

N. Lanzagorta<sup>1,5</sup>  
 E. Alexanderson-Rosas<sup>1</sup>  
 A. Ricalde<sup>1</sup>  
 L. Gómez Caudillo<sup>1</sup>  
 A. Sosa<sup>1</sup>  
 B. Camarena<sup>2</sup>  
 A. Aguilar<sup>2</sup>  
 A. Fresán<sup>2</sup>  
 R. Apiquian<sup>3</sup>  
 H. Nicolini<sup>4</sup>

## Efecto del gen del transportador de la serotonina (5-HTT) sobre las dimensiones de la personalidad en individuos sin psicopatología

<sup>1</sup> Unidad PET-Ciclotrón  
 Facultad de Medicina  
 Universidad Nacional Autónoma de México  
 México, D.F.

<sup>2</sup> Laboratorio de Genética Molecular  
 Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón  
 de la Fuente Muñiz  
 México, D.F.

<sup>3</sup> Servicio de Psiquiatría  
 Instituto Nacional de Neurología y  
 Neurocirugía Manuel Velasco Suárez  
 México, D.F.

<sup>4</sup> Ciencias Genómicas  
 Universidad Autónoma de la Ciudad de México  
 México, D.F.

<sup>5</sup> Facultad de Psicología  
 Universidad Nacional Autónoma de México  
 México, D.F.

**Introducción.** El presente estudio se realizó con el fin de estudiar el efecto de los genotipos moleculares del transportador de la serotonina (5-HTT) sobre las dimensiones de la personalidad basadas en el Inventario de Temperamento y Carácter (ITC) en personas sin presencia de psicopatología.

**Métodos.** Participaron 57 individuos sin sintomatología psiquiátrica evaluados mediante el SCL-90 y que respondieron además el ITC. A todos se les tomó una muestra de sangre periférica para la determinación de sus genotipos previo consentimiento informado. Se formaron tres grupos según el genotipo del 5-HTT: SS, SL y LL, y se compararon los resultados del ITC entre cada grupo.

**Resultados.** No se encontró relación entre los genotipos del 5-HTT y ninguna de las subescalas del ITC. Tampoco se pudieron demostrar diferencias entre ninguno de los tres grupos de acuerdo únicamente a las puntuaciones del ITC en comparación con ellos mismos, ni con un grupo de controles históricos publicados anteriormente.

**Conclusiones.** Los resultados son consistentes con otros estudios en los que no se han encontrado asociaciones entre las diferentes medidas de la personalidad y los genotipos del 5-HTT. Asimismo, los datos sugieren que la muestra que participó en el presente estudio puede utilizarse como una fuente de controles para estudios posteriores. Éste es el primer estudio de asociación entre la personalidad y el gen del 5-HTT que se hace en la población mexicana.

**Palabras clave:**  
 Personalidad. Genética. Temperamento. Carácter. Serotonina. Polimorfismo del 5-HTT.

*Actas Esp Psiquiatr* 2006;34(5):303-308

### Effect of the serotonin transporter gene (5-HTT) on personality dimensions in individuals without psychopathology

**Introduction.** The aim of the present study was to assess the association between the serotonin transporter gene

Correspondencia:  
 Humberto Nicolini S.  
 Carracci, 107  
 Col. Insurgentes Extremadura  
 03740 México DF  
 Correo electrónico: nicolini\_humberto@yahoo.com

and the Temperament and Character Inventory (TCI) personality dimensions in subjects without psychopathology.

**Method.** Fifty seven individuals without psychiatric symptoms were assessed with the SCL-90 and the TCI. In all subjects a peripheral blood sample was taken to determine their genotypes, after informed consent. Three groups were formed according to the 5-HTT genotype: SS, SL and LL, and the TCI results were compared.

**Results.** There was no association among the 5-HTT genotypes and any of the TCI subscales. There were also no statistical differences among any of the three groups divided by genotype only according to the TCI scores, as well as when compared with historical controls.

**Conclusions.** These results are consistent with other studies that have not found associations among the different measurements of personality and 5-HTT genotypes. Likewise, our data suggest that our sample can be useful as a source of controls for later studies. This is the first study assessing TCI dimensions and the 5-HTT gene in the Mexican population.

**Key words:**  
 Personality. Genetics. Temperament. Character. Serotonin. 5-HTT polymorphism.

### INTRODUCCIÓN

El concepto de personalidad ha sido ampliamente discutido en los últimos años. A diferencia de las definiciones clásicas que definen la personalidad como una serie de procesos internos (tanto estables como temporales) para afrontar el medio ambiente<sup>1</sup>, actualmente los modelos dimensionales de la personalidad han cobrado interés dada la diversidad de estructuras y rasgos altamente generalizables entre los individuos. Autores como Eysenck<sup>2</sup> (1970), Tellegen<sup>3</sup> (1985), Cloninger<sup>4</sup> (1987), Watson y Clark<sup>5</sup> (1993), etc., han desarrollado modelos dimensionales de personalidad basados en diferentes factores que también destacan rasgos tanto relativamente estables como transitorios.

Entre 1987 y 1994, Cloninger<sup>4,6</sup> propuso un modelo psicobiológico con siete dimensiones de la personalidad, cua-

tro de temperamento y tres de carácter. Dicho modelo se basa en la evidencia biogenética sobre la estructura que modifica la respuesta adaptativa del individuo hacia el daño, evitación, recompensa y persistencia (temperamento) y se complementa con la descripción de tres dimensiones del carácter centradas en el aprendizaje consciente y social del individuo en su entorno. Así, Cloninger desarrolló un instrumento denominado Inventario de Temperamento y Carácter (ITC)<sup>6</sup> para el estudio de la personalidad.

Recientemente ha surgido la necesidad de estudiar tanto la etiología como la epidemiología de los trastornos de personalidad (TP) debido a por lo menos tres aspectos fundamentales: *a)* los TP son comunes y se han encontrado en diferentes culturas y medios socioculturales; *b)* los TP afectan seriamente a los individuos que los padecen y son seriamente disruptivos en las sociedades, familias y comunidades, y *c)* la presencia de un TP generalmente afecta el curso de otros trastornos psiquiátricos concomitantes<sup>7</sup>.

Sin embargo, dado que es difícil establecer el inicio de los TP y que son condiciones clínicas de larga duración, es difícil estudiar su verdadera incidencia. Por ello su principal evidencia epidemiológica se ha encontrado alrededor del estudio de su prevalencia<sup>8</sup>. La frecuencia de la prevalencia comunitaria de los TP va, en general, desde 0,1<sup>9</sup> hasta 13,5%<sup>10</sup>. La gran variabilidad de estos resultados se explica por el uso de diferentes instrumentos de diagnóstico<sup>7</sup>.

Así como resulta complicado indicar el inicio de los TP, además de centrarse en la prevalencia de los mismos, es necesario evaluar su etiología. De ahí ha surgido la inquietud de investigadores de múltiples disciplinas para evaluar los diversos factores que influyen en el temperamento y el carácter. Desde la perspectiva etiológica ligada a la herencia se han centrado en analizar los diversos genes que pueden predisponer a ciertas conductas, procesos cognitivos, rasgos de personalidad e incluso TP.

Una de las moléculas más importantes en el estudio de la conducta normal y patológica es la serotonina (5-HT). En el cerebro de los humanos, de primates no humanos y otros mamíferos, la neurotransmisión de 5-HT interviene en la regulación de la conducta emocional, la cognición, el procesamiento sensorial, la actividad motriz y en ritmos circadianos como la alimentación, el sueño y la reproducción. Tal diversidad de funciones fisiológicas se debe a que la 5-HT dirige la actividad e interacción de otros sistemas de neurotransmisión<sup>11</sup>.

El sitio de recaptación del transportador de la serotonina (5-HTT) ejerce un importante papel en la regulación de la transmisión serotoninérgica en regiones relacionadas con la conducta motriz, la experiencia emocional y la memoria<sup>12</sup>. Además, el 5-HTT es el principal sitio de acción de algunos fármacos antidepresivos y ansiolíticos que inhiben la recaptación de la 5-HT, como la fluoxetina. Dado que el 5-HTT es el principal regulador de la actividad serotoninérgica, se ha sugerido que su variabilidad genética puede predisponer el comportamiento (p. ej., rasgos de personalidad)<sup>11</sup>.

El gen del 5-HTT en los humanos se encuentra codificado en el cromosoma 17q11.2. Está compuesto por 14 o 15 exones separados por aproximadamente 35 kb<sup>13</sup>. En los humanos la actividad de transcripción del gen del 5-HTT está regulada por un elemento polimórfico repetitivo o región polimórfica ligada al gen del 5-HTT (5-HTTLPR) localizada sobre el sitio donde comienza la transcripción. Este polimorfismo del promotor del sitio de recaptación 5-HTTLPR es único entre los primates humanos y simios; en los humanos la mayoría de los alelos están compuestos por 14 o 16 elementos repetidos (alelo corto o largo, respectivamente). En la población caucásica se conoce que el 57% tiene una frecuencia alélica para el alelo largo (L) y el 43% para el alelo corto (S), con una distribución del genotipo 5-HTTLPR del 32% L/L, el 49% L/S y el 19% S/S<sup>12</sup>. En México la frecuencia alélica para el 5-HTT es muy similar a la encontrada en la población caucásica<sup>14</sup>.

Las células homocigotas para la variante L (L/L) del 5-HTTLPR producen concentraciones más altas de ARNm que las células que contienen una o dos copias de la forma S (L/S o S/S). Otros estudios han sugerido que la forma S está asociada con una expresión y función más baja del 5-HTT<sup>13</sup>. Además, la forma corta se ha asociado con un incremento en el metabolismo cerebral de la corteza anterior, posterior, amígdala, los giros fusiformes, la corteza prefrontal dorso-lateral y la corteza temporal superior, áreas en su mayoría asociadas a percepción y memoria de estímulos visuales, emocionales y estímulos de recompensa en trastornos de ansiedad y depresión<sup>15,16</sup>.

Desde la perspectiva conductual se ha asociado a los individuos portadores del alelo S con una mayor susceptibilidad para presentar trastornos afectivos<sup>17-19</sup>, de personalidad con rasgos ansiosos<sup>12,20,21</sup>, aumento en la respuesta condicionada al miedo<sup>22</sup> y comportamiento impulsivo<sup>23</sup>.

Además se han encontrado diferencias entre los portadores de los diferentes alelos de la 5-HTTLPR en algunas medidas conductuales y de metabolismo cerebral, y otros autores han realizado estudios para evaluar los genes implicados en la vulnerabilidad para presentar diferentes rasgos de personalidad. En un estudio realizado por Cloninger et al.<sup>24</sup> los autores hicieron pruebas para encontrar asociaciones entre *loci* cuantitativos de rasgos específicos (en inglés *quantitative trait loci*, QTL) y la subescala de evitación al daño del Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPO), una versión preliminar del ITC, por medio de un tamizaje del genoma humano. Participaron 758 hermanos de 117 familias nucleares de alcoholicos. Encontraron un *locus* que explicó el 38% de la varianza y se detectó evidencia significativa de interacciones entre *loci* (epistasia), dado que en conjunto todos los *loci* explicaban una mayor varianza para la evitación al daño (54-66%). Estos resultados han dado lugar a un replanteamiento de los estudios sobre psicología y genética de la personalidad, dado que destacan la importancia de evaluar las interacciones genético-ambientales en la prevalencia de ciertos rasgos de temperamento y carácter, así

como los posibles efectos en diferentes sistemas de neuro-modulación (pleiotrópicos) de determinados genes y que finalmente determinan la presencia clínica sobre ciertos rasgos o dimensiones de la personalidad.

Lesch et al.<sup>12</sup> fueron los primeros investigadores que se dedicaron a estudiar la relación entre el polimorfismo en el promotor del sitio de recaptación de la serotonina (5-HTTLPR) y la personalidad. Los autores realizaron un estudio en el que encontraron que los individuos con el alelo S obtuvieron puntuaciones más altas en las subescalas de neuroticismo, ansiedad y evitación al daño que aquellos individuos homocigotos para el alelo L (n=505), medidos con dos instrumentos de la personalidad, el ITC y el de Eysenck. Dicha asociación se encontró tanto en muestras poblacionales como en hermanos (fueron predominantemente caucásicos). De igual manera, en un estudio realizado por Greenberg et al.<sup>21</sup> encontraron resultados similares en una muestra de 397 hermanos, principalmente del sexo femenino (84 %). Sin embargo, otros estudios que también han replicado el estudio de Lesch et al.<sup>12</sup> no han encontrado asociación entre los posibles genotipos del 5-HTTLPR y los rasgos de personalidad, independientemente del tamaño de la muestra o de la raza de los individuos evaluados<sup>25-29</sup>.

Como puede apreciarse, existe controversia entre la asociación del gen del 5-HTT y las medidas de la personalidad. Las diferencias descritas en la literatura pueden deberse a diversos factores tales como la raza, el tamaño de la muestra, e incluso los instrumentos utilizados para medir la personalidad. El presente estudio se realizó con el fin de evaluar si existen diferencias entre los individuos según las variantes del 5-HTTLPR entre las puntuaciones de las diferentes dimensiones de la personalidad que se evalúan en el ITC de Cloninger<sup>6</sup> en individuos mexicanos sin psicopatología.

## MÉTODOS

### Participantes

Participaron en el estudio 57 individuos con una media de edad de 45 años que acudieron mediante invitación a participar en el presente estudio de genética y personalidad en la Unidad PET-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México (UNAM). Del total de los participantes, el 56 % eran del sexo femenino.

Se excluyó de la muestra a todo aquel individuo que en la Lista de Síntomas Limitados (SCL-90)<sup>30,31</sup> tuviera una puntuación mayor a 2 en los clústers de las subescalas de tamizaje psiquiátrico.

Los individuos fueron asignados a uno de tres grupos de acuerdo con su genotipo del 5-HTT, de tal forma que quedaron 21 individuos en el grupo con los alelos S/S, 21 en el grupo S/L y 15 en el grupo L/L. Adicionalmente se contó con un grupo control histórico de 54 participantes previamente

evaluados por nuestro mismo grupo con el fin de contrastar los resultados del ITC<sup>32</sup>.

Se obtuvo el consentimiento informado por escrito de todos los voluntarios participantes en el estudio tanto para las evaluaciones como para la toma del ADN genómico. El proyecto y el consentimiento informado fueron aprobados por el comité de ética de las diversas instituciones participantes.

### Instrumentos

#### *Inventario de Temperamento y Carácter*

El ITC<sup>6</sup> es un instrumento autoaplicable que consta de 240 reactivos que evalúan de forma dimensional la respuesta adaptativa del individuo hacia la búsqueda de la novedad, la evitación al daño, la dependencia de la recompensa y la persistencia como factores del temperamento, así como la autodirección, la cooperatividad y la autotranscendencia como las tres dimensiones del carácter. Los enunciados de la prueba tienen dos opciones de respuesta (verdadero y falso) para que el participante decida cuál es la que lo describe mejor.

El ITC posee niveles aceptables de validez y confiabilidad para su uso en la población general y clínica. La versión en español del instrumento se comporta psicométricamente de forma similar a la versión original<sup>33</sup>.

#### *Lista de Síntomas Limitados (SCL-90)*

La SCL-90<sup>30,31</sup> es una prueba autoaplicable de tamizaje que evalúa la presencia de síntomas asociados a patologías psiquiátricas. Dicha variable se consideró en el presente estudio como criterio de exclusión. El instrumento consta de una lista de 90 reactivos relacionados con síntomas de nueve diferentes psicopatologías (somatización, trastorno obsesivo-compulsivo, sensibilidad, depresión, ansiedad, hostilidad, ansiedad fóbica, ideación paranoide, psicoticismo y puntuación general). Las respuestas de los participantes reciben diferentes puntuaciones de acuerdo con la opción que mejor describe qué tanto el enunciado citado le molestó durante la última semana, mediante una escala tipo Likert con cinco opciones de respuesta (0: nunca; 1: muy pocas veces; 2: algunas veces; 3: muchas veces; 4: siempre).

Esta escala tiene una elevada sensibilidad para la detección de psicopatología en la población general, aunque su especificidad es baja<sup>31</sup>.

### Procedimiento

Los participantes fueron invitados a colaborar en el presente estudio en la Unidad PET-Ciclotrón de la Facultad de Medicina de la UNAM. Todos los individuos firmaron de ma-

nera voluntaria una carta de consentimiento informado al aceptar colaborar en la investigación.

Se entrevistó a los participantes para recabar datos sociodemográficos y se les realizó una breve historia clínica. Se les proporcionaron de manera individual los instrumentos ITC y SCL-90 para que los respondieran. Adicionalmente se les extrajo sangre periférica de la vena del antebrazo para el posterior análisis molecular.

El ADN genómico se extrajo de la muestra de sangre a través del procedimiento estándar<sup>34</sup>. Se realizó una reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el polimorfismo 5-HTTLPR en un volumen total de 15 µl, que contenía 1,8 mM de cloruro de magnesio, 200 mM de dATP, 200 mM de dCTP, 200 mM de dTTP, 100 mM de dGTP, 100 mM de 7-deasa-dGTP, 0,96 unidades de la polimerasa AmpliTaq Gold (AmpliAq Gold; Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 1,3 µM *primers* (5'GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) y 150 ng de ADN genómico. Después del paso inicial de 10 min de desnaturalización a 95 °C, se realizaron 45 ciclos de 30 s a 95 °C, 30 s a 61 °C y 1 min a 72 °C, seguidos por un paso final de 7 min a 72 °C. Los productos de la PCR fueron separados en 2% de gel de agarosa altamente derretido y luego vistos a través de luz ultravioleta tras una tinción de bromuro de etidio.

## RESULTADOS

Los resultados del estudio se analizaron comparando las medias de las puntuaciones de las diferentes dimensiones del ITC entre los grupos S/S, S/L, L/L y controles mediante un análisis de varianza multivariado (MANOVA) con el programa estadístico S-Plus v. 2000®.

La tabla 1 muestra los datos sociodemográficos de los participantes describiendo las medias y desviaciones estándar (DE) de la edad y el género de acuerdo con cada grupo.

Tabla 1	Datos sociodemográficos				
	SS	SL	LL	Controles	P
	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	
Edad (años)	49,6 (14,9)	45,1 (16)	41,7 (16,8)	35 (8)	NS
Género (mujeres/%)	14 (67)	11 (52)	7 (47)	31 (57)	0,046*

Como puede apreciarse en la tabla 1 no existen diferencias significativas entre los grupos en edad; sin embargo, en cuanto al género las mujeres ocupan un lugar consistentemente mayor en los grupos analizados (57% en total). La significancia en el porcentaje de género se debe a que el porcentaje de mujeres es mucho mayor que el de los hombres en el grupo S/S y un poco menor en el grupo L/L.

La tabla 2 muestra en las columnas las medias y DE de las puntuaciones del ITC para cada grupo analizado, así como los resultados del MANOVA. En las filas se presenta cada una de las dimensiones del ITC abreviadas por sus siglas en inglés. Los factores del temperamento son: NS: búsqueda de la novedad; HA: evitación al daño; RD: dependencia de la recompensa, y PE: persistencia, mientras que las dimensiones del carácter son: SD: autodirección; CO: cooperatividad, y ST: autotranscendencia.

La tabla 2 muestra que no existen diferencias significativas entre ninguno de los cuatro grupos para ninguna de las dimensiones del ITC ( $p > 0,05$ ). Cabe destacar que, además de que los grupos genotipificados no muestran diferencias, tampoco lo hacen al ser comparados con el grupo control histórico.

Tabla 2	Promedio de las dimensiones del ITC entre los grupos analizados y MANOVA						
	Grupo ITC	SS	SL	LL	Controles	F	p
		Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)	Media (DE)		
Búsqueda de la novedad (NS)	16,3 (6,1)	19,3 (5,0)	17,0 (4,5)	19,6 (5,6)	1,306	0,282	
Evitación al daño (HA)	13,6 (5,6)	12,7 (5,6)	13,3 (5,0)	13,6 (6,3)	0,102	0,959	
Dependencia de la recompensa (RD)	14,8 (3,3)	14,1 (4,1)	14,6 (3,8)	15,0 (4,0)	0,138	0,937	
Persistencia (PD)	4,4 (1,7)	4,9 (1,4)	5,4 (1,9)	5,3 (1,7)	1,177	0,371	
Autodirección (SD)	33,7 (6,4)	35,6 (6,5)	32,3 (7,8)	34,0 (6,1)	0,729	0,539	
Cooperatividad (CO)	32,7 (5,7)	32,8 (5,0)	32,2 (5,4)	31,9 (5,9)	0,053	0,984	
Autotranscendencia (ST)	18,9 (6,7)	17,9 (6,1)	17,3 (7,1)	13,9 (6,3)	0,579	0,631	

## CONCLUSIONES

El presente estudio se realizó con el fin de analizar la asociación entre los alelos de la 5-HTTLPR y las dimensiones de la personalidad del ITC<sup>6,33</sup> en individuos sin patología psiquiátrica.

Posiblemente no se hayan encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las subescalas del ITC y las variantes del polimorfismo del 5-HTT dado que la muestra fue pequeña y las DE de las puntuaciones fueron muy elevadas con respecto a las medias obtenidas. Adicionalmente, no haber encontrado diferencias entre el ITC, el genotipo del polimorfismo del 5-HTT y los controles históricos da lugar a que pueda considerarse a los participantes del presente estudio como fuertes controles para investigaciones posteriores.

Algunos estudios sobre la asociación de la 5-HTTLPR y la personalidad ya han planteado que la influencia del gen sobre la predisposición conductual es modesta (aproximadamente de 3 a 4% del total y de 7 a 9% de la varianza genética), mientras que los factores genéticos contribuyen del 40 al 60% de la varianza para el neuroticismo y los rasgos relacionados, concluyendo que la influencia de un solo polimorfismo sobre rasgos que se distribuyen normalmente es pequeña entre los humanos<sup>35</sup>. Nuestros datos coinciden con los de estos autores y dan lugar a la necesidad de estudiar otros genes implicados en la vulnerabilidad de presentar diversos rasgos de personalidad.

El hecho de no haber encontrado diferencias estadísticamente significativas entre las subescalas del ITC y las variantes del polimorfismo del 5-HTT es consistente con otros estudios en los que no se ha encontrado dicha asociación<sup>25-29</sup>, a pesar de que a su vez los resultados difieren con los de otros autores que han descrito una fuerte asociación entre el alelo S y las puntuaciones de neuroticismo, ansiedad y evitación al daño<sup>12,21</sup>. No obstante, la falta de significancia en el presente estudio se explica por una muestra menor que en la referida en los estudios con la asociación.

Sin embargo, tal como señalan Reiff y Lesch<sup>36</sup>, la interpretación de los estudios de asociación entre el 5-HTTLPR y la personalidad es controvertida debido al constante uso de muestras no representativas, a la falta de estudios en familias, a las diferencias en las múltiples medidas de personalidad aplicadas, a las diferencias étnicas, etc., lo que necesariamente conduce a interpretar con cautela los hallazgos en esta materia.

En suma, nuestros resultados sugieren la necesidad de estudiar otros genes implicados en la vulnerabilidad de presentar diversos rasgos de personalidad, de ampliar las muestras de los participantes a evaluar, controlar los factores étnicos y los instrumentos de medición de los rasgos a estudiar. Sin embargo, la relevancia del presente estudio recae en la fuerza de los participantes como individuos controles

para futuras investigaciones sobre genética y personalidad, además de ser el primer informe de un estudio de este tipo en la población mexicana.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Allport GW. *Personality: a psychological interpretation*. New York: Holt, 1937.
2. Eysenck H. *The structure of human personality*. London: Methuen, 1970.
3. Tellegen A. Structures of mood and personality and their relevance to assessing anxiety, with an emphasis on self-report. En: Tuna AH, Maser JD, editores. *Anxiety and the anxiety disorders*. Hillsdale: Erlbaum, 1985; p. 681-706.
4. Cloninger CR. A systematic method for clinical description and classification of personality variants. *Arch Gen Psychiatry* 1987;50:975-90.
5. Watson D, Clark LA. Behavioral disinhibition versus constraint: a dispositional perspective. En: Wegner y Pennebaker DM, editor. *Handbook of mental control*. New York: Prentice Hall, 1993; p. 506-27.
6. Cloninger CR, Przybeck TR, Svrakic DM, Wetzel RD. *The Temperament and Character Inventory (TCI): a guide to its development and use*. St. Louis, MO: Center for Psychobiology of Personality. Washington University, 1994.
7. Páez F, Rodríguez R, Pérez V, Colmenares E, Coello F, Apiquian R, et al. Prevalencia comunitaria de los trastornos de la personalidad. Resultados de un estudio piloto. *Salud Mental* 1997;20 (Suppl. 3):19-23.
8. De Girolamo G, Reich JH. *Personality Disorders*. Ginebra: World Health Association, 1993.
9. Leighton AH. *My name is Legion: The Stirling County Study of Psychiatric Disorder and Sociocultural Environment*. New York: Basic Books, 1959.
10. Zimmerman A, Coryell WH. Diagnosis personality disorders in the community: a comparison of self-report and interview measures. *Arch Gen Psychiatry* 1990;47:527-31.
11. Lesch KP, Mossner R. Genetically driven variation in serotonin uptake: is there a link to affective spectrum, neurodevelopmental, and neurodegenerative disorders? *Biol Psychiatry* 1998;44: 179-92.
12. 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.
13. Lesch KP, Greenberg BD, Higley JD, Bennett A, Murphy DL. Serotonin transporter, personality, and behavior. Toward a dissection of gene-gene and gene-environment interaction. En: Benjamin J, Ebstein RP, Belmaker RH, editores. *Molecular genetics and the human personality*. Washington: American Psychiatric Publishing, 2002.
14. Nicolini, H. Genética de las conductas compulsivas. En: de la Fuente R, editor. *Aportaciones recientes de la biología a la psiquiatría*. México: Colegio Nacional, 2003.
15. Graff-Guerrero A, Alexanderson-Rosas E, Altamirano-Ley J, Estrada-Sánchez G, Gómez-Martín D, Méndez JC, et al. Diferen-

- cias en el metabolismo en estructuras límbicas de acuerdo de la variación alélica del polimorfismo 5HTTLPR del gen del transportador de serotonina: un estudio piloto con PET. *Salud Mental* 2004;27:11-21.
16. Graff-Guero A, de la Fuente-Sandoval C, Camarena B, Gómez-Martín D, Apiquian R, Fresán A, et al. Frontal and limbic metabolic differences in subjects selected according to genetic variation of the SLC6A4 gene polymorphism. *Neuroimage* (en prensa).
  17. Collier DA, Stober G, Li T, Heils A, Catalano M, Di Bella D, et al. A novel functional polymorphism within the promoter of the serotonin transporter gene: possible role in susceptibility to affective disorders. *Mol Psychiatry* 1996;1:453-60.
  18. Ogilvie AD, Battersby S, Bubb VJ, Fink G, Harmar AJ, Goodwin GM, et al. Polymorphism in serotonin transporter gene associated with susceptibility to major depression. *Lancet* 1996;347:731-3.
  19. Caspi A, Sugden K, Moffitt TE, Taylor A, Craig IW, Harrington H, et al. Influence of life stress on depression: moderation by a polymorphism in the 5-HTT gene. *Science* 2003;301:386-9.
  20. Mazzanti CM, Lappalainen J, Long JC, Bengel D, Naukkarinen H, Eggert M, et al. Role of the serotonin transporter promoter polymorphism in anxiety-related traits. *Arch Gen Psychiatry* 1998;55:936-40.
  21. Greenberg BD, Li Q, Lucas FR, Hu S, Sirota LA, Benjamin J, et al. Association between the serotonin transporter promoter polymorphism and personality traits in a primarily female population sample. *Am J Med Genet* 2000;96:202-16.
  22. Garpenstrand H, Annas P, Ekblom J, Orelund L, Fredrikson M. Human fear conditioning is related to dopaminergic and serotonergic biological markers. *Behav Neurosci* 2001;115:358-64.
  23. Camarena B, Ruvinskis E, Santiago H, Montiel F, Cruz C, González-Barranco J, et al. Serotonin transporter gene and obese females with impulsivity. *Mol Psychiatry* 2000;7:829-30.
  24. 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 (Neuropsychiatric Genetics)* 1998;81:313-7.
  25. Ball D, Hill L, Freeman B, Eley TC, Strelau J, Riemann R, et al. The serotonin transporter gene and peer-related neuroticism. *Neuroreport* 1997;8:1301-4.
  26. 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.
  27. Flory JD, Manuck SB, Ferrell RE, Dent KM, Peters DG, Muldoon MF. Neuroticism is not associated with the serotonin transporter (5-HTTLPR) polymorphism. *Mol Psychiatry* 1999;4:93-6.
  28. Jorm AF, Henderson AS, Jacomb PA, Christensen H, Korten AE, Rodgers B, et al. An association study of a functional polymorphism of the serotonin transporter gene with personality and psychiatric symptoms. *Mol Psychiatry* 1998;3:449-51.
  29. Nakamura T, Muramatsu T, Ono Y, Matsushita S, Higuchi S, Mizushima H, et al. Serotonin transporter gene regulatory region polymorphism and anxiety-related traits in the Japanese. *Am J Med Genet* 1997;74:544-5.
  30. Derogatis LR. Symptom Checklist-90-R: administration, scoring, and procedures manual. Minneapolis: National Computer Systems, 1994.
  31. Derogatis LR, Lipman RS, Covi L. SCL-90: an outpatient psychiatric rating scale-preliminary report. *Psychopharmacol Bull* 1973;9:13-28.
  32. Cruz-Fuentes C, Blas C, González L, Camarena B, Nicolini H. Severity of obsessive-compulsive symptoms is related to self-directedness character trait in obsessive-compulsive disorder. *CNS Spectr* 2004;9:607-12.
  33. Sánchez de Carmona M, Páez F, López J, Nicolini H. Traducción y confiabilidad del Inventario de Temperamento y Carácter (ITC). *Salud Mental* 1996;19:5-9.
  34. Lahiri D, Nurnberger JI Jr. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 1991;19:5444.
  35. Plomin R, Owen MJ, McGuffin P. The genetic basis of complex human behaviors. *Science* 1994;264:1733-9.
  36. Reiff A, Lesch KP. Toward a molecular architecture of personality. *Behav Brain Res* 2003;139:1-20.