

C. Mateu¹
G. Haro^{2,3}
L. Revert⁴
A. Barabash⁵
A. Benito⁶
M. Calatayud⁷
F. Traver⁸

El papel de la genética en la personalidad y sus trastornos desde una perspectiva clínica

¹ Clínica del Sistema Nervioso Central
Valencia
² Programa Patología Dual Grave
Área de Salud Mental
Hospital Provincial
Castellón
³ Instituto sobre Drogas y Conductas
Adictivas (IDYCA)
Universidad CEU-Cardenal Herrera
Moncada

⁴ Unidad de Salud Mental Infantil
Alcoy (Alicante)
⁵ Laboratorio de Investigación
Hospital Clínico San Carlos
Madrid
⁶ Unidad de Salud Mental
Hospital Pla
Alicante

⁷ Unidad de Conductas Adictivas
Hospital de la Ribera
Alzira
⁸ Área de Salud Mental
Hospital Provincial
Castellón

Desde un punto de vista clínico se ha revisado la bibliografía más destacable sobre el papel de la genética en la personalidad y sus trastornos. Tras la introducción se recopilan los hallazgos más relevantes sobre genética y dimensiones de personalidad, haciendo hincapié en el modelo psicobiológico de Cloninger. Respecto a los trastornos de la personalidad se han encontrado estudios sobre el clúster A, especialmente sobre el trastorno esquizotípico de la personalidad, y sobre el B, especialmente en relación con los trastornos antisocial de la personalidad y límite, siendo escasa la literatura sobre los trastornos del clúster C. La revisión finaliza con una discusión en la que se enfatiza en la posible utilidad de las dimensiones de personalidad, consideradas como interfenotipos, tanto en relación con aspectos diagnósticos como de tratamiento.

Palabras clave:
Genética. Personalidad. Trastornos de la personalidad. Diagnóstico. Tratamiento.

Actas Esp Psiquiatr 2008;36(4):230-243

The role of genetics in the personality and its disorders a clinical point of view

The most important bibliography on the role of genetics in personality and its disorders has been reviewed from a clinical point of view. Following the introduction, the most relevant findings on genetics and the personality dimensions are compiled, focusing on Cloninger's Psychobiological Model. Regarding personality disorder, studies have been found on cluster A, mainly related to the schizotypal personality disorder, and on cluster B, mainly related to antisocial personality and borderline disorders. The bibliography on cluster C personality disorders was limited. The review concludes with a discus-

sion that stresses the possible usefulness of personality dimensions, considered as interphenotypes regarding both diagnostic aspects and treatment.

Key words:
Genetics. Personality. Personality disorders. Diagnose. Treatment.

INTRODUCCIÓN

Importancia y limitaciones

A partir de un único estudio o tipo de estudio no se pueden extraer conclusiones respecto al papel de la genética y el ambiente en los trastornos de la personalidad (TP), sino que éstas sólo pueden obtenerse a través de la evidencia resultante de un elevado número de investigaciones con metodologías muy variadas¹. Las frecuentes revisiones sobre la genética de la enfermedad mental, y en concreto de los TP, se justifican en que un solo artículo o un pequeño grupo de ellos pueden llevarnos a conclusiones erróneas y/o de poca consistencia científica. Un aspecto que hace que la investigación en genética de la enfermedad mental sea más compleja son las dificultades diagnósticas¹. Si los distintos estudios emplean criterios diagnósticos e incluso nosológicos diferentes, la labor de integración del conocimiento que éstos aportan difícilmente aumentará la consistencia de las conclusiones que se pretenden obtener.

Esta revisión se plantea generar una opinión, basada en la evidencia de los artículos revisados, respecto a qué direcciones futuras deben plantearse las clasificaciones actuales sobre la personalidad y sus trastornos. Se tendrán en cuenta aspectos controvertidos como la diátesis categorial-dimensional de la personalidad y sus trastornos, la posibilidad de incluir medidas cerebrales directas o la presencia de determinados marcadores genéticos (o biológicos de cualquier tipo) en las clasificaciones psiquiátricas. En concreto, las clasificaciones de los TP conllevan una dificultad añadida, pues no existen signos o síntomas, sino rasgos de personalidad exagerados o desadaptativos.

Correspondencia:
Gonzalo Haro
Programa de Patología Dual Grave (PPDG)
Área de Salud Mental
Hospital Provincial de Castellón
Avda. Dr. Clará, 19
12002 Castellón
Correo electrónico: gharoc@comv.es

Tipos de estudios genéticos en psiquiatría

Inicialmente se debe aclarar la importancia de la cronología lógica de los estudios sobre psiquiatría genética. Así pues, para que el estudio mediante técnicas de genética molecular esté justificado antes debe demostrarse con datos epidemiológicos que los genes pueden tener un papel etiológico sustancial¹. Estos datos se obtienen a partir de los estudios de genética epidemiológica, que son principalmente de tres tipos: de familias, de gemelos y de adopción. Si estos estudios no sugieren la heredabilidad de un trastorno es mejor investigar las causas ambientales y no realizar estudios moleculares.

Los estudios de familias son los más frecuentes e importantes. Ayudan a responder la siguiente pregunta inicial: ¿se encuentra el trastorno con más frecuencia en determinadas familias? Los estudios de gemelos ayudan a dilucidar si la enfermedad está causada por los genes, el ambiente o ambos. Y los estudios de adopción pretenden atribuir la transmisión familiar a los genes o al ambiente psicosocial habitualmente por comparación con alguno de los tipos anteriores.

EL MODELO DE PERSONALIDAD DE CLONINGER

Cloninger diseñó su modelo general de personalidad en dos etapas. En la etapa inicial desarrolló y evaluó un modelo de temperamento con tres dimensiones: búsqueda de novedades (BN), evitación del daño (ED) y dependencia de la recompensa (DR). Se hipotetizó que se correspondían directamente con la estructura genética subyacente de la personalidad². El cuestionario tridimensional de la personalidad (*Tridimensional Personality Questionnaire*, TPQ) fue diseñado para medir estas dimensiones². Los estudios realizados con este instrumento confirmaron la estructura de temperamento sugerida por Cloninger, con la excepción de la obtención de una nueva dimensión, la cuarta, que se denominó persistencia (P).

El modelo de Cloninger fue modificado posteriormente para superar algunas limitaciones. Se detectó que los estudios realizados con el TPQ no habían tenido en cuenta el papel del carácter y el aprendizaje social. Otra limitación fue que las dimensiones del temperamento distinguían subtipos de personalidad, pero no diferenciaban a los individuos con TP o dificultades en la adaptación social de los individuos con puntuaciones extremas en las dimensiones, pero sin problemas de adaptación.

Por ello el modelo se amplió con tres dimensiones incluidas en el componente del carácter de la personalidad: autodirección (A), cooperación (C) y autotranscendencia (AT)³. De este modo, el *Temperament and Character Inventory* (TCI) mantenía un fuerte apoyo teórico y empírico de los modelos psicobiológicos previamente desarrollados (incluyendo los de Eysenck, Gray y Zuckerman), a la vez que superaba algunas de sus limitaciones para su uso clínico, ya que incluía 24 subescalas de orden inferior que ofrecían

información clínicamente relevante y parecía un buen indicador de la presencia de TP según el DSM-III-R⁴.

El modelo de Cloninger es un buen punto de partida para las investigaciones en genética de la personalidad, ya que tres de sus dimensiones estarían influidas por ciertos neurotransmisores: la BN por la variabilidad genética en los sistemas dopaminérgicos, la ED por los serotoninérgicos y la DR por los noradrenérgicos. Partiendo de esta base se han estudiado los polimorfismos de los genes que codifican los receptores y transportadores de las moléculas neurotransmisoras (tabla 1).

TRASTORNOS DE LA PERSONALIDAD

Clúster A

El clúster A del manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales DSM-IV-TR incluye los trastornos paranoide (TPP), esquizoide y esquizotípico de la personalidad (TETP)²⁹, siendo el TETP el núcleo donde se ha concentrado la mayoría de la investigación genética (tabla 2).

La relación genética entre el TETP y la esquizofrenia ha sido objeto de muchos estudios. El principal diseño genético-epidemiológico para analizar la posible relación entre ambas entidades consiste en estimar el riesgo de TETP en los familiares de sujetos con esquizofrenia. Los resultados de las investigaciones sugieren que el ambiente ejerce influencia en la distribución de los diagnósticos en familias de riesgo, aunque esta influencia es más probable que se produzca en el trastorno límite de la personalidad (TLP) que para el TETP³⁸. La consideración del TETP como una forma de fenotipo moderado de la esquizofrenia da paso a un segundo método de análisis, que consiste en analizar la proporción de familiares que presentan un fenotipo grave de la enfermedad (esquizofrenia crónica) entre los familiares de sujetos con un fenotipo más moderado (TETP)⁴².

Para poder establecer si el TETP se concentra más en familias que poseen un mayor riesgo para padecer esquizofrenia es importante determinar si el TETP se transmite familiarmente por sí mismo y en qué medida esta transmisión se debe a factores genéticos. Para dilucidar este punto se utiliza el tercer tipo de análisis de heredabilidad, que engloba los estudios familiares, de gemelos y de adopciones. Como reseñan Battaglia y Torgensen, hasta 1996 se habían realizado sobre la transmisión del TETP dos estudios históricos familiares, un estudio familiar, un estudio de adopciones y dos estudios de gemelos⁴¹.

Tras analizar toda la información se puede deducir que el TETP tiene una transmisión familiar en la que los factores genéticos contribuyen significativamente, aunque existe la posibilidad de que se transmita sólo parte del trastorno y no éste en su totalidad. Incluir el TETP en el espectro de la esquizofrenia puede aumentar la potencia de los análisis genéticos y proporcionar pistas para entender la naturaleza y los modos de transmisión de la misma⁴¹. Al mismo tiempo diversos autores opinan que no existen estudios familiares

Tabla 1

Genética y modelo de personalidad de Cloninger

Autores	Resultados	F/C
Heath AC, 1994 ⁵ Koopmans JR, 1995 ⁶	Se sugiere que los factores genéticos explicarían aproximadamente el 50% de la varianza en la BN	F
Benjamin J, 1996 ⁷ Ebstein RP, 1996 ⁸ Ono Y, 1997 ⁹ Kuhn KU, 1999 ¹⁰ Noble EP, 1998 ¹¹ Strobel A, 1999 ¹² Tomitaka M, 1999 ¹³	Se observa una asociación significativa entre la dimensión BN y el alelo con 7 repeticiones del gen <i>DRD4</i>	F
Jönsson EG, 1997 ¹⁴ Bau CH, 1999 ¹⁵ Gelernter J, 1997 ¹⁶ Pogue-Geile M, 1998 ¹⁷ Sander T, 1997 ¹⁸ Sullivan PF, 1998 ¹⁹ Vandenbergh DJ, 1997 ²⁰	No se observa una asociación significativa entre la dimensión BN y el alelo con 7 repeticiones del gen <i>DRD4</i>	C
Kluger AN, 2002 ²¹	En un metaanálisis sobre 20 estudios no se encontró asociación estadísticamente significativa entre el polimorfismo analizado en el gen <i>DRD4</i> y la dimensión BN	C
Okuyama Y, 2000 ²²	Se observa una asociación significativa entre la dimensión BN y un polimorfismo en la región promotora del gen <i>DRD4</i>	F
Ekelund J, 1999 ²³	Se identifica una asociación entre los alelos de 2 y 5 repeticiones del <i>DRD4</i> y puntuaciones altas en BN	F
Noble EP, 1998 ²⁴	Se halla una interacción entre los polimorfismos de <i>DRD4</i> y <i>DRD2</i> , ya que la dimensión BN era más marcada cuando se presentaban juntos los tres alelos menores del <i>DRD2</i> y el alelo de 7 repeticiones del gen <i>DRD4</i>	F
Kuhn KU, 1999 ¹⁰ Ebstein RP, 1997 ²⁵	Se encontró una interacción gen-gen entre un polimorfismo del receptor <i>DRD4</i> y el polimorfismo Cys23Ser del 5-HT2C. Cuando estos polimorfismos se hallaban presentes en el mismo individuo explicaban el 13% de la varianza de la DR y del 30% de la varianza de la P	F
Lesch KP, 1996 ²⁶	El genotipo 5HTTLPR se asociaba significativamente con la dimensión ED, más específicamente con las subescalas de preocupación y pesimismo, miedo a lo desconocido y fatigabilidad	F
Cloninger CR, 1998 ²⁷	Se detectó una asociación significativa entre ED y un <i>locus</i> en el cromosoma 8p21-23, explicando el 38% de la varianza del rasgo. Sin embargo, este resultado se obtuvo de familiares de alcohólicos, por lo que no está clara su transferencia a sujetos sanos	F
Kusumi I, 2002 ²⁸	No se encontró relación directa entre rasgos de personalidad medidos con el TCI y la función del receptor 5-HT2A o el polimorfismo genético del gen del receptor de 5-HT2A	C

F: a favor de asociación genética; C: en contra de asociación genética; BN: búsqueda de novedades; DR: dependencia de la recompensa; P: persistencia; ED: evitación del daño; TCI: *Temperament and Character Inventory*.

robustos sobre el TETP que evalúen marcadores de vulnerabilidad fenotípica, el riesgo relativo o la heredabilidad de estos rasgos. Para ellos es posible que el TETP sea genéticamente idéntico a alguna forma de esquizofrenia, pero con un fenotipo menos fuerte debido a una combinación de penetrancia reducida, mayor número de factores protectores o falta de factores no genéticos, como agentes víricos o tóxicos. Lo que sí parece posible es que sólo un subgrupo de su-

jetos con TETP sería genéticamente idéntico o estaría muy relacionado con las diversas formas de esquizofrenia y la vulnerabilidad genética junto a los correspondientes marcadores podrían ayudar a definir con claridad este subgrupo⁴⁷.

En un plano diferente a lo hasta ahora reseñado se han estudiado a lo largo de los años una serie de indicadores neuropsicológicos específicos relacionados con la esquizofrenia y que

Tabla 2

Genética epidemiológica y trastornos de la personalidad del clúster A

Autores	Resultados	F/C
Torgersen S, 1984 ³⁰ Battaglia M, 1999 ³¹	El 28% cogemelos monocigóticos de sujetos con TETP también presentan el trastorno frente al 3% cogemelos dicigóticos	F
Kendler KS, 1991 ³²	Se sugiere la existencia de dos dimensiones del TETP sobre las que los factores genéticos ejercen su influencia en diferente grado	F
Kety SS, 1968 ³³	La esquizofrenia y sus trastornos relacionados tenían una incidencia del 20% en familiares biológicos de sujetos con dicha enfermedad, mientras que en los familiares de sujetos adoptados y controles era de un 6%	F
Kendler KS, 1994 ³⁴	Se analizaron los datos del estudio previo con los criterios del DSM-III de esquizofrenia y TETP exclusivamente, siendo las respectivas frecuencias de 12 y 3%, pasando a ser el porcentaje de frecuencias de 21 y 5% cuando se consideraba exclusivamente a los familiares de primer grado	F
Kendler KS, 1993 ³⁵	Las tasas de TETP y TPP son significativamente mayores entre familiares de sujetos con esquizofrenia que entre familiares de sujetos controles	F
Squires-Wheeler E, 1988 ³⁶ Squires-Wheeler E, 1989 ³⁷	Se detecta en muestras pequeñas frecuencias de TETP similares en familiares de sujetos con esquizofrenia y en familiares de sujetos con trastornos del estado de ánimo	F
Kringlen E, 1989 ³⁸	En una muestra pequeña de la descendencia de gemelos monocigóticos discordantes en esquizofrenia no se encontró significación estadística en el espectro de los trastornos relacionados con la esquizofrenia en comparación con la descendencia de gemelos sanos	C
Onstad S, 1991 ³⁹ Torgersen S, 1993 ⁴⁰	Se observa una especificidad en la transmisión familiar debido a que la incidencia de TETP y/o TPP es significativamente mayor en familiares de sujetos con esquizofrenia que en familiares de sujetos con trastornos del estado de ánimo	F
Battaglia M, 1996 ⁴¹	Riesgo familiar de padecer esquizofrenia del 0 al 8,4% según la revisión de 12 estudios. Menor riesgo familiar de padecer esquizofrenia en sujetos con TETP que en sujetos con esquizofrenia, sugiriendo modelo poligénico de la esquizofrenia	F
Battaglia M, 1991 ⁴² Siever LJ, 1990 ⁴³ Thaker G, 1993 ⁴⁴	Mayor riesgo de padecer esquizofrenia, esquizofrenia más algún TP del clúster A o esquizofrenia con psicosis funcional en los familiares de sujetos con TETP que en los familiares de sujetos control	F
Baron M, 1985 ⁴⁵	Riesgo familiar para TETP del 14,8%	F
Siever LJ, 1990 ⁴³	Riesgo familiar para TETP del 14,4%	F
Battaglia M, 1995 ⁴⁶	Riesgo familiar para TETP del 18,9%. Mayor riesgo significativo familiar de TETP que de TPP	F
F: a favor de asociación genética; C: en contra de asociación genética.		

más recientemente se han analizado para el TETP. Estos indicadores pueden ser de muy buena utilidad como indicadores fenotípicos en los análisis genéticos de ligamiento⁴⁸, y según éstos existirían tres endofenotipos que pueden ser útiles para entender la responsabilidad genética en el TETP⁴⁷. Los indicadores neuropsicológicos son los que se indican a continuación.

Inhibición por prepulso

La presentación repetida de estímulos débiles anteriores a un estímulo fuerte reduce la magnitud del reflejo del

parpadeo. Los pacientes esquizofrénicos muestran una respuesta de menor inhibición por prepulso (IPP) que los sujetos normales; incluso familiares clínicamente no afectados de sujetos esquizofrénicos muestran un déficit similar⁴⁹. Los pacientes con TETP también presentan este déficit en comparación con sujetos normales⁵⁰. No ha habido un análisis definitivo del patrón de herencia de la IPP en gemelos, pero la modulación de esta respuesta utilizando estímulos afectivos parece que, al menos parcialmente, está bajo control genético, ya que los gemelos monocigóticos (no así los dicigóticos) muestran cambios similares en la amplitud de esta respuesta⁵¹.

Supresión del potencial evocado P50

Múltiples estudios han encontrado que se produce una supresión normal del segundo potencial P50 posiblemente debido a la activación del proceso inhibitorio por el primer P50⁴⁷. En individuos normales el segundo P50 muestra una disminución del 80%, detectándose desde el final de la adolescencia hasta los 65 años⁵². Pacientes esquizofrénicos⁵³, familiares de primer grado⁵⁴ y sujetos con TETP⁵⁵ muestran una supresión reducida del P50 en comparación con sujetos normales.

Paradigma antisacada

El control de sacada (redirección rápida de la mirada fija hacia un lugar concreto) es una buena medida para diferenciar a sujetos con esquizofrenia de sujetos sanos⁴⁷. Los familiares no psicóticos de primer grado de sujetos con esquizofrenia y TETP generan una mayor proporción de errores en esta prueba⁵⁶, de hecho el 75% de los pacientes esquizofrénicos y un 25-50% de sus familiares generaban más errores que el peor ejecutante de los sujetos control⁵⁷.

Los déficit inhibitorios en el procesamiento de la información observado en pacientes con TETP no medicados, así como en familiares de sujetos con esquizofrenia no afectados clínicamente, sugieren que estos rasgos neurobiológicos no dependen del estado, ni son secundarios a factores como los efectos de la medicación o psicosis generalizada, desorganización o disfunción cerebral subyacente⁴⁷.

En estudios recientes se ha observado en muchas funciones neurocognitivas una interacción entre el riesgo genético de heredar la esquizofrenia y los síntomas esquizotípicos. Los síntomas esquizotípicos se relacionan con déficit en la memoria verbal y visuoespacial, atención compleja y funcionamiento de ejecución sólo entre individuos que tienen un riesgo genético elevado para padecer esquizofrenia. La presencia de síntomas esquizotípicos junto con una historia

familiar de esquizofrenia parecen situar a los sujetos frente a un mayor riesgo de padecer ciertos déficit cognitivos, que sugieren que algunas funciones neurocognitivas pueden ser sensibles a síntomas subpsicóticos dentro del espectro de la esquizofrenia. Esto sería consistente con un modelo donde intervinieran lugares genéticos tanto para los síntomas esquizotípicos como para los déficit neurocognitivos⁵⁸. Los déficit de memoria de trabajo visuoespacial se han relacionado con el gen *DISC1*⁵⁹, que se había identificado previamente como un lugar de susceptibilidad para la esquizofrenia⁶⁰.

Por último, en la tabla 3 se reflejan las investigaciones que relacionan el clúster A con los genes de los neurotransmisores y sus receptores.

Clúster B

El trastorno antisocial de la personalidad (TAP) y el TLP son los únicos TP del clúster B en los que se ha investigado su heredabilidad y genética.

Trastorno antisocial de la personalidad

La controversia respecto a la etiología y curso del TAP dificultan considerablemente la aparición de nuevas técnicas e intervenciones que puedan optimizar su tratamiento, e incluso repercute en aspectos legales y jurídicos, debatiéndose en la actualidad la importancia de los aspectos genéticos en la imputabilidad de los actos delictivos de individuos con este trastorno: Dinwiddie concluye que, aunque es conveniente profundizar en las técnicas de investigación genética, un conocimiento mayor de las causas de la enfermedad no tiene por qué alterar una sentencia de culpabilidad⁶⁴. La conducta antisocial y el altruismo no son polos opuestos de una misma dimensión, sino tendencias independientes con diferentes etiologías, por lo cual no basta con crear estrategias de intervención para las conductas antisociales, sino que se debe abordar también la promoción de las conductas de-

Tabla 3

Genética molecular y trastornos de la personalidad del clúster A

Autores	Resultados
Kestler LP, 2000 ⁶¹	El clúster A se asocia a baja densidad de receptores dopaminérgicos DA2
Rosmond R, 2001 ⁶²	El déficit de receptores DA2 podría elevar la presión sanguínea mediante una inhibición deficiente en la liberación de catecolaminas. Los sujetos homocigóticos para el alelo T del exón 6 del gen del receptor dopaminérgico D2 (DRD2) presentaban una mayor presión sanguínea y más trastornos de la personalidad del clúster A en comparación al resto de alelos
Blum K, 1997 ⁶³	Fuerte asociación entre alelo Taq A1 del receptor dopaminérgico D2 con conducta esquizoide/evitativa. Asociación más débil entre alelo 480-bp VNTR 10/10 del gen transportador de dopamina <i>DAT1</i> y la conducta esquizoide/evitativa

seables y prosociales⁶⁵. Para establecer un diagnóstico de TAP se requiere una historia previa de trastorno disocial, anterior a los 15 años, que implica un patrón de conducta repetitivo y persistente donde los derechos de los demás no son respetados y las normas sociales impuestas por los mayores son violadas. Existen estudios que miden el comportamiento antisocial a través de la criminalidad y de la delincuencia, aunque éstas en sí mismas no implican un TAP. La diferencia entre ambos términos estriba en que la criminalidad es un acto puntual que conlleva arresto, condena o encarcelación, mientras que la delincuencia hace referencia a actos ilegales persistentes en el tiempo⁶⁶. Los datos epidemiológicos publicados por Robins y Regier apuntan a que sólo un 27% de chicos y un 21% de chicas con tres o más síntomas de trastorno disocial serán diagnosticados con TAP en la edad adulta. Si los síntomas que presentan son seis o más entonces los porcentajes aumentan al 49 y al 33%, respectivamente. La delincuencia antes de los 15 años predice TAP en el 29% de varones y el 13% de mujeres⁶⁷. Estos estudios sugieren que un diagnóstico de trastorno disocial no garantiza la presencia posterior de TAP.

Aplicando los principales modelos de personalidad al TAP se pueden establecer algunos rasgos que subyacen en dicho trastorno. Usando su esquema tridimensional, Eysenck encontró puntuaciones altas en psicoticismo y extraversión⁶⁸. También basándose en un esquema tridimensional, Cloninger encontró puntuaciones altas en BN y puntuaciones bajas tanto en DR como en ED². Considerando que todas estas dimensiones de personalidad poseen un componente genético se puede deducir, indirectamente, la existencia de factores temperamentales en el TAP⁶⁹. Otros autores ya habían sugerido un número de variables de personalidad que pueden compartir influencias genéticas comunes con la conducta antisocial, como baja ED, alta BN, baja DR y otras⁷⁰.

Las conductas antisociales son tan diversas que incluso su etiología puede ser diferente. Se ha observado que las influencias genéticas son significativas en los delitos contra la propiedad, pero no para los crímenes violentos con presencia de alcoholismo⁷¹. Cloninger estudió este fenómeno en gemelos daneses y sugirió una etiología diferente para estas conductas al no haber coincidencia genética⁷².

Según el modelo psicobiológico de Siever y Davis los rasgos de personalidad por sí mismos no son suficientes para desencadenar un TAP y sólo la interacción de los factores de riesgo biológicos y psicológicos pueden ser responsables de su aparición⁷³. Además se deben añadir los factores sociales, de modo que el riesgo de padecer TAP se incrementaría considerablemente en aquellos individuos vulnerables por sus rasgos de personalidad, expuestos a comportamientos antisociales de los padres y en entornos familiares caóticos⁶⁹. Estos autores proponen que el TAP podría asociarse con una combinación de impulsividad (regulada por unos niveles bajos de serotonina) con una activación conductual elevada (regulada por niveles altos de monoaminas)⁷³. Es difícil, por tanto, dilucidar cuál es la importancia de los factores genéticos, psicológicos y sociales, tanto por separado como en

interacción con los demás, y si alguno de ellos es suficiente para establecer una causalidad.

Existe evidencia de una progresión desde el trastorno negativista desafiante al trastorno disocial de personalidad conforme aumenta la edad, pero conviene matizar que muchos niños con trastorno negativista desafiante no evolucionan a un trastorno disocial. Los varones se ven más afectados que las mujeres por el trastorno disocial, pero no existen datos consistentes que sugieran lo mismo para el trastorno negativista desafiante⁷⁴. Estudios en adultos, que fueron diagnosticados con trastorno disocial en la infancia, muestran que de uno a dos tercios de los sujetos, en la edad adulta presentan trastornos psiquiátricos, trastornos de personalidad o una criminalidad significativa^{75,76}. Se ha apreciado una comorbilidad moderada con ansiedad y trastornos del estado de ánimo y una fuerte relación con el trastorno por hiperactividad con déficit de atención (THDA)⁷⁴, desarrollando un tercio de los casos de THDA una criminalidad significativa^{77,78}; sin embargo, no existen estudios que informen de la proporción de adultos con TAP e historia previa de THDA⁶⁹.

Los estudios sobre la heredabilidad en los trastornos disocial y negativista desafiante muestran un amplio rango de variación. En un mismo estudio la información recibida de diversos informantes revela un grado de heredabilidad muy variable. En concreto, la información recibida de los propios adolescentes mostraba una heredabilidad más baja⁷⁴. Por el contrario, la información procedente de los padres informaba de una heredabilidad baja, pero con una influencia mayor del ambiente compartido que los estudios basados en autoinformes⁷⁹. Los estudios de adopción única sugieren menos influencias familiares en la conducta antisocial que los estudios de gemelos y de hermanos adoptados; sin embargo, estos dos últimos no muestran diferencias significativas entre ellos⁶⁶. El grado de heredabilidad varía desde el 7 al 81%, lo que dificulta considerablemente llegar a conclusiones firmes. Tres de los estudios con mayor muestra sugieren que la mayoría de medidas de conducta antisocial en la infancia revelan una heredabilidad del 50% o incluso ligeramente mayor⁷⁴.

Existe un polimorfismo genético en el receptor de dopamina del gen D5 que se correlaciona con los índices de antisocialidad, lo que sugiere la asociación entre este receptor y la gravedad del trastorno negativista desafiante en ambos sexos. Las relaciones de este mismo polimorfismo y el TAP son positivas en el caso de las mujeres, pero no en los varones⁸⁰. Sin embargo, Cloninger y Gottesman señalan que en la delincuencia juvenil las influencias genéticas son mínimas y que es la presión del grupo de pares lo que más influye⁷², afectando más a gemelos monocigóticos que a dicigóticos⁸¹. Esta afirmación se ve matizada por la posibilidad de que la pertenencia a un grupo de pares que muestran comportamientos antisociales se realice por selección del propio individuo, de modo que existirían influencias genéticas en la relación entre comportamiento antisocial y selección del grupo de pares⁸¹. Taylor incluso indica que los sujetos que empiezan antes a manifestar conductas antisociales tienen un grupo de pares más antisocial que los que empiezan a manifestarlas más tarde⁸².

Actualmente las líneas de investigación en genética molecular se están desarrollando sobre el THDA y el TAP en relación con el abuso de alcohol y/o sustancias (tabla 4).

Los trabajos genéticos sobre el abuso de alcohol han seguido dos vertientes: por un lado, la relacionada con los genes que intervienen en el metabolismo del alcohol, que es poco probable que arroje alguna luz sobre la conducta antisocial en la infancia, y la que explora los genes de las monoaminas, que puede ser más reveladora⁷⁴. Respecto a sustancias de abuso, un estudio de 197 sujetos adoptados encontró diferencias biológicas entre varones y mujeres. En los varones se observó que el abuso de alcohol en los padres biológicos tenía un efecto directo sobre el abuso de sustancias en la descendencia y que la personalidad antisocial en los padres biológicos aumentaba el riesgo de agresión infantil inicialmente, con evolución posterior hacia un trastorno disocial y abuso de sustancias. Sin embargo, en las mujeres la personalidad antisocial de los padres biológicos se reflejaba directamente en un trastorno disocial, pero no a través de la agresión. Tanto en varones como en mujeres un ambiente adverso tiene un efecto directo sobre la agresión, lo que incrementa el riesgo de abuso de sustancias⁹¹. Todo ello es debido a que en las relaciones padres-hijos no sólo influyen los efectos de la transmisión genética, sino también el estilo de crianza y la propia conducta de los padres. También se ha observado que los hombres con TAP tienen cinco veces más probabilidades de presentar un abuso de sustancias que aquellos que no lo tienen, pero en las mujeres el riesgo de presentar abuso de sustancias es 12 veces mayor con la presencia de TAP que sin la presencia de este trastorno⁶⁷.

Respecto a los estudios en gemelos, es importante analizar la edad con relación a las posibles influencias genéticas y ambientales en la conducta antisocial (tabla 5).

Por último, destacar que conducta antisocial que se estudie tiene una mayor prevalencia en varones que en mujeres, por lo que es necesario evaluar si la magnitud de las influencias genéticas y ambientales difiere entre hombres y mujeres. La literatura científica muestra que las influencias genéticas y ambientales son iguales para ambos sexos⁶⁶, aunque Miles y Carey encontraron que la influencia genética en la agresión era ligeramente más elevada en los varones que en las mujeres⁷⁹.

Trastorno límite de la personalidad

La característica esencial del TLP es un patrón general de inestabilidad en las relaciones interpersonales, la autoimagen y la afectividad y una notable impulsividad que comienza al principio de la edad adulta y se da en diversos contextos²⁹. Aunque se reconoce que el TLP tiene una etiología multifactorial compleja, los sustratos genéticos de este trastorno no han sido investigados ampliamente.

Muchos clínicos han mantenido que el TLP es principalmente producto de riesgos ambientales que abarcan desde experiencias aversivas en la infancia a traumas orgánicos. Kernberg planteó que el núcleo principal de este trastorno consistía en una manera innata demasiado intensa y agresiva

Tabla 4

Genética molecular y trastorno antisocial de la personalidad

Autores	Resultados
Thapar A, 1999 ⁸³	Influencia en THDA de los genes del receptor dopaminérgico D4 (<i>DRD4</i>) y del transportador de dopamina (<i>DAT1</i>)
Reich T, 1998 ⁸⁴	Relación entre la propensión a la dependencia del alcohol y los marcadores genéticos D4S244 y D4S2393
Stamps VR, 2001 ⁸⁵	En una única familia, con retraso mental leve y agresividad elevada, se observó en el cromosoma X de los varones una mutación del gen de la monoaminoxidasa
Lappalainen J, 1998 ⁸⁶	Respecto a los bajos niveles de metabolitos de serotonina en individuos agresivos e impulsivos, se sugiere una vulnerabilidad en el gen del receptor 5HT1B
Sander T, 1998 ⁸⁷	En individuos agresivos e impulsivos no se aprecian diferencias en el gen transportador de la serotonina
Slutske WS, 2001 ⁸	Se sugiere que existe al menos un lugar genético que incrementa la vulnerabilidad para padecer trastorno antisocial de la personalidad junto con juego patológico, trastorno disocial-juego patológico y conducta adulta antisocial-juego patológico
Vanyukov MM, 1998 ⁸⁹	Asociación entre el gen del receptor de dopamina D5 y la propensión a dependencia de sustancias y a búsqueda de novedades, siendo más fuerte esta asociación en mujeres
Sunahara RK, 1991 ⁹⁰	El receptor D5 muestra 10 veces más afinidad con la dopamina que el receptor D1
Vanyukov MM, 2000 ⁸⁰	Se detecta una alta densidad del receptor D5 en las estructuras cerebrales del sistema límbico, lo que puede indicar la intervención de este receptor en la regulación emocional

Tabla 5 **Estudios de gemelos y trastorno antisocial de la personalidad**

Autores	Resultados
Matheny AP, 1989 ⁹²	De los 12 a los 30 meses de edad los gemelos monocigóticos muestran más concordancia en cambios de tono emocional, temor y acercamiento que los dicigóticos
Miles DR, 1997 ⁷⁹	Respecto a la agresión, en el proceso evolutivo de la infancia a la edad adulta el peso de las influencias ambientales compartidas disminuye y el peso de las influencias genéticas aumenta
Rhee SH, 2002 ⁶⁶	La delincuencia juvenil durante la adolescencia, a diferencia de la criminalidad en la edad adulta, se ve moderadamente afectada por influencias genéticas, pero fuertemente afectada por el ambiente compartido. El comportamiento antisocial a edades tempranas que persiste a lo largo de la vida es más heredable y se ve menos afectado por influencias ambientales que el comportamiento antisocial que se inicia a edades posteriores o se limita sólo a la infancia o adolescencia
Lyons MJ, 1995 ⁹³	La heredabilidad de rasgos antisociales en adultos es más alta que en jóvenes

va de manejar situaciones junto con una deficiencia, también innata, en la capacidad de tolerar la ansiedad⁹⁴. Sin embargo, otros autores relevantes sugieren que la base del TLP es una predisposición biológica heredada al desequilibrio emocional⁹⁵. Este desequilibrio acentúa la sensibilidad hacia estímulos emocionales, provoca reacciones intensas a esos estímulos y un retorno lento y retardado a un nivel emocional normal. Las líneas de investigación no implican únicamente que los factores biológicos sean los únicos determinantes del trastorno, sino que son necesarios los factores ambientales para desarrollarlo, aunque la conducta que perdura en el tiempo podría tener una codificación biológica de algún tipo⁹⁶.

Respecto a la heredabilidad del TLP, los estudios de gemelos muestran conclusiones contrapuestas: un primer estudio señala al ambiente como el factor de más importancia para el desarrollo del TLP, mientras que el segundo, con una muestra más amplia, apuntaba que el efecto genético era acentuado, acercándose la proporción de la varianza explicada a 0,70⁹⁷.

El conjunto de los estudios familiares apoyan la heredabilidad del TLP como diagnóstico, pero la base genética podría ser más fuerte para ciertas dimensiones de éste, como impulsividad/agresión e inestabilidad emocional, que para la categoría diagnóstica en sí misma. Por ello estas dimensiones podrían representar endofenotipos heredables que contribuirían significativamente al aumento de la probabilidad de desarrollar un TLP⁹⁸.

Actualmente existe una evidencia importante de la transmisión familiar del TLP o de rasgos que forman parte de dicho trastorno debido a la mayor frecuencia de diagnóstico en los familiares de sujetos con TLP que en los familiares de sujetos que no presentan esta patología. En una investigación de 1985 se observó que la transmisión familiar del TLP es especialmente baja cuando los sujetos presentan

un trastorno esquizotípico de la personalidad en comorbilidad con el TLP⁴⁵, pero la característica dominante de los estudios genéticos del TLP es la variabilidad de la frecuencia de presentación de rasgos característicos del trastorno entre familiares de primer grado, probablemente a consecuencia de las diferentes definiciones del trastorno y la realización o no de entrevistas a los familiares de los pacientes^{45,99,100}.

Algunos estudios han investigado las correlaciones entre el TLP y el modelo de los cinco grandes factores de personalidad, que son: neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, minuciosidad/escrupulosidad y amabilidad/cordialidad. El neuroticismo se correlaciona alta y positivamente con el TLP, con una correlación media de 0,5, minuciosidad/escrupulosidad lo hace con una correlación media de -0,23 y amabilidad/cordialidad con una correlación media de -0,24. Las correlaciones de extraversión y apertura a la experiencia son prácticamente nulas⁹⁷. Basándose en estos datos casi la mitad de la varianza en el TLP se explica por este modelo de personalidad. De esta manera el análisis genético de los cinco factores del modelo puede ayudar a aclarar las bases genéticas del TLP⁹⁷.

Existen investigaciones anteriores a la realizada por Torgensen en el año 2000 que establecen que los individuos que puntúan alto en una dimensión similar al neuroticismo poseen la variante corta de la región promotora del gen del transportador de serotonina. El transportador de serotonina (5-HTT) se codifica mediante un gen de copia simple (*SLC6A4*) localizado en el cromosoma 17q12. Este gen tiene un polimorfismo en su región reguladora, denominado 5-HTTLPR, que se caracteriza por presentar una variación por repetición de un tándem de 44-bp (alelo corto o largo dependiendo del número de repeticiones del tándem), que finalmente condiciona el nivel de transcripción de la proteína. Este polimorfismo explica el 3 o 4% de la varianza total y el 7-9% de la varianza heredada²⁶. En un estudio similar se observó

como el gen que codifica el receptor dopaminérgico D4 influye en las puntuaciones altas en búsqueda de novedad o bajas en concienciación⁷. Aunque los estudios explican muy poco porcentaje de la varianza total, son un primer paso para desenmarañar la cartografía de genes responsables de los TP. En una investigación llevada a cabo por Livesley se describieron 18 dimensiones de personalidad que justificaban muchas de las anomalías presentes en los TP. Entre esas dimensiones, las siguientes son muy similares a aspectos del TLP (los subrasgos figuran entre paréntesis): labilidad afectiva (inestabilidad afectiva, reacciones exageradas, hipersensibilidad generalizada, ira e irritabilidad), distorsión cognitiva (despersonalización, cognición esquizotípica y psicosis breve frente a estrés), problemas de identidad (anhedonia, sentimientos de vacío, autoconcepto cambiante y pesimismo), compromiso de inseguridad (protestas ante las separaciones, pérdida del miedo, búsqueda de proximidad e incapacidad para tolerar la soledad) y autolisis (ideas e intentos de autolisis). Labilidad afectiva, problemas de identidad y compromiso de inseguridad, rasgos característicos del TLP pertenecían a un factor de orden superior denominado labilidad o disregulación emocional. En dicha investigación se encontró para los rasgos, subrasgos y factores superiores una heredabilidad del 0,4 al 0,5 aproximadamente. Livesley propone que la dimensión de labilidad o disregulación afectiva es el núcleo del TLP, ya que la mayor parte de la varianza parece ser debida a este factor¹⁰¹.

Debido al elevado peligro potencial que supone la alta impulsividad en relación con los intentos de suicidio y la mortalidad en estos pacientes, así como la patología comórbida que presentan, existen varios estudios donde se analizan estos aspectos, sus relaciones con los sistemas de neurotransmisión y su heredabilidad (tabla 6).

No hay que olvidar que las conductas autolíticas se han relacionado con una actividad opiácea menor, de modo que estas conductas restablecerían los niveles adecuados de opiáceos endógenos. La concentración plasmática de encefalinas se correlaciona directamente con la gravedad de las conductas autolíticas en pacientes con TLP¹⁰⁶. La mayor parte de los estudios sugieren una relación entre un polimorfismo intrónico en el gen de la triptófano hidroxilasa y las conductas suicidas; en concreto, el alelo U de este gen se ha asociado a la agresión persistente en población no psiquiátrica¹⁰⁷.

Por último hay que tener en cuenta los trastornos que se encuentran con más frecuencia en los familiares de los sujetos con TLP por si se puede establecer alguna relación entre ellos. Se ha observado mayor riesgo familiar de rasgos de impulsividad o de rasgos afectivos de personalidad, pero no de ambos¹⁰⁸. Los familiares de sujetos que presentan TLP tienen una mayor proporción significativa de bulimia, mayor tendencia al abuso y dependencia de sustancias, trastornos del estado de ánimo y mayor proporción de TP de los tres clústers que los familiares de sujetos no diagnosticados con este trastorno. Sin embargo, estas diferencias no se aprecian entre los familiares de los sujetos con TLP y los familiares de sujetos con depresión, siendo el patrón general de trastornos similar, lo que puede indicar un solapamiento de los factores etiológicos. Por tanto, desde una perspectiva geneticofamiliar en el caso en el que el TLP fuera una forma de trastorno del estado de ánimo, sería una forma atenuada, siendo los individuos con comorbilidad de TLP y trastorno del estado de ánimo los que mayor vulnerabilidad genética presentarían, seguidos de los sujetos con únicamente trastorno del estado de ánimo y finalmente los sujetos sólo con TLP¹⁰⁹. Estos resultados revelan la relación familiar entre TLP

Tabla 6	Genética y suicidio
Autores	Resultados
New AS, 2001 ¹⁰²	En los sujetos con historia de intentos de suicidio o altos niveles de impulsividad y agresividad existe un polimorfismo del cromosoma 11 que podría manifestarse en menores niveles del metabolito serotoninérgico 5-HIAA en el líquido cefalorraquídeo
Oquendo MA, 2000 ¹⁰³	La mayoría de las investigaciones indican una menor actividad serotoninérgica en pacientes con TLP, pero los niveles más bajos de este metabolito han sido encontrados en suicidas depresivos sin patología comórbida de TLP
Roy A, 1983 ¹⁰⁴	Niveles bajos de serotonina junto con deficiencias en el sistema dopaminérgico están relacionados con conductas autolíticas en pacientes con TLP y depresión. Se ha encontrado en estudios familiares, de gemelos y adopciones evidencia de factores de riesgo genéticos en el suicidio
Siever LJ, 1992 ¹⁰⁵	Se sugiere una relación entre el sistema noradrenérgico y la asunción de riesgos, la irritabilidad y la impulsividad. Esta reacción más intensa hacia el ambiente junto a un incremento de la propensión a la agresión impulsiva, regulada por el sistema serotoninérgico, pueden combinarse para crear el patrón problemático de conducta que se aprecia en los pacientes con TLP
TLP: trastorno límite de la personalidad.	

y trastornos del estado de ánimo, pero no demuestran que es una relación específica del TLP, ya que otros TP también presentan estas relaciones.

Clúster C

En la literatura científica actual existen pocos trabajos específicos sobre la genética del clúster C. Este grupo engloba el trastorno de la personalidad por evitación (TPE), el trastorno de la personalidad por dependencia (TPD) y el trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad (TOCP)²⁹.

En un reciente trabajo epidemiológico realizado en los Estados Unidos el TP más prevalente en población general fue el TOCP, situándose el TPE y el TPD en quinto y séptimo lugar, respectivamente¹⁰. Por tanto, cobra elevada importancia el conocimiento de los sustratos genéticos que subyacen en estos TP para intentar optimizar las intervenciones sobre las personas que los padecen. Los resultados de los estudios en genética molecular en el clúster C se resumen en la tabla 7.

Dada la comorbilidad entre los TP del clúster C, la ansiedad y los trastornos afectivos¹¹⁶ y la evidencia de su modulación a través de factores genéticos comunes¹¹⁷ es posible que entre los diferentes TP, la predisposición a padecer alguno de los incluidos en el clúster C esté más fuertemente influida por factores ambientales y experienciales, cuyo impacto en el cerebro podría estar bajo un control genético¹¹³.

CONCLUSIONES

Desde un punto de vista clínico profundizar en los aspectos genéticos de la personalidad y sus trastornos puede ser considerado de utilidad principalmente por dos aspectos: influir en las futuras clasificaciones diagnósticas e influir en la capacidad de los clínicos prescriptores de modificar aspectos biológicos (p. ej., actuando sobre los sistemas de neurotransmisión) mediante agentes externos como los psicofármacos.

Para ello debemos tener en cuenta una serie de limitaciones y aportaciones que se han encontrado en esta revisión. Por una parte destacar que no todos los TP han sido estudiados en la misma medida. Genéticamente la investigación ha girado principalmente sobre el TLP y TAP debido a la alta comorbilidad con otros trastornos y a la repercusión social de la violencia y agresividad. Los trastornos del clúster A han sido estudiados genéticamente de manera menos amplia y sólo se han intentado desenmarañar aspectos del TETP por su estrecha relación con la esquizofrenia. Mucha más investigación genética es necesaria, y aún más respecto a los trastornos esquizoide y paranoide de la personalidad, de los cuales no se conocen con claridad sus bases o relaciones genéticas, tal y como ocurre con los TP del clúster C y el resto de TP del clúster B.

Sí parece claro que ningún único gen es responsable de un trastorno psiquiátrico específico, y particularmente en

Tabla 7

Genética molecular y trastornos de la personalidad del clúster C

Autores	Resultados
Joyce PR, 2003 ¹⁰²	Se encontró asociación entre el polimorfismo del exón III del DRD4 con alelo de dos repeticiones y los síntomas obsesivos y evitativos. La misma asociación se observó en el polimorfismo -521 C>T y se detectó que el 30% de los sujetos con genotipo C,C presentaba un TOCP frente al 4% de individuos sin este genotipo. El genotipo Gly9,Gly9 del DRD3 se asociaba con más síntomas obsesivos y con el TOCP
Jönsson EG, 2003 ¹¹²	No se encontraron asociaciones entre las variantes del DRD3 y ciertos rasgos de personalidad
Jacob CP, 2004 ¹¹³	No se hallaron diferencias en las distribuciones genotípicas del 5-HTTLPR entre sujetos control, sujetos con TP del clúster B y sujetos con TP del clúster C. Dentro del clúster C los portadores del alelo corto del 5-HTTLPR mostraron mayores niveles de neuroticismo y de evitación del daño
Davidson RJ, 2002 ¹¹⁴	En los sujetos con un TP del clúster C portadores de alelos de baja actividad del 5-HTTLPR, los estímulos ansiógenos pueden provocar una potenciación en la hiperexcitabilidad de la amígdala, o bien la actividad fisiológica de dicha estructura cerebral puede disminuir el control ejercido por los circuitos corticales prefrontales debido al aumento de la neurotransmisión
Samuels J, 2000 ¹¹⁵	Los sujetos con TOC tienen una mayor tasa de prevalencia de TP del clúster C en general y del TPE y TOCP en particular (15 y 32%, respectivamente). Se ha identificado que un alto neuroticismo y el TOCP son más frecuentes en los familiares de los sujetos con TOC que en los familiares de sujetos controles, por lo que el TOCP y el TOC podrían ser expresiones alternativas de una misma vulnerabilidad subyacente
TOCP: trastorno obsesivo-compulsivo de la personalidad; TP: trastorno de la personalidad; TOC: trastorno obsesivo-compulsivo; TPE: trastorno de la personalidad.	

los TP la diversidad de genes es esencial para entender el papel de la genética. Conocer cuál es el papel de la genética y del ambiente en los TP implica la necesidad de realizar estudios homogéneos y replicar los mismos para así conseguir una adecuada consistencia de los resultados. Para alcanzar este objetivo es imprescindible emplear en los estudios los mismos criterios diagnósticos, edad de las muestras similar (ya que la influencia de los genes varía con la edad) y un tamaño muestral suficiente.

Desde el punto de vista genético hay diversas razones que explican la ausencia de replicación de estos estudios. Las enfermedades de herencia compleja, como son éstas, son el resultado de la contribución de muchos genes de pequeño o moderado efecto. El poder de un solo estudio para detectar este efecto es muy bajo, por lo que no es sorprendente que sea difícil replicar los hallazgos. Además las mutaciones genéticas pueden diferir en frecuencia y efecto en las diferentes poblaciones. Incluso las interacciones con el ambiente difieren según la población. Por último, una de las causas más importantes de la ausencia de replicación es la imprecisión en los criterios clínicos utilizados en psiquiatría. En este sentido en los últimos años se ha enfatizado la necesidad de refinar y utilizar endofenotipos, aunque éstos parecen ser cualitativamente insuficientes para facilitar la integración de los conocimientos derivados de las teorías evolucionistas de la mente y su psicopatología.

Los modelos dimensionales como el de personalidad de Cloninger parecen ser útiles para unir aspectos genéticos y endofenotipos con las actuales clasificaciones clínicas. Así pues, se han obtenido resultados muy concluyentes en cuanto a la heredabilidad del temperamento, el cual a su vez ha podido ser relacionado con determinados TP, que directamente no han podido ser relacionados con aspectos genéticos.

Respecto al diagnóstico, esta revisión permite a los clínicos considerar la posibilidad de tener en cuenta las dimensiones de personalidad. Así pues, éstas podrían ser consideradas como interfenotipos, dado que se encuentran a mitad de camino entre los genes-endofenotipos y las clasificaciones clínicas actuales. Estos interfenotipos o dimensiones de personalidad son útiles a la hora de llegar al diagnóstico, pues pueden hacer sospechar el mismo, pero también por su utilidad para entender mejor posibles subgrupos de pacientes dentro de un mismo diagnóstico. A este respecto sirven los ejemplos del TAP y el TLP con las dimensiones de Cloninger o con la dimensión de impulsividad y sus correlatos genéticos. En esta línea los autores de la presente revisión están llevando a cabo un estudio que pretende utilizar las dimensiones de Cloninger como interfenotipos que faciliten a los clínicos determinar si un paciente con diagnóstico probable de TP según el DSM-IV-TR es más consistente con el grupo de sujetos sin diagnóstico o con el de trastorno positivo.

Sin embargo, parece que estamos todavía lejos de poder incluir marcadores genéticos o incluso endofenotipos en las clasificaciones diagnósticas de los TP.

Respecto al tratamiento, estas dimensiones de personalidad (temperamento) como correlatos genéticos (interfenotipos) pueden ser de utilidad para los clínicos a la hora de elegir un fármaco que influya en el sistema neurobiológico en parte codificado por un determinado grupo de genes. De este modo cobraría mayor importancia la utilización de fármacos que intervienen en el sistema dopaminérgico para el tratamiento (o modulación) de dimensiones como la BN del modelo de Cloninger o la impulsividad en pacientes con TAP o TLP, así como la utilización de antidepresivos por la influencia del sistema serotoninérgico.

De igual modo estos interfenotipos deberían tenerse en cuenta a la hora de elegir un fármaco para el abordaje de otros trastornos relacionados con estas dimensiones de temperamento, tanto en la adolescencia (TDAH) como en la edad adulta (patología dual).

BIBLIOGRAFÍA

1. Faraone SV, Tsuang MT, Tsuang DW. Genetics of mental disorders. A guide for students, clinicians, and researchers. New York: The Guilford Press, 1999; p. 272.
2. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. A proposal. Arch Gen Psychiatry 1987;44:573-88.
3. Cloninger CR, Svrakic DM, Przybeck TR. A psychobiological model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993;50:975-90.
4. Svrakic DM, Whitehead C, Przybeck TR, Cloninger CR. Differential diagnosis of personality disorders by the seven-factor model of temperament and character. Arch Gen Psychiatry 1993; 50:991-9.
5. Heath AC, Cloninger CR, Martin NG. Testing a model for the genetic structure of personality: a comparison of the personality systems of Cloninger and Eysenck. J Pers Soc Psicol 1994; 66:762-75.
6. Koopmans JR, Boomsma DI, Heath AC, Van Doornen LJ. A multivariate genetic analysis of sensation seeking. Behav Genet 1995;25:349-56.
7. Benjamin J, Li L, Patterson C, Greenberg BD, Murphy DL, Hamer DH. Population and familial association between the D4 dopamine receptor gene and measures of Novelty Seeking Nat Genet 1996;12:81-4.
8. Ebstein RP, Novick O, Umansky R, Pirelli B, Osher Y, Blaine, et al. Dopamine D4 receptor (D4DR) exon III polymorphism associated with the human personality trait of Novelty Seeking. Nat Genet 1996;12:78-80.
9. Ono Y, Manki H, Yoshimura K, Muramatsu T, Mizushima H, Higuchi S, et al. Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and novelty seeking in Japanese subjects. Am J Med Genet 1997;74:501-3.
10. Kuhn KU, Meyer K, Nothen MM, Gansicke M, Papassotiropoulos A, Maier W. Allelic variants of dopamine receptor D4 (DRD4) and serotonin receptor 5HT2c (HTR2c) and temperament factors: replication tests. Am J Med Genet 1999;88:168-72.

11. Noble EP, Ozkaragoz TZ, Ritchie TL, Zhang X, Belin TR, Sparkes RS. D2 and D4 dopamine receptor polymorphisms and personality. *Am J Med Genet* 1998;81:257-67.
12. Strobel A, Wehr A, Michel A, Brocke B. Association between the dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and measures of Novelty Seeking in a German population. *Mol Psychiatry* 1999;4:378-84.
13. Tomitaka M, Tomitaka S, Otuka Y, Kim K, Matuki H, Sakamoto K, et al. Association between novelty seeking and dopamine receptor (DRD4) exon III polymorphism in Japanese subjects. *Am J Med Genet* 1999;88:469-71.
14. Jönsson EG, Nöthen MM, Gustavsson JP, Neidt H, Brené S, Tylec A, et al. Lack of evidence for allelic association between personality traits and the dopamine D4 receptor gene polymorphisms. *Am J Psychiatry* 1997;154:697-9.
15. Bau CH, Roman T, Almeida S, Hutz MH. Dopamine D4 receptor gene and personality dimensions in Brazilian male alcoholics. *Psychiatr Genet* 1999;9:139-43.
16. Gelernter J, Kranzler H, Coccaro E, Siever L, New A, Mulgrew CL. D4 dopamine-receptor receptor (DRD4) alleles and novelty seeking in substance-dependent personality disorder, and control subjects. *Am J Psychiatry* 1997;61:1144-52.
17. Pogue-Geile M, Ferrell R, Deka R, Debski T, Manuck S. Human novelty seeking personality traits and dopamine D4 receptor polymorphisms: a twin and genetic association study. *Am J Med Genet* 1998;81:44-8.
18. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Rommelspacher H, Schmidt LG. Dopamine D4 receptor exon III alleles and variation of novelty seeking in alcoholics. *Am J Med Genet* 1997;74:483-7.
19. Sullivan PF, Fifeild WJ, Kennedy MA, Mulder RT, Sellman JD, Joyce PR. No association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene (DRD4) in two New Zealand samples. *Am J Psychiatry* 1998;155:98-101.
20. Vandenbergh DJ, Zonderman AB, Wang J, Uhl GR, Costa PT. No association between novelty seeking and dopamine D4 receptor (DRD4) exon III seven repeat alleles in Baltimore Longitudinal Study of Aging Participants. *Mol Psychiatry* 1997;2:417-9.
21. Kluger AN, Siegfried Z, Ebstein RP. A meta-analysis of the association between DRD4 polymorphism and novelty seeking. *Mol Psychiatry* 2002;7:712-7.
22. Okuyama Y, Ishiguro H, Nankai M, Shibuya H, Watanabe A, Arinami T. Identification of a polymorphism in the promoter region of DRD4 associated with the human novelty seeking personality trait. *Mol Psychiatry* 2000;5:64-9.
23. Ekelund J, Lichtermann D, Jarvelin MR, Peltonen L. Association between novelty seeking and the type 4 dopamine receptor gene in a large finnish cohort sample. *Am J Psychiatry* 1999;156:1453-5.
24. Noble EP. The D2 dopamine receptor gene: a review of association studies in alcoholism and phenotypes. *Alcohol* 1998;16:33-45.
25. Ebstein RP, Gritsenko I, Nemanov L, Frisch A, Osher Y, Belmaker RH. No association between the serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and the tridimensional personality questionnaire (TPQ) temperament of harm avoidance. *Mol Psychiatry* 1997;2:224-6.
26. Lesch KP, Bengel D, Heils A, Sabol SZ, Greenberg BD, Petri S, et al. Association of anxiety-related traits with a polymorphism in the serotonin transporter gene regulatory region. *Science* 1996;274:1527-31.
27. Cloninger CR, Van Eerdewegh P, Goate A, Edenberg HJ, Blangero J, Hesselbrock V, et al. Anxiety proneness linked to epistatic loci in genome scan of human personality traits. *Am J Med Genet* 1998;81:313-7.
28. Kusumi I, Suzuki K, Sasaki Y, Kameda K, Sasaki T, Koyama T. Serotonin 5-HT(2A) receptor gene polymorphism, 5-HT(2A) receptor function and personality traits in healthy subjects: a negative study. *J Affect Disord* 2002;68:235-41.
29. American Psychiatric Association. Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales: DSM-IV-TR. Barcelona: Masson, 2002.
30. Torgersen S. Genetic and nosological aspects of schizotypal and borderline personality disorders: a twin study. *Arch Gen Psychiatry* 1984;41:546-54.
31. Battaglia M, Fossati A, Torgersen S, Bertella S, Bajo S, Maffei C, et al. A psychometric-genetic study of schizotypal disorder. *Schizophr Res* 1999;37:53-64.
32. Kendler KS, Ochs AL, Gorman AM, Hewitt JK, Ross DE, Mirsky AF. The structure of schizotypy: a pilot multitrait twin study. *Psychiatry Res* 1991;36:19-36.
33. Kety SS, Rosenthal D, Wender PH, Schulsinger F, Jacobsen B. The types and prevalence of mental illness in the biological and adoptive families of adopted schizophrenics. *J Psychiatr Res* 1968;6:345-62.
34. Kendler KS, Gruenberg AS, Kinney DK. Independent diagnosis of adoptees and relatives as defined by the DSM-III in the provincial and national samples of the Danish adoption study of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1994;51:456-68.
35. Kendler KS, Diehl SR. The genetics of schizophrenia. A current, genetic epidemiologic perspective. *Schizophr Bull* 1993;19:261-86.
36. Squires-Wheeler E, Skodol AE, Friedman D, Erlenmayer-Kimling L. The specificity of DSM-III schizotypal personality traits. *Psychol Med* 1988;18:757-65.
37. Squires-Wheeler E, Skodol AE, Basset A, Erlenmayer-Kimling L. DSM-III-R schizotypal personality traits in offspring of schizophrenic disorder, affective disorder, and normal control parents. *J Psychiatr Res* 1989;23:229-39.
38. Kringlen E, Cramer G. Offspring of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1989;46:873-7.
39. Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Torgersen S, Kringlen E. Mental disorders in first-degree relatives of schizophrenics. *Acta Psychiatr Scand* 1991;83:463-7.
40. Torgersen S, Onstad S, Skre I, Edvardsen J, Kringlen E. «True» schizotypal personality disorder: a study of co-twins and relatives of schizophrenic probands. *Am J Psychiatry* 1993;150:1661-7.
41. Battaglia M, Torgersen S. Schizotypal disorder: at the crossroads of genetics and nosology. *Acta Psychiatr Scand* 1996;94:303-10.
42. Battaglia M, Gasperini G, Sciuto G, Scherillo P, Bellodi L. Psychiatric disorders in the families of schizotypal subjects. *Schizophr Bull* 1991;17:659-68.
43. Siever LJ, Silverman JM, Hovarth TB, Klar H, Coccaro E, Keefe RS, et al. Increased morbid risk for schizophrenia-related disorders in relatives of schizotypal personality disordered patients. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:634-40.
44. Thaker G, Adami H, Moran M, Lahti A, Cassady S. Psychiatric illness in families of subjects with schizophrenia spectrum persona-

- lity disorders: high morbidity risks for unspecified functional psychoses and schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1993;150:66-71.
45. Baron M, Gruen R, Asnis L, Lord S. Familial transmisión de schizotipal and borderline personality disorders. *Am J Psychiatry* 1985;142:927-34.
 46. Battaglia M, Bernardeschi L, Franchini L, Bellodi L, Smeraldi E. A family study of schizotypal disorder. *Schizophr Bull* 1995;21:33-45.
 47. Cadenhead KS, Braff DL. Endophenotyping schizotypy: a prelude to genetic studies within the schizophrenia spectrum. *Schizophr Res* 2002;54:47-57.
 48. Faraone SV, Seidman LJ, Kremen WS, Toomey R, Pepple JR. Neuropsychologic functioning among the nonpsychotic relatives of schizophrenic patients: a diagnostic efficiency analysis. *J Abnorm Psychol* 1995;104:286-304.
 49. Weike AI, Bauer U, Hamm AO. Effective neuroleptic medication removes prepulse inhibition deficits in schizophrenia patients. *Biol Psychiatry* 2000;47:61-70.
 50. Cadenhead KS, Swerdlow NR, Shafer K, Díaz M, Braff DL. Modulation of the startle response and startle laterality in relatives of schizophrenia patients and schizotypal personality disorder subjects: evidence of inhibitory deficits. *Am J Psychiatry* 2000;157:1660-8.
 51. Carlson SR, Katsanis J, Iacono WG, McGue M. Emotional modulation of the startle reflex in twins: preliminary findings. *Biol Psychol* 1997;46:235-46.
 52. Freedman R, Adler LE, Waldo M. Gating of the auditory evoked potential in children and adults. *Psychophysiology* 1987;24:223-7.
 53. Clemen BA, Geyer MA, Braff DL. Poor P50 suppression among schizophrenia patients and their first degree biological relatives. *Am J Psychiatry* 1998;155:1691-4.
 54. Clemen BA, Geyer MA, Braff DL. P50 suppression among schizophrenia and normal comparison subjects: a methodological analysis. *Biol Psychiatry* 1997;41:1035-44.
 55. Cadenhead KS, Light GA, Geyer MA, Braff DL. Sensory gating deficits assessed by the P50 event-related potential in subjects with schizotypal personality disorder. *Am J Psychiatry* 2000;157:55-9.
 56. Ross RG, Harris JG, Oliney A, Radant A, Adler LE, Freedman R. Familial transmission of two independent saccadic abnormalities in schizophrenia. *Schizophr Res* 1998;30:59-70.
 57. McDowell JE, Myles-Worsley M, Coon H, Byerley W, Clementz BA. Measuring liability for schizophrenia using optimized antisaccade stimulus parameters. *Psychophysiology* 1999;36:138-41.
 58. Johnson JK, Tuulio-Henriksson A, Pirkola T, Huttunen MO, Lönqvist J, Kaprio J, et al. Do schizotypal symptoms mediate the relationship between genetic risk for schizophrenia and impaired neuropsychological performance in co-twins of schizophrenic patients? *Biol Psychiatry* 2003;54:1200-4.
 59. Gasperoni TL, Ekelund J, Huttunen MO, Palmer CGS, Tuulio-Henriksson A, Lönqvist J, et al. Genetic linkage and association between chromosome 1Q and working memory function in schizophrenia. *Am J Med Genet* 2003;116B:8-16.
 60. Millar JK, Wilson-Annan JC, Anderson S, Christie S, Taylor MS, Semple CA, et al. Disruption of two novel genes by a translocation co-segregating with schizophrenia. *Hum Mol Genet* 2000;9:1415-23.
 61. Kestler LP, Maholtra AK, Finch C, Adler C, Breier A. The relation between dopamine D2 receptor density and personality: preliminary evidence from the NEO personality inventory revised. *Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol* 2000;13:48-52.
 62. Rosmond R, Rankinen T, Chagnon M, Perusse L, Chagnon YC, Bouvard C, et al. Polymorphism in exon 6 of the dopamine D2 receptor gene (DRD2) is associated with elevated blood pressure and personality disorders in men. *J Hum Hypertens* 2001;15:553-8.
 63. Blum K, Braverman ER, Wu S, Cull JG, Chen TJ, Gill J, et al. Association of polymorphisms of dopamine D2 receptor (DRD2) and dopamine transporter (DAT1) genes with schizoid/avoidant behaviors (SAB). *Mol Psychiatry* 1997;2:239-46.
 64. Dinwiddie SH. Genetics, antisocial personality, and criminal responsibility. *Bull Am Acad Psychiatry Law* 1996;24:95-108.
 65. Krueger RF, Hicks BM, McGue M. Altruism and antisocial behavior: independent tendencies, unique personality correlates, distinct etiologies. *Psychol Sci* 2001;12:397-402.
 66. Rhee SH, Waldman ID. Genetic and environmental influences on antisocial behavior: a meta-analysis of twin and adoption studies. *Psychol Bull* 2002;128:490-529.
 67. Robins LN, Regier DA. *Psychiatric disorders in America*. New York: Free Press, 1991.
 68. Eysenck HJ. *Crime and Personality*. London: Paladin, 1977.
 69. Paris J. Antisocial personality disorder: a biopsychosocial model. *Can J Psychiatry* 1996;41:75-80.
 70. Nigg JT, Goldsmith HH. Genetics of personality disorders: perspectives from personality and psychopathology research. *Psychol Bull* 1994;115:346-80.
 71. Bohman M, Cloninger CR, Sigurdsson S, von Knorring AL. Predisposition to petty criminality in Swedish adoptees: I. Genetic and environment heterogeneity. *Arch Gen Psychiatry* 1982;39:1233-41.
 72. Cloninger CR, Gottesman I. Genetic and environmental factors in antisocial behavior disorders. The cause of crime: new biological approaches. New York: Cambridge University Press, 1987; p. 92-109.
 73. Siever LJ, Davis L. A psychobiological perspective on the personality disorders. *Am J Psychiatry* 1991;148:1647-58.
 74. Simonoff E. Gene-environment interplay in oppositional defiant and conduct disorder. *Child Adolesc Psychiatr Clin N Am* 2001;10:351-74.
 75. Robins LN. Study childhood predictors of adult antisocial behaviour: replications from longitudinal studies. *Psychol Med* 1978;8:611-22.
 76. Zoccolillo M, Pickles A, Quinton D, Rutter M. The outcome of childhood conduct disorder: implications for defining adult personality disorder and conduct disorder. *Psychol Med* 1992;22:971-88.
 77. Weiss G, Hechtman LT. *Hyperactive children grown up*, 2nd ed. New York: The Guilford Press, 1992.
 78. West DJ, Farrington DP. *Who becomes delinquent?* London: Heinemann, 1973.
 79. Miles DR, Carey G. Genetic and environmental architecture of human aggression. *J Pers Soc Psychol* 1997;72:207-17.
 80. Vanyukov MM, Moss HB, Kaplan BB, Kirillova GP, Tarter RE. Antisociality, substance dependence, and the DRD5 gene: a preliminary study. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2000;96:654-8.

81. Rowe DC, Osgood DW. Heredity and sociological theories of delinquency: a reconsideration. *Am Sociol Rev* 1984;49:526-40.
82. Taylor J, Iacono WG, McGue M. Evidence for a genetic etiology of early-onset delinquency. *J Abnorm Psychol* 2000;109:634-43.
83. Thapar A, Holmes J, Poulton K, Harrington R. Genetic basis of attention deficit and hiperactivity. *Br J Psychiatry* 1999;174:105-11.
84. Reich T, Edenberg HJ, Goate A, Williams TJ, Rice JP, Van Eerdevgh P, et al. Genome-wide search for genes affecting the risk for alcohol dependence. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 1998;81:207-15.
85. Stamps VR, Abeling NG, van Gennip AH, van Cruchten AG, Gurling HM. Mild learning difficulties and offending behaviour is there a link with monoamine oxidase A deficiency? *Psychiatr Genet* 2001;11:173-6.
86. Lappalainen J, Long JC, Eggert M, Ozaki N, Robin RW, Brown GL, et al. Linkage of antisocial alcoholism to the serotonin 5-HT1B receptor gene in 2 populations. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:989-94.
87. Sander T, Harms H, Dufeu P, Kuhn S, Hoehe M, Lesch KP, et al. Serotonin transporter gene variants in alcohol-dependent subject with dissocial personality disorder. *Biol Psychiatry* 1998;43:908-12.
88. Slutske WS, True WR, Goldberg J, Eisen S, Lyons M, Tsuang M. A twin study of the association between pathological gambling and antisocial personality disorder. *J Abnorm Psychol* 2001;110:297-308.
89. Vanyukov MM, Moss HB, Gioio AE, Hughes HB, Kaplan BB, Tarter RE. An association between a microsatellite polymorphism at the DRD5 gene and the liability to substance abuse: pilot study. *Behav Genetics* 1998;28:75-82.
90. Sunahara RK, Guan HC, O'Dowd BF, Seeman P, Laurier LG, Georger SR, et al. Cloning of the gene for a human dopamine D5 receptor with higher affinity for dopamine than D1. *Nature* 1991;350:614-9.
91. Cadoret RJ, Yates WR, Troughton E. An adoption study of drug abuse/dependence in females. *Comp Psychiatry* 1996;37:88-94.
92. Matheny AP. Children's behavioral inhibition over age and across situations: genetic similarity for trait during change. *J Pers* 1989;57:215-35.
93. Lyons MJ, True WR, Eisen SA, Goldberg J, Meyer JM, Faraone SV, et al. Differential heritability of adult and juvenile antisocial traits. *Arch Gen Psychiatry* 1995;52:906-13.
94. Kernberg OF. Severe personality disorders: psychotherapeutic strategies. New Haven: Yale University Press, 1984.
95. Linehan MM, Koerner K. A behavioral theory of borderline personality disorder. *Borderline personality disorder and treatment*. Washington: American Psychiatric Press, 1993; p. 103-21.
96. Silk KR. Overview of biologic factors. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:61-75.
97. Torgersen S. Genetics of patients with borderline personality disorder. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:1-9.
98. Siever LJ, Torgersen S, Gunderson JG, Livesley J, Kendler KS. The borderline diagnosis III: identifying endophenotypes for genetic studies. *Biol Psychiatry* 2002;51:964-8.
99. Links PS, Steiner M, Huxley G. The occurrence of borderline personality disorder in the families of borderline patients. *J Personal Disord* 1998;2:14-20.
100. Reich JH. Familiality of DSM-III dramatic and anxious personality cluster. *J Nerv Ment Dis* 1989;177:96-100.
101. Livesley WJ, Jackson DN, Schroeder ML. Factorial structure of traits delineating personality disorders in clinical and general populations samples. *J Abnorm Psychol* 1992;101:432-40.
102. New AS, Gelernter J, Goodman M, Mitropoulou V, Koenigsberg HW, Silverman JM, et al. Suicide, impulsive aggression and HTR1B genotype. *Biol Psychiatry* 2001;50:62-5.
103. Oquendo MA, Mann JJ. The biology of impulsivity and suicidality. *Psychiatr Clin North Am* 2000;23:11-25.
104. Roy A. Family history of suicide. *Arch Gen Psychiatry* 1983;40:971-4.
105. Siever LJ, Coccaro EF, Trestman RL. The growth hormone response to clonidine in acute and remitted depressed patients. *Neuropsychopharmacology* 1992;6:165-77.
106. Russ MJ. Self-injurious behaviour in patients with borderline personality disorder: biological perspectives. *J Personal Disord* 1992;6:64-81.
107. Manuck SB, Flory JD, Ferrel RE. Aggression and anger-related traits associated with a polymorphism of the tryptophan hydroxylase gene. *Biol Psychiatry* 1999;45:603-14.
108. Silverman JM, Pinkham L, Horvath TB, Coccaro EF, Klar H, Scheer S, et al. *Am J Psychiatry* 1991;148:1378-85.
109. Riso LP, Klein DN, Anderson RL. A family study of outpatients with borderline personality disorder and no history of mood disorder. *J Personal Disord* 2000;14:208-17.
110. Grant BF, Hasin DS, Stinson FS, Dawson DA, Chou SP, Ruan WJ, et al. Prevalence, correlates, and disability of personality disorders in the United States: results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *J Clin Psychiatry* 2004;65:948-58.
111. Joyce PR, Rogers GR, Miller AL, Mulder RT, Luty SE, Kennedy MA. Polymorphisms of DRD4 and DRD3 and risk of avoidant and obsessive personality traits and disorders. *Psychiatry Res* 2003;119:1-10.
112. Jönsson EG, Burgert E, Crocq MA, Gustavsson JP, Forslund K, Mattila-Evenden M, et al. Association study between dopamine D3 receptor gene variant and personality traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 2003;117B:61-5.
113. Jacob CP, Strobel A, Hohenberger K, Ringel T, Gutknecht L, Reif A, et al. Association between allelic variation of serotonin transporter function and neuroticism in anxious cluster C personality disorders. *Am J Psychiatry* 2004;161:569-72.
114. Davidson RJ. Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biol Psychiatry* 2002;51:68-80.
115. Samuels J, Nestadt G, Bienvenu J, Costa PT, Riddle MA, Liang KY, et al. Personality disorders and normal personality dimensions in obsessive-compulsive disorder. *Br J Psychiatry* 2000;177:457-62.
116. Iketai T, Kiriike N, Stein MB, Nagao K, Nagata T, Minamikawa N, et al. Personality disorder comorbidity in panic disorder patients with or without current major depression. *Depress Anxiety* 2002;15:176-82.
117. Kendler KS. Major depression and generalised anxiety disorder: same genes, (partly) different environments-revisited. *Br J Psychiatry Suppl* 1996;30:68-75.