cosas impulsivamente?	SI	NO	CP99
97	¿Ha tratado de hacerse daño o matarse, o ha amenazado con hacerlo?	SI	NO	CP100
98	¿Alguna vez se ha cortado, quemado o herido a sí mismo a propósito?	SI	NO	CP101
99	¿Experimenta Usted muchos cambios repentinos de estado de ánimo?	SI	NO	CP102
100	¿Se siente con frecuencia vacío por dentro?	SI	NO	CP103
101	¿Tiene Usted a menudo arranques de cólera o se enfurece tanto que pierde el control?	SI	NO	CP104
102	Cuando se enfada, ¿golpea Usted a las personas o arroja objetos?	SI	NO	CP105
103	¿Se pone muy furioso incluso por cosas sin importancia?	SI	NO	CP106
104	Cuando se halla bajo una gran tensión, ¿se vuelve suspicaz con otras personas o se siente especialmente distante y ausente?	SI	NO	CP107
105	Antes de los 15 años, ¿intimidaba o amenazaba a otros niños?	SI	NO	CP108
106	Antes de los 15 años, ¿provocaba Usted peleas?	SI	NO	CP109
107	Antes de los 15 años, ¿hirió o amenazó a alguien con un arma, como por ejemplo, una piedra, un palo, una botella rota, una navaja o una pistola?	SI	NO	CP110

108	Antes de los 15 años, ¿torturó deliberadamente a alguien o le causó dolor y sufrimiento físico?	SI	NO	CP111
109	Antes de los 15 años, ¿torturó o hirió a animales a propósito?	SI	NO	CP112
110	Antes de los 15 años, ¿robó, atracó o arrebató por la fuerza algo a alguien amenazándole?	SI	NO	CP113
111	Antes de los 15 años, ¿forzó a alguien a tener relaciones sexuales con Usted, a desvestirse delante de Usted o a tocarle sexualmente?.	SI	NO	CP114
112	Antes de los 15 años, ¿provocó algún incendio?	SI	NO	CP115
113	Antes de los 15 años, ¿destruyó deliberadamente cosas que no eran suyas?	SI	NO	CP116
114	Antes de los 15 años, ¿irrumpió en casas, otros edificios o coches de otras personas?	SI	NO	CP117
115	Antes de los 15 años, ¿mentía mucho o estafaba a otras perpersonas?	SI	NO	CP118
116	Antes De los 15 años, ¿robaba cosas (sin enfrentarse con la víctima) o falsificaba la firma de otras personas?	SI	NO	CP119
117	Antes de los 15 años ¿se escapó de casa y pasó la noche fuera?	SI	NO	CP120
118	Antes de los 13 años, ¿permanecía mucho tiempo fuera de casa y llegaba mucho más tarde de la hora permitida?	SI	NO	CP121
119	Antes de los 13 años, ¿faltaba a menudo a clase?	SI	NO	CP122

Apéndice E. Escala de Agresividad Explícita (EAE)

Instrucciones: Por favor, lea cada afirmación cuidadosamente e indique el grado (1 es el menor grado, 5 es el máximo grado) en que le ocurren las siguientes situaciones.

Tache con una X la respuesta que se ajuste a su caso.

Agresión verbal N.º de veces

1. No presenta
2. Habla en voz muy alta, grita con enfado
3. Insultos personales sin gran importancia (p. ej., «¡Eres tonto!»)
4. Juramentos continuos, usa un lenguaje malsonante cuando está enfadado, amenazas moderadas a otros o a sí mismo
5. Realiza claras amenazas de violencia a otros o a sí mismo («te voy a matar»), o precisa ayuda para controlarse a sí mismo

Agresión física contra uno mismo

1. No presenta
2. Se rasga o punza la piel, se golpea a sí mismo, se tira del pelo (en ausencia de daño o cuando éste es mínimo)
3. Golpea objetos romos con la cabeza o los puños, se arroja al suelo o a objetos romos (se produce heridas pero sin un daño grave)
4. Pequeños cortes o hematomas, quemaduras leves
5. Automutilaciones, se hace cortes profundos, se muerde hasta sangrar, se produce lesiones internas, fracturas, pérdida de conciencia o pérdida de los dientes

Agresión física contra objetos

1. No presenta
2. Da portazos, desparrama la ropa, lo desordena todo
3. Arroja objetos contra el suelo, da patadas a los muebles sin llegar a romperlos, hace marcas en las paredes
4. Rompe objetos, como las ventanas y cristales
5. Prende fuego, arroja objetos peligrosamente

Agresión física contra otras personas

1. No presenta
2. Realiza gestos amenazantes, zarandea a las personas, les agarra de la ropa
3. Golpea, da patadas, empuja y tira del pelo a otras personas (sin daño para ellas)
4. Ataca a otras personas causando daños físicos de leves a moderados (hematomas, esguinces, contusiones)
5. Ataca a otras personas causando daños físicos graves (huesos rotos, laceraciones profundas, lesiones internas)

Apéndice F. Escala de Impulsividad de Plutchik (EIP)

Instrucciones: Por favor, lea cada afirmación cuidadosamente e indique con qué frecuencia le ocurren las siguientes situaciones.

Señale en los recuadros de la derecha la respuesta que se ajuste a su caso.

	<i>Nunca</i>	<i>A veces</i>	<i>A menudo</i>	<i>Casi siempre</i>
1. ¿Le resulta difícil esperar en una cola?				
2. ¿Hace cosas impulsivamente?				
3. ¿Gasta dinero impulsivamente?				
4. ¿Planea cosas con anticipación?				
5. ¿Pierde la paciencia a menudo?				
6. ¿Le resulta fácil concentrarse?				
7. ¿Le resulta difícil controlar los impulsos sexuales?				
8. ¿Dice usted lo primero que le viene a la cabeza?				
9. ¿Acostumbra a comer aun cuando no tenga hambre?				
10. ¿Es usted impulsivo/a?				
11. ¿Termina las cosas que empieza?				
12. ¿Le resulta difícil controlar las emociones?				
13. ¿Se distrae fácilmente?				
14. ¿Le resulta difícil quedarse quieto?				
15. ¿Es usted cuidadoso o cauteloso?				

Apéndice G. Cuestionario de Apego Adulto (CAA)

Instrucciones: A continuación encontrará una serie de afirmaciones, rodee el número que corresponda al grado en que cada una de ellas describe sus sentimientos o su forma de comportarse en sus relaciones.

Puede que no encuentre la respuesta que defina exactamente lo que siente, en ese caso marque la respuesta que más se aproxime a sus sentimientos. **LA REACCIÓN INICIAL A CADA UNO DE ESTOS ENUNCIADOS SUELE SER LA RESPUESTA.**

Para responder a las afirmaciones, utilice la siguiente escala de respuesta:

1	2	3	4	5	6
<i>Totalmente en desacuerdo</i>	<i>Muy en desacuerdo</i>	<i>Más o menos en desacuerdo</i>	<i>Más o menos de acuerdo</i>	<i>Muy de acuerdo</i>	<i>Totalmente de acuerdo</i>

1. Tengo facilidad para expresar mis sentimientos y emociones	1	2	3	4	5	6
2. Cuando creo tener la razón no admito discusiones	1	2	3	4	5	6
3. A pesar de estar con gente importante para mí, me siento sólo(a) y falto(a) de cariño	1	2	3	4	5	6
4. Soy partidario(a) del "ojo por ojo y diente por diente"	1	2	3	4	5	6
5. Necesito compartir mis sentimientos	1	2	3	4	5	6
6. Nunca llego a comprometerme seriamente en mis relaciones	1	2	3	4	5	6
7. Me enfado con facilidad si algún familiar o amigo(a) me lleva la contraria	1	2	3	4	5	6
8. No suelo estar a la altura de los demás	1	2	3	4	5	6
9. Creo que los demás no me agradecen lo suficiente todo lo que hago por ellos	1	2	3	4	5	6
10. Me gusta tener pareja; pero temo ser rechazado(a) por ella	1	2	3	4	5	6
11. Tengo problemas para hacer preguntas personales	1	2	3	4	5	6
12. Cuando tengo un problema con otra persona, no puedo dejar de pensar en ello	1	2	3	4	5	6
13. Soy muy posesivo(a) en todas mis relaciones	1	2	3	4	5	6
14. Tengo sentimientos de inferioridad	1	2	3	4	5	6
15. Valoro mi independencia por encima de todo	1	2	3	4	5	6
16. Me siento cómodo(a) en las fiestas o reuniones sociales	1	2	3	4	5	6
17. Me gusta que los demás me vean como una persona indispensable	1	2	3	4	5	6
18. Soy muy sensible a las críticas de los demás	1	2	3	4	5	6

1	2	3	4	5	6
<i>Totalmente en desacuerdo</i>	<i>Muy en desacuerdo</i>	<i>Más o menos en desacuerdo</i>	<i>Más o menos de acuerdo</i>	<i>Muy de acuerdo</i>	<i>Totalmente de acuerdo</i>

19. Necesito alejarme cuando alguien depende de mí	1	2	3	4	5	6
20. Insisto mucho para que se acepte mi punto de vista cuando tengo diferencias de opinión	1	2	3	4	5	6
21. Tengo confianza en mí mismo	1	2	3	4	5	6
22. No mantendría relaciones de pareja estables para no perder mi autonomía	1	2	3	4	5	6
23. Me resulta difícil tomar una decisión a menos que sepa lo que piensan los demás	1	2	3	4	5	6
24. Soy rencoroso	1	2	3	4	5	6
25. Prefiero relaciones estables a parejas esporádicas	1	2	3	4	5	6
26. Me preocupa mucho lo que la gente piensa de mí	1	2	3	4	5	6
27. Cuando tengo un problema con otra persona, intento hablar con ella para resolverlo	1	2	3	4	5	6
28. Me gusta tener pareja, pero al mismo tiempo me agobia	1	2	3	4	5	6
29. Cuando me enfado con otra persona, intento conseguir que sea ella la que venga a disculparse	1	2	3	4	5	6
30. Me gustaría cambiar muchas cosas de mí mismo	1	2	3	4	5	6
31. Me molestaría mucho si mi pareja me comentara que alguien más le parece atractivo(a)	1	2	3	4	5	6
32. Cuando tengo un problema, se lo cuento a una persona con la que tengo confianza	1	2	3	4	5	6
33. Cuando abrazo o beso a alguien que me importa o me agrada, estoy tenso(a) e incómodo(a)	1	2	3	4	5	6
34. Siento que necesito más cuidados que la mayoría de las personas	1	2	3	4	5	6
35. Soy una persona que prefiere la soledad a las relaciones sociales	1	2	3	4	5	6
36. Amenazar a los demás es una forma eficaz de solucionar ciertos problemas	1	2	3	4	5	6
37. Me cuesta romper una relación por temor a no saber afrontarlo	1	2	3	4	5	6
38. Los demás opinan que soy una persona abierta y fácil de conocer	1	2	3	4	5	6
39. Necesito comprobar que realmente soy importante para la gente	1	2	3	4	5	6
40. Noto que la gente suele confiar en mí y que valoran mis opiniones	1	2	3	4	5	6