

# I. Epidemiología genética y molecular de los trastornos psiquiátricos

Humberto Nicolini S. \*, Juan Ramón de la Fuente\*\*

\*Unidad de Genética Molecular Psiquiátrica, Instituto Mexicano de Psiquiatría

\*\*Dirección, Facultad de Medicina, UNAM.

(Recibido, febrero 28, 1994; aceptado, junio 6, 1994)

## Resumen

En este trabajo presentamos los principales datos epidemiológicos que apoyan la existencia de factores genéticos en el desarrollo de una psicopatología. También se revisan los principales hallazgos que se han generado con la aplicación de las técnicas de la biología molecular en las enfermedades mentales, como son los estudios de enlace génico y los de asociación alélica. Estos estudios hacen ver la importancia de la generación de datos moleculares propios de la población de interés, debido a la gran variación en la frecuencia de los diferentes alelos moleculares causada por la etnicidad.

**Palabras clave:** Epidemiología - Psiquiatría molecular - Genética

## Summary

In this paper, we describe the main epidemiological data that support the existence of genetic factors in the development of psychopathology. On the other hand, we review also the main findings generated by the application of molecular biology techniques in mental disorders, like linkage and association studies. This research shows the importance of producing molecular data from the population being studied, since ethnicity plays a major role in allele frequency variability.

**Key words:** Epidemiology - Molecular psychiatry - Genetics

En el área de la genética de la conducta humana el estudio de la influencia de los genes resulta menos difícil si se parte de los fenotipos anormales (enfermedades de la conducta) que si, en cambio, se estudian los fenotipos normales. La variabilidad humana afectaría seriamente la definición de la normalidad y pone serias dificultades metodológicas. Los investigadores en este campo han desarrollado una serie de metodologías como los estudios de familias, los de gemelos, los de sujetos dados en adopción, los de modo de transmisión genética y los de mapeo genético con secuencias de ADN (Cuadro 1) con el objeto de identificar los genes que causan patología conductual.

**Estudios de familias.** Estos estudios consisten en comparar la frecuencia con la que los parientes de pacientes con enfermedades psiquiátricas presentan, a su vez, las mismas patologías. Si esta frecuencia es

mayor a la esperada, en comparación con las tasas de frecuencia de estas enfermedades para la población general, se concluye que la enfermedad se agrega en las familias. Los estudios en familias han arrojado los siguientes datos: para la esquizofrenia los familiares de primer grado tienen un riesgo del 8.1% de padecer la enfermedad comparado al 1% que es el riesgo para la población general. Otras cifras de riesgo para un mayor número de enfermedades se describen en el Cuadro 2.

Por otro lado, el campo de la psiquiatría se ha movido de estudiar condiciones tan generales como las "neurosis" a entidades nosológicas con criterios más específicos. En este sentido existe evidencia de agregación familiar para tres trastornos de ansiedad: el trastorno de pánico, las fobias y el trastorno obsesivo compulsivo.

---

**Cuadro 1.** Principales métodos de investigación en genética psiquiátrica
 

---

Estudios en familias  
 Estudios en gemelos  
 Estudios en sujetos dados en adopción  
 Estudios del modo de transmisión genética  
 Estudios de mapeo genético

---

En el trastorno de pánico el primer estudio familiar fue publicado, en 1951, por Cohen y cols<sup>1</sup>, quienes encontraron que la proporción de padres afectados de los probandos era de 18%, la de madres 55%, la de hermanos 13% y la de hermanas 12%. Este riesgo mayor para las madres de los probandos se explicó como una consecuencia del hecho que este padecimiento es doblemente frecuente en mujeres que en hombres. A partir de esta observación se han publicado otros trabajos. Crowe y cols calcularon un riesgo del 30% para los familiares de primer grado de los pacientes con crisis de pánico<sup>2</sup>. Otro aspecto interesante de este estudio fue la sugerencia de que algunos pacientes con ataques de pánico pudieran estar manifestando sintomatología propia de prolapso de la válvula mitral (PVM). Sin embargo, compararon a los parientes de probandos con crisis de pánico y que tenían el diagnóstico corroborado de PVM contra probandos sin PVM. No se encontraron diferencias entre los grupos en cuanto a la proporción, tipo o sexo de los familiares en riesgo para trastorno de pánico, concluyendo los autores que los grupos eran indistinguibles.

En otra evaluación posterior, este mismo grupo de investigadores describió un riesgo de morbilidad del 17.3% para los familiares de primer grado de probandos con trastorno de pánico comparados contra un riesgo de morbilidad de 1.8% en familiares de probandos control<sup>3</sup>. El riesgo para trastorno de pánico fue el doble en los sujetos femeninos y no se encontró ningún aumento significativo en la frecuencia de otro padecimiento psiquiátrico.

Los resultados anteriores contrastan con lo descrito por Weissman, quien encontró frecuencias elevadas de varios trastornos de ansiedad en familiares de pacientes con cualquier diagnóstico de ansiedad, lo que sugeriría, desde el punto de vista genético, que los diferentes trastornos de ansiedad no son entidades específicas e independientes<sup>4</sup>. En este mismo sentido, Leckman y cols estudiaron la relación familiar entre el

trastorno de pánico y la depresión<sup>5</sup>. Evaluaron a 133 probandos con depresión y que también reunían los criterios del DSMIII para cualquiera de tres trastornos de ansiedad: agorafobia, crisis de pánico, o trastorno por ansiedad generalizada. En dos tercios de los casos los episodios de ansiedad siempre estaban relacionados a cuadros depresivos. En los familiares de primer grado de estos probandos las frecuencias de los trastornos depresivos y de los ansiosos estuvieron significativamente aumentados en comparación a controles y a un grupo de familiares de probandos únicamente con depresión; aunque dentro del grupo de probandos con depresión también estaba aumentado el riesgo para fobias y alcoholismo. Este estudio apoya que la susceptibilidad familiar para padecer trastornos de ansiedad y depresión puede tener factores comunes.

En un estudio de los familiares de 238 niños con trastornos de ansiedad se encontró que, en general, estos niños tenían una mayor frecuencia, a su vez, de familiares afectados con trastornos por ansiedad<sup>6</sup>. Sin embargo, algunos diagnósticos específicos sí parecían incrementarse en los familiares de manera particular. Los familiares de niños con trastorno por ansiedad generalizada tenían una elevada frecuencia de trastorno de pánico, lo mismo que los familiares de los niños con trastorno de pánico. Por otro lado, los familiares de los niños con trastorno obsesivo compulsivo sólo tenían un incremento en la frecuencia de este mismo padecimiento. En los niños con trastorno de ansiedad por separación no se encontró una mayor frecuencia de parientes afectados con trastorno de pánico. Tampoco se encontraron diferencias en la frecuencia de psicopatología entre los familiares de segundo grado de niños con ansiedad y los controles, aunque esta información se obtuvo únicamente por el método de historia familiar (entrevista indirecta). Estos últimos hallazgos apoyan la idea de que el trastorno de pánico y el obsesivo compulsivo parecen ser más específicos que los otros padecimientos catalogados como parte de los trastornos de ansiedad, desde la perspectiva de su agregación familiar.

Por otro lado, otro tipo de estudios familiares son aquellos que buscan la presencia de marcadores biológicos en los parientes de pacientes con trastornos psiquiátricos. Uno de los marcadores biológicos más estudiados en la psiquiatría es el desencadenar ataques de pánico por medio de la infusión de lactato de sodio a pacientes previamente conocidos con este diagnóstico. Esta sustancia provoca estos ataques con una mayor frecuencia en los familiares (no

afectados) de pacientes con crisis de pánico al ser comparados contra familiares de probandos controles<sup>7</sup>. Estos resultados fueron reproducidos por otro grupo<sup>8</sup>, aunque con el uso de CO<sub>2</sub> en lugar del lactato, encontrando resultados similares.

**Cuadro 2.** Frecuencia de trastornos psiquiátricos en probandos de familias con diversas patologías psiquiátricas.

Enfermedad	Riesgo en familiares de primer grado
	Promedio (%)
Alzheimer	41 %
Alcoholismo	3 al 50%
Crisis de angustia	27 %
Tourette-tics-obsesivo	35%
Esquizofrenia	8 al 15 %
Trastorno bipolar	10 al 15 %
Autismo	2 al 6%

Referencias: 18, 48, 49.

Para las fobias existen dos estudios familiares. En el primero se estudiaron 20 probandos con agorafobia, comparándolos con un grupo de familiares de probandos con ataques de pánico y un grupo control<sup>9</sup>. El riesgo de morbilidad para cualquier trastorno de ansiedad en los familiares de los probandos con pánico y agorafobia fue el mismo (32%) y diferente del de los familiares controles (15%). Aunque el diagnóstico que más contribuyó a este riesgo en los familiares de probandos con pánico fue el de pánico, no fue así en los familiares de probandos con agorafobia, en quienes adicionalmente a la agorafobia se encontró pánico y la presencia de otras fobias. Los autores señalan que con esos resultados se puede pensar que la agorafobia es una complicación del trastorno de pánico y se trasmite familiarmente de manera separada. Por otro lado, no se detectó evidencia de una mayor frecuencia de cuadros afectivos en los familiares, aunque en los probandos sí se presentaron con frecuencia cuadros depresivos secundarios tanto en el grupo de agorafobia como en los pacientes con pánico.

El segundo estudio con pacientes fóbicos comprendió a 49 probandos con fobia simple, sin ningún otro trastorno de ansiedad, y a sus familiares de primer grado, comparándolos con los familiares de

probandos controles (que nunca han padecido trastorno psiquiátrico)<sup>10</sup>. Se calculó un riesgo mayor para los familiares de los probandos fóbicos de padecer fobias (31%), significativamente diferente del riesgo en los familiares de los probandos controles (11%). Por otro lado, no se encontraron riesgos incrementados para padecer otros trastornos de ansiedad, afectivos o abuso de sustancias, lo que sugiere que la transmisión familiar de este padecimiento sí es específica y diferente a la de la agorafobia y la fobia social.

Existe evidencia cada vez mayor de que los factores familiares y etiológicos responsables de algunas formas del trastorno obsesivo compulsivo (TOC), el síndrome de Tourette (ST) y los tics crónicos múltiples (TCM) son los mismos<sup>11-13</sup>. La frecuencia del TOC es claramente mayor en parientes de pacientes con TOC que en la población en general<sup>14-16</sup>. Otro dato importante consiste en la descripción común de TOC junto con ST y TCM<sup>13,17,18</sup>. En México existen datos de un estudio familiar realizado en 27 probandos con el diagnóstico de TOC a partir de 1174 pacientes psiquiátricos (2.3%) durante un período de 14 meses<sup>19,20</sup>. La edad promedio de inicio de la enfermedad fue de  $23 \pm 8.6$  años con un intervalo de 7 a 40 años. El puntaje total promedio de la escala Y-BOC fue  $24.8 \pm 7$ , que es indicativo de una severidad moderada de la enfermedad. La frecuencia del TOC en los familiares de primer grado de probandos con TOC resultó significativamente mayor contra las cifras de la población general y al comparárseles contra pacientes deprimidos. Por otro lado, el grupo de pacientes con depresión presentó una mayor frecuencia de familiares afectados por depresión. Estos datos apoyan la evidencia de que el TOC es un padecimiento familiar y específico, ya que no incrementó el riesgo en los familiares de padecer ningún otro diagnóstico en particular. Sin embargo, los resultados son preliminares por lo que es necesario un mayor acúmulo de estudios familiares en este padecimiento que es muy frecuente.

Otros diagnósticos o condiciones encontradas en los probandos fueron las siguientes: 18 pacientes con depresión (67%); 12 pacientes con anomalías neurológicas (cualquier signo de deterioro neurológico detectado por pruebas neuropsicológicas, EEG y TAC) (44%); 8 con trastorno obsesivo compulsivo de la personalidad; 7 con intentos suicidas previos (26%); 5 víctimas de abuso sexual (18.5%); y 5 con tics (18.5%). Se encontró una diferencia dependiente del sexo en cuanto al tipo de obsesiones y compulsiones. Los hombres presentaron una mayor frecuencia de

obsesiones sexuales y las mujeres presentaron una mayor frecuencia de obsesiones de simetría. Noventa y seis por ciento de los probandos provenían de padres mexicanos y 89% de padres y abuelos mexicanos. Noventa y cinco por ciento vivían dentro del área de la ciudad de México.

Todos los familiares de primer grado disponibles se entrevistaron directamente. El resto de la historia familiar se recopiló de manera indirecta a través de los familiares, expedientes médicos y llamadas telefónicas. En el grupo 1 (probandos con TOC) se entrevistaron directamente 74 de 268 familiares (28%), el 80% del total de los familiares eran adultos y el 20% eran niños. En el grupo 2 (probandos con depresión): fueron 24 probandos y 200 familiares de primer grado. El 32% de los familiares se entrevistó directamente (n=64) y el 18% eran niños (n=36). En el grupo 3 (probandos sin diagnóstico psiquiátrico) fueron 39 probandos con 309 familiares. De éstos, el 23% se entrevistaron directamente (n=71) y el 16% eran niños (n=49).

Ocho de los 27 probandos (30%) presentaron una historia familiar positiva para TOC, 4 de estos sujetos con historia familiar positiva también presentaron tics. Cinco de los 27 probandos (19%) tuvieron historia familiar positiva para tics y 4 de los 5 probandos con historia familiar positiva para tics también tenían historia familiar positiva para TOC.

Los probandos con historia familiar positiva presentaron una edad de inicio significativamente menor que la de los probandos sin historia familiar. Ninguna otra variable (edad, sexo, puntaje del

Y-BOCS, historia de abuso sexual, intentos suicidas o daño neurológico) resultó diferente entre los probandos con y sin historia familiar. Las comparaciones de las distintas frecuencias de trastornos psiquiátricos entre los familiares de los tres grupos, junto con las cifras para población general en los Estados Unidos<sup>20</sup>, se presentan en el Cuadro 3.

Diversos autores han postulado que los subtipos de patología psiquiátrica con antecedentes familiares tienen una menor edad de inicio, mayor frecuencia de alteraciones neurológicas, tanto fisiológicas como estructurales (mayor severidad), y diferencias sutiles en cuanto a la presentación clínica de los cuadros<sup>12,22-24</sup>, aunque estos hallazgos son hasta el momento controversiales<sup>23,25-27</sup>.

Otro de los problemas con los que se encuentran los estudios familiares, y en general todos los otros tipos de estudios genético-psiquiátricos, es la comorbilidad que existe en los probandos y sus familiares. Por ejemplo, con el alcoholismo se han reportado abuso de otras drogas (opioides), personalidad antisocial, trastorno fronterizo de personalidad y trastorno por déficit de atención<sup>28-32</sup>, tanto en los probandos como en sus familiares. Este hecho genera la duda de qué tanto abarca el fenotipo de estudio; es decir, todas estas patologías son diferentes variaciones de la expresión de un genotipo o bien se trata de diferentes patologías.

Por otro lado, se han propuesto taxonomías clínicas basadas en los antecedentes familiares, pero hasta el momento únicamente se consideran lucubrativas; por ejemplo, dada la agregación familiar de trastornos

**Cuadro 3.** Frecuencia de trastornos psiquiátricos en familiares de pacientes con TOC, depresión, controles y población general estadounidense

Diagnóstico	TOC	Depresión	Controles	Población General
TOC	4.9%	0.0%	1.9%	1.8%
TICS	3%	0.0%	0.9%	10.0%
Alcohol	5.2%	6.0%	4.9%	3.0%*
Depresión	5.2%	12.0%	2.9%	8.0%
Esquizofrenia	1.9%	2.0%	0.9%	1.0%
Ansiedad	1.5%	2.0%	0.9%	4.5%
Otros Dx Ps.	5.6%	2.0%	1.9%	---

\*Este dato fue tomado de población mexicana. Encuesta Nacional de Adicciones, Medina-Mora M y Cols. Anales del IMP, 1992.

afectivos en esquizofrenia se ha sugerido que si se reportan pacientes bipolares en la historia familiar de un sujeto que cumple con los criterios del DSM-III para esquizofrenia, este diagnóstico debe de ponerse en duda<sup>22</sup>. Otra clasificación con base en la historia familiar y algunas características de personalidad se ha propuesto para el alcoholismo. Los alcohólicos con antecedentes familiares tienden a tener una mayor cantidad de problemas relacionados al alcohol, mayor cantidad de problemas durante la infancia y una edad de inicio al beber menor que la de los alcohólicos sin antecedentes familiares<sup>33,34</sup>.

Existe un evento particular a la psiquiatría y que ha resultado muy difícil de analizar en los estudios en familias, que es el de la elección de pareja por parte de los pacientes psiquiátricos. Se ha demostrado que los pacientes psiquiátricos se casan con mayor frecuencia con personas también con patología psiquiátrica que lo esperado con base a las tasas de prevalencia de las enfermedades mentales<sup>35</sup>. Este fenómeno hace que la agregación familiar se aumente y distorsione los efectos que son debidos a las influencias genéticas.

El fenómeno anterior, aunado a otra serie de dificultades metodológicas, por ejemplo al comparar los estudios de la conducta humana con los estudios en animales, encontramos, en primer lugar, la falta de control sobre los efectos del medio ambiente, lo que no sucede con los animales de experimentación y, en segundo lugar, los experimentos de cruza que, debido a razones obvias, no se pueden llevar a cabo. Además, la recolección de la información a partir de los integrantes de la familia es mucho más difícil. No obstante, se han diseñado estrategias ingeniosas para resolver algunas de estas dificultades, como los estudios en gemelos y los estudios en los sujetos dados en adopción.

**Estudios de gemelos.** Esta metodología consiste en comparar la concordancia diagnóstica entre los gemelos monocigóticos (MC) (genéticamente iguales) y la concordancia diagnóstica entre los gemelos dicigóticos (DC) (quienes comparten el 50% de su genoma). De esta manera si una enfermedad es completamente genética lo esperado es un 100% de concordancia entre los MC y un 50% entre los DC; es decir, una concordancia entre MC dos veces mayor a la de los DC.

Los estudios en gemelos permiten estimar el coeficiente de heredabilidad, el cual se define como la varianza del fenotipo dada por el genotipo. De esta manera, al revisar la literatura encontramos que los

estudios concluyen que cierta enfermedad o bien característica, como por ejemplo el coeficiente intelectual (CI), tiene una proporción genética del 70%<sup>36</sup>.

Por otro lado, el estudiar a los hijos de los gemelos idénticos, quienes genéticamente serían hermanos, han corroborado la importancia de los genes en la conducta; así tenemos el trabajo de Gottesman y cols, quienes estudiaron a los hijos de gemelos con esquizofrenia, tanto monocigóticos como dicigóticos, y describieron que el riesgo de morbilidad para gemelos MC es 16.8% y 17.4% para los hijos del co-gemelo normal<sup>37</sup>. En los hijos de los gemelos DC afectados el riesgo es de 17.4% y, en los hijos de sus co-gemelos DC afectados, el riesgo es de 17.4% y en los hijos de sus co-gemelos sanos es del 2.1%. Los resultados, en términos generales, de los estudios en gemelos para las enfermedades psiquiátricas revelan una mayor concordancia diagnóstica entre MC que los DC, prueba de la influencia genética (Cuadro 4).

**Cuadro 4.** Estudios en gemelos en genética psiquiátrica

Enfermedad	Concordancia MC	Concordancia DC
Alzheimer	45%	16%
Alcoholismo	54%	29%
Crisis de Angustia	59%	25%
Tourette-tics-obsesivo	77%	23%
Esquizofrenia	69%	15%
Trastorno bipolar	62%	17%
Autismo	64%	9%

Referencias: 18, 48, 49

Sin embargo, a pesar de que se conserva la proporción del doble de concordancia entre MC contra DC, las cifras no son lo esperado de 100 vs. 50. Para explicar esta disparidad se piensa que se debe a que son analizadas conjuntamente tanto las formas genéticas como las no genéticas, ya que las formas genéticas de los trastornos mentales todavía no se pueden distinguir con claridad de las formas no genéticas.

**Estudios en sujetos dados en adopción.** Los estudios en sujetos dados en adopción consisten en establecer las concordancias diagnósticas entre los

probandos dados en adopción y sus padres, tanto los biológicos como los que los criaron. Esta metodología resulta muy difícil de poderse llevar a cabo en países que no cuenten con registros civiles precisos de sus habitantes, por lo que su práctica ha estado restringida a pocos sitios que cuentan con esa característica.

Dos enfermedades son las que principalmente se han estudiado por esta metodología, la esquizofrenia y el alcoholismo. Gottesman y cols<sup>38</sup> revisaron los resultados de los estudios de adopción daneses de Rosenthal y Kethy, así como otros estudios más recientes de estos mismos grupos de investigadores y concluyen que, en términos generales, la frecuencia de esquizofrenia y de los padecimientos del espectro esquizofrénico (en especial el trastorno esquizofreniforme) se encuentra más elevada en los familiares biológicos que en los grupos control. Por otro lado, se ha encontrado una frecuencia de esquizofrenia de hasta el 46.3% en los hijos con ambos padres esquizofrénicos.

Para el alcoholismo existen tres estudios muy reconocidos. En el primero utilizaron la información del Registro de Adopción Danés y compararon 78 controles masculinos contra 55 sujetos masculinos que habían sido separados de sus padres biológicos durante los primeros meses de vida y cuando menos uno de los padres había recibido el diagnóstico de alcoholismo<sup>39</sup>. Los resultados sugirieron un componente genético de alcoholismo. En el grupo control sólo 5 sujetos recibieron el diagnóstico de alcoholismo, comparados contra 18 del grupo con padres biológicos con alcoholismo.

En el segundo estudio compararon 30 hijos de 19 alcohólicos criados por el padre biológico alcohólico, contra 20 de sus hermanos que habían sido dados en adopción antes de cumplir los 6 años<sup>40</sup>. Cinco hombres en cada grupo fueron alcohólicos, lo que significa que el porcentaje fue mayor en el grupo de los adoptados. También, si uno de los hermanos era alcohólico, se presentó una tendencia para que el otro también lo fuera y esto se relacionó a la intensidad de la enfermedad del padre biológico.

En el tercer estudio utilizaron el registro de adopción sueco y realizaron comparaciones similares a las de los estudios anteriores<sup>41</sup>. En este estudio también se replicaron los hallazgos anteriores, encontrando una asociación entre el abuso del alcohol en los padres biológicos y sus hijos dados en adopción. En un nuevo análisis de estos datos se estudió la herencia materna en 913 mujeres suecas adoptadas<sup>42</sup>.

Las hijas de madres alcohólicas tenían una probabilidad tres veces mayor de ser alcohólicas. Por otro lado, los padres biológicos con abuso moderado del alcohol, sin criminalidad, frecuentemente tuvieron hijas que abusaban del alcohol. En cambio, los padres con alcoholismo severo y problemas de criminalidad no presentaban este exceso de hijas alcohólicas.

Con base en estos resultados los autores propusieron que hay dos tipos de alcoholismo: el primero sólo se expresa en ciertos ambientes y afecta por igual a hombres y mujeres. Este tipo de alcoholismo no está vinculado con criminalidad. Para su expresión se requiere del factor genético y del ambiental; de no estar presente alguno de estos elementos el riesgo es menor al de la población general, en cambio si los dos elementos están presentes el riesgo es de dos veces el de la población general. En el segundo tipo los padres biológicos tienen un inicio más temprano y problemas de criminalidad. El riesgo para los hijos que han sido dados en adopción es nueve veces el de la población general (no se detectaron mujeres afectadas) y no depende de la presencia de factores ambientales.

**Estudios del modo de transmisión genética.** Las enfermedades genéticas se heredan siguiendo los patrones de la herencia mendeliana. Estas formas de transmisión de las enfermedades genéticas se pueden encuadrar en cuatro grandes grupos que son: la herencia autosómica dominante (riesgo de transmisión del 50% por nacimiento), la autosómica recesiva (riesgo de transmisión del 25% por nacimiento), la ligada al cromosoma X (todos los varones que heredan el gen mutado están afectados y la mitad de las mujeres son portadoras), y la multifactorial (poligénica e influencias medioambientales).

¿Cómo saber si las enfermedades mentales obedecen a lo esperado por las leyes de la herencia mendeliana?. La contestación a esta pregunta se puede obtener estadísticamente por medio del análisis de segregación. Por ejemplo, a través de estos cálculos se han sugerido tres variedades genéticas de esquizofrenia (dominante, recesiva y multifactorial<sup>43-45</sup>), dos variedades de trastorno bipolar (autosómico y ligado al X)<sup>46-47</sup>, herencia de tipo dominante para Alzheimer presenil<sup>48</sup> y, finalmente, una variedad recesiva para el autismo<sup>49</sup>. De manera adicional, también se ha postulado una herencia de tipo dominante para el trastorno de pánico<sup>50</sup>.

En lo que respecta al trastorno obsesivo compulsivo, existen pocos estudios que indiquen que se pueda tratar de una enfermedad con una transmisión

mendeliana; sin embargo, dada la comorbilidad con las entidades anteriormente descritas (ST y TCM), se ha sugerido que la triada (TOC, ST y TCM) constituye parte de un mismo espectro donde cada entidad representa variantes de la expresión del mismo gen. Esta hipótesis ha sido parcialmente comprobada a través de los estudios de segregación en los que se estudia a familias de probandos tanto con TOC<sup>51</sup> como con ST<sup>52</sup> y los patrones de herencia encontrados son consistentes. Sin embargo, los estudios con probandos con TOC se han realizado en muestras pequeñas, por lo que resultaría importante replicar estos hallazgos en muestras más grandes. No existen otros estudios que empleen esta metodología para los otros trastornos por ansiedad.

Este tipo de análisis ha sido poco utilizado para el alcoholismo. En nuestro conocimiento tenemos el informe de Goodwin, de 1976, donde sugiere una transmisión de tipo multifactorial<sup>53</sup>. Este tipo de herencia en comparación a la tradicional mendeliana o de gen único, implica a grupos de genes o poligenes, junto con la acción de factores medio-ambientales precipitantes.

Otra hipótesis de transmisión genética es aquella ligada al sexo o ligada al cromosoma X, sustentada por el trabajo de Cruz-Coke y Varela en 1966, en donde se asoció a la ceguera de color<sup>54</sup>. Esta evidencia no se ha podido sustentar en estudios posteriores y se han generado datos contrarios a los esperados para la herencia ligada al sexo<sup>42</sup>.

Existe un estudio del efecto principal de un gen único para la predisposición de un subtipo de alcoholismo caracterizado por abuso de alcohol y conducta antisocial de inicio en la adolescencia; sin embargo, sólo parece representar a la mitad de los pacientes hospitalizados<sup>55</sup>.

El encontrar diversos patrones de herencia habla también del fenómeno de heterogeneidad genética. En donde formas clínicas que aparentemente son iguales y, por lo tanto, denominamos a este fenotipo común (alcoholismo, autismo o bien esquizofrenia), son causadas por diferentes mutaciones, en diferentes "loci", junto con la presencia de fenocopias (formas no genéticas de la enfermedad, pero muy similares clínicamente).

Los conocimientos anteriores han sido explotados reiteradamente, y es probable que casi hasta su agotamiento, desde el inicio de la genética hasta el momento actual. Es en la década de los ochenta, con

el surgimiento de la biología molecular aplicada a la investigación clínica, cuando surgen esperanzas de un nuevo conocimiento.

**Epidemiología molecular en la psiquiatría.** Una de las herramientas metodológicas fundamentales para aplicar la biología molecular a la medicina han sido los estudios de enlace génico ("linkage"). Estos son una mezcla de clínica taxonómica, epidemiología genética y biología molecular. Una característica particular de esta estrategia es la de ser especialmente útil en aquellas enfermedades donde existe poco o ningún conocimiento de su etiopatogenia<sup>56</sup>. La idea fundamental de los estudios de enlace génico es la de analizar la cosegregación de una enfermedad con un marcador polimórfico. La evidencia estadística del enlace génico es el índice lod (log of the odds). Sin embargo, es importante recordar que el método de enlace génico es una prueba paramétrica, por lo que los resultados dependen de la manera en cómo se han especificado los parámetros y por lo que es difícil generalizar sus resultados debido a la gran variabilidad que existe en los valores de dichos parámetros (modo de herencia, frecuencia de fenocopias, frecuencia de los alelos, etcétera).

a. Trastornos afectivos. Egeland y cols publicaron, en 1987, un estudio en el que describían enlace génico entre el supuesto gen del trastorno bipolar y dos marcadores de ADN (el gen de la insulina "INS" y un oncogen "HRAS"), ambos en el brazo corto del cromosoma 11<sup>46</sup>. Con este estudio se inició propiamente la genética molecular psiquiátrica. Sin embargo, al mismo tiempo se publicó un estudio en otras familias de pacientes bipolares<sup>57</sup> y poco después otro más<sup>58</sup>, donde no se replicaron estos resultados utilizando los mismos marcadores polimórficos de ADN. Estos resultados opuestos se interpretaron como heterogeneidad genética; es decir, que enfermedades fenotípicamente iguales son causadas por diferentes mutaciones. En 1984, Kelsoe y cols publicaron un estudio de revaloración del estudio realizado por Egeland donde al agregar un mayor número de familiares, tanto sanos como afectados, lo mismo que dos sujetos anteriormente clasificados como sanos y que desarrollaron la enfermedad para la segunda valoración, hicieron que el índice lod (valor de significancia estadística que nos dice si dos genes se encuentran en enlace), después de haber sido altamente significativo, perdiera validez estadística.

Por otro lado, al mismo tiempo que ocurrían estos sucesos en el cromosoma 11, Mendlewicz, usando los marcadores CB y G6PD en el brazo largo del

cromosoma X, y Barón usando los mismos marcadores, encontraron índices lod superiores a 3 en ambos casos, cumpliendo con los criterios de asignación de una enfermedad a un locus en el genoma<sup>60</sup>. Sin embargo, otros grupos de investigadores, como Berretini y cols, no han sido capaces de replicar estos resultados utilizando familias con los mismos patrones de herencia (ligada al X), lo mismo que diversos marcadores cromosómicos a las áreas referidas del genoma<sup>61</sup>. Esto se ha interpretado nuevamente como probable heterogeneidad genética; es decir, que a pesar de presentar fenotipos clínicamente idénticos y con patrones de herencia similares, la enfermedad no es causada por el mismo gen.

b. Esquizofrenia. Los estudios de mapeo genético molecular en la esquizofrenia surgieron después de un hallazgo citogenético donde se informó una alteración en el cromosoma 5 que cosegregaba con la enfermedad por lo que se procedió a realizar el mapeo con marcadores de ADN en esta región<sup>62</sup>. Poco tiempo después se encontró evidencia significativa de enlace génico en un grupo de familias<sup>63</sup>, pero hasta el momento y, después de una gran cantidad de estudios similares, no ha sido posible reproducir estos hallazgos por ningún otro grupo de investigación<sup>64</sup>.

A la fecha se han clonado varios genes cuyos productos (enzimas, receptores) son de especial relevancia para el funcionamiento del sistema nervioso central (SNC). Para algunos de ellos existe evidencia que sugiere que su mal funcionamiento puede contribuir al desarrollo de la esquizofrenia y, por esta razón, son genes candidatos para el mapeo molecular de la enfermedad. Entre algunos de estos genes tenemos a aquellos que pertenecen al sistema dopaminérgico. En la actualidad, gracias a las técnicas de biología molecular, ha sido posible identificar 5 subtipos de receptores a través de su secuencia de nucleótidos en vez del criterio único de sus propiedades bioquímicas<sup>65</sup>.

Nuestro grupo realizó un estudio de estos genes en pacientes esquizofrénicos mexicanos<sup>66</sup>. En este estudio, se utilizaron fragmentos de ADN repetitivo dentro de los diferentes genes estudiados. El uso de este tipo de sondas de ADN es una estrategia de mapeo relativamente novedosa que, dadas las características de las sondas, generan mucha mayor información polimórfica<sup>67</sup>. Por otro lado, el uso de la tecnología de la reacción en cadena de la polimerasa (RCP) permite estudiar a un mayor número de sujetos en menor tiempo. El problema principal de esta

metodología es que para generar las secuencias iniciadoras ("primers") es necesario conocer de antemano algo de la secuencia del gen que nos interesa, lo cual limita, en la actualidad, el número de sondas disponibles. Este inconveniente dejará de serlo en el futuro, cuando se hayan secuenciado mayores porciones del genoma humano.

En todos los pacientes, y en algunos de los familiares disponibles, se llevó a cabo la determinación de sus genotipos para los receptores a dopamina D2, D4 y la enzima tirosina hidroxilasa. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre ellos. Se hicieron varios cálculos de los índices lod, suponiendo diferentes valores para la penetrancia (100, 70 y 50). No se encontró evidencia de enlace génico entre ninguno de los genes estudiados y esquizofrenia. Sin embargo, se pudo excluir significativamente al gen del receptor D2 como contribuyente a la susceptibilidad para la enfermedad, únicamente si consideramos una penetrancia del 100%. Con valores menores de la penetrancia, aunque los índices lod permanecen negativos, no alcanzan el nivel de significancia para exclusión de enlace.

El receptor D2 a dopamina ha sido estudiado hasta el momento en 2 familias de esquizofrénicos, una de ellas proveniente de Suecia y la otra de California, como parte de un mismo estudio y donde en el análisis realizado no sólo no se encontró evidencia de enlace génico sino que fue posible excluir de manera significativa esta región (27 centi-Morgans (cM) del locus del D2)<sup>68</sup>. Este estudio difiere del nuestro en cuanto a que la prevalencia de la enfermedad (frecuencia del alelo mutado) se consideró del 1%, que es la mundialmente establecida para esquizofrenia<sup>69</sup>.

Otro grupo de investigadores ha estudiado la relación del gen del receptor D2 y la esquizofrenia<sup>70</sup>. La metodología que emplearon fue el secuenciar directamente el gen del receptor D2 en 14 pacientes esquizofrénicos y 4 controles, sin encontrar diferencias estructurales. Recientemente, Hallmayer y cols excluyeron como gen candidato al gen del receptor 5HT-2 en una familia sueca con varios sujetos afectados con esquizofrenia<sup>67</sup>.

c. Alcoholismo. Para el alcoholismo existen resultados positivos de asociación para dos genes. El gen que codifica para colágena tipo 1 (el tipo más incrementado en fibrosis densa), uno de sus alelos (COL1a2) se presenta más frecuentemente en individuos alcohólicos con cirrosis que en alcohólicos

sin cirrosis<sup>71</sup>. El otro gen con el que se ha encontrado una asociación es para el alelo A1 del receptor D2 a dopamina<sup>72</sup>. Este estudio se realizó en 70 cerebros de pacientes alcohólicos y no alcohólicos. La presencia del alelo A1 clasificó adecuadamente al 77% de los alcohólicos y su ausencia clasificó al 72% de los no alcohólicos. El mismo grupo de investigadores encontró una disminución en la constante de afinidad para este receptor dependiente de la presencia del alelo A1<sup>73</sup>. Esta asociación se corroboró por otro grupo, pero únicamente cuando los pacientes alcohólicos habían presentado complicaciones médicas<sup>74</sup>. Recientemente, Comings y cols encontraron que la mayor prevalencia de este alelo no era exclusiva de alcoholismo y que también estaba presente en otros trastornos psiquiátricos como Gill's de la Tourette, autismo y trastorno por déficit de atención con hiperactividad<sup>75</sup>.

En la población mexicana hemos estudiado la asociación del polimorfismo Taq1 con el gen del receptor D2 a dopamina en diferentes grupos de alcohólicos y en un grupo control<sup>76</sup>. Nuestros resultados no apoyan esta asociación. Una diferencia en nuestro estudio es que la frecuencia del alelo A1 es una de las más elevadas (70%) de acuerdo a la literatura y contrasta con la baja frecuencia encontrada en pacientes caucásicos (30%). Este hecho realza la importancia del desarrollo de una epidemiología molecular propia de las poblaciones específicas de estudio y señala la probable heterogeneidad genética dada por la etnicidad.

d. Ansiedad. En esta área existen, según nuestro conocimiento, únicamente dos estudios. Uno de ellos realizado por el grupo de Crowe en la Universidad de Iowa, donde encontraron un índice lod sugestivo de enlace ( $Z=1.8$ ,  $U=0.03$ ) para el trastorno de pánico para un gen en el cromosoma 16q22<sup>77</sup> y el realizado por nuestro grupo en el trastorno obsesivo compulsivo, con un índice lod sugestivo de 1.2 para la región 4q12<sup>78</sup>. Cabe señalar que estos estudios son

preliminares y que los resultados, hasta el momento, en el área del mapeo genético de los trastornos de ansiedad permanecen en sus fases iniciales.

**Conclusiones.** Las estrategias que prometen ser los polos del desarrollo a futuro de la psiquiatría genética son: el análisis de genotipos moleculares en parejas de hermanos afectados con patología psiquiátrica ("Sib-pair analysis"). La principal dificultad de esta estrategia es la necesidad de muestras numerosas, para un adecuado poder estadístico, y la solución probablemente esté en los estudios multinacionales. Sin embargo, debe señalarse que el método de "pares de hermanos afectados" es capaz de detectar el efecto de un solo gen aún cuando estén interactuando otros genes o bien condiciones ambientales<sup>79</sup>. Algunas otras metodologías en desarrollo, por ejemplo el análisis de la transmisión de las enfermedades psiquiátricas bajo modelos más complejos de herencia, como "linkage" con dos locus principales, o genes modificadores en otros cromosomas, y los estudios de asociación, también constituyen una herramienta interesante, sobre todo en la búsqueda de genes candidatos<sup>80</sup>.

Finalmente, un mapa del genoma con una resolución mayor a la ya alcanzada de 100cM puede tener un impacto favorable en el área. Estos hallazgos empiezan a integrar otra vía de conocimiento, mediante la cual podremos, en el futuro, saber algunos de los efectos específicos de genes en la conducta y así hablar de terapia génica para algunos trastornos mentales. Este tipo de terapia se encuentra en estudio para otras enfermedades (cáncer), en que se logran efectos terapéuticos ya sea mediante el remplazamiento de genes o bien modificando las funciones de éstos. Sin embargo, es necesario una mayor profundidad en nuestro conocimiento ya sea por la creación de metodología diferentes, o bien derivadas de las que estamos empleando, de modo tal que esta estrategia terapéutica sea una realidad en la psiquiatría.

## Referencias

1. Cohen M, Badal D, Kilpatrick A, Reed A, White P. The high familial prevalence of neurocirculatory asthenia. *Am J Hum Genet* 1951;3:126-58.
2. Crowe R, Pauls D, Slymen D, Noyes R. A family study of anxiety neurosis. *Arch Gen Psychiatry* 1980;37:77-9.
3. Crowe R, Noyes R, Pauls D, Slymen D. A family study of anxiety disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1065-9.
4. Weissman M, Merikangas K. The Epidemiology of anxiety and panic disorders: an update. *J Clin Psychiatry* 1986;47(6 suppl):11-7.
5. Leckman J, Weissman M, Merikangas K, Pauls D, Prusoff B. Panic disorder and major depression. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1055-60.
6. Last C, Ersen M, Kazdin A, Orvaschel H, Perrin S. Anxiety disorders in children and their families. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:928-34.

7. Cowley D., Arana G. The diagnostic utility of lactate sensitivity in panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:277-84.
8. Perna G, Cocchi S, Nobile M, Griez E. A new biological marker for genetic studies of panic disorder: preliminary data on 35% CO2 challenge test. *Psychiatric Genetics* 1993;3(3) abs. 170:184.
9. Harris E, Noyes R, Crowe R, Chaudhry D. Family study of agoraphobia. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:1061-4.
10. Fyer A, Mannuzza S, Gallops M, Martin L, Aaronson C, Gorman J, Liebowitz M, Klein D. Familial transmission of simple phobias and fears. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:252-6.
11. Jenike M. Obsessive-compulsive and related disorders. A hidden epidemic. *N Eng J Med* 1989;321:8;539-41.
12. Pauls D, Towbin K, Leckman J, Zahner G, Cohen D. Gilles de la Tourette's syndrome and obsessive-compulsive disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1986;43:1180-2.
13. Pitman R, Gree R, Jenike M, Mesulam M. Clinical comparison of Tourette's Disorder and obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1987;144:1166-71.
14. Rapoport J. Recent Advances in obsessive-compulsive disorder. *Neuropsychopharmacology* 1991;5:1-10.
15. Rasmussen S, Tsuang M. Clinical characteristics and family history in DSM-III obsessive-compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 1986;143:317-22.
16. Swedo S, Rapoport J, Leonard H, Lenane M, Cheslow D. Obsessive-compulsive disorder in children and adolescents. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:335-41.
17. Pauls D, Cohen D, Heinbuch R, Dettlor J, Kidd K. Familial pattern and transmission of Gilles de la Tourette syndrome and multiple tics. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:1091-3.
18. Vadenger S, Manes S, Pauls D. The heredity of behavior disorders in adults and children. Plenum Publishing Co. New York 1986.
19. Nicolini H, Mejía J, Merino M, Sánchez de Carmona M. Estudio del paciente obsesivo-compulsivo en una muestra mexicana. *Experiencia del Instituto Mexicano de Psiquiatría. Salud Mental* 1992;15(4):1-11.
20. Nicolini H, Weissbecker K, Mejía J, Sánchez de Carmona M. Family study of obsessive-compulsive disorder in a Mexican population. *Arch of Med Res*; 1993;24(2):193-8.
21. Karno M, Golding J, Sorenson S, Burnam A. The epidemiology of obsessive-compulsive disorder in five U.S. communities. *Arch Gen Psychiatry* 1988;45:1094-9.
22. Kendler K, Hays P. Familial and sporadic schizophrenia: a symptomatic, prognostic, and EEG comparison. *Am J Psychiatry* 1982;139:1557-62.
23. Kendler K, Tsuang M, Hays P. Age at onset in schizophrenia. A familial perspective. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:881-90.
24. Shimizu A, Kurachi M, Yamaguchi N, Torii H, Isaki K. Does family history of schizophrenia influence age at onset of schizophrenia? *Acta Psychiatr Scand* 1988;78:716-9.
25. Murray R, Lewis S, Reveley A. Towards an aetiological classification of schizophrenia. *Lancet* 1985;1023-6.
26. Kendler K, Hays P. Schizophrenia subdivided by the family history of affective disorder. A comparison of symptomatology and course of illness. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:951-5.
27. Kendler K, Gruenberg A, Tsuang M. A family study of the subtypes of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1988;145:57-62.
28. Kosten T, Rounsaville B, Kosten T, Merikangas K. Gender differences in the specificity of alcoholism transmission among the relatives of opioid addicts. *J Nerv Ment Dis*, 1991;179:392-400.
29. Rounsaville B, Kosten T, Weissman M, Prusoff B, Pauls D, Foley S, Merikangas K. Psychiatric disorders in relatives of probands with opiate addiction. *Arch Gen Psychiatry*, 1991;48:33-42.
30. Loranger A, Tullis E. Family history of alcoholism in borderline personality disorder. *Arch Gen Psychiatry*, 1985;42:153-7.
31. Wood D, Wender P, Reimherr F. The prevalence of attention deficit disorder, residual type, or minimal brain dysfunction, in a population of male alcoholic patients. *Am J Psychiatry*, 1983;140:95-8.
32. Lewis C, Rice J, Helzer J. Alcoholism and antisocial personality. *J Nerv Mental Dis* 1983;171(2):105-13.
33. Goodwin DW. Alcoholism and genetics. *Arch Gen Psychiatry* 1985;42:171-4.
34. Fletcher K, Price D, Cook Problem drinking and family history. *Brit J Addict* 1991;86:1335-41.
35. Parnas J. Assortative mating in schizophrenia: Results from the Copenhagen high-risk study. *Psychiatry* 1988;51:58-64.
36. Bouchard T, Lykker D, McGue M, Segal N, Tellegen A. Sources of human psychological differences: The Minnesota study of twins reared apart. *Science*, 1990;250:223-50.
37. Gottesman I, Bertelsen A. Confirming unexpressed genotypes for schizophrenia. Risks in the offspring of Fischer's Danish identical and fraternal discordant twins. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:867-72.
38. Gottesman I, Shields J. A critical review of recent adoption, twin and family studies of schizophrenia: behavioral genetics and perspectives. *Schizophrenia Bull* 1976;2(3):360-98.
39. Goodwin D, Schulsinger F, Hermansen L, Guze S, Winokur G. Alcohol problems in adoptees raised apart from alcoholic biological parents. *Arch Gen Psychiatry* 1973;28:238-43.
40. Goodwin D, Schulsinger, Moller N, Hermansen L, Winokur G, Guze S. Drinking problems in adopted an non-adopted sons of alcoholics. *Arch Gen Psychiatry* 1974;31:164-9.

41. Bohman M. Some genetic aspects of alcoholism and criminality: A population of adoptees. *Arch Gen Psychiatry* 1978;35:269-76.
42. Bohman M, Sigvardsson S, Cloninger R. Maternal inheritance of alcohol abuse. *Arch Gen Psychiatry* 1981;38:965-9.
43. Mc Gue M, Gottesman I, Rao D. The analysis of schizophrenia family data. *Behav Gen* 1986;16(1):75-87.
44. Baron M, Risch N. The spectrum concept of schizophrenia: Evidence for a genetic-environmental continuum. *J Psychiat Res* 1987;21(3):257-67.
45. Risch N, Baron M. Segregation analysis of schizophrenia and related disorders. *Am J Hum Genet* 1984;36:1039-59.
46. Egeland JA, Gerhard D, Pauls D, Sussex J, Kidd K, Alle C, Hostetter A, Houssman D. Bipolar affective disorder linked to DNA markers on chromosome 11. *Nature* 1987;325:783-7.
47. Mendlewicz J, Sevy, Brocas H, Simon P, Charon F, Legros S, Vassart G. Polymorphic DNA marker on X chromosome and manic depression. *Lancet* 1987;30(1):1230-2.
48. St. George-Hyslop P, Tanzi R, Polinski R y cols. The genetic defect causing familial Alzheimer's disease maps on chromosome 21. *Science* 1987;235:885-90.
49. Smalley S, Asarnow, Spence MA. Autism and genetics. A decade of research. *Arch Gen psychiatry* 1988;45:953-61.
50. Pauls D, Bucher K, Crowe R, Noyes R. A genetic study of panic disorders pedigrees. *Am J Hum Genet* 1980;32:639-44.
51. Nicolini H, Baxter L, Hanna G, Spence Ma. Segregation analysis of obsessive compulsive and associated disorders. *Am J Hum Genet* 47(3)1990: A141 Abst. 551.
52. Pauls D, Leckman J. The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors. Evidence for autosomal dominant transmission. *N Eng J Med* 1986;315:993-7.
53. Goodwin D. Is alcoholism hereditary. New York: Oxford Univ. Press, 1976.
54. Cruz-Coke R, Varela A. Inheritance of alcoholism. Its association with colour-blindness. *Lancet*, 1966;II:1282-4.
55. Cloninger, CR: Neurogenetic adaptative mechanisms in alcoholism. *Science* 1987;236:410-6.
56. Nicolini H. Los nexos genéticos (linkage) de las entidades psiquiátricas. *Salud Mental*. 1989;12:47-51.
57. Hodgkinson S, Scherrington R, Gurling H y cols. Molecular genetic evidence for heterogeneity in manic depression. *Nature* 1987;325:805-6.
58. Detera-Waldeigh SD, Berretini W, Goldin L, Boorman D, Anderson S, Gershon E. Close linkage of c-Harvey-ras-I and the insulin gene to affective disorder is ruled out in three North American pedigrees. *Nature* 1987;325:806-8.
59. Kelsoe J, Ginns e, Egeland J y cols. Reevaluation of the linkage relationship between chromosome 11p loci and the gene for bipolar affective disorder in the old order Amish. *Nature* 1989;342:238-43.
60. Baron M, Risch N, Hamburge R y cols. Genetic linkage between X chromosome markers and bipolar affective illness. *Nature* 1987;326:389-92.
61. Berretini WH, Goldin L, Gelernter J, Gejman P, Gershon E, Detera-Waldeigh S. X-chromosome markers and manic depressive illness: rejection of linkage to Xq28 in nine bipolar pedigrees. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:366-73.
62. Basset A, McGillivray B, Jones B, Pantzar T. Partial trisomy chromosome 5 cosegregating with schizophrenia. *Lancet* 1988; april 9:799-801.
63. Scherrington R, Brynjolfsson J, Petursson H y cols. Localization of a susceptibility locus for schizophrenia on chromosome 5. *Nature* 1988;336:164-7.
64. Kennedy J, Giuffra L, Moises H y cols. Evidence against linkage of schizophrenia to markers on chromosome 5 in a Northern S wedish pedigree. *Nature* 1988;336:167-70
65. Sibley D, Monsma F. Molecular biology of dopamine receptors. *TIPS Review USA*, 1992;13:61-9.
66. Nicolini H, Monteiro-Grazina M, Camarena B, Guerra C, Sidenberg D, Kennedy J. Evaluación de genes del sistema dopaminérgico en pacientes esquizofrénicos. *Rev Inv Clínica* 1993;45(4):1111-8.
67. Hallmayer J, Kennedy J, Wetterberg L, Sjögren B, Kidd K, Cavalli-Sforza L. Exclusion of linkage between the serotonin-2 receptor and schizophrenia in a large Swedish kindred. *Arch Gen Psychiatry* 1992;49:216-9.
68. Moises H, Gelernter J, Giuffra L y cols. No linkage between D2 dopamine receptor gene region and schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:643-7.
69. Guerra C, Nicolini H. Estudio del efecto del orden de nacimiento en esquizofrenia familiar y esporádica. *Salud Mental* 1992;15(3):25-30.
70. Sarkar G, Kapelner S, Grandy D y cols. Direct sequencing of the dopamine D2 receptor (DRD2) in schizophrenics reveals three polymorphisms but no structural change in the receptor. *Genomics* 199;11:8-14.
71. Weiner F, Eskreis D, Compton K, Orrega H, Zern M. Haplotype analysis of type I collagen gene and its association with alcoholic cirrhosis in man. *Mol Asp Med* 1988;10(2):159-68.
72. Blum K, Noble E, Scheridan P, Montgomery A y cols. Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *JAMA* 1990;263:2055-60.
73. Noble E. Genetic studies in alcoholism: CNS functioning and molecular biology. *Psychiatric Ann* 1991;21(4):215-29.

74. Parsian A, Tood R, Devor R y cols. Alcoholism and alleles of the human D2 dopamine receptor locus. Studies of association and linkage. *Arch Gen Psychiatry* 1991;48:655-63.
75. Comings D, Comings B, Muhleman D y cols. The dopamine D2 receptor locus as a modifyng gene in neuropsychiatric disorders. *JAMA* 1991;266:1793-800.
76. Cruz C, Camarena B, Mejía J, Eroza V, Kersenovich, de la Fuente JR, Nicolini H. Estudio de asociación alélica del polimorfismo Taq1 en el gen del receptor D2 a dopamina, rasgos de personalidad y alcoholismo. *An Inst Mex Psiq* 1994;5:183-90.
77. Crowe R, Noyes R, Wilson A, Elston R, Ward L. A linkage study of panic disorder. *Arch Gen Psychiatry* 1987;44:933-7.
78. Nicolini H. Biología molecular y psiquiatría. Mapeo genético del trastorno obsesivo compulsivo. *Rev Fac Med UNAM* 1993;36(1):18-22.
79. Hammer D, Hu S, Magnuson V, Hu N, Pattatucci A. A linkage between DNA markers on the X chromosome and male sexual orientation. *Science* 1993;261:321-7.
80. Nicolini H, Camarena B, de la Fuente JR. Mapeo cromosómico molecular en enfermedades psiquiátricas. *Acta Psiq Amer Lat* 1993;39(1):45-9.