

J. C. Pascual^{1,3}
J. Soler^{1,3}
M. Baiget²
A. Cortés²
A. Menoyo²
J. Barrachina^{1,3}
M. Ropero¹
M. Gomà³
E. Álvarez^{1,3}
V. Pérez^{1,3}

Asociación entre el gen del transportador de la serotonina y rasgos de personalidad en pacientes con trastorno límite de la personalidad evaluados mediante el *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ)

¹ Servicio de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Barcelona

² Servicio de Genética
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Barcelona

³ Facultad de Psicología
Universitat Autònoma de Barcelona (UAB)
Barcelona

Introducción. El sistema serotoninérgico parece estar implicado en síntomas característicos del trastorno límite de la personalidad (TLP) como la inestabilidad afectiva, la conducta impulsiva o el suicidio. Algunos estudios han investigado la posible relación entre polimorfismos del gen transportador de la serotonina (5-HTT) con algunos de estos síntomas. Se ha relacionado la presencia del alelo corto (S) del polimorfismo 5-HTTLPR de la región promotora con una mayor impulsividad, agresividad, ansiedad y neuroticismo. También se ha estudiado el polimorfismo VNTR (*variable number of tandem repeat*) del intrón 2, observando una mayor frecuencia de la presencia del alelo con 10 repeticiones en los pacientes TLP. El objetivo de este estudio es analizar la relación entre los polimorfismos 5-HTTLPR y VNTR con determinadas dimensiones de personalidad en una muestra de pacientes TLP.

Método. Fueron incluidos 65 sujetos diagnosticados de TLP mediante las entrevistas SCID-II y DIB-R. Se estudiaron los genotipos del polimorfismo 5-HTTLPR (S/S, S/L y L/L) y del polimorfismo VNTR. Los rasgos de personalidad se estudiaron con el *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ).

Resultados. Los pacientes portadores del alelo L del polimorfismo 5-HTTLPR puntuaron más bajo en la subescala de gusto por las fiestas y los amigos. Los pacientes portadores del alelo con 10 repeticiones en el polimorfismo VNTR del intrón 2 mostraron puntuaciones menores en impulsividad, búsqueda de sensaciones y gusto por las fiestas y los amigos.

Conclusiones. Se observa una asociación significativa entre el gen 5-HTT y algunas dimensiones de la personalidad en pacientes TLP que podría sugerir que este gen tiene un papel en la etiología del TLP.

Palabras clave:

Trastorno límite de la personalidad. Genética. Gen transportador de la serotonina. *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ).

Actas Esp Psiquiatr 2007;35(6):382-386

Association between the serotonin transporter gene and personality traits in borderline personality disorder patients evaluated with *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ)

Introduction. The serotoninergic system seems to be implicated in characteristic symptoms of borderline personality disorder (BPD) such as affective instability, impulsivity or suicide. Some studies suggest an association between serotonin transporter gene (5-HTT) polymorphisms and some BPD symptoms. Short allele (S) of the 5-HTTLPR polymorphism in the promoter region has been shown to be associated with impulsivity, aggressive behavior, anxiety and neuroticism. Of the variable number of tandem repeat (VNTR) polymorphism in intron 2, BPD patients showed higher frequencies of the allele with the 10 repeats. The aim of this study was to determine the association between 5-HTTLPR and VNTR polymorphism of 5-HTT and personality traits in borderline personality disorder.

Method. A total of 65 BPD patients diagnosed by means of semi-structured interviews SCID-II and DIB-R were included. Two common polymorphisms of 5-HTT were genotyped: the 5-HTTLPR in the promoter region and VNTR in intron 2. Personality traits were assessed by the *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ).

Results. Patients with L allele (L/S or L/L) in the 5-HTTLPR polymorphism showed lower scores on the subscale of liking parties and friends. Patients with the allele with 10 repeat of the VNTR polymorphism, showed lower scores in impulsivity, sensation seeking and in the subscale liking of parties and friends.

Conclusions. The results suggest a significant association between the 5-HTT gene and some personality

Correspondencia:
Victor Pérez
Servicio de Psiquiatría
Hospital de la Santa Creu i Sant Pau
St. Antoni M.^a Claret, 167
08025 Barcelona
Correo electrónico: vperez@hsp.santpau.es

traits in BPD. This gene may play a role in the etiology of borderline personality disorder.

Key words:

Borderline personality disorder. Genetics. Serotonin transporter gene. Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire (ZKPQ).

INTRODUCCIÓN

El trastorno límite de la personalidad (TLP) es un trastorno psiquiátrico grave y frecuente que afecta a un 2% de la población general, a un 10% de los pacientes visitados en consultas externas de psiquiatría y a un 20% de los pacientes psiquiátricos ingresados¹. Aunque no existe un modelo neurobiológico satisfactorio para el TLP, existen numerosas evidencias de que los pacientes TLP presentan alteraciones biológicas que determinan sus características clínicas. Algunos estudios han relacionado la impulsividad, la inestabilidad afectiva o la conducta suicida característica de este trastorno con una disfunción del sistema serotoninérgico².

El transportador de la serotonina (5-HTT) es el encargado de su reintroducción desde el espacio intersináptico al interior de la neurona presináptica. El gen que codifica el 5-HTT, conocido por SLC6A4, se localiza en el cromosoma 17 (17q11.2-17q112), ocupa 31 Kb de ADN genómico y contiene 14 exones. En este gen se han descrito dos polimorfismos frecuentes: el polimorfismo 5-HTTLPR (5-HTT *gene linked promoter*) localizado en la región promotora y el polimorfismo VNTR (*variable number of tandem repeat*) en el intrón 2. El 5-HTTLPR consiste en un polimorfismo del tipo delección/ inserción de 44 pb que genera alelos S que contienen la delección y alelos L que contienen la inserción^{3,4}. Se ha postulado que la presencia del alelo S determinaría la reducción del nivel de actividad del transportador 5-HTT y una hipofunción serotoninérgica⁴. En diferentes estudios clínicos se ha observado una relación entre la presencia de dicho alelo y síntomas asociados a una disfunción serotoninérgica: mayor predisposición a la ansiedad, neuroticismo, impulsividad, agresividad y síntomas depresivos⁴⁻⁷. En el trabajo de Steiger et al.⁸ encontraron que pacientes con bulimia y TLP presentaban mayor frecuencia del alelo S. Sin embargo, dos estudios posteriores en cohortes canadienses y españolas de pacientes TLP y sus correspondientes controles no demostraron diferencias significativas para este polimorfismo^{9,10}.

Respecto al VNTR del intrón 2 se han descrito tres alelos posibles: de 9, 10 y 12 repeticiones. Recientemente se ha descrito una mayor frecuencia de alelos con 10 repeticiones del VNTR en una muestra de 89 pacientes TLP comparado con controles sanos, sugiriendo que el gen transportador de la serotonina podría tener un papel en la etiología del TLP⁹.

El objetivo de este estudio es analizar, en una muestra de pacientes con TLP, la posible relación entre determinadas

dimensiones de personalidad y la presencia de las diferentes variantes alélicas de los polimorfismos 5-HTTLPR y VNTR.

MATERIAL Y MÉTODO

Sujetos y material

Fueron incluidos 65 sujetos diagnosticados de TLP (edad media: $28,26 \pm 6,06$; rango: 19-43 años), 10 eran hombres (15,4%) y 55 mujeres (84,6%). Los criterios de inclusión para participar en el estudio fueron: edad entre 18 y 45 años; diagnóstico de TLP según criterios DSM-IV y mediante las entrevistas SCID-II¹¹ y entrevista diagnóstica revisada para pacientes con trastorno límite de personalidad (DIB-R)¹²; puntuación en la Escala de Impresión Clínica Global (ICG)¹³ y firma del consentimiento informado. Los criterios de exclusión fueron: diagnóstico reciente de síndrome orgánico cerebral, esquizofrenia, psicosis inducida por drogas, alcoholismo o cualquier otro trastorno por consumo o abuso de sustancias, trastorno bipolar, retraso mental y trastorno depresivo mayor. Se estudió la gravedad clínica mediante diferentes escalas clínicas para cada una de las áreas disfuncionales (Escala para la Valoración de la Depresión de Hamilton [HAM-D], Escala para la Valoración de la Ansiedad de Hamilton [HAM-A] y Escala Breve de Evaluación Psiquiátrica [BPRS]).

Para evaluar las diferentes dimensiones de personalidad se administró el *Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire* (ZKPQ)^{14,15}. Dicho instrumento es un cuestionario autoaplicado que consta de cinco escalas globales de contenido: neuroticismo-ansiedad (N-Anx), actividad (Act), que a su vez consta de dos subescalas: esfuerzo en el trabajo (W-effort) y actividad general (G-activity); sociabilidad (Sy), compuesta a su vez por dos subescalas: intolerancia al aislamiento (Isola) y gusto por las fiestas y los amigos (Parties); agresión-hostilidad (Agg-Host) e impulsividad con búsqueda de sensaciones (ImpSS) formada por dos subescalas: impulsividad (Imp) y búsqueda de sensaciones (SS).

Determinación genotípica

Para la determinación genotípica de los polimorfismos 5-HTTLPR en la región promotora y el VNTR del intrón 2 se utilizó una metodología convencional¹⁶. El alelo corto (S) del polimorfismo 5-HTTLPR está determinado por la delección de 44 pb, mientras que el alelo largo (L) posee la inserción de dicha secuencia. Por tanto, los genotipos para el polimorfismo 5-HTTLPR serían: homocigoto S/S, heterocigoto L/S y homocigoto L/L.

Por otra parte se determinaron los tres alelos posibles del VNTR: de 9 repeticiones (345 bp), 10 repeticiones (360 bp) y 12 repeticiones (390 bp), pudiendo darse las siguientes combinaciones genotípicas: 9/10, 9/12, 10/10, 10/12 y 12/12.

Análisis estadístico

Los datos fueron analizados usando el programa informático SPSS 14.0. En el caso del polimorfismo 5-HTTLPR se analizó la frecuencia de los distintos genotipos y también se agruparon en función de la presencia frente a ausencia del alelo S (S/S y S/L frente a L/L) y presencia frente a ausencia del alelo L (L/L y S/L frente a S/S). En el caso del polimorfismo VNTR se comparó la frecuencia de cada uno de los genotipos y la presencia frente a ausencia de los alelos con 10 repeticiones. Para el análisis de las puntuaciones en las escalas globales y subescalas del ZKPO según los diferentes polimorfismos se utilizó el test ANOVA de un factor. En el caso de la frecuencia de los diferentes alelos del VNTR, dado que había únicamente un paciente con el genotipo 9/10 y sólo tres pacientes con 9/12, no era posible realizar el ANOVA de un factor. Se optó por eliminar a estos cuatro pacientes y realizar el análisis entre la frecuencia de 10/10, 10/12 y 12/12. Todas las comparaciones entre agrupaciones, presencia frente a ausencia, se realizaron comparando medias para grupos independientes (t-test). Las diferencias se consideraron estadísticamente significativas a partir de un nivel de significación de 0,05.

RESULTADOS

La muestra de pacientes TLP presentaba una gravedad clínica moderada-grave en cuanto al trastorno y a la sintomatología ansiosa-depresiva. Las puntuaciones medias de las diferentes escalas fueron: DIB-R Total: $7,06 \pm 1,62$; HAM-D: $20,10 \pm 3,56$; HAM-A: $22,28 \pm 4,60$; BPRS: $13,36 \pm 3,38$, e ICG: $5,14 \pm 0,76$.

La tabla 1 muestra el análisis para el polimorfismo 5-HTTLPR del promotor para cada una de las dimensiones de la personalidad según las puntuaciones en las subescalas de la ZKPO. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes genotipos. Al agrupar los sujetos en función de la presencia frente a ausencia del alelo corto S (S/S o S/L frente a L/L) tampoco obtuvimos diferencias estadísticamente significativas. Cuando se realizó la comparación de medias en función del criterio presencia frente a ausencia del alelo L (L/L o S/L frente a S/S) se observaron diferencias estadísticamente significativas en la subescala gusto por las fiestas y los amigos (Parties) de la escala de sociabilidad ($t = -2,07$; $p = 0,042$). En este sentido, los pacientes portadores del alelo L presentarían una menor puntuación en dicha subescala.

Tabla 1

Diferencias en las subescalas de dimensiones de la personalidad del ZKPO entre los portadores de cada uno de los alelos (S/S, S/L, L/L), entre los portadores del alelo S y no portadores (S/S o S/L frente a L/L) y entre portadores del alelo L y no portadores (L/L o L/S frente a S/S)

Escalas/subescalas ZKPO	S/S (n = 15) Media (DE)	S/L (n = 30) Media (DE)	L/L (n = 20) Media (DE)	p*	S/S + S/L (n = 45) Media (DE)	L/L (n = 20) Media (DE)	p**	L/L + SL (n = 50) Media (DE)	S/S (n = 15) Media (DE)	p**
Neuroticismo- ansiedad (N-Anx)	16,4 (2,03)	15,3 (2,99)	16,3 (2,59)		15,7 (2,74)	16,3 (2,59)		15,7 (2,86)	16,5 (1,95)	
Actividad (Act)	7,1 (4,06)	6,8 (3,34)	7,1 (2,47)		6,9 (3,56)	7,1 (2,47)		6,8 (2,98)	7,4 (4,08)	
Esfuerzo en el trabajo (W-effort)	3,6 (1,40)	2,9 (1,68)	3,4 (1,14)		3,1 (1,61)	3,4 (1,14)		3,1 (1,50)	3,6 (1,34)	
Actividad general (G-activity)	3,5 (2,79)	3,9 (2,30)	3,9 (2,04)		3,8 (2,45)	3,9 (2,04)		3,8 (2,14)	3,8 (2,93)	
Sociabilidad (Sy)	6,2 (3,03)	6,6 (3,76)	6,4 (3,84)		6,5 (3,50)	6,4 (3,84)		6,4 (3,68)	6,5 (3,35)	
Intolerancia al aislamiento (Isola)	2,8 (2,21)	4,2 (2,48)	4 (2,43)		3,7 (2,46)	4 (2,43)		4,1 (2,42)	2,9 (2,34)	
Gusto por las fiestas y los amigos (Parties)	3,4 (2,44)	2,4 (1,84)	2,3 (2,18)		2,7 (2,10)	2,3 (2,18)		2,3 (1,91)	3,6 (2,52)	0,042
Impulsividad-Búsqueda sensaciones (ImpSS)	14,3 (3,61)	12 (4,21)	12,7 (3,27)		12,8 (4,13)	12,7 (3,27)		12,4 (3,90)	14 (3,55)	
Impulsividad (Imp)	7,4 (2,74)	6,2 (2,23)	6,3 (1,17)		6,6 (2,45)	6,3 (1,17)		6,3 (1,86)	7,2 (2,81)	
Búsqueda de sensaciones (SS)	7,6 (2,82)	6 (3,07)	6,4 (3,08)		6,5 (3,05)	6,4 (3,08)		6,2 (3,09)	7,4 (2,74)	
Agresividad-hostilidad (Agg-Host)	11,6 (2,49)	10,4 (3,71)	10,8 (3,32)		10,8 (3,38)	10,8 (3,32)		10,5 (3,53)	11,7 (2,49)	

DE: desviación estándar. *ANOVA de un factor. ** t-test.

Para el polimorfismo VNTR del intrón 2 la tabla 2 muestra los resultados obtenidos tanto para cada uno de los genotipos (eliminando del análisis estadístico a los cuatro pacientes con el alelo de 9 repeticiones por su baja frecuencia) como para la agrupación en función de la presencia frente a ausencia del alelo de 10 repeticiones. Se observaron diferencias estadísticamente significativas en la escala de impulsividad/búsqueda de sensaciones ($F=6,10$; $p=0,004$) y en la subescala de búsqueda de sensaciones ($F=9,14$; $p=0,000$), de manera que los portadores del alelo 10/12 presentaban puntuaciones más bajas en la subescala de búsqueda de sensaciones y en la escala global impulsividad/búsqueda de sensaciones. Al agrupar en función de la presencia del alelo de 10 repeticiones también se observaron diferencias estadísticamente significativas. Los pacientes portadores de dichos alelos mostraban puntuaciones significativamente menores en la escala impulsividad/búsqueda de sensaciones ($t=-2,24$; $p=0,028$), en la subescala búsqueda de sensaciones ($t=-2,71$; $p=0,008$) y en la subescala gusto por las fiestas y los amigos (Parties) de la escala de sociabilidad ($t=-1,98$; $p=0,052$) que los no portadores.

DISCUSIÓN

Aunque existe un consenso general en que la etiología del TLP es multifactorial incluyendo factores genéticos y ambientales, la influencia de la genética en el trastorno no ha sido suficientemente investigada y los resultados no siempre son concordantes². Estudios de agregación familiar y con gemelos sugieren la existencia de un componente genético en el tras-

torno y, dadas las numerosas evidencias de disfunción del sistema serotoninérgico en el TLP, el gen del transportador de la serotonina podría considerarse un buen gen candidato.

En un estudio reciente Ni et al.⁹ encontraron diferencias significativas entre controles sanos y pacientes TLP en el polimorfismo VNTR. Sin embargo, en un estudio similar nuestro grupo no encontró diferencias al comparar estos dos polimorfismos entre una muestra de 85 pacientes TLP y controles¹⁰. Hay que tener en cuenta que el diagnóstico de TLP según el DSM-IV es categorial (cinco criterios de nueve posibles); esto hace que existan 151 posibles combinaciones de criterios para el diagnóstico y que dos pacientes puedan coincidir en un solo criterio. Esta heterogeneidad clínica hace que no sean buenos fenotipos para la investigación genética. Por este motivo, algunos estudios centran la investigación en evaluar algunas dimensiones o esferas clínicas concretas como la impulsividad o inestabilidad afectiva.

Nuestro estudio se ha centrado en evaluar algunas dimensiones de la personalidad en una muestra de pacientes TLP con el objetivo de buscar relaciones entre determinadas dimensiones como la impulsividad, agresividad o neuroticismo y los diferentes polimorfismos del gen 5-HTT. Los resultados obtenidos en el presente trabajo pueden parecer contradictorios a los publicados por Ni et al.⁹. Mientras en dicho trabajo los pacientes TLP presentaban mayor frecuencia de alelos con 10 repeticiones del polimorfismo VNTR que los sujetos sanos, nuestros datos indican que los pacientes TLP portadores de alelos con 10 repeticiones presentan una

Tabla 2

Diferencias en las subescalas de dimensiones de la personalidad del ZKPQ entre los portadores de los alelos (10/10, 10/12/, 12/12); diferencias entre los portadores de alelos con 10 repeticiones y no portadores (9/10, 10/10, 10/12 frente a 9/12, 12/12)

Escalas/subescalas ZKPQ	10/10 (n = 6) Media (DE)	10/12 (n = 24) Media (DE)	12/12 (n = 31) Media (DE)	p*	Portadores de alelos con 10 repeticiones (n = 31) Media (DE)	No portadores de alelos con 10 repeticiones (n = 34) Media (DE)	p**
Neuroticismo-ansiedad (N-Anx)	16 (3,79)	15,5 (3,12)	16,1 (2,24)		15,7 (3,20)	16,0 (2,16)	
Actividad (Act)	7,5 (2,34)	6,45(3,62)	7,2 (3,26)		6,6 (3,34)	7,2 (3,18)	
Esfuerzo en el trabajo (W-effort)	3,6 (3,66)	3,1 (1,69)	3,2 (1,42)		3,2 (1,63)	3,2 (1,35)	
Actividad general (g-activity)	3,8 (2,13)	3,5 (2,43)	4,0 (2,32)		3,5 (2,32)	4 (2,32)	
Sociabilidad (Sy)	5,5 (2,73)	6,4 (3,56)	6,5 (3,45)		6 (3,51)	6,8 (3,65)	
Intolerancia al aislamiento (Isola)	4 (1,41)	4,1 (2,5)	3,5 (2,48)		3,9 (2,37)	3,7 (2,52)	
Gusto por las fiestas y los amigos (Parties)	1,5 (1,37)	2,3 (2,01)	2,9 (2,16)		2,1 (1,92)	3,1 (2,19)	0,052
Impulsividad-búsqueda sensaciones (ImpSS)	14,5 (2,42)	10,7 (3,56)	13,9 (3,75)	0,004	11,6 (3,79)	13,7 (3,7)	0,028
Impulsividad (Imp)	6,3 (1,21)	6,1 (1,83)	6,8 (2,53)		6,2 (1,72)	6,8 (2,44)	
Búsqueda de sensaciones (SS)	8,1 (2,48)	4,6 (2,71)	7,54 (2,75)	0,000	5,5 (3,06)	7,4 (2,74)	0,008
Agresividad-hostilidad (Agg-Host)	9,5 (2,94)	10,9 (3,69)	11,1 (3,3)		10,6 (3,50)	11 (3,21)	

* ANOVA de un factor. ** t-test.

menor impulsividad y búsqueda de sensaciones. Un estudio previo también sugiere que la presencia del alelo con 10 repeticiones tendría un efecto protector para la conducta suicida en pacientes con esquizofrenia¹⁷.

Según nuestros resultados existe una asociación significativa entre el gen del transportador de serotonina y algunas dimensiones de personalidad como la impulsividad y búsqueda de sensaciones en pacientes TLP que podría sugerir que este gen tiene un papel en la etiología del TLP. En futuras investigaciones en lugar de realizar estudios caso-control con muestras heterogéneas de pacientes TLP sería necesario utilizar subgrupos de TLP homogéneos y/o valorar de forma cuantitativa algunas de las dimensiones de la personalidad características de estos pacientes.

AGRADECIMIENTOS

Estudio realizado con el apoyo del Fondo de Investigación Sanitaria (Ministerio de Salud) FIS: 03/1434 y con el apoyo del Ministerio de Sanidad, Instituto de Salud Carlos III, RETICS RD 06/0011 (REM-TAP).

BIBLIOGRAFÍA

1. Torgersen S, Kringlen E, Cramer V. The prevalence of personality disorder in a community sample. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58: 590-6.
2. Skodol A, Siever L, Livesley W, Gunderson J, Pfohl Bruce, Widiger T. The borderline diagnosis II. Biology, genetics and clinical course. *Soc Biol Psychiatry* 2002;51:951-63.
3. Heils A, Teufel A, Petri S, Stober G, Riederer P, Bengel D, Lesch KP. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-4.
4. Lesch KP, Bengel D, Jeils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri, et al. Association of anxiety related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996; 274:1527-31.
5. Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M, et al. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55:936-40.
6. Hariri AR, Mattay VS, Tessitore A, Kolachona B, Fera F, Goldman D, et al. Serotonin transporter genetic variation and the response of the human amygdala. *Science* 2002;297:400-3.
7. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
8. Steiger H, Jooser R, Israel M, Young S, Kwong M, Gauvin L, et al. The 5-HTTLPR polymorphism, psychopathologic symptoms, and platelet (3H-) paroxetine binding in bulimic syndromes. *Eat Disord* 2005;37:57-60.
9. Ni X, Chan K, Bulgin N, Sicard T, Bismil R, McMain S, Kennedy J. Association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* 2006;40:448-53.
10. Pascual JC, Soler J, Cortés A, Barrachina J, Campins MJ, Baiget M, et al. Failure to detect an association between serotonin transporter gene and borderline personality disorder. *J Psychiatry Res* (en prensa).
11. First MB, Spitzer RL, Gibbon M, Williams JBW, Davies M, Borus J, et al. The structured clinical interview for DSM-III-R personality disorders (SCID-II), I: description. *J Personality Dis* 1995;9:83-91.
12. Barrachina J, Soler J, Campins MJ, Tejero A, Pascual JC, Álvarez E, et al. Validación de la versión española de la Diagnostic Interview for Borderlines-Revised (DIB-R). *Actas Esp Psiqui* 2004; 32:293-8.
13. Guy W. ECDEU Assessment Manual for Psychopharmacology: Publication ADM 76-338. Washington: US Department of Health, Education, and Welfare, 1976; 534-7.
14. Zuckerman M, Kuhlman DM, Joireman J, Teta P, Kraft M. A comparison of three structural models for personality: the big three, the big five and the alternative five. *J Personal Soc Psychol* 1993;65:757-68.
15. Gomà-i-Freixanet M, Valero S, Puntí J, Zuckerman M. Psychometric properties of the Zuckerman-Kuhlman Personality Questionnaire in a Spanish Sample. *Eur J Psychol Assess* 2004;20: 134-46.
16. Masoliver E, Menoyo A, Pérez V, Volpini V, del Río E, Pérez J, et al. Serotonin transporter linked promoter (polymorphism) in the serotonin transporter gene may be associated with antidepressant-induced mania in bipolar disorder. *Psychiatr Genet* 2006;16:25-9.
17. De Luca V, Zai G, Tharmalingam S, de Bartolomeis A, Wong G, Kennedy JL. Association study between the novel functional polymorphism of the serotonin transporter gene and suicidal behaviour in schizophrenia. *Eur Neuropsychopharmacol* 2006; 16:268-71.