



Psiquiatría y Genética. Revisión cualitativa de la información

FRANCISCO RIVERA

RESUMEN

Objetivo. El desarrollo de la genética plantea numerosos e importantes conocimientos para el entendimiento de las enfermedades psiquiátricas. En este trabajo se buscan los diversos aspectos de tal contribución, haciendo énfasis en las líneas que su desarrollo muestra. *Método.* Se obtuvo la información sobre la Genética en Psiquiatría proveniente de revistas especializadas sobre el tema y de textos actuales de medicina. Estos datos se han organizado según dos criterios, el de la agrupación de la información según los métodos de la genética (de la epidemiología genética y de la genética molecular) y el del criterio de las líneas de desarrollo. Luego se discute la información. *Resultados.* 1. La esquizofrenia y el trastorno bipolar tienen un comportamiento compatible con procesos de heterogeneidad genética, penetrancia incompleta y de herencia poligénica (herencia compleja). 2. El mayor grado de heredabilidad se halla en la enfermedad de Alzheimer, esquizofrenia, trastornos del humor y de la lectura y en el autismo. En un segundo nivel de intensidad de factores de riesgo genético están los trastornos de pánico, alimentación, personalidad disocial y el síndrome de La Tourette; en un tercer nivel se halla el alcoholismo. *Conclusiones.* 1. Con excepción de las formas de inicio temprano de la enfermedad de Alzheimer (enfermedad autosómica dominante), las enfermedades mentales revisadas, con factores de riesgo genético definido, tienen características propias de las enfermedades de herencia compleja (oligogénicas o poligénicas). 2. Los estudios de genética contribuyen a esclarecer aspectos esenciales de la relación etiopatogénica genética-medioambiental. 3. Estos nuevos descubrimientos son compatibles con modelos (provisionales) de enfermedad planteados en términos de factores de riesgo. *Palabras clave:* genética, psiquiatría, grado de heredabilidad, factores de riesgo.

OBJETIVO

Hasta hace 15 años los aspectos genéticos de las enfermedades mentales podían leerse en los textos de la especialidad bajo los subtítulos de epidemiología dedicados a cada enfermedad. Pocos años más tarde en las publicaciones que resumían nuevos descubrimientos médicos en Psiquiatría ya aparecían extensos capítulos dedicados a la Epidemiología Genética en la salud mental. Finalmente en ésta última década del milenio la Genética de la Psiquiatría tiene un lugar autónomo en las publicaciones que actualizan el conocimiento en Psiquiatría, con sus secciones de Epidemiología Genética y de Genética Molecular. Paralelamente a este desarrollo dos ciencias revolucionaban el conocimiento médico en toda su amplitud, me refiero a la Epidemiología Genética y a la Biología Molecular; y son estas ciencias jóvenes las fuentes del desarrollo mencionado, el cual hemos revisado y presentamos en este trabajo.

NOMENCLATURA

Dado que el tema se expresa con una terminología especializada, pasamos a hacer una revisión sucinta de algunos conceptos indispensables para una lectura fluida del artículo.

Clases de enfermedades hereditarias

Son las enfermedades cromosomiales, las monogénicas y las poligénicas (o de herencia compleja)⁽¹⁾. Las enfermedades cromosomiales comprometen a decenas o inclusive miles de genes (recordemos que cada cromosoma tiene entre 2 mil a 5 mil genes)⁽²⁾, como es el caso de la trisomía 21, donde en lugar de los dos cromosomas (uno proveniente de cada progenitor) son tres los que lleva el genoma del sujeto. Las enfermedades monogénicas, conocidas como OGOD (*one gen one disorder*) son de tres clases: las autosómicas dominantes, como la enfermedad de Alzhei-

mer de inicio temprano; las autosómicas recesivas, que sólo se expresan en el fenotipo cuando son ambos genes correspondientes a un rasgo patológico los afectados, pues si sólo está afectado uno de los dos, un alelo, es el gen sano quien se expresa y el individuo es un portador sano de la patología; y las enfermedades ligadas al sexo. En éstas el varón es quien enferma y la mujer no desarrolla la enfermedad o lo hace con mucha menor intensidad, pues con su segundo cromosoma X neutraliza total o parcialmente la enfermedad. Un ejemplo de enfermedad ligada al sexo es el síndrome X frágil, que es la principal causa de retardo mental en varones, luego de la trisomía 21, en ciudades industrializadas^(2,3).

Las enfermedades poligénicas o de herencia compleja son aquellas en donde el componente hereditario requiere la participación conjunta (y quizás el sinergismo) de varios genes; y donde el fenotipo es resultado de una gran interacción genético-medioambiental, como es el caso de muchas enfermedades que afectan a la población adulta, por ejemplo la enfermedad coronaria isquémica, la artritis reumatoide, la esquizofrenia y el trastorno bipolar. Estas afectan a cerca del 60% de las personas, en algún momento de su vida⁽²⁾.

Heterogeneidad genética

Es la posibilidad, para una enfermedad, de originarse en diferentes lugares del genoma.

Grado de heredabilidad

Es la cifra obtenida al duplicar la diferencia de la concordancia de enfermedad entre mellizos monocigóticos (MZ) menos la de mellizos dicigóticos (DZ)⁽⁴⁾. En general se puede decir que los MZ comparten el mismo genoma, mientras que los DZ tienen el 50% del genoma en común. Una enfermedad monogénica recesiva como la enfermedad de Niemann Pick tiene un grado de heredabilidad de 100%; quiere decir esto que si el probando tiene la enfermedad, su MZ también la desarrollará. Enfermedades como la esquizofrenia y el trastorno bipolar, de nítido componente genético (según los estudios de recurrencia familiar, de adopción y de mellizos) no presentan un grado de heredabilidad propio a las enfermedades monogénicas dominantes o recesivas, sin dejar de tener un alto grado de heredabilidad.

Los estudios genéticos

Epidemiología genética

Los métodos de la Genética en Psiquiatría son los de la Epidemiología Genética y los de la Biología Molecular⁽⁵⁻⁸⁾. Examinemos los primeros. Aquí están los estudios de recurrencia familiar, los estudios de mellizos y los de adopción.

La recurrencia familiar permite precisar una concentración especialmente alta de enfermedades en algunas familias. Los estudios de adopción ayudan a distinguir si el rasgo estudiado tiene un carácter de herencia cultural o de herencia biológica. Los estudios de mellizos proveen claridad para precisar el grado de heredabilidad, así como para precisar lo que puede denominarse estructura externa de la enfermedad, me refiero a la comorbilidad y a la influencia entre una enfermedad genética y otra. Todos estos estudios de Epidemiología Genética delimitan la extensa área de las enfermedades de transmisión hereditaria. Una vez así demarcado el espacio de influencia genética se aplican los métodos que mencionaremos en seguida.

Biología Molecular

Aquí se hallan los estudios del gen candidato y los de clonación posicional. El gen candidato se ha utilizado por ejemplo en el estudio de la esquizofrenia a través de los receptores de dopamina, dado que se sabía de una sobreactividad dopaminérgica en la enfermedad. Los genes, en este caso, no estaban afectados, lo cual nos dice que el metabolismo de la dopamina se halla en el proceso patogénico pero no en el etiológico. También se hizo un estudio similar en búsqueda de un gen para la enfermedad de Alzheimer de inicio temprano y esta vez si se halló patología en un gen del cromosoma 21, partiendo de la observación de que el paciente con síndrome de Down mayor de 40 años hace una demencia con histopatología igual a la de la enfermedad de Alzheimer⁽²⁾.

Los procedimientos de clonación posicional se dirigen a ubicar un gen en un grupo humano con una enfermedad o un rasgo distintivo, utilizando procedimientos sofisticados como el análisis de asociaciones alélicas (cuyo principal objetivo es comparar la frecuencia de diferentes factores de riesgo entre un grupo de personas afectadas por un trastorno y un grupo control. Los factores de riesgo a estudiar se basan en secuencias de ADN llamados RFLP (*restriction fragment length polymorphisms*: fragmentos de restricción de longitud variable) y el análisis de ligamiento o *lynkage*, que permite evaluar si los loci en un cromosoma se transmiten juntos, más de lo esperado, según la ley de Mendel, la de la disyunción de los caracteres heredables. Se busca un ligamiento positivo entre el locus de un marcador genético conocido y el locus del fenotipo de interés⁽⁷⁾. Estos métodos biomoleculares se empiezan a realizar con relativa facilidad, por lo cual hay una gran expectativa para la expansión del conocimiento en esta área, al punto que se hace indispensable para el psiquiatra general, el estar al tanto de los nuevos descubrimientos.

MÉTODO

Se ha revisado la bibliografía sobre Genética y Psiquiatría publicada en revistas especializadas en el nivel mundial y en textos recientes de medicina. La información ha sido clasificada siguiendo dos pautas. En una se la conservó según el método que proporcionaba la información. En la otra pauta la información se clasificó según las líneas del desarrollo genético (ubicación y fisiopatología del gen, comorbilidad y relación genético-medioambiental). La exposición de los resultados entonces tiene una faceta en la que se resalta el método y tiene otra faceta en la que resalta la línea de desarrollo. Y, esto lo hicimos así ya que ambas formas de clasificación por sí mismas eran insuficientes. Además la tendencia a hacer investigaciones con equipos multidisciplinarios ha conducido a procedimientos cuyos métodos son mixtos, o asociados. Y la información puede llevarse al grupo de los métodos (epidemiológicos o biomoleculares) o al de las líneas de desarrollo, sin que así se esté abarcando toda la contribución.

Posteriormente desarrollamos la discusión del material obtenido, poniendo un énfasis especial en la necesidad de dejar de lado las teorías globalistas del desarrollo y planteamos la comprensión de la patología mental en términos de factores de riesgo.

RESULTADOS

Estudios de recurrencia familiar. Estos son los datos más conocidos pues ya tienen varias décadas de elaboración. El riesgo relativo de enfermar para el familiar de primer grado consanguíneo, en relación al habitante común de la sociedad se halla próximo al 10/1 en esquizofrenia. En los trastornos del humor, cuya prevalencia a lo largo de la vida en la población general fluctúa de 1 a 2%, en familiares de primer grado de los probandos es de 8 a 25%⁽¹⁰⁾.

Cifras que se citan para el alcoholismo son, por ejemplo, que una familia en que el padre biológico es alcohólico tiene riesgo de descendencia con alcoholismo del 46% si se trata de un hijo y del 6% si se trata de una hija, según lo sostienen Blanco y Amark y WinocKur^(10,13). Por un lado no todo alcoholismo es de influencia familiar, así como no todo alcoholismo familiar es de origen alcohólico. Los estudios de adopción esclarecen más el tema.

La prevalencia familiar en trastorno de pánico fue mayor cuando la edad de inicio en el probando era menor, lo cual sugirió que podría hablarse de dos subtipos de enfermedad, una de inicio temprano (antes de los 20 años) y otra de inicio tardío. En comparación con familiares de

primer grado de adultos controles normales, los riesgos de crisis de pánico en familiares de primer grado de los probandos resultaron ser 17 y 6 veces más frecuente que los controles, si la enfermedad se iniciaba en los probandos, antes o después de los 20 años, respectivamente⁽¹⁴⁾.

Grado de heredabilidad

Los estudios de mellizos son ampliamente utilizados para el esclarecimiento de la identidad humana; el tema de la genética y conducta recibe de ellos su principal contribución^(15,16). Esta vez limitándonos al tema que desarrollamos diremos que se ha hallado un grado de heredabilidad sobre el 60% en esquizofrenia, trastorno autista, trastorno del humor y trastorno de la lectura⁽³⁾. De menor grado de heredabilidad resultan el trastorno de pánico, de la alimentación, síndrome de La Tourette y la personalidad disocial. El alcoholismo evidencia una heredabilidad notoria pero algo más baja que en la enfermedades antes mencionadas.

El grado de heredabilidad del trastorno autista se estima que llega al 90%. Las cifras de pequeña agregación familiar (3% en familiares de primer grado) así como la gran diferencia entre la concordancia en mellizos monocigóticos y dicigóticos sugiere, opinan los especialistas, que la mayoría de los casos son causados por la interacción de tres o cuatro genes⁽¹⁷⁾. En cuanto al alcoholismo se dice que en promedio se halla el 60% de concordancia en monocigóticos de probandos alcohólicos y 30% en dicigóticos⁽¹¹⁾.

En cuanto a la depresión unipolar, su transmisión genética es menor que la del trastorno bipolar, sin embargo la concordancia de monocigóticos llega al 46% mientras que la de dicigóticos es del 20%⁽¹¹⁾.

Adopción

Estas investigaciones complementan las de mellizos y de agregación familiar. Para alcoholismo, por ejemplo, se estudiaron a padres de probandos adoptados y se halló que el riesgo relativo para enfermar era de 3 a 4/1 entre padres biológicos por un lado y adoptivos por otro⁽¹⁸⁾.

Heston publicó, en 1966, un estudio con 47 hijos adoptivos de madres biológicas esquizofrénicas. Cinco de ellos hicieron la enfermedad mientras que en el grupo control de 50 hijos adoptivos de padres biológicos no esquizofrénicos ninguno hizo la enfermedad⁽³⁾.

Otro estudio de adopción, pionero, se realizó en Copenhague y en 1994 se publicó la confirmación de aquellos resultados, esta vez en todo Dinamarca. Se verificó la

herencia de la esquizofrenia, además de confirmar que los familiares de primer grado de los pacientes presentaban condiciones atenuadas de la enfermedad, se trataba de la llamada esquizofrenia latente⁽¹⁹⁾. Con estos estudios de adopción se definió la herencia de la enfermedad⁽⁸⁾.

Ubicación del gen

En general los estudios de genética molecular han dado resultados positivos definidos en enfermedad de Alzheimer de inicio temprano, distinguiéndose heterogeneidad genética; la enfermedad puede ser causada por la acción individual de uno de tres *loci*, ubicados en los cromosomas 1, 14 y 21⁽²⁰⁻²²⁾. La enfermedad de Alzheimer tardía, por lo contrario, tiene un patrón de enfermedad de herencia compleja y está parcialmente asociada al alelo 4 de la apolipoproteína E, tanto como a factores ambientales como el traumatismo intracraneano en la edad avanzada.

En cuanto a la esquizofrenia, cuyas investigaciones son múltiples, se vienen obteniendo logros diversos. A manera de ejemplo referimos una de las investigaciones de gen candidato. Teniendo en cuenta que se conocían 5 receptores de dopamina (hoy se conoce un receptor más) en el SNC y como en la esquizofrenia existe una sobreactividad dopaminérgica, se realizaron estudios del gen candidato para examinar si en familias con alto grado de recurrencia de la enfermedad alguno de esos receptores expresaba dicha fisiopatología. Los resultados fueron negativos, de lo cual se colige que la actividad dopaminérgica en esquizofrenia no estaría implicada en la etiología, sino más bien en el proceso fisiopatológico⁽²³⁾.

Por otro lado los estudios de clonación posicional pueden resumirse así: Los genes hallados en la esquizofrenia, no están del todo definidos, sin embargo se han reportado errores genéticos en los cromosomas 5q, 6p, 8p, 13q, y 22q mediante estudios de ligamiento genético en determinadas familias⁽²⁴⁻²⁶⁾. Sin embargo varios de esos hallazgos no han sido replicados y recientemente nuevos loci del mapa cromosomal han dado resultados positivos para alelos patógenos en esquizofrenia en 10p y 15q⁽²⁷⁾. La información obtenida es compatible con una heterogeneidad genética y con un modelo de enfermedad de herencia compleja. También se ha recurrido al concepto de penetrancia incompleta para explicar los hallazgos⁽⁶⁾.

Los estudios de ligamiento para el trastorno bipolar realizados hasta la fecha parecen indicar que se trata de una enfermedad con heterogeneidad genética y quizás se trate de un proceso que sigue el modelo de una enfer-

medad de herencia compleja. Los hallazgos iniciales de los *loci* en los cromosomas X y 11 no han podido ser replicados. Investigaciones posteriores son mucho más consistentes para los cromosomas 14 y 18⁽¹⁸⁾, en este último en dos regiones: 18p11.2 y 18q22-23⁽²⁸⁾.

Fisiopatología del gen

Como el gen codifica a una proteína y ésta cumple una función, su fisiopatología resulta altamente esclarecedora para la comprensión de la enfermedad y así proporciona caminos al tratamiento y a la prevención del trastorno. El comportamiento de un gen obedece a su estructura y a su ambiente. Esto ha sido bastante bien examinado en el síndrome de X frágil, el retardo mental más frecuente después de la trisomía 21, en ciudades industrializadas. El error se ubica en la región distal del brazo largo del cromosoma X (Xq27.3). Se ha observado que se trata de un gen inestable, con repeticiones excesivas (fenómeno denominado amplificación) del triplete CGG (citosina, guanina, guanina). Si el número de repeticiones sobrepasa la cifra de 100 la enfermedad es acentuada; si la cifra fluctúa entre 60 a 99 la enfermedad está atenuada. La inestabilidad del gen hace que con el paso de una generación a la siguiente el número de alteraciones es mayor, por ello se observa el fenómeno llamado de anticipación (genética) que consiste en que la enfermedad, en la nueva generación, se anticipa en el tiempo para hacerse evidente, además de ser de mayor gravedad⁽²⁹⁻³¹⁾.

Ambos fenómenos, el de anticipación y el de inestabilidad genética se han demostrado en la enfermedad de Huntington como en el síndrome X frágil. Asimismo, se ha planteado que éstos serían los mecanismos subyacentes en enfermedades poligénicas que tienen una figura en el pedigrí familiar, donde la enfermedad aparece en forma tenue; luego, en una segunda generación, se acentúa y en la tercera generación su inicio es precoz e incapacitante, como se ha observado en muchos estudios de recurrencia familiar en esquizofrenia (cuya información correspondiente a manera de ejemplo, es la siguiente, tomado de Nach. Riesgo de enfermar de un familiar de primer grado: padre 5,6%, hermano 9,6%, hijo de un padre esquizofrénico 12,8%)⁽³²⁾. También se han hallado en algunas familias indicios verificadores de la hipótesis del gen inestable y fenómeno de anticipación en los trastornos bipolar y de pánico^(31,33).

Otra aproximación a la fisiopatología del gen es el fenómeno de *imprinting* genético. En algunas familias se ha observado que el trastorno bipolar se asocia a una agregación familiar selectiva hacia la familia del padre. Este



efecto paterno está planteado también desde observaciones clínicas en algunas familias⁽²⁸⁾.

En cuanto al alcoholismo, en un grupo de pacientes la herencia parece estar relacionada a la capacidad de experimentar intensas y prolongadas sensaciones placenteras en estado de ebriedad, lo cual se halla en función de la susceptibilidad para los efectos de intoxicación aguda, velocidad del metabolismo y adaptación del SNC a la ingestión crónica. Los receptores de dopamina D2 están implicados en alcoholismo en algunas familias y no en otras⁽¹¹⁾.

Diversidad fenotípica

Las investigaciones genéticas descubren formas atenuadas de la enfermedad, que sin expresar el núcleo mismo de ella parecen llevar dentro de sí la posibilidad de transmitir su código patógeno a la generación subsiguiente. Ese halo mórbido llega a ser accesible partiendo de los probandos y siguiendo la línea de los parientes de primer grado consanguíneo, como fue el caso del estudio de personas con esquizofrenia realizado en Copenhague y replicado en Dinamarca, que citamos en los estudios de adopción. De esas pesquisas y otras análogas procede el valioso concepto de el espectro de la esquizofrenia, consistente en las entidades clínicas siguientes: esquizofrenia, personalidad esquizotípica, personalidad paranoide, psicosis atípica, psicosis esquizoafectiva y, aunque no del todo definida su inclusión, la psicosis paranoide⁽³⁴⁾.

Comorbilidad

El campo de la comorbilidad, también tiene una contribución de la genética. Un caso es el estudio de mellizos realizado por Kendler y colaboradores en el que se buscó una asociación con factores genéticos comunes entre seis de las enfermedades psiquiátricas mayores: trastorno de ansiedad generalizada, depresión mayor, trastorno de pánico, fobia, alcoholismo y bulimia. Se halló una asociación genética entre depresión mayor y trastorno de ansiedad generalizada; y en menor grado entre trastorno de pánico, fobias y bulimia⁽³⁵⁾. También es conocida la asociación entre trastorno de pánico y depresión mayor y en un 20% de autismo con síndrome X frágil⁽³⁶⁾.

Interacción genético-medioambiental

Los estudios de genética epidemiológica empiezan a develar a los factores de riesgo. En esquizofrenia no siempre parece bastar el componente genético para enfermar; hay una mayor opción de hacerlo en presencia de factores de riesgo como enfermedad por influenza en el

segundo trimestre del embarazo, problemas en el parto y, en algunos casos, nacimiento en invierno (en el hemisferio norte). Incluso se ha pensado que la disminución de la prevalencia de esquizofrenia en ciudades de desarrollo óptimo occidental se podría deber a una mejor atención de las gestantes y del parto^(8,18,37).

Para la depresión mayor, las situaciones estresantes de la vida parecen no tener una influencia genética en un enfoque global⁽³⁸⁾; sin embargo, cuando se clasificó a los estresores en aquellos independientes del estilo de vida (muerte, enfermedad grave o crisis personal seria de alguien próximo al mellizo) y aquellos dependientes del estilo de vida (problemas serios en la vida conyugal y en el trabajo, por ejemplo), se observó que había una correspondencia entre el genoma que comparte el mellizo MZ y las situaciones estresantes dependientes del estilo de vida⁽³⁹⁾.

Otra influencia ambiental hallada es el sinergismo entre el traumatismo intracraneano (TI) y el gen APO E4 para enfermedad de Alzheimer. Dicho alelo dio una doble susceptibilidad para hacer la enfermedad; y si además de eso la persona había experimentado un TI con pérdida de conciencia, antes de los dos años previos a la enfermedad, el riesgo relativo en relación a la población general subió a 10^(40,41).

DISCUSIÓN

No hemos ingresado en la discusión del retardo mental ni de las enfermedades estrictamente neurológicas y tampoco hemos tocado el tema del consejo genético en psiquiatría.

La enfermedad de Alzheimer de inicio temprano es la única de las enfermedades de la revisadas que se muestra con carácter genético dominante y monogénica, con heterogeneidad genética. El resto de las enfermedades que examinamos tienen características de enfermedades de herencia compleja, posiblemente poligénicas y también con algún nivel de heterogeneidad genética. Dada esta realidad entendemos que estas enfermedades comparten características con las de herencia compleja como la artritis reumatoide, la insuficiencia coronaria isquémica, la hipertensión arterial y otras que no es oportuno mencionar aquí.

El grado de heredabilidad ha resultado ser el valor central que despeja la incertidumbre de qué enfermedades son o no heredables, de ahí que la publicación de Plomin en 1994⁽³⁾ sea la piedra angular para estructurar una visión panorámica de la psiquiatría genética. Sin embargo

cabe tener presente que los descubrimientos distan mucho de estar agotados y que además la patología también es innovadora.

Finalmente diremos que el tema de la interinfluencia de los factores de riesgo genéticos y ambientales es vasto. No se ha descartado que los genes interactúen entre sí, estarían como reverberantes unos a otros; asimismo, las enfermedades se interinfluencian en forma diversa. Por otro lado, existen los factores de protección que también son genéticos y del medio ambiente; en éste sobre todo son aquellas circunstancias que impiden que la persona acceda a la experiencia con el factor de riesgo, sea éste genético o medioambiental.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Palleja E. Bases moleculares de la herencia. En: Farreras, Rozman y col. Medicina Interna. XIII Edición en CD-Rom, Madrid. 1997.
2. Beaudet A. Genetics and disease. En: Fauci A, Braumwald E y col. Harrison's Principles of Internal Medicine 14th Edition. Mc Graw-Hill, New York. 1998.
3. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetics basis of complex human behaviours. *Science* 1994; 264 (5166): 1733-39.
4. Wiesel TN. Genetics and behaviour. *Science* 1994; 264(5166): 1647.
5. Pardes Ch, Kaufmann CH, Pincus HA, West A. Genetics and psychiatry: Past discoveries, current dilemmas, and future directions. *Am J Psychiatry* 1989; 146(4): 435-43
6. Owen M, McGuffin P. The genetics of schizophrenia: future directions. *Schizophrenia Monitor* 1996; 6(1): 1-5.
7. Wyszynski D. La epidemiología genética: disciplina científica en expansión. *Rev Panam Salud Pública* 1998; 3(1): 26-34.
8. Jones P, Cannon M. The new epidemiology of schizophrenia. In: Peter Buckley. *Psychiatric Clin N Am* 1998; 21 (1).
9. Clerget-Darpoux F. The uses and abuses of linkage analysis in neuropsychiatric disorder. En McGuffin P and Murray R: *The new genetics of mental illness*. Butterworth-Heinemann, London. 1991.
10. Castro H. Aspectos genéticos del alcoholismo. *Cid Boletín* Julio 1998.
11. Hyman S, Cassem N. Alcoholism. En Dale D, Federman D y col. *Scientific American Medicine* on CD-Rom. New York. 1997.
12. Hodgkinson S, Mullan M, Murray R. The genetics of vulnerability to alcoholism. En McGuffin P and Murray R: *The new genetics of mental illness*. Butterworth-Heinemann, London. 1991.
13. León, Héctor (1998): Aspectos genéticos del alcoholismo. En: Perales y col. ed. *Salud mental y Psiquiatría en el umbral del nuevo milenio*. Asociación Psiquiátrica Peruana, Lima. 1998.
14. Goldstein R, Wickramaratne P, Horwath E, Weissman M. Agregación familiar y fenomenología de las crisis de pánico de inicio "temprano". *Arch Gen Psychiatry* 1997; 54: 271-8.
15. Bouchard T. Genes, environment and personality. *Science* 1994; 264: 1700 -1
16. Wright L. Twins, genes, environment and the mystery of identity. Weidenfeld. Nicolson. London. 1997.
17. Folstein S. Twin and adoption studies in child and adolescent psychiatric disorders. *Curr Op Pediatrics* 1996; 8: 339-47.
18. Reus V. Mental disorders. In: Fauci A, Braumwald E y col. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th Edition. Mc Graw-Hill, New York. 1998.
19. Kety SS, Wender PH, Jacobsen B, et al. Mental illness in the biological and adoptive relatives of schizophrenic adoptees. Replication of the Copenhagen study in the rest of Denmark. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51:442-55.
20. Cabellos R. Enfermedad de Alzheimer: bases etiopatogénicas. En: Perales y col. *Salud mental y psiquiatría en el umbral del nuevo milenio*. Asociación Psiquiátrica Peruana, Lima. 1998.
21. Bird T. Alzheimer's disease. In: Fauci A, Braumwald E et al. *Harrison's Principles of Internal Medicine* 14th Edition. Mc Graw-Hill, New York. 1998.
22. Campion D, Brice A, Hannequin D, Tardien S, Dubois B, et al. A large pedigree with early-onset Alzheimer's disease: Clinical, neuropathologic, and genetic characterization. *Neurology* 1995; 45: 80-5.
23. David A, Wright I. Literature review. *Schizophrenia Monitor* 1997; 7 (3).
24. Maier W, Schwab S. Molecular genetics of schizophrenia. *Curr Op Psychiatry* 1998; 11(1): 19-25.
25. Gurlin H, Read T, Potter M. Genetic linkage studies of schizophrenia. In: McGuffin P, Murray R. *The new genetics of mental illness*. Butterworth-Heinemann, London. 1991.
26. Kendler K, MacLean C, O'Neill F, Burke J, Murphy B, Duke F, et al. Evidence for a schizophrenia vulnerability locus on chromosome 8p in the Irish study of high-density schizophrenia families. *Am J Psychiatry* 1996; 153(12): 1534-40.
27. David A, Wright I. Literature review. *Schizophrenia Monitor* 1998; 8 (4).
28. Noten M, Chichon S, Rohleder M, Hemmer, Franzek E, et al. Evaluation of linkage of bipolar affective disorder to chromosome 18 in a sample of 57 german families. *Molecular Psychiatry* 1999; 4: 76-84.
29. López M. El síndrome del X frágil. La causa más común de subnormalidad en el hombre. *Mundo Científico* 13 (141): 1066-68.
30. Petronis A, Kennedy J. Unstable genes. Unstable mind. *Am J Psychiatry* 1995; 152:2.
31. Ross CA. Schizophrenia genetics: expansión of knowledge? *Molecular Psychiatry* 1999; 4: 4-5.
32. Korner J, Rietschel M, Nothen MM, Propping P. Genetische Beratung bei psychiatrischen Erkrankungen. *Nervenarzt* 1996; 67: 3-14.
33. Bataglia M, Bertella S, Bajo S, Binaghi F, Bellodi L. Anticipation of age at onset in panic disorder. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 590-5.
34. Kendler K. Genetics of schizophrenia. En *Psych. Update: Am Psych Ass Annual Review*, vol 5. Edit by Frances A, Hales R. Washington DC, Am Psych. Press, Inc.
35. Kendler K, Kenneth S, Waktors E, Neale M, et al. The structure of the genetic and environmental risk factors for six major psychiatric disorders in women: Phobia, generalized anxiety disorder, panic disorder, bulimia, major depression, and alcoholism. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52(5): 374-83.
36. Tovar M. Trastorno autista. Comunicación personal. UPCH; Lima. 1997.
37. van Ost J. Genotype-environment interaction and psychosis: from theory to genuine public health issue? *Schizophrenia Monitor* 1998; 8 (4).
38. McEwen B. Protective and damaging effects of stress mediators. *N Engl J Med* 1998; 338: 171-9.
39. Kendler K, Neale M, Heath A, Kessler R, Eaves L. Life events and depressive symptoms: a twin study perspective. En McGuffin P and Murray R: *The new genetics of mental illness*. Butterworth-Heinemann, London. 1991.
40. Evans D, Beckett L, Field T, Feng L, Albert M, y col. Apolipoproteína E e4 e incidencia de enfermedad de Alzheimer en una población de ancianos de la comunidad. *JAMA* 1997; 6 (8).
41. Mayeux R, Ottman R, Maestre G, Ngai C, et al. Synergistic effects of traumatic head injury and apolipoprotein-e4 in patients with Alzheimer's disease. *Neurology* 1995; 45: 555-7.