Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica

Asociación entre el polimorfismo Val108 / 158 Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico y rasgos de personalidad en estudiantes universitarios

TESIS

Para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico

AUTOR

Elvira Claveluz APARICIO AQUISE

ASESOR

Oscar ACOSTA CONCHUCOS

Lima, Perú

2025



Reconocimiento - No Comercial - Compartir Igual - Sin restricciones adicionales

https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/

Usted puede distribuir, remezclar, retocar, y crear a partir del documento original de modo no comercial, siempre y cuando se dé crédito al autor del documento y se licencien las nuevas creaciones bajo las mismas condiciones. No se permite aplicar términos legales o medidas tecnológicas que restrinjan legalmente a otros a hacer cualquier cosa que permita esta licencia.

Referencia bibliográfica

Aparicio E. Asociación entre el polimorfismo Val108 / 158 Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico y rasgos de personalidad en estudiantes universitarios [Tesis de pregrado]. Lima: Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica; 2025.

Metadatos complementarios

Datos de autor	
Nombres y apellidos	Elvira Claveluz Aparicio Aquise
DNI	46655700
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-1343-7856
Datos de asesor	
Nombres y apellidos	Oscar Acosta Conchucos
DNI Carné de extranjería emitido en Perú Pasaporte Cédula de identidad (Solo una de las opciones debe quedar en este recuadro	09456570
URL de ORCID	https://orcid.org/0000-0002-1912-0251
Datos del jurado	
Presidente del jurado	
Nombres y apellidos	Roberto Jhalver Vega Paulino
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	40556214
Miembro del jurado 1	
Nombres y apellidos	Pamela Elizabeth Canales Mormontoy
Tipo de documento	DNI
Número de documento de identidad	46020676
Miembro del jurado 2	
Nombres y apellidos	Adrian Arturo Intiquilla Quispe
Tipo de documento	DNI

Número de documento de identidad	71428803
Datos de investigación	
Línea de investigación	B.2.5.1. Bases moleculares de enfermedades multifactoriales y emergentes
Grupo de investigación	Genética, Ómicas, Bioinformática y Desarrollo Computacional en Biomedicina, Farmacia, Toxicología y Alimentos - GENOBIDC
Agencia de financiamiento	Autofinanciado
Ubicación geográfica de la investigación	Edificio: Laboratorio de Bioquímica de la Facultad de Farmacia y Bioquímica – UNMSM País: Perú Departamento: Lima Provincia: Lima Distrito: Cercado de Lima Calle: Jr. Puno N°1002 Latitud: -12.05572 Longitud: -77.02324
Año o rango de años en que se realizó la investigación	2020 – 2025
URL de disciplinas OCDE	Farmacología, Farmacia http://purl.org/pe-repo/ocde/ford#3.01.05

Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Universidad del Perú. Decana de América
Facultad de Farmacia y Bioquímica
Decanato

ACTA DE SUSTENTACIÓN DE TESIS

Los miembros del Jurado Examinador y Calificador de la Tesis titulada:

ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO VAL108/158 MET EN EL GEN COMT DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y RASGOS DE PERSONALIDAD EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS

Que presenta la Bachiller en Farmacia y Bioquímica:

ELVIRA CLAVELUZ APARICIO AQUISE

Que reunidos en la fecha se llevó a cabo la **SUSTENTACIÓN** de la **TESIS**, y después de las respuestas satisfactorias a las preguntas y objeciones formuladas por el Jurado, ha obtenido la siguiente calificación final:

DIECINUEVE (19) - APROBADO CON MÁXIMOS HONORES

de conformidad con el Art. 14.° del Reglamento General de Grados y Títulos de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos para la obtención del Título Profesional de Químico Farmacéutico (a) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica.

Lima, 21 de mayo de 2025.

Dr. Roberto Jhalver Vega Paulino
Presidente

Dra. Pamela Elizabeth Canales Mormontoy
Miembro

Dr. Adrian Arturo Intiquilla Quispe
Miembro

Universidad Nacional Mayor de San Marcos

Universidad del Perú. Decana de América

FACULTAD DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

ESCUELA PROFESIONAL DE FARMACIA Y BIOQUÍMICA

CERTIFICADO DE SIMILITUD

Yo, **Oscar Acosta Conchucos** identificado con DNI N° 09456570 en mi condición de asesor(a) acreditado con la Resolución Decanal N° 000300-2021-D-FFB/UNMSM de la Tesis cuyo título es "ASOCIACIÓN ENTRE EL POLIMORFISMO VAL108/158 MET EN EL GEN COMT DEL SISTEMA DOPAMINÉRGICO Y RASGOS DE PERSONALIDAD EN ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS" presentado por la Bachiller **Elvira Claveluz Aparicio Aquise**, para optar el Título Profesional de Químico Farmacéutico.

CERTIFICO: que se ha cumplido con lo establecido en la Directiva de Originalidad y de Similitud de Trabajos Académicos, de Investigación y Producción Intelectual. Según la revisión, análisis y evaluación mediante el software de similitud textual, el documento evaluado cuenta con el porcentaje de **19%** de similitud, nivel **PERMITIDO** para continuar con los trámites correspondientes y para su **publicación en el repositorio institucional.**

Se emite el presente certificado en cumplimiento de lo establecido en las normas vigentes, como uno de los requisitos para la obtención del grado correspondiente.

Jardín Botánico 3 de julio del 2025

.....

DNI: 09456570

Nombres y apellidos del asesor: Oscar Acosta Conchucos

DEDICATORIA

A mi Mamá, Digna Aquise y a mis hermanos Hillary, Wendy y Lee Kent por siempre brindarme su amor y momentos felices.

A mis tios, Noel Aquise y Rubila Leiva, por su amor y cuidado.

A mis queridos amigos Mayra Villar† y Maykol Cruzado†, gracias por los momentos inolvidables que compartimos juntos.

A mi amigo Daniel Savitt, por siempre darme aliento.

AGRADECIMIENTOS

- Al Mg. Oscar Acosta Conchucos, por sus enseñanzas, orientación, soporte y aliento en mi formación académica y en la elaboración de la presente investigación.

- A la Dra. Huerta, Dr. Sarria y al Dr. Solano por sus sugerencias sobre el test y su aplicación en la investigación.

- A los Catedráticos de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, por compartir sus conocimientos y guiar mi formación universitaria; Al Dr. Fernando Quevedo†, Dr. Carlos Bell, Dr. César Fuertes, La Dra. Amparo Zavaleta, Dra. Elizabeth Chavez, Dra. Elizabeth Ortega, Dra. Celia Vargas.

- A la Dra. Dina Rojas Lara, por sus enseñanzas y valores.

ÍNDICE

ABREVIATURAS IX

RESUMEN XI

ABSTRACT XII

I. INTRODUCCIÓN 1

I.1 Planteamiento del problema 2

I.2 Objetivos 4

I.2.1 Objetivo general 4

I.2.1 Objetivos específicos 4

I.3 Importancia y alcance de la Investigación 4

I.4 Limitaciones de la investigación 5

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA 6

II.1 Marco teórico 6

II.2 Antecedentes del estudio 9

II.3 Bases teóricas 10

II.3.1 Gen Catecol-o-Metil Transferasa. 10

II.3.2 Enzima Catecol-o-Metil Transferasa. 12

II.3.3 Corteza Prefrontal. 14

II.3.3.1 Partes de la Corteza Prefrontal. 16

II.3.4 Sistema dopaminérgico. 19

II.3.5 Rasgos de personalidad 23

II.3.5.1 Factores de los Rasgos de personalidad 24

II.4 Glosario de términos 25

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES 26
III.1 Hipótesis 26
III.2 Variables 26
III.3 Operacionalización de variables 27
IV. MATERIALES Y MÉTODOS 28
IV.1 Área de estudio 28
IV.2 Diseño de investigación 28
IV.3 Población y muestra 28
IV.4 Procedimientos y técnicas e instrumentos de recolección de información. 29
IV.5 Análisis estadístico 32
V. RESULTADOS 33
V.1 Genotipo y Alelos de la muestra 33
V.2 Comparación de Genotipos y Factores de la Personalidad según Neo PI - R 34
V.2.1 Comparación de Genotipos y Factor Apertura a la Experiencia 34
V.2.2 Comparación de Genotipos y Según Modelo Dominante y Factor Amabilidad. 37
V.2.3 Comparación de Genotipos para las Facetas del Factor Extraversión 42

VI. DISCUSIÓN 43

VII. CONCLUSIONES 52

VIII. RECOMENDACIONES 53

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS 54

X.ANEXOS 71

X.1 ANEXO 1 71

X.2 ANEXO 2 73

X.3 ANEXO 3 77

X.4 ANEXO 4 83

ÍNDICE DE TABLAS

TABLA 1. Características generales y distribución del polimorfismo Val158Met en los participantes (n=40) 33

TABLA 2. Análisis de varianza (ANOVA) para los genotipos Val/Val, Met/Met y Val/Met, según los puntajes de los 5 factores de personalidad según NEO PI-R 34

TABLA 3. Factores de personalidad - NEO PI-R según modelo dominante del polimorfismo Val158Met en el gen COMT 37

TABLA 4. Facetas del factor Amabilidad (A) - NEO PI-R según modelo codominante del polimorfismo Val158Met en el gen COMT 39

TABLA 5. Facetas del factor Extraversión (E) - NEO PI-R según modelo codominante del polimorfismo Val158Met en el gen COMT 42

ÍNDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Factores y facetas del Test de inventario de la personalidad NEO PI-R..... 31

FIGURA 2. Gráfico de cajas del Factor Apertura a la Experiencia 35

FIGURA 3. Gráfico de cajas del Factor Apertura a la Experiencia en los Genotipos homocigotos 36

FIGURA 4. Diagrama del Factor Amabilidad Modelo Dominante 38

FIGURA 5. Diagrama de la Faceta Altruismo Modelo Dominante 40

FIGURA 6. Diagrama del Faceta Actitud Conciliadora 41

ABREVIATURAS

ABREVIATURA	DEFINICIÓN
A	Amabilidad
AADC	L-amino aromático descarboxilasa
AM	Modelo aditivo
C	Responsabilidad
CCP	Corteza cingulada posterior
CFO	Corteza Orbitofrontal
COMT	Catecol-O-Metiltransferasa
CPF	Corteza prefrontal
CPFDLP	Corteza prefrontal dorsolateral
CPFDM	Corteza prefrontal dosomediana
CPFVL	Corteza prefrontal ventrolateral
CPFVM	Corteza prefrontal ventromedial
DA	Dopamina
DAT	Transportador de Dopamina
DBH	Dopamina Beta-Hidroxilasa
DDC	Descarboxilasa de L-Aminoácidos Aromáticos
DM	Modelo dominante
DOPAC	Dihidroxifenilacético
DRD1–5	Receptores de Dopamina D1 a D5
DZ	Dicigoto
E	Extraversión
HVA	Ácido homovanílico
MAO	Monoamino oxidasa
MB-COMT	Catecol-O-Metiltransferasa unido a membrana
Met	Metionina
MZ	Monocigoto
N	Neuroticismo
O	Apertura a la experiencia
PCR-RFLP	Reacción en Cadena de la Polimerasa - Polimorfismo en la Longitud de los Fragmentos de Restricción
PIH	Hormona inhibidora de prolactina
RM	Modelo recesivo
RMf	Resonancia magnética funcional
SAH	S -adenosil - L - homocisteína
SAM	S-adenosil metionina
S-COMT	Catecol-O-Metiltransferasa soluble

ABREVIATURA	DEFINICIÓN
SN	Sustancia negra
SNP	Polimorfismo de un solo nucleótido
TH	Tirosina Hidroxilasa
TOC	Trastorno Obsesivo Conpulsivo
Val	Valina
VMAT1	Transportador de Monoaminas Vesicular 1
VMAT2	Transportador de Monoaminas Vesicular 2
VTA Ó ATV	Area tegmental Ventral

RESUMEN

El metabolismo del sistema dopaminérgico, especialmente en la corteza prefrontal, podria influir en los rasgos de personalidad. El gen COMT presenta un polimorfismo que provoca variaciones en la expresión de la enzima COMT lo que conlleva a un cambio en la actividad enzimática. Según la literatura, el alelo Val del gen COMT expresa una enzima con una mayor actividad enzimática; mientras que el alelo Met, con menor actividad, impactando la disponibilidad de dopamina y con posible influencia en los rasgos de la personalidad. Se utilizó el instrumento de autoevaluación NEOP PI-R para determinar los rasgos de personalidad en una muestra de estudiantes universitarios de la ciudad de Lima. El objetivo de este estudio fue evaluar la asociación entre el polimorfismo Val/Met en el gen COMT y los rasgos de personalidad de la muestra de estudiantes. Se realizó el muestreo con hisopado bucal para la obtención de ADN y posterior detección del polimorfismo Val/Met en el gen COMT. Los estudiantes fueron evaluados mediante el test de personalidad NEO PI-R y los puntajes de los rasgos de personalidad y genotipos Val/Met fueron analizados. Los resultados indicaron asociación en el límite de la significancia en el factor apertura a la experiencia (p=0,053) con los genotipos COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met), además se halló asociación entre los genotipos homocigotos Val/Val vs Met/Met (p= 0,045). En los demás factores no se observaron asociaciones significativas. En el análisis mediante el modelo dominante (Val/Val vs. Val/Met + Met/Met) se determinó asociación en el factor amabilidad (p=0,044), así como en sus facetas altruismo (p=0,042) y actitud conciliadora (p=0,028); para los otros factores, el modelo dominante no presentó asociaciones significativas. Las asociaciones encontradas en la muestra de estudiantes universitarios indicaron influencia parcial del polimorfismo Val/Met en el gen COMT, lo que aporta al entendimiento de los mecanismos complejos de la personalidad humana.

Palabras clave: Sistema dopaminérgico, gen COMT, rasgos de personalidad, NEO PI-R, estudiantes universitarios.

ABSTRACT

The metabolism of the dopaminergic system, particularly in the prefrontal cortex, may influence personality traits. The COMT gene exhibits a polymorphism that leads to variations in the expression of the COMT enzyme, leading to changes in enzymatic activity. According to the literature, the Val allele of the COMT gene encodes an enzyme with higher enzymatic activity, whereas the Met allele, associated with lower enzymatic activity, impacts dopamine availability and may influence personality traits.

The NEO PI-R self-assessment instrument was used to determine personality traits in a sample of university students from the city of Lima. The aim of this study was to evaluate the association between the Val/Met polymorphism in the COMT gene and the personality traits of the student sample. Buccal swabs were used for DNA collection, followed by the detection of the Val/Met polymorphism in the COMT gene. The students were assessed using the NEO PI-R personality test, and personality trait scores, along with Val/Met genotypes, were analyzed.

The results indicated a borderline association of significance in the openness to experience factor ($p = 0.053$) with COMT genotypes (Val/Val, Val/Met, Met/Met). Additionally, a significant association was found between the homozygous Val/Val and Met/Met genotypes ($p = 0.045$). No significant associations were observed for the other factors. In the analysis using the dominant model (Val/Val vs. Val/Met + Met/Met), an association was identified in the agreeableness factor ($p = 0.044$), as well as in its facets of altruism ($p = 0.042$) and compliance ($p = 0.028$). For the others factors, the dominant model did not show significant associations. The associations found in university students suggest a partial influence of the Val/Met polymorphism in the COMT gene, contributing to the understanding of the complex mechanisms underlying human personality.

Keywords: dopaminergic system, COMT gene, personality traits, NEO PI-R, university students

I. INTRODUCCIÓN

La personalidad se define como un conjunto de características conductuales únicas. Estos rasgos son patrones consistentes de comportamiento, emoción y cognición; los cuales varían considerablemente entre las personas. Según algunos estudios pueden identificar desde temprana edad y son bastante estables a lo largo del tiempo (1,2). Las funciones de la corteza prefrontal son la regulación del comportamiento, las funciones ejecutivas y la personalidad (3). Tanto factores ambientales como genéticos influyen en la personalidad (4).

El sistema dopaminérgico estructuralmente se conecta con la corteza prefrontal a través de las 4 vías dopaminérgicas (5–7). La dopamina se sintetiza a partir de la tirosina luego se libera en la hendidura sináptica. Este neurotrasmisor es regulado a través del transportador de Dopamina DAT, el cual recapta la dopamina desde la hendidura presináptica y finalmente la degradación de dopamaina es catalizada por las enzimas MAO y COMT (8).

El gen COMT presenta un polimorfismo funcional que causa una sustitución de bases nitrogenadas, guanina (G) por adenina (A). Esta sustitución codifica valina por metionina; los genotipos son Val/Val, Val/Met, Met/Met y expresan fenotipos con diferente actividad enzimática, el alelo val se asocia con una mayor actividad enzimática y el alelo Met con menor actividad de dopamina (9). Es decir, luego de la actividad de la COMT, los portadores del alelo Val presentan menor cantidad de dopamina disponible que los portadores del ale Met que presentan mayor cantidad de dopamina disponible.

Los rasgos de personalidad pueden predecir la respuesta a los tratamientos de salud mental por lo cual entender los rasgos de personalidad podría mejorar la decisión de los planes de tratamiento (10). Los rasgos de personalidad responsabilidad y amabilidad predijeron la adherencia a la medicación y la no adherencia fue predicha para los rasgos de personalidad neuroticismo, extroversión y apertura a la experiencia (11). El objetivo de este estudio fue conocer si hay

asociaciones entre los polimorfismos del gen COMT y los rasgos de personalidad según el modelo NEO-PI-R de los 5 grandes factores de la personalidad: neuroticismo, extraversión, apertura a la experiencia, amabilidad y responsabilidad.

I.1. **Planteamiento del problema:**

Los fundamentos de las diferencias poblacionales en las distribuciones genotípicas han sido de interés en la genética humana. El uso de puntuaciones poligénicas promete generar avances en la comprensión de las diferencias fenotípicas de las poblaciones (12). Los estudios de genética poblacional facilitan la identificación de los alelos asociados con el riesgo de enfermedades y brindan información sobre el efecto de la intervención médica de una enfermedad (13). Los estudios en rasgos de personalidad podrían predecir características que afecten la psicopatología asi mismo los criterios que caracterizan a las enfermedades psiquiátricas como extremos de tendencias normales, incluidos los rasgos específicos de personalidad podrían explicarse mediante la variación hereditaria (14) .

El sistema dopaminérgico regula diversos aspectos de la función cerebral y tiene papeles importantes en múltiples condiciones psiquiátricas y neurológicas. Muchos genes participan en la vía dopaminérgica y regulan conjuntamente la concentración de dopamina (35), tales como: DAT, DBH, DDC, DRD1–5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, VMAT2 y COMT (15). COMT esta ubicado en el cromosoma 22q11.2 que codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa que es responsable de inactivar los neurotransmisores de catecolaminas como la dopamina, la epinefrina y la noradrenalina. Esta enzima, cataliza la transferencia de un grupo metilo de s-adenosil-metionina a un grupo hidroxilo en un núcleo de catecol (16).

Los rasgos de personalidad se pueden evaluar de acuerdo a puntuaciones en cada uno de los 5 grandes dominios (17). Las investigaciones en esta área podrían permitir asociar rasgos de personalidad con determinadas enfermedades tanto en la predisposición como en la respuesta del paciente frente a la enfermedad (18,19),

adherencia al tratamiento (20), y tendencia al consumo y adicción a drogas de abuso (21,22).

Existe variación en las frecuencias genotípicas y alélicas del polimorfismo COMT Val/Met entre diferentes etnias (caucásica, asiática, africana) (16,23,24). En el Perú, la proporción de ancestría genética amerindia está alrededor del 83% y el porcentaje restante es un componente no autóctono (25).

Se conoce por investigaciones previas que determinados rasgos de personalidad están asociados con la tendencia al consumo de drogas de abuso, predisposición a ciertas enfermedades, y respuesta y adherencia al tratamiento. Estos estudios podrían aportar en la salud pública mental de nuestra población teniendo en cuenta la variación genética y su dinámica, el impacto fenotípico farmacológico asociado a los genes dopaminérgicos, y sus relaciones con diferentes funciones cerebrales y múltiples condiciones psiquiátricas.

Los estudiantes de universidades se consideran apropiados como sujetos de estudio para rasgos de personalidad, teniendo en cuenta que estas características se mantienen estables en los adultos jóvenes (26) y que el envejecimiento es un factor de riesgo para enfermedades neurodegenerativas (27). Por otro lado, la edad promedio del primer consumo de drogas en el Perú es de 18,3 años y el uso se incrementa con los años (28).

En este contexto, se plantea realizar estudios de asociación del polimorfismo Val 108/158 Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico y los rasgos de la personalidad en estudiantes universitarios, los cuales podrían aportar un índicio sobre el polimorfismo en la población de jóvenes universitarios, así como su posible influencia en los rasgos de personalidad.

I.2. Objetivos

I.2.1. Objetivo general

Evaluar la asociación entre el polimorfismo Val/Met en el gen COMT con los rasgos de personalidad en estudiantes universitarios.

I.2.2. Objetivos específicos

1. Determinar los rasgos de personalidad en una muestra de estudiantes universitarios usando el test NEO-PI-R.

2. Establecer las frecuencias genotípicas (Met/ Met, Val/Met, Val/Val) y alélicas (alelo Met y alelo Val) en la muestra de estudiantes universitarios.

3. Describir la asociación entre los rasgos de personalidad, los genotipos y los alelos COMT en la muestra de estudiantes universitarios.

I.3. Importancia y alcance de la investigación

Este estudio podría aportar diversos enfoques de la etiología de los rasgos de personalidad, considerando los polimorfismos genéticos del gen COMT. Además, podría dar a conocer las distribuciones alélicas y genotípicas del gen COMT y sus implicancias en los rasgos de personalidad por ser un polimorfismo funcional relacionado con la actividad dopaminérgica en el cerebro.

La diversidad genética de la población peruana en interacción con complejos factores ambientales (sociales, económicos, educativos) y la incidencia y prevalencia de enfermedades y/o estados mentales, es propicio para generar conocimientos científicos y desarrollar métodos que integren la genética y la biología molecular.

Es necesario aportar estudios en este campo para predecir, prevenir, diagnosticar, pronosticar y/o tratar condiciones neuropsicológicas y/o mentales de manera adecuada. Existe la necesidad de una nueva perspectiva genética a los estudios de neuropsicología dentro de un contexto de salud pública, siendo los rasgos de personalidad aspectos que, estudiados desde un punto de vista genético y en concatenación con factores ambientales, pueden aportar en la compresión de características conductuales complejas en nuestro país. Este estudio aportará datos básicos de genética relacionados a datos conductuales que son aparentemente inexistentes en nuestro país.

I.4. Limitaciones de la investigación

Las limitaciones de esta investigación fueron el tamaño de muestra en el estudio, ya que se consideró a 40 estudiantes universitarios. Asi mismo, se considera como otra limitación el género, ya que el 70 por ciento de la muestra fueron mujeres.

II. REVISIÓN DE LA LITERATURA

II.1. Marco teórico

Los rasgos de la personalidad son los patrones relativamente duraderos de pensamientos, sentimientos y comportamientos que reflejan la tendencia a reaccionar de cierta manera en determinadas circunstancias (29). Los estudios de gemelos, familiares y genómicos han demostrado que los rasgos de personalidad están fuertemente influenciados por la genética, con una heredabilidad estimada que oscila entre el 40 y el 60% (30–33). Los estudios describen que los genes implicados en la señalización de las vías dopaminérgicas (COMT, D1-D5, MAO) están asociados a los rasgos de personalidad (34).

Existen cuatro vías dopaminérgicas principales en el cerebro: las vías nigroestriatal, mesolímbica, tuberoinfundibular y mesocortical (35); a través de la vía dopaminérgica mesocortical las neuronas dopaminérgicas del mesencéfalo en el área tegmental ventral (ATV) y la sustancia negra (SN) se proyectan hacia la CPF (Corteza prefrontal) (36). La dopamina es esencial para las funciones de control cognitivo de la CPF porque influye en procesos como la memoria de trabajo (36–40), la atención (41,42). y el comportamiento flexible que dependen de la CPF (36,43–46) . Diversos estudios muestran la relación de la corteza prefrontal con los rasgos de personalidad (36,47–50).

La síntesis de dopamina ocurre en el citosol a través de reacciones enzimáticas catalizadas por la tirosina hidroxilasa (TH) que convierte la tirosina en levodopa (L-DOPA) luego, la L-DOPA se puede convertir en dopamina mediante la Dopa descarboxilasa (8,51) . La dopamina se transporta desde el citosol mediante un transportador vesicular de monoaminas (VMAT2) a las vesículas sinápticas donde se almacena hasta su liberación en la hendidura sináptica. Las vías de degradación de dopamina se dan con la monoamino oxidasa (MAO) presente en la membrana mitocondrial externa (8,52). Después de un potencial de acción en una neurona dopaminérgica, la dopamina en las vesículas sinápticas se libera en la hendidura sináptica y se une a los receptores de dopamina (postsinápticos o presinápticos, o

en ambos). Todos los receptores de dopamina son metabotrópicos y se subdividen en dos grupos principales: receptores tipo D1 que incluyen D1 y D5, y receptores tipo D2 de D2, D3 y D4 (53,54); los receptores de dopamina se expresan en el sistema nervioso central asi como en el sistema nervioso periférico; en los vasos sanguíneos, riñones, corazón, retina y glándulas suprarrenales (53,55). D1 y D2 son los receptores de dopamina que se expresan con mayor abundancia en el cerebro (siendo D1 el más alto) (54,55).

La transmisión fásica de la dopamina se origina por potenciales de acción que alcanzan las sinapsis de las neuronas dopaminérgicas, provocando una liberación rápida y transitoria de dopamina en la hendidura sináptica debido a la activación sincronizada de descargas neuronales. La transmisión tónica se produce mediante una activación lenta e irregular en la neurona sin potenciales de acción presinápticos, siendo regulada por la actividad de otras neuronas y la recaptación o degradación de neurotransmisores (8,56–58). La dopamina en la hendidura sináptica es absorbida por los astrocitos circundantes, donde la dopamina se degrada en sus metabolitos mediante reacciones catalizadas por monoamino oxidasas (MAO) y la enzima catecolamina-O-metiltransferasa (COMT) (59).

El gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) ubicado en el cromosoma 22q11.2 (60) codifica para la enzima COMT y contiene seis exones que codifican para dos isoformas de proteínas producidas a partir de codones de inicio alternativos: COMT soluble (S-COMT) y COMT unido a membrana (MB-COMT). Estas dos isoformas difieren en su afinidad y capacidad de los sustratos en contraste con otros tejidos. MB-COMT predomina en el cerebro probablemente reflejando su mayor afinidad por los neurotransmisores de catecolamina (61). El gen COMT contiene polimorfismos de importancia funcional. El SNP rs4680, una sustitución G/A en el codón 158 en MB-COMT (o en el codón 108 en S-COMT) que codifica para valina (Val) o la metionina (Met), referida como Val158Met. Este SNP influye en la estabilidad térmica y la actividad enzimática de la COMT (61).

El alelo Val se asocia con una mayor actividad enzimática, por lo tanto, con una mayor degradación de dopamina (menor disponibilidad de dopamina prefrontal) por

otro lado, el alelo Met se asocia con una menor actividad enzimática (mayor disponibilidad de dopamina prefrontal); en las sinapsis de la córteza prefrontal. De esta forma es como el polimorfismo Val158Met en el gen COMT influye en la disponibilidad de dopamina en la corteza prefrontal (61). El genotipo Val/Val está asociado a mayor actividad, el genotipo Met/Met con una actividad más baja y el genotipo heterocigoto Val/Met con una actividad intermedia de la enzima COMT (62–64).

La enzima COMT es importante en el mecanismo de eliminación de dopamina en la hendidura sináptica (65); ya que por su actividad se mueve un grupo metilo de la S-adenosilmetionina al grupo 3,4-dihidroxibenceno (catecol) de la molécula (60). La COMT se expresa principalmente en las neuronas corticales con poca o ninguna expresión en la glía (66), la distribución regional de la COMT sigue un patrón inverso a la expresión de los transportadores de dopamina ya que es más alta en las áreas corticales, incluyendo la neocorteza y el hipocampo, y más baja en el estriado y el tronco cerebral (66). En la corteza, el transportador de dopamina tiene una afinidad mil veces mayor por la dopamina que por la enzima COMT. Sin embargo, este transportador se expresa a niveles muy bajos y no parece afectar los niveles extracelulares de dopamina por ese motivo, la inactivación de la dopamina en la corteza prefrontal parece depender de las enzimas catabólicas, incluyendo la enzima COMT (9). Estudios farmacológicos también han confirmado que el flujo catabólico de la dopamina sináptica a través de la vía COMT es mucho mayor en la corteza prefrontal que en otras vías dopaminérgicas cerebrales (67). y estudios en ratones *knockout* de COMT revelaron un aumento de las concentraciones de dopamina en la corteza dorsolateral prefrontal dependiente de la carga alélica, pero no en el estriado, en comparación con los ratones de tipo salvaje (68,69). En la corteza dorsolateral prefrontal y probablemente en el hipocampo los altos niveles de COMT y la falta o escasez de transportadores de dopamina en las sinapsis contribuyen con mayor probabilidad a la especificidad funcional relativa de la COMT para el metabolismo de la dopamina cortical (70,71).

Los estudios de rasgos de personalidad principalmente se enfocan en estudios psicométricos. Los estudios de identificación de rasgos de personalidad se realizan

usando pruebas o escalas. Uno de los más utilizados por su validez y confiabilidad es el test Neo-PI-R (inventario de personalidad Neo - Revisado) que consiste en un cuestionario de 240 preguntas y respuestas tipo Likert que examina 5 grandes dominios de la personalidad y cada dominio o factor contiene seis facetas (17,72,73).

II.2. Antecedentes del estudio

En un estudio de población japonesa sana de edad promedio 36,6 y pacientes con desorden de pánico de edad promedio 37,9, en el análisis entre los genes del gen COMT y los rasgos de personalidad test NEO PI-R no se encontraron asociaciones significativas para ninguna de las poblaciones. En el análisis entre de los rasgos de personalidad de la población de pacientes con desorden de pánico solo hombres y genotipos del gen COMT se encontró asociación significativa p= 0,009 (74).

En un estudio se evalúo la asociación entre los rasgos de personalidad y genotipos del gen COMT en una cohorte de sujetos sanos de estonia con 25 años, se encontró asociación significativa para los factores de neuroticismo p=0,004 y conciencia 0,004. Cuando se realizó el mismo análisis en un subgrupo de solo mujeres se halló asociación en el factor de neuroticismo p= 0,002 (75).

En un estudio con una cohorte de niños con edad promedio de 11,3 años se encontró asociación significativa entre la puntuación de “apertura a la experiencia” y “amabilidad” con los genotipos del gen COMT con un p = 0,04 y p = 0,03 respectivamente, el genotipo Met/Met muestra puntuaciones más altas en apertura a la experiencia (76).

En una población sana de estudiantes origen alemán de edad promedio 24,35, en el análisis entre los puntajes de los rasgos de personalidad NEO PI-R y los genotipos del gen COMT se encontró asociación significativa en el factor extraversión p=0,003 y no se encontró asociación para los otros factores, en las pruebas posteriores pos hoc se encontró que en el grupo Val/Val, las puntuaciones de extraversión fueron significativamente más altas que en los grupos Val/Met y

Met/Met; las puntuaciones de extraversión de estos últimos grupos no difirieron significativamente entre sí. En el análisis según el modelo dominante (Met/Met, Val/Met vs. Val/Val) se encontró asociación significativa más pronunciada en el factor extraversión p=0,00077 (77).

En un estudio de población que incluye sujetos 486 individuos de Australia, América del Norte y Europa, sanos de una edad entre 18 y 82 años con edad promedio de 38,52, se realizó el análisis entre los puntajes de los rasgos de personalidad y genotipos del gen COMT, no se encontró asociación; sin embargo cuando se comparó los puntajes con los genotipos homocigoto Val/Val vs Met/Met se encontró asociación significativa en el factor extraversión p = 0,03 y hubo una tendencia no significativa en la cual los individuos con el genotipo de baja actividad (Met/Met) presentaron niveles más altos de neuroticismo p = 0,08 (78).

II.3. Bases teóricas

II.3.1. Gen Catecol-o-Metil Transferasa

El gen catecol-O-metiltransferasa (COMT) codifica la enzima catecol-O-metiltransferasa que degrada las catecolaminas como la dopamina, epinefrina y norepinefrina (60). Este gen se encuentra en diferentes especies; en el humano se encuentra en la banda q11.21 del cromosoma 22 tiene 6 exones, los dos primeros no codificantes (60,79,80). El gen COMT presenta dos marcos de lectura superpuestos, uno de 663 pb para S-COMT (COMT soluble) y otro de 813 pb para MB-COMT (COMT unido a membrana); este gen se transcribe a partir de promotores alternativos para producir dos formas de la enzima, una forma corta soluble y una forma larga unida a la membrana. El promotor distal 5´(P2) regula la síntesis de un ARNm de 1,5 kb y el promotor proximal (P1), posicionado entre los codones de iniciación de MB - COMT y S - COMT en el tercer exón, regula la síntesis de un transcrito de 1,3 kb (79–81), ambos transcritos comparten el mismo codón de terminación (TGA) en +814 del sexto exón (80,81). Debido a una ubicación menos favorable del codón de iniciación AUG de MB-COMT y un mecanismo de escaneo defectuoso, el ARNm más grande tiene la capacidad de

originar ambas isoformas de COMT, con la traducción comenzando con mayor frecuencia en el codón de iniciación AUG de S-COMT (79,80).

El gen COMT presenta polimorfismos de importancia funcional. El SNP rs4680 implica una sustitución G/A en el codón158 en la MB-COMT (o en el codón 108 en S-COMT), que codifica para valina (Val) o metionina (Met). Esta transición de guanina a adenina en estos codones provoca un cambio de aminoácido de valina a metionina, lo cual repercute en la función de la proteína, con una disminución de tres a cuatro veces la actividad enzimática (61,82). En los tejidos humanos, se han observado tres fenotipos de actividades enzimáticas de COMT, incluyendo COMT A/A o genotipo Met/Met (enzima con baja actividad), COMT A/G o genotipo Val/Met (enzima con actividad media) y COMT G/G o genotipo Val/Val (enzima con alta actividad) (82).

Ambas isoformas (S-COMT y MB-COMT) se producen en la mayoría de los tejidos humanos. En el cerebro humano se produce un ARNm de 1,5 kb. La expresión de S-COMT es alta en la mayoría de los tejidos humanos, pero en el cerebro humano, el nivel de expresión de S-COMT es el 30% del total de los transcritos mientras que el resto pertenece a la expresión de MB - COMT (82). Por lo tanto, MB - COMT predomina en el cerebro (61).

Individualmente, los alelos se distribuyen de manera diferente entre grupos étnicos, encontrándose el alelo de baja actividad con una frecuencia entre 54 y 49% en caucásicos, 49% en asiáticos del suroeste, entre 18 y 30% en asiáticos orientales, 2,6% en afroamericanos y entre 3,6 y 2,6% en africanos (83). Se observó que los transcritos que codifican Val de alta actividad se expresaron en niveles más bajos, en el cerebro humano, que aquellos que codifican Met de baja actividad, lo que sugiere un mecanismo compensatorio (84).

La metilación de COMT puede inducirse ambientalmente y es un mecanismo importante de regulación de la expresión genética (85). El estrés y la actividad física se encuentran entre los principales factores ambientales que se cree que modulan la metilación del ADN de COMT y afectan la expresión y actividad de las proteínas

con efectos mensurables sobre los niveles de DA de la corteza prefrontal y la cognición (86,87). También se ha propuesto que las adversidades infantiles promueven una regulación negativa epigenética del gen COMT (88).

II.3.2. Enzima Catecol-o-Metil Transferasa

La catecol-O-metiltransferasa (COMT, EC 2.1.1.6) es una enzima que cataliza la O-metilación de una amplia gama de sustratos que contienen catecol utilizando S-adenosil-L-metionina (SAM) como donante de metilo hacia uno de los grupos hidroxilo de una amplia gama de sustratos que contienen catecol en presencia de magnesio (89,90). Se obtiene como productos de reacción O - catecol metilado y S - adenosil - L - homocisteína (SAH) (80). La enzima COMT presenta dos isomorfas una soluble (S-COMT) y otra unida a membrana (MB-COMT)(91). La enzima COMT tiene la estructura de una típica de una metiltransferasa compuesta por un núcleo de hojas b de siete cadenas y ocho alfa hélices que las rodean intercaladamente (hélices α1–α5 en un lado y hélices α6–α8 en el otro lado). En la lámina β, la hebra 7 es antiparalela a las demás. La región de lazo entre β1 y αA forma una región de consenso de unión a SAM que está conservada en las metiltransferasas (92,93).

El sitio activo de la enzima COMT se encuentra en la superficie exterior en ambas isoformas de la enzima; este sitio tiene dos partes; una región profunda para la unión de SAM y otra catalítica conformado por unos pocos aminoácidos, agua y ion Mg^{+2} este ocupa la posición central y es necesario para la actividad enzimática (94,95). Primero ocurre la deprotonación del sustrato (catecol), un residuo de Lys144 en la COMT se encuentra cerca de los grupos hidroxilos del sustrato, este residuo de lisina actúa como una base catalítica general aceptando un protón del grupo hidroxilo del catecol en la posición 3 ó 4; luego ocurre la transferencia del grupo metilo del s - adenosil metionina (SAM) al grupo hidroxilo desprotonado del sustrato; El Mg^{2+}, que se une después de la unión de SAM, convierte los grupos hidroxilo del sustrato catecol para que sean más fácilmente ionizables; esta transferencia nucleofílica catalizada por bases da como resultado la formación del producto metilado y la s-adenosil metionina desmetilada (94,96–98). Se obtiene

como productos de reacción O - catecol metilado y S - adenosil - L - homocisteína (SAH) (80).

La enzima COMT es una enzima ubicua que se ha encontrado en la mayoría de los organismos estudiados en diferentes niveles filogenéticos, incluye las levaduras, plantas, insectos, peces, anfibios, aves y todos los mamíferos estudiados (94). En el ser humano se encuentra en sus dos isoformas; estas presentan algunas similitudes y diferencias. S-COMT tiene 221 aminoácidos mientras, que la isoforma MB-COMT tiene 50 aminoácidos más ambas isoformas son intracelulares (94,99): S-COMT se encuentra en el citoplasma, mientras que MB-COMT se encuentra en la membrana y está anclada al retículo endoplasmático (100). Ambas isoformas tienen estructuras de sitio activo idénticas, afinidad similar por SAM y un pH óptimo cercano (7,4 para MB- y 7,8 para S-COMT) (80).

Sobre la afinidad por el sustrato, la isoforma S-COMT presenta mayor afinidad por el catecol estrógeno, debido a esto se asocia con la inactivación de catecol estrógenos y xenobióticos que contengan catecol (101); esta isoforma se encontró en tejidos como hígado, glándulas suprarrenales, riñón, duodeno y sistema nervioso (79,81,100). La isoforma MB-COMT tiene entre diez a cien veces más afinidad por las catecolaminas, por lo cual se sugiere un papel más relevante en la inactivación de neurotransmisores catecolaminérgicos como dopamina, y se ha encontrado esta isoforma en el sistema nervioso central, en los somas o cuerpos celulares, axones y dendritas de las neuronas (101). En el sistema nervioso, la COMT se expresa principalmente en las neuronas corticales (66) . La distribución regional de la COMT sigue un patrón inverso a la expresión de los transportadores de dopamina ya que es más alta en las áreas corticales, incluyendo la neocorteza y el hipocampo, y más baja en el cuerpo estriado y el tronco cerebral (66).

En la corteza, el transportador de dopamina tiene una afinidad 1000 veces mayor por la dopamina que por la enzima COMT. Sin embargo, este transportador se expresa a niveles muy bajos y no parece afectar los niveles extracelulares de dopamina por ese motivo, la inactivación de la dopamina en la corteza prefrontal parece depender preferentemente de las enzimas catabólicas, incluyendo la COMT

(9). La catecol-O-metiltransferasa (COMT) es la principal enzima involucrada en la degradación de la dopamina liberada y representa más del 60% de la degradación metabólica de la dopamina en la corteza frontal (67,102). Otros estudios farmacológicos coinciden con esta afirmación y han demostrado más actividad del catabolismo por la COMT en la corteza prefrontal a diferencia de otras regiones abundantes en dopamina como el cuerpo estriado (66,67). Por lo tanto, la variación en la actividad de COMT puede tener efectos neurobiológicos, es decir, regulación de los niveles de dopamina, específicamente en la CPF (61).

El gen COMT presenta un polimorfismo funcional que causa una sustitución de bases nitrogenada, guanina (G) por adenina (A) en el codón 158 en MB-COMT (o en el codón 108 en S-COMT. Esta sustitución codifica valina por metionina lo cual resulta en una variación de 4 veces en la actividad enzimática con individuos homocigotos para cualquiera de los alelos (61,94,103). El alelo val se asocia con mayor actividad enzimática por tanto mayor degradación de dopamina (disminución de dopamina) mientras que el alelo Met se asocia con menor actividad enzimática por ende menor degradación de dopamina (disminución moderada de dopamina). Los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met expresan fenotipos con diferente actividad enzimática (102,104), en consecuencia, luego de catalizar al sustrato se encuentra diferente cantidad de dopamina en la corteza prefrontal; De esta forma es como el polimorfismo Val/Met del gen COMT impacta en los niveles de dopamina en la corteza prefrontal afectando las funciones ejecutivas (103,105).

II.3.3. Corteza Prefrontal

Se refiere a un grupo estructural y funcionalmente heterogéneo de áreas corticales ubicadas anterior a las regiones motoras y premotoras del lóbulo frontal. La corteza prefrontal se encuentra en la parte superior del lóbulo frontal del cerebro; es una cinta de materia gris de varios milímetros de grosor (1). Se divide en orbital tambien llamada orbitofrontal (COF), ventrolateral (CPFVL), dorsolateral (CPFDL), ventromedial (CPFVM) y dorso mediano (CPFDL) (3,106–109).

Durante la evolución, la región prefrontal creció en tamaño en relación con el resto de la corteza. Alcanzó su mayor extensión en el cerebro humano, donde constituye el 30% del área cortical total; este crecimiento estuvo acompañado por una diferenciación filogenética de las áreas corticales. Se ha argumentado que el cerebro humano posee regiones prefrontales que son tanto cualitativa como funcionalmente únicas (110). Su papel principal es integrar e interpretar las entradas de estructuras corticales y subcorticales y utilizar esta información para desarrollar respuestas con propósito que reflejen tanto las circunstancias presentes como futuras. Esto incluye secuencias orientadas a las acciones involucradas en la obtención de recompensas y la inhibición de comportamientos que representan un riesgo o daño indebido para el individuo y adaptación (111) .Se dice que el CPF es nuestro "centro de personalidad", la cual nos diferencia de otros animales (3).

La importancia del CPF para los humanos como centro de personalidad se descubrió por primera vez en 1848 cuando Phineas Gage sufrió daños accidentales en su CPF, especialmente en su corteza orbitofrontal. A diferencia de su comportamiento antes del daño a la CPF, Phineas se volvió un hombre impulsivo y agresivo después del accidente. Hoy sabemos que las disfunciones y lesiones en el CPF están directamente relacionadas con diversos trastornos neuropsiquiátricos (112,113). Las funciones generales del CPF son la regulación del comportamiento, las funciones cognitivas y ejecutivas, el pensamiento abstracto y la toma de decisiones. Algunas subregiones tienen funciones principales y únicas cuando ejecutan estas tareas, pero no trabajan de manera independiente; en cambio colaboran desde una perspectiva integradora. La subdivisión del CPF es una forma práctica de investigar sus funciones. Estas funciones se revelan con un análisis de escaneos cerebrales. La activación o desactivación, la sobreactividad o la hipoactividad de una región del CPF se observa en los seres humanos en relación a sus diferentes funciones (3).

La corteza prefrontal orbital y ventromedial están conectadas principalmente a sistemas vegetativos como el hipotálamo, a sistemas anatómicos de procesamiento emocional como los núcleos amigdalinos y a estructuras involucradas en el procesamiento de recompensas o castigos como el cuerpo estriado ventral; están

involucradas en el control de funciones vegetativas, emociones y afectos, procesamiento de valoración y decodificación de contextos para la toma de decisiones o cognición social, notablemente a través del componente afectivo de la empatía (107).

La corteza prefrontal no está completamente desarrollada hasta que una persona está en sus primeros veinte años. Si se daña, habrá dificultades para estimar las relaciones entre eventos específicos, como comprender cuándo ocurrió algo en el pasado o qué eventos sucedieron y en qué orden específico (111).

II.3.3.1. Partes de la Corteza Prefrontal

Corteza prefrontal orbital

La corteza orbitofrontal es la gran área cortical ubicada en la superficie ventral del lóbulo prefrontal. Es crítico para predecir resultados con el fin de tomar decisiones racionales, así como para la función cognitiva. Las expresiones faciales son otra información visual que llega al córtex orbitofrontal.

Las funciones de la corteza orbitofrontal están definidas por los pacientes con lesiones en esta área y la cognición social deteriorada, aprendizaje de reversión, comportamiento desinhibido, juego patológico, comportamiento obsesivo-compulsivo o comportamientos característicos del autismo y la psicopatía. La disfunción y la estructura alterada de la corteza orbitofrontal son evidentes en la depresión. El volumen de materia gris y el grosor de la corteza orbitofrontal posterolateral se encuentran reducidos en pacientes con depresión, aunque no es la única región con esta estructura alterada (3).

Corteza Prefrontal Ventrolateral

Las funciones cognitivas como la toma de decisiones y el comportamiento dirigido por metas se llevan a cabo con las contribuciones de la corteza prefrontal ventrolateral (CPFVL). Esta región actúa como un puente entre áreas sensoriales

y motoras y recibe información sobre el color y la forma del objeto de la vía visual ventral.

El córtex orbitofrontal y las regiones subcorticales como el mesencéfalo y la amígdala están involucrados en el envío de información emocional y motivacional a la CPFVL. Para mediar los comportamientos dirigidos por metas, la CPFVL integra y utiliza información de diferentes regiones. En particular, la CPFVL izquierda participa activamente en el recuerdo dirigido de información semántica, es decir, conocimiento que contiene significados de palabras e información sobre objetos o conocimiento a largo plazo en general. También se ha revelado que cualquier daño en la CPFVL izquierda resulta en la interrupción de las funciones semánticas. La CPFVL es responsable del autocontrol en caso de agresión. El bloqueo de los comportamientos dirigidos por metas se define como frustración, lo que luego conduce a la agresión. Se ha encontrado que el volumen de materia gris reducido en el CPFVL derecha está relacionado con las suicidas (3).

Corteza Prefrontal Dorsolateral

La corteza prefrontal dorsolateral (CPFDL) es una de las partes más desarrolladas de la corteza durante la evolución. La CPFDL se estudia principalmente debido a las funciones que realiza en coordinación con otras regiones corticales, integrando así todos los procesos cerebrales. La mayoría de las funciones ejecutivas en el cerebro humano se consideran realizadas por el CPFDL. Además de las funciones cognitivas complejas como la memoria de trabajo, la creatividad, la toma de decisiones, las funciones ejecutivas sobre las emociones y la codificación de valores, el CPFDL también tiene un papel en los mecanismos sensoriales y afectivos de la red cerebral.

Para entender el papel distintivo del CPFDL en el comportamiento social dinámico, se realiza resonancia magnética funcional (RMf) en humanos mientras juegan un videojuego. Además de otros hallazgos de la investigación que son consistentes con la literatura cognitiva, encontraron que la CPFDL está involucrado en la

generación de errores de predicción de acciones sociales y la predicción de las propias acciones después de ver las acciones de un oponente.

Las interacciones causa-efecto de los circuitos neurales disfuncionales relacionados con la CPFDL se examinan para la fisiopatología del trastorno obsesivo-compulsivo (TOC) con resonancia magnética funcional en estado de reposo (rm-fMRI). Aunque la neurología específica del TOC aún no está clarificada, además de la reducción del volumen y grosor de la CPFDL, RMf mostró que la capacidad de respuesta está disminuida durante toda la tarea de planificación en pacientes con TOC en comparación con individuos sanos. La CPFDL tiene un papel supresor en la sobreactivación de la corteza cingulada posterior (CCP) que está relacionada con el trastorno depresivo mayor (TDM) y, por lo tanto, también se estudia como tratamiento para el TDM. La desregulación de la expresión génica en el CPFDL está relacionada con la esquizofrenia, asi como las funciones cognitivas de memoria de trabajo, razonamiento, y comprensión de situaciones (3).

Corteza Prefrontal Ventromedial

La corteza prefrontal ventromedial (CPFVM) es el componente de la CPF que funciona en el aprendizaje mediante una compresión dirigida por objetivos en su estructura neural, lo que implica una reducción de dimensiones en esa área al aprender un nuevo concepto. La compresión adaptativa y la restricción de la CPFVM son importantes para codificar mapas cognitivos o modelos esquemáticos. La CPFVM es una región crítica para el proceso gratificante de la toma de decisiones y el cálculo del valor al lograr tareas, principalmente mediante el trabajo conjunto con el estriado ventral y el PCC (3).

El análisis de resonancia magnética funcional mostró que las señales neuronales son directamente proporcionales a la recompensa. La disfunción de la CPFVM, debido a una lesión, por ejemplo, causa deterioro en la toma de decisiones. Los estudios muestran que los pacientes con lesiones en la CPFVM toman decisiones más arriesgadas. Se sugiere como un modulador de la amígdala y el núcleo

caudado en el control de la alerta impulsada por la recompensa que afecta el desempeño del individuo en la tarea involucrada en la investigación.

El CPFVM contribuye al éxito con este mecanismo. Además de la toma de decisiones basada en el valor, el CPFVM actúa como regulador de las emociones negativas. Esto se revela con investigaciones en humanos, así como investigaciones en monos y roedores.

Se sabe que la CPFVM codifica el valor de la seguridad para inhibir el miedo. La mejora de la función del CPFVM conduce a un mejor afrontamiento con las emociones negativas. Se encuentra que la depresión está relacionada con la hiperactividad del CPFVM, pero con la hipoactividad del CPFDL juntos Esta implicado en la función cognitiva de las conductas sociales, inhibición de las respuestas automatizadas, motivación y recompensa (3).

Corteza Prefrontal Dorso Mediana

La corteza prefrontal dorso mediana (CPFDM) es la región del cerebro que desempeña un papel prominente tanto en la generación como en la regulación de la emoción. También es el componente de una red grande que calcula la entrada tanto de contextos sociales como no sociales y que relaciona esto con la toma de decisiones basada en el valor subjetivo para uno mismo y para los demás (3).

II.3.4. Sistema Dopaminérgico

El sistema dopaminérgico es un conjunto de estructura cerebrales en donde se sintetiza, libera y metaboliza la dopamina, así como modula un amplio conjunto de procesos neuronales (114,115). En el cerebro las neuronas dopaminérgicas están localizadas principalmente en el diencéfalo, el mesencéfalo (particularmente en la pars compacta de la sustancia negra) y el bulbo olfatorio; los nervios dopaminérgicos se proyectan hacia el estriado, la corteza prefrontal medial, el hipocampo y la amígdala (5,6). Los trayectos de las neuronas dopaminérgicas se

pueden dividir en cuatro sistemas o vías principales: vías nigroestriatal, mesolímbica, mesocortical y tuberoinfundibular (5,7).

Químicamente la dopamina es una catecolamina conformada por un núcleo catecol (un anillo benceno con dos hidroxilos) y un grupo etilamina (7,116); La síntesis de dopamina ocurre en el sistema nervioso central principalmente en el mesencéfalo mientras que en el sistema nervioso periférico se sintetiza en las células de la zona medular de las glándulas suprarrenales e intestino (8,117).

La mayor parte de la síntesis de dopamina ocurre directamente a partir de la tirosina. Sin embargo, dado que la L-fenilalanina puede convertirse en tirosina por la acción de la fenilalanina hidroxilasa, la dopamina también puede sintetizarse a partir de la fenilalanina. En el proceso de síntesis de dopamina, hay dos eventos importantes. Primero, la L-tirosina es hidroxilada a dihidroxifenilalanina (DOPA) por la enzima tirosina hidroxilasa. Posteriormente, la DOPA se descarboxila para formar dopamina mediante la enzima L-amino aromático descarboxilasa (AADC). La degradación de la dopamina es catalizada por las enzimas monoamino oxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT), que convierten la dopamina en ácido 3,4-dihidroxifenilacético (DOPAC) y ácido homovanílico (HVA) respectivamente (7,117).

Existen cinco tipos de receptores de dopamina, categorizados en dos subclases diferentes: los receptores de dopamina tipo D1 y los de tipo D2 (118). La clase de receptores tipo D1 incluye los receptores D1 y D5 (D1R y D5R), mientras que la clase de tipo D2 está formada por los receptores D2, D3 y D4 (D2R, D3R y D4R) (7) . Los receptores de la familia D1 (subtipos D1 y D5) están acoplados a proteínas Gs y estimulan la formación de AMPc como principal mecanismo de transducción de señales. Los subtipos pertenecientes a la familia D2 (D2, D3 y D 4) inhiben la formación de AMPc, activan canales de K+ y reducen la entrada de iones de Ca2+ a través de canales dependientes del voltaje, efectos mediados también por proteínas G (Gi y G0) (8,117) .

Vías Dopaminérgicas

Vía Nigrostriatal

se encuentra formada por las neuronas dopaminérgicas en la sustancia negra (pars compacta) que se proyectan hacia el cuerpo estriado (núcleo caudado y putamen) (119). Esta vía regula los aspectos procedimentales de los movimientos (función motora) y los comportamientos motivados, proyectándose hacia áreas dorsales de los ganglios basales, donde se aprenden y almacenan los hábitos conductuales y cognitivos (120–122). Las neuronas dopaminérgicas de la región pars compacta envían proyecciones ascendentes hacia el cuerpo estriado dorsal, modulando así el control motor (117). La degeneración de este sistema conduce a la enfermedad de parkinson que presenta síntomas de temblor, bradicinesia, marcha arrastrada (117,123), el bloqueo de esta vía está vinculado con los efectos de los antipsicóticos en el cuerpo humano (123)

Vía Mesolímbica

Se origina en el área tegmental ventral del mesencéfalo y se proyecta hacia el cuerpo estriado ventral y sus regiones cercanas, como el núcleo de accumbens, el tubérculo olfatorio, la amígdala y el hipocampo (7). La función de esta vía esta asociada con los sistemas de recompensa, emociones (124), por comportamientos motivados por el apetito (124–126). Además, los estímulos aversivos y el estrés también pueden inducir liberación de dopamina en este sistema, lo que podría corresponder a una excitación conductual generalizada relacionada con el comportamiento de "búsqueda de seguridad" (127).

El sistema mesolímbico tambien ha sido reconocido por su papel en la determinación en los rasgos de personalidad, incluyendo la búsqueda de novedades, extroversión y la impulsividad (8,128–131). Por último, se ha observado que los medicamentos antipsicóticos, que alivian los síntomas positivos de la esquizofrenia, actúan bloqueando los receptores de dopamina en esta vía (124).

Vía Mesocortical

La vía mesocortical va desde el área tegmental ventral y se proyecta hacia la corteza prefrontal (CPF) y otras áreas corticales. La literatura indica que coordina las funciones ejecutivas, incluyendo la cognición, la motivación y las respuestas emocionales (132). Esta vía se asocia con la patogénesis de la esquizofrenia, con los síntomas conductuales del alzheimer (7). En investigaciones previas se encontró que en pacientes con enfermedad de parkinson post morten las redes mesocorticales estaban degeneradas; cuanto mayor era la perdida de neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral, más evidente resultaba el deterioro cognitivo y la demencia (133,134).

El sistema dopaminérgico mesocortical optimiza las características de la neurotransmisión de glutamato, GABA y dopamina tanto en el cerebro medio como en la corteza, permitiendo la comunicación de información de manera temporalmente precisa y modulando los patrones de actividad de la red en escalas de tiempo prolongadas (135) .

Vía Tuberoinfundibular

La vía tuberoinfundibular se origina en el núcleo arcuato del hipotálamo y termina en la eminencia media de la glándula pituitaria que forma parte de la zona infundibular. Regula la secreción de prolactina por parte de la glándula pituitaria anterior, por lo cual está implicada en trastornos menstruales y otros trastornos sexuales (53).

La dopamina liberada desde esta vía inhibe la liberación de prolactina por las células lactotropas, por esta razónl en esta vía a la dopamina se le denomina hormona inhibidora de prolactina (PIH) (136). Durante la lactancia en el control inhibitorio de la prolactina por la dopamina debe disminuir para permitir que la madre pueda responder fisiológicamente al amamantamiento de sus crías (136).

II.3.5. Rasgos De La Personalidad

Los rasgos de personalidad son los patrones relativamente duraderos de pensamientos, sentimientos y comportamientos que reflejan la tendencia a responder de ciertas maneras bajo determinadas circunstancias (29). Durante años se ha estudiado tanto los rasgos de personalidad como la construcción de su arquitectura genética (33,137)

Tanto los factores genéticos como los ambientales juegan un papel en la formación de la personalidad (4). De acuerdo al estudio de la genética conductual, una gran cantidad de investigaciones demuestran la influencia de los factores genéticos en la personalidad. El método más común para determinar la heredabilidad de los rasgos de personalidad es comparar su concordancia en gemelos monocigóticos (MZ) y dicigóticos (DZ). Estos estudios muestran que, en la mayoría de los rasgos definidos, los gemelos MZ tienen una concordancia mucho mayor que los gemelos DZ. Según los estudios la mayoría de los rasgos de personalidad tienen una heredabilidad moderada a alta, generalmente en un rango entre el 40% y el 50%, se ha replicado con frecuencia, y los estudios que comparan a niños adoptados con sus padres biológicos y con los padres que los crían proporciona estimaciones similares de heredabilidad (4).

La psicología de rasgos ha evolucionado de manera diferente, prefiriendo no ver los TP como separados de los dominios normales de la personalidad, sino como dimensiones que se pueden medir cuantitativamente. El sistema más importante que surge de esta tradición es el Modelo de los Cinco Factores (2). Cinco dominios de personalidad han sido consistentemente encontrados usando análisis factorial: apertura a la experiencia, responsabilidad, extraversión-introversión, amabilidad y neuroticismo. Los dominios suelen medirse con cuestionarios de autoevaluación (138).

Los estudios de rasgos de personalidad principalmente se enfocan en estudios psicométricos y de identificación de rasgos de personalidad. Los estudios de identificación de rasgos de personalidad se realizan usando pruebas o escalas. Uno de los más utilizados por su validez y confianza es el test Neo-PI-R (inventario de

personalidad Neo - Revisado) que consiste en un cuestionario de 240 preguntas y respuestas tipo Likert que examina 5 grandes dominios de la personalidad. Cada cuestionario contiene seis facetas (17,72,73) .

II.3.5.1. Factores de los rasgos de la personalidad

Neuroticismo (N): Evalúa la estabilidad vs. la inestabilidad emocional. Identifica a los individuos propensos al sufrimiento psicológico, a ideas no realistas, antojos o urgencias excesivas y a respuestas de afrontamiento no adaptativas. La puntuación baja en este factor, caracteriza individuos seguros, resistentes y generalmente relajados, incluso en situaciones estresantes; por el contrario, la puntuación alta caracteriza a individuos sensibles, emotivos y propensos a experimentar sensaciones, desagradables. Las facetas de este factor son ansiedad, hostilidad, depresión, ansiedad social, impulsividad, vulnerabilidad

Extraversión (E): Evalúa la cantidad e intensidad de la interacción entre personas, el nivel de actividad, la necesidad de estímulos y la capacidad de disfrute. La puntuación baja en este factor caracteriza a los individuos introvertidos, reservados y serios, que prefieren estar solos o en compañía de amigos muy cercanos. La puntuación alta la obtienen los individuos extravertidos, abiertos, activos y enérgicos, a quienes les gusta estar rodeados de personas. Las facetas de este factor son cordialidad, gregarismo, asertividad, actividad, búsqueda de emociones.

Apertura a las experiencias (O): evalúa la búsqueda y la valoración activa de la experiencia en sí misma. Se refiere a individuos que presentan tolerancia y exploración de lo desconocido. La puntuación baja en esta dimensión es característica de personas prácticas, tradicionales y comprometidas con los métodos ya existentes, mientras que las puntuaciones altas las obtienen personas abiertas a nuevas experiencias, imaginativas y con amplias alternativas de intereses. Las facetas de este factor son fantasía, estética, sentimientos, acciones, ideas, valores.

Amabilidad (A): evalúa la cualidad de la propia orientación interpersonal a lo largo de un continuo, desde la compasión hasta la rivalidad de pensamientos, sentimientos y acciones. La puntuación baja en esta dimensión la obtienen los individuos realistas, escépticos, orgullosos y competitivos, mientras que la puntuación alta caracteriza a individuos compasivos, sensibles y dispuestos a cooperar y a evitar conflicto. Las facetas de este factor son confianza, franqueza, altruismo, actitud conciliadora, modestia, sensibilidad a los demás.

Responsabilidad (C): evalúa el grado de organización del individuo, la perseverancia y la motivación en la conducta dirigida a un objetivo. La puntuación baja en esta dimensión la obtienen los individuos que no se organizan bien, prefieren no hacer planes, y en ocasiones muestran poco cuidado en su trabajo. La puntuación alta caracteriza a individuos responsables y organizados que cuentan con principios sólidos y no paran hasta alcanzar sus objetivos competencia, orden, deber, esfuerzo por el logro, autodisciplina competencia, orden, deber, esfuerzo por el logro, autodisciplina, deliberación (17,72,73).

II.4. Glosario de términos

Epigenética: Factores que modulan la expresión o función génica y que no están en la secuencia de ADN. Los principales correlatos moleculares son la metilación del ADN y los patrones de acetilación de histonas (139).

Estudios de asociación: Una comparación de las frecuencias de alelos y genotipos para uno o más marcadores genéticos entre dos grupos de pacientes no relacionados y sujetos de control (139).

Factores de la personalidad: Los factores de personalidad se refieren a las diferencias individuales en los patrones característicos de pensamiento, sentimiento y comportamiento. En el modelo de cinco factores (FFM) identifica cinco dimensiones distintas o factores de orden superior: neuroticismo, extroversión, apertura a la experiencia, amabilidad y conciencia, cada uno de los

cuales incluye un conjunto de facetas específicas o factores de orden inferior (140,141)

Genotipo: En genera, corresponde a la constitución genética de los individuos. También corresponde específicamente a la combinación de dos alelos que están presentes para el mismo marcador genético en un individuo (139).

Polimorfismo: Variaciones genéticas comunes que están presentes tanto en pacientes como en controles y generalmente no afectan la función del gen (139).

Polimorfismo de un solo nucleótido: Polimorfismos definidos por la variación de un solo nucleótido en una región específica del genoma. Generalmente tienen dos alelos y representan el tipo más común de variación genética (139).

Pruebas psicométricas: se refieren al uso de pruebas y medidas especializadas para evaluar las características de los individuos, desde medidas estandarizadas en casos simples hasta extensas pruebas neuropsicológicas y de personalidad (142).

III. HIPÓTESIS Y VARIABLES

III.1. Hipótesis

El polimorfismo Val/Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico está asociado con los rasgos de la personalidad en estudiantes universitarios.

III.2. Variables

- Variable independiente: Polimorfismo Val/ Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico.
- Variable dependiente: Rasgos de personalidad

III.3. Operacionalización de variables

Variables	Definición Conceptual.	Definición Operacional	Indicadores	Tipos de variables	Escala de medición	Instrumento Metodología.
Polimorfismo Val/ Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico.	Los polimorfismos de un solo nucleótido (SNP) son variaciones causadas por mutaciones en determinada posición o locus (143), en este caso el gen COMT, con cambios en las bases y después en la secuencia de aminoácidos Val y Met de la enzima COMT.	El polimorfismo Val/Met en el gen COMT es el que genera genotipos asociados a enzimas COMT de alta, media, y baja actividad debido a la presencia diferencial de los aminoácidos Val y Met.	Bandas Val/Val. Bandas Met/ Val. Bandas Met/Met	Cualitativo.	. Genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met. Alelos Val y Met. (Nominal).	PCR-RFLP para análisis molecular.
Rasgos de personalidad	Los rasgos de personalidad son los patrones relativamente duraderos de pensamiento, sentimientos y comportamientos que reflejan la tendencia a responder de ciertas maneras bajo ciertas circunstancias (29).	Los rasgos de personalidad considerados principales son los factores Neuroticismo, Extraversión, Apertura a la Experiencia, Amabilidad y Responsabilidad, medidos por el test NEO-PI-R.	Puntajes obtenidos en un Test estandarizado que clasifican los diferentes rasgos-factores y facetas de la personalidad.	Cuantitativa.	Valores numéricos de rasgos personalidad. (Razón).	Test NEO-PI-R para Rasgos de Personalidad.

IV. MATERIALES Y MÉTODOS

IV.1. Área de estudio

El presente estudio se realizó en el laboratorio GENOBIDC (Genética, ómicas, bioinformática y desarrollo computacional en Biomedicina, Farmacia, Toxicología y Alimentos) de la Facultad de Farmacia y Bioquímica, y el IIBN de la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos

IV.2. Diseño de investigación

Tipo de Investigación: Asociativo, transversal.

Diseño: Observacional - estudio de casos.

IV.3. Población y muestra

Población: Estudiantes universitarios aparentemente sanos.
Muestra: 40 individuos, obtenidos por un muestreo por conveniencia (no probabilístico), el 70% fue género femenino y 30% másculino, con edad promedio de 19,9 ± 1,6 años y 1,5 ± 0,5 años de estudio de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

Criterios de Inclusión:

- Estudiantes mayores de 18 años.
- Primer año de estudios universitarios.
- Estudiantes que firmen el consentimiento informado.

Criterios de exclusión

- Estudiantes con diagnóstico previo de enfermedad mental o condición neuropsicológica.

IV.4. Procedimientos, técnicas e instrumentos de recolección de información

IV.4.1. Recolección de la muestra de epitelio bucal

Previa firma del consentimiento informado y en condiciones estériles se procedió a realizar el hisopado epitelial bucal, luego se colocó el hisopo en un tubo de ensayo estéril con buffer de lisis se cerró y se rotuló. Los tubos de ensayo se almacenaron a 4 °C.

IV.4.2. Extracción y purificación de ADN

Las muestras se extrajeron usando el método estándar (Miller et al.,) adaptado para las muestras de hisopado bucal y para la purificación se procedió con un kit comercial (Genomic DNA Purification kit, Thermo Scientific).

IV.4.3.Técnica PCR-RFLP

La técnica PCR-RFLP se aplicó para determinar los polimorfismos genéticos del gen COMT: Val/Val, Val/Met y Met/Met. Se amplificaron con los primers COMT específicos y digestión de la enzima NlaIII. En detalle, la reacción se realizó en un volumen final de 20 uL con las siguientes concentraciones finales: Buffer Taq PCR 1X, mix de dNTPs 0,4 mM, $MgCl_2$ 1,5 mM, cebadores (primers) directo e inverso 0,20 uM c/u, y 1U de la enzima Taq polimerasa Thermo Scientific-Fermentas y 100 ng de ADN; la PCR inició con una desnaturalización a 94° C por 3 min, 38 ciclos de 94°C por 12 seg 60°C por 25” y 30” a 72°C, y una extensión final de 72°C por 5 min. Se obtuvo un amplificado de 109 pb y la digestión generó bandas de 86/23 pb (Val/Val), 68/18 pb (Met/Met) y 86/68/23/18 pb (Val/Met) luego de la electroforesis en gel de poliacrilamida al 6% visualizado con tinción de nitrato de plata, o en gel de agarosa al 2.5% teñido con bromuro de etidio o con fluorescente (90,

148). La técnica se estandarizó según las condiciones del laboratorio GENOBIDC.

IV.4.4. Test de rasgos de personalidad

Inventario de la Personalidad NEO PI-R

Los rasgos de personalidad fueron medidos usando el test NEO PI-R (Inventario de Personalidad Neo Revisado) de los autores Paul T. Costa y Robert McCrae (72), con la versión castellana TEA SA (148) adaptada al presente estudio (ver Anexo 3).

El inventario de personalidad NEO PI-R mide los cinco factores (Neuroticismo, Extraversión, Apertura a la experiencia, Amabilidad y responsabilidad) y cada uno de estos factores incluye seis facetas como se muestra en la fig 1. Este test permite obtener un perfil de la personalidad adulta a partir de las respuestas a 240 preguntas. De acuerdo a las características del test NEO PI-R, puede aplicarse a sujetos de 17 años en adelante que no sufran trastornos (del tipo psicosis, demencia, etc.) que afecten su habilidad para complementar, de manera fiable y válida el inventario de autoinforme.

Las instrucciones para tomar el Test NEO PI R son las siguientes: la sala de examen debe ser confortable, libre de distracciones y estar bien iluminada. Es necesario disponer de una superficie plana, como una mesa o tablero sobre la cual puede escribir el sujeto, y de un lapicero. Si el sujeto necesitara gafas, hay que asegurarse de las utiliza durante el examen. El examinador debe estimular al sujeto para que complete todo el test y evitar que omita alguna pregunta.

Factores y Facetas medidos por el NEO PI-R

Factores	
N	Neuroticismo
E	Extraversión
O	Apertura
A	Amabilidad
C	Responsabilidad
Facetas de Neuroticismo	
N1	Ansiedad
N2	Hostilidad
N3	Depresión
N4	Ansiedad social
N5	Impulsividad
N6	Vulnerabilidad
Facetas de Extraversión	
E1	Cordialidad
E2	Gregarismo
E3	Asertividad
E4	Actividad
E5	Búsqueda de emociones
E6	Emociones positivas
Facetas de Apertura	
O1	Fantasía
O2	Estética
O3	Sentimientos
O4	Acciones
O5	Ideas
O6	Valores
Facetas de Amabilidad	
A1	Confianza
A2	Franqueza
A3	Altruismo
A4	Actitud conciliadora
A5	Modestia
A6	Sensibilidad a los demás
Facetas de Responsabilidad	
C1	Competencia
C2	Orden
C3	Sentido del deber
C4	Necesidad de logro
C5	Autodisciplina
C6	Deliberación

Figura 1. Factores y facetas del Test de inventario de la personalidad NEO PI-R. Los datos de esta figura fueron tomados de Costa y McCrae (2008).

IV.5. Análisis estadístico

Estadística descriptiva

Se determinaron las frecuencias genotípicas, alélicas y fenotipo**.**

Estadística comparativa

Según los datos obtenidos de las puntuaciones de los factores y facetas, así como los resultados de los genotipos Val/Val, Val/Met, Met/Met) y alelos (Val / Met) se procesaron usando el software SPSS Statistic 22. Los efectos se consideraron significativos a un nivel de significancia de 0,05.

Se realizó el análisis de varianza (ANOVA) y luego se procedió a la comparación de medias entre de las puntuaciones obtenidas y genotipos tanto en los factores como en las facetas del Test NEO PI-R. También, se realizaron comparaciones de medias entre los puntajes del test NEO PI-R y los genotipos usando el modelo codominante y dominante para esto se aplicó la prueba estadística t de Student.

V. RESULTADOS

V.1 GENOTIPOS Y ALELOS DE LA MUESTRA

La muestra evaluada fue de 40 estudiantes universitarios, entre el primer y segundo año de estudios, edad promedio de 19,9 años y predominando el género femenino (70%). El genotipo más frecuente fue el heterocigoto Val/Met (67,5 %), seguido del homocigoto Val/Val (27,5 %) y el homocigoto Met/Met (5%). La frecuencia del alelo Val es 61,3 % y del alelo Met 38,7 %. (Ver tabla 1).

Tabla 1: Distribución del polimorfismo Val158Met en los participantes (n=40)

Características		n (%)
Genotipos	**Val/Val**	11 (27,5)
	Val/Met	27(67,5)
	Met/Met	2(5)
Alelos	**Val**	49(61,3)
	Met	31(38,7)

Val = Valina, Met= Metionina. Genotipos COMT: Val/Val, Val/Met, Met/Met

V.2 COMPARACIÓN DE GENOTIPOS Y FACTORES DE LA PERSONALIDAD SEGÚN NEO PI R

V.2.1 COMPARACIÓN DE GENOTIPOS Y FACTOR APERTURA A LA EXPERIENCIA

La comparación de los genotipos Val/Val, Val/Met y Met/Met según los puntajes de los 5 factores de personalidad NEO PI-R, utilizando el análisis de varianza (ANOVA), nos indica diferencia en el límite de significancia (p=0,053) para el factor Apertura a la Experiencia (O), y en el análisis pos hoc Tukey se encontró diferencia significativa en el par Val/Val vs Met/Met (p=0,045). (Tabla 2).

Tabla. 2. Análisis de varianza (ANOVA) para los genotipos Val/Val, Met/Met y Val/Met, según puntajes de los 5 factores de personalidad según NEO PI-R

Factores	Puntaje X±DE	Genotipos	F	*p*	*p* pos hoc Tukey*
Neuroticismo (N)	87.35 ± 23.68	Val/Val Val/Met Met/Met	0,028	0,973	
Extraversión (E)	118.575 ± 19.02	Val/Val Val/Met Met/Met	1,509	0,234	
Apertura a la experiencia (O)	116.83 ± 14.56	Val/Val Val/Met Met/Met	3,187	0,053	**0,045**
Amabilidad (A)	114.18 ± 16.84	Val/Val Met/Met Val/Met	2,470	0,098	
Responsabilidad (R)	121.65 ± 21.22	Val/Val Val/Met Met/Met	1,805	0,179	

F=valor del estadístico F, p= valor p
*El análisis post hoc de Tukey reveló diferencia significativa (p < 0,05) entre los genotipos homocigotos Val/Val y Met/Met

La distribución de los puntajes del factor Apertura a la Experiencia (O) en función de los diferentes genotipos del gen COMT (Val/Val, Val/Met y Met/Met) se presenta en la figura 2. El genotipo con la media más alta en los puntajes del factor (O) fue Met/Met (140,5), seguido de Val/Met (115,0) y Val/Val (112,0). Mediante el análisis ANOVA, se encontraron diferencias, pero en el límite de la significancia (p=0,053).

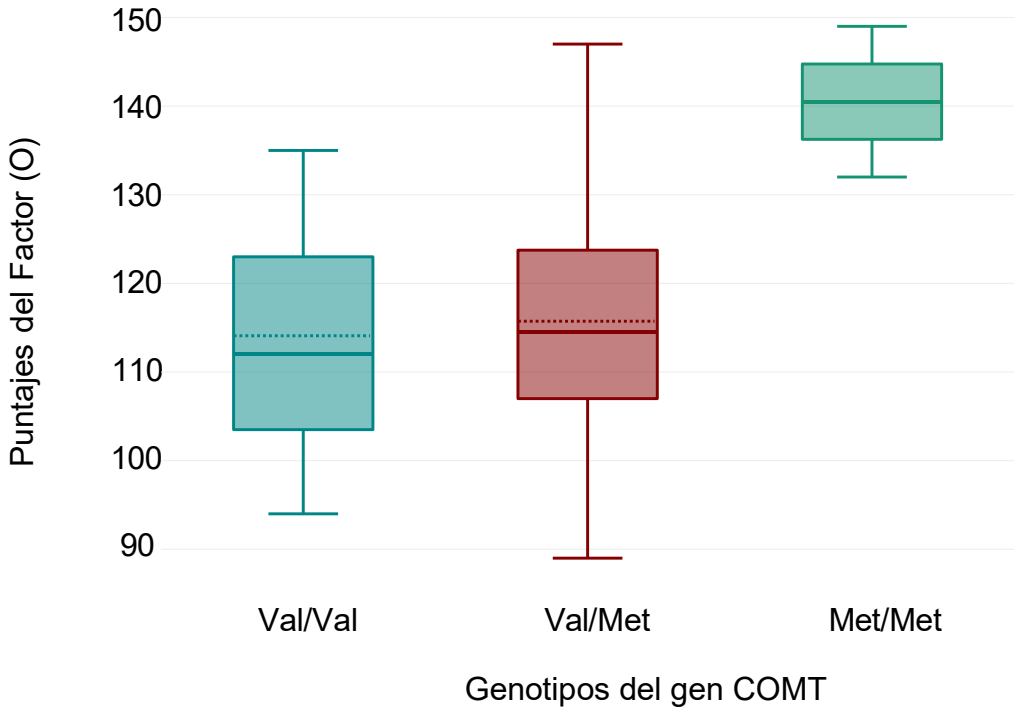


Figura 2. Diagrama de cajas del Factor Apertura a la Experiencia considerando los tres genotipos COMT.

La distribución de los puntajes del factor Apertura a la Experiencia (O) en función de los genotipos homocigotos del gen COMT (Val/Val y Met/Met) se indica en la figura 3. El genotipo con la media más alta en los puntajes fue Met/Met (140,5) y menor el genotipo Val/Val (112,0). Mediante el análisis estadístico con la prueba t Student, se encontraron diferencias significativas (p=0,045).

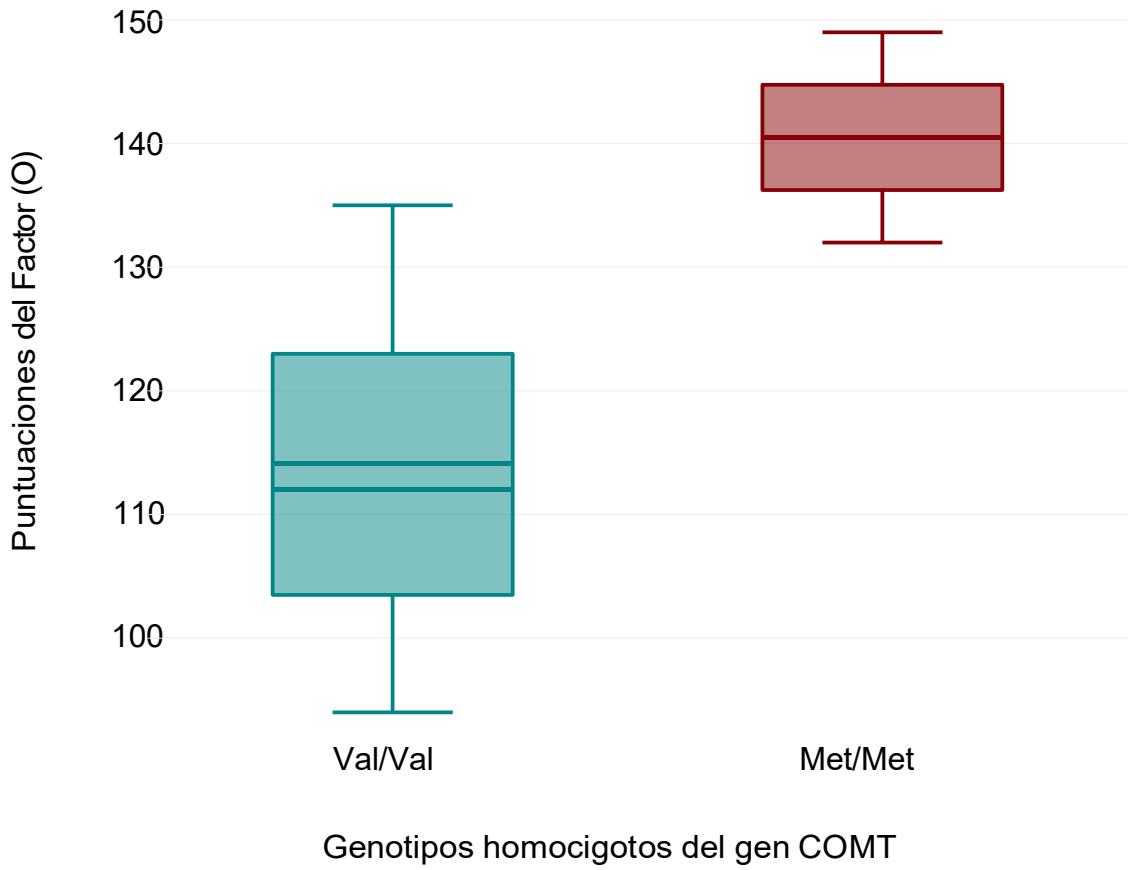


Figura 3. Diagrama de cajas del Factor Apertura a la Experiencia considerando los genotipos homocigotos COMT.

V.2.2 COMPARACIÓN DE GENOTIPOS SEGÚN MODELO DOMINANTE Y FACTOR AMABILIDAD

La comparación de los genotipos Val/Val vs. Val/Met + Met/Met según el modelo dominante, mostraron diferencias estadísticamente significativas (p = 0,044) para los puntajes del factor Amabilidad (A), para los factores restantes no se evidenciaron diferencias entre los genotipos evaluados (Tabla 3).

Tabla 3. Factores de personalidad NEO PI-R según modelo dominante del polimorfismo Val158Met en el gen COMT

Factores	Genotipos	$\bar{x}$	p*
Neuroticismo (N)	Val/Val Val/Met + Met/Met	87,27 87,37	0,990
Extraversión (E)	Val/Val Val/Met + Met/Met	121,36 117,51	0,575
Apertura a la experiencia (O)	Val/Val Val/Met + Met/Met	114,09 117,86	0,472
Amabilidad (A)	Val/Val Val/Met + Met/Met	122,81 110,89	**0,044**
Responsabilidad (R)	Val/Val Val/Met + Met/Met	130,18 118,41	0,119

* Según prueba t Student para muestras independientes, considerando estadísticamente significativo un $p \leq 0,05$.

La comparación de los puntajes del factor Amabilidad (A) según el modelo dominante Val/Val Vs. Val/Met + Met/Met se indica en la figura 4. La media más alta fue para el genotipo Val/Val (122,82), mientras que los genotipos Val/Met + Met/Met obtuvieron una media de 110.9. Asimismo, el análisis estadístico mostró diferencia significativa (p = 0,044).

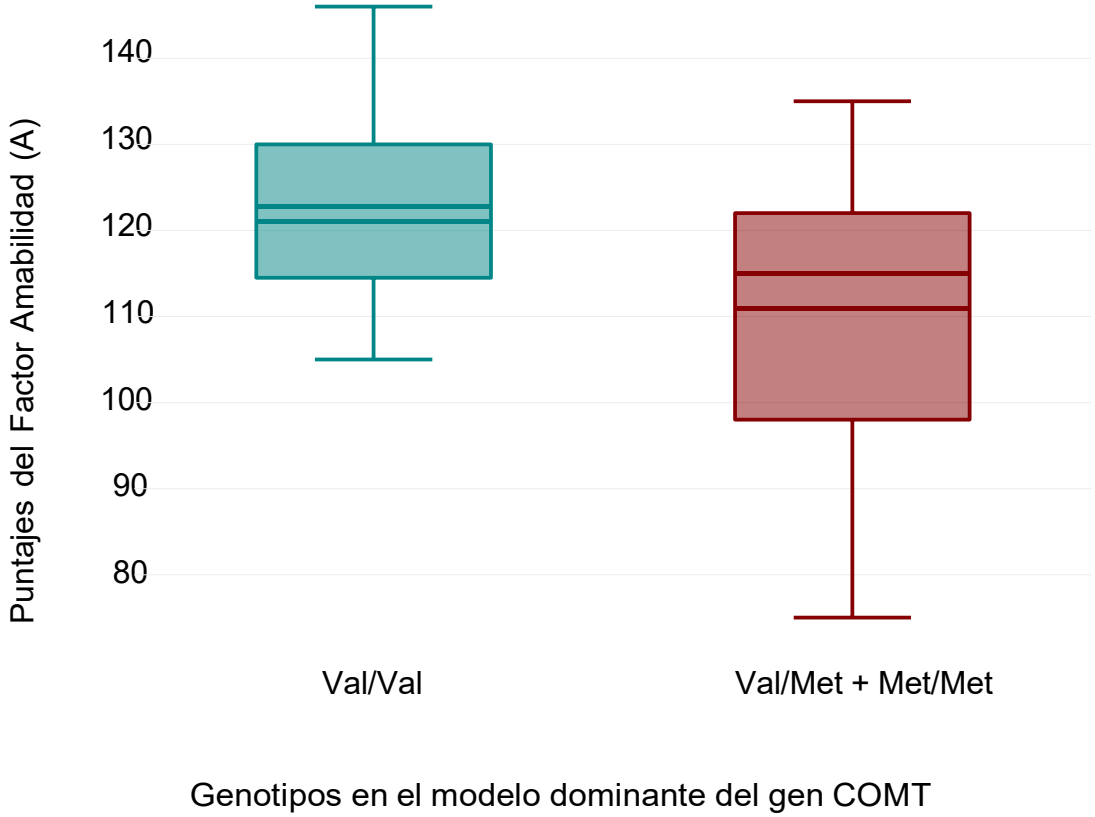


Figura 4. Diagrama de cajas del Factor Amabilidad considerando el modelo dominante.

V.2.2.1 COMPARACIÓN DE GENOTIPOS SEGÚN MODELO DOMINANTE Y FACETAS DEL FACTOR AMABILIDAD

La comparación de los genotipos Val/Val vs Val/Met + Met/Met, modelo dominante, mostraron diferencias estadísticamente significativas en los puntajes de las facetas Altruismo (A3) (p=0,042) y Actitud conciliadora (A4) (p= 0,028). Para las facetas restantes no se evidenciaron diferencias entre los genotipos evaluados. (Tabla 4).

Tabla 4. Facetas del factor Amabilidad (A) NEO PI-R según modelo dominante del polimorfismo Val158Met en el gen COMT

Facetas de Amabilidad	Genotipos	$\bar{x}$	p*
Confianza (A1)	Val/Met + Met/Met Val/Val	19,36 18,03	0,489
Franqueza (A2)	Val/Met +Met/Met Val/Val	21,45 17,79	0,088
Altruismo (A3)	Val/Met + Met/Met Val/Val	27,54 24,48	**0,042**
Actitud conciliadora (A4)	Val/Met + Met/Met Val/Val	21,09 16,79	**0,028**
Modestia (A5)	Val/Met + Met/Met Val/Val	15,72 15,06	0,603
Sensibilidad a los demás (A6)	Val/Met + Met/Met Val/Val	17,63 18,72	0,36

* Según prueba t Student para muestras independientes, considerando estadísticamente significativo un valor de $p \leq 0,05$. Se halló asociación en las facetas de personalidad Altruismo (A3) (p = 0,042) y Actitud conciliadora (A4) (p = 0,042).

La comparación de los puntajes de las facetas Altruismo (A3) según el modelo dominante Val/Val Vs. Val/Met + Met/Met se indica en la figura 5. La media más alta fue para el genotipo Val/Val (27,55), mientras que los genotipos Val/Met + Met/Met obtuvieron una media de 24,48 y el análisis estadístico con la prueba t de Student mostró diferencia significativa (p=0.042) entre los puntajes.

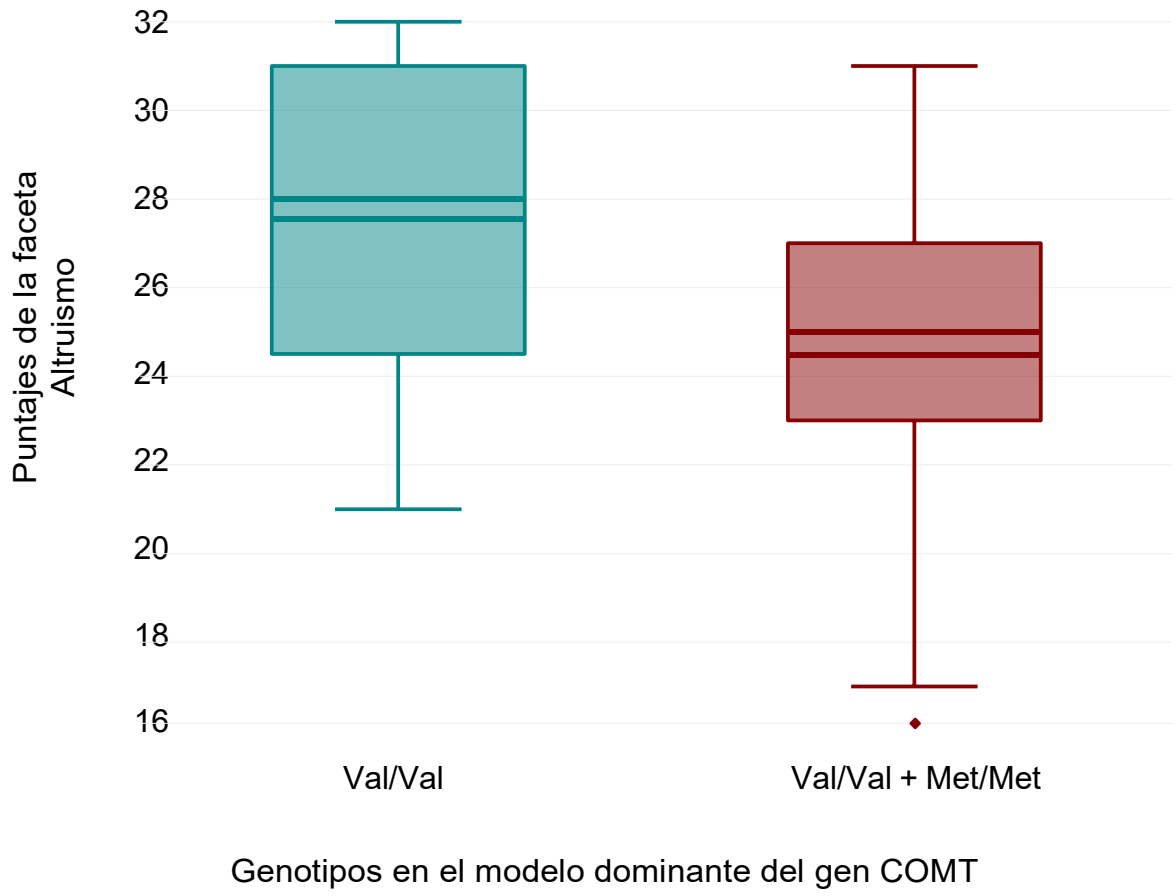


Figura 5. Diagrama de cajas de la Faceta Altruismo considerando el modelo dominante

La comparación de los puntajes de las facetas Actitud conciliadora (A4) según el modelo dominante Val/Val Vs. Val/Met + Met/Met se indica en la figura 6. La media más alta fue para el genotipo Val/Val el cual fue 21,09, mientras que los genotipos Val/Met + Met/Met obtuvieron una media de 16,79 y el análisis estadístico con la prueba t de Student mostró diferencia significativa p=0,028 entre los puntajes.

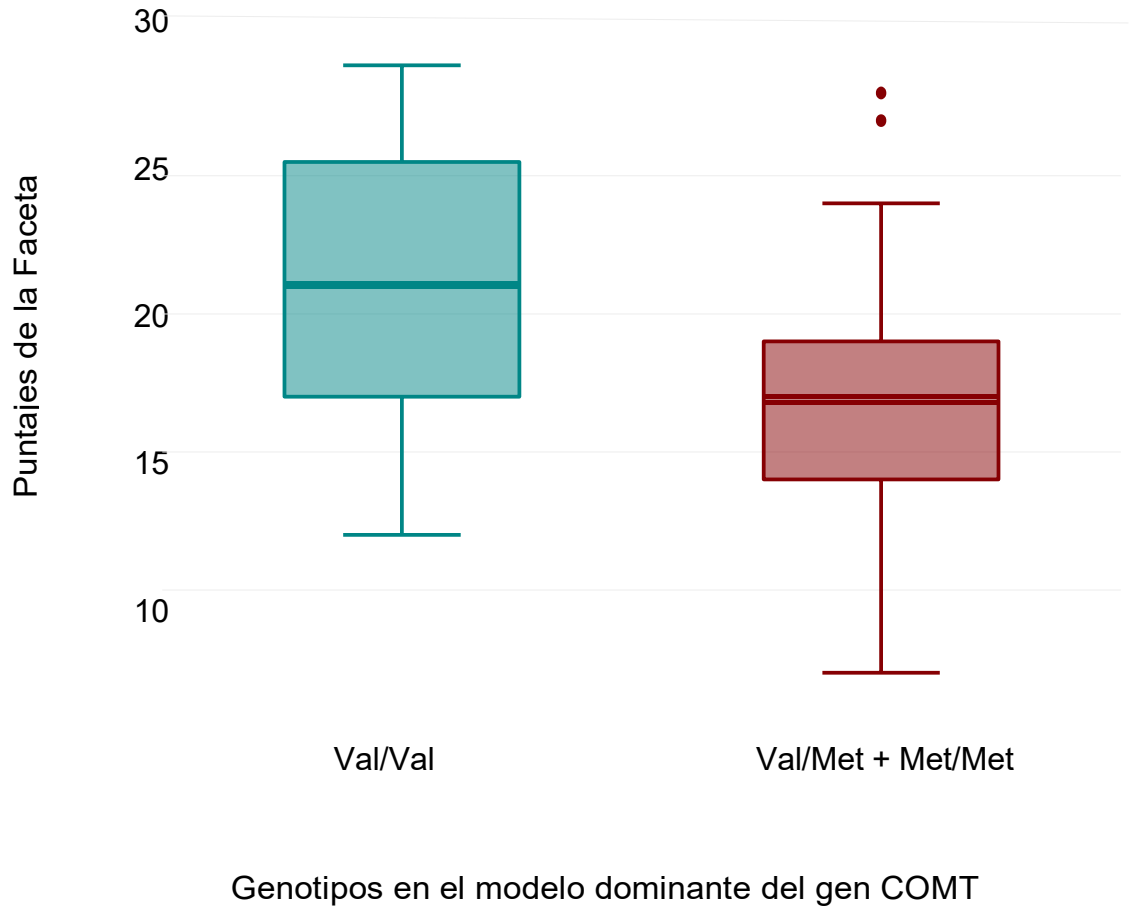


Figura 6. Diagrama de cajas de la Faceta actitud conciliadora considerando el modelo dominante

V.2.3 COMPARACIÓN DE GENOTIPOS PARA LAS FACETAS DEL FACTOR EXTRAVERSIÓN

La comparación de los genotipos Val/Val vs. Val/Met + Met/Met según modelo dominante, mostraron diferencias significativas (p=0,038) para los puntajes de la faceta gregarismo del factor Extraversión (E), para las facetas restantes no se evidenciaron diferencias entre los genotipos evaluados. (Tabla 5).

Table 5. Facetas del factor Extraversión (E) NEO PI-R según modelo dominante del polimorfismo Val158Met en el gen COMT

Facetas de Extraversión	Genotipos	x̄	p*
Cordialidad (E1)	Val/Val Val/Met + Met/Met	23,54 21,31	0,197
Gregarismo (E2)	Val/Val Val/Met + Met/Met	20,90 16,79	**0,038**
Asertividad (E3)	Val/Val Val/Met + Met/Met	17,45 18,06	0,727
Actividad (E4)	Val/Val Val/Met + Met/Met	19,72 18,96	0,591
Búsqueda de emociones (E5)	Val/Val Val/Met + Met/Met	15,27 18,48	0,099
Emociones positivas (E6)	Val/Val Val/Met + Met/Met	24,45 23,89	0,695

* Según prueba t de Student para muestras independientes, considerando estadísticamente significativo un valor de p ≤ 0,05. Se halló asociación en las facetas gregarismo (E2) (p = 0,038).

VI. DISCUSIÓN

La corteza prefrontal humana es una de las últimas regiones del cerebro en desarrollar, se le considera el centro de la personalidad; aquí se manifiestan las capacidades de percepción, previsión y planificación (3, 144). El papel de la corteza prefrontal en los procesos cognitivos esta influenciado por diferentes factores entre ellos la dopamina (134); que actúa como una molécula neuromoduladora ya que regula la corteza prefrontal (36,134,145,146). Las vías dopaminérgicas se proyectan sobre la corteza prefrontal. Los trayectos de las neuronas dopaminérgicas se pueden dividir en cuatro sistemas o vías principales: vías nigroestriada, mesolímbica, mesocortical y tuberoinfundibular (2,3). La vía mesolímbica ha sido reconocida por su papel en la determinación en los rasgos de personalidad, incluyendo la búsqueda de novedades, extroversión y la impulsividad (53,128–131).

Los receptores de dopamina están ampliamente distribuidos en el cerebro, ubicándose en regiones anatómicamente específicas, luego de la unión selectiva dopamina-receptor se desencadena las funciones fisiológicas correspondientes (53,117). Respecto al metabolismo de la dopamina, la mayor parte de esta se sintetiza a partir de la tirosina y se libera en la hendidura sináptica como respuesta a los potenciales de acción, para regular los niveles de dopamina, el transportador de dopamina (DAT) la recapta desde la hendidura sináptica hacia la neurona presináptica. La degradación de la dopamina es catalizada por las enzimas MAO y COMT(53), diferentes factores en la vía metabólica podrían impactar la disponibilidad de la dopamina.

Investigaciones previas sugieren que la cantidad de dopamina liberada y su disponibilidad en la corteza prefrontal y ganglios basales están implicados en la modulación de los procesos cognitivos y comportamiento (134,147). El presente estudio propone conocer si polimorfismo Val/Met del gen COMT influye en los rasgos de personalidad en una muestra de estudiantes de una universidad de Lima-Perú.

Como se muestra en la tabla N°1 la muestra fue de 40 estudiantes universitarios con edad promedio de 19,9 años la mayoría fueron del género femenino (70%). El genotipo más frecuente fue el heterocigoto Val/Met (67,5 %), seguido del homocigoto Val/Val (27,5 %) y el homocigoto Met/Met (5%). Las frecuencias de alelos encontradas fueron Val 0,61 y Met 0,39. Tres estudios previos reportaron las frecuencias alélicas del gen COMT en la población de Lima – Perú; los cuales fueron Val 0,647 y Met 0,353 (23), alelo Val=0,68 y el alelo Met=0,32 (90) y frecuencias del alelo Val 0,66 y 0,34 para el alelo Met (148). Estos resultados son similares a la frecuencia de alelos encontrados en el presente estudio (0,61 y Met 0,39).

Las frecuencias de los alelos Val/Met varían de acuerdo con las diferentes poblaciones y las frecuencias del alelo Met se encuentra entre 0,01 a 0,62. En las poblaciones europeas ambas frecuencias alélicas son casi iguales, mientras que en las poblaciones de otras regiones el alelo Val es más común. Adicionalmente es importante mencionar que la secuenciación en primates no humanos, indica que el alelo Val es el alelo ancestral en los humanos (149).

En la tabla N° 2 se reporta el análisis de varianza entre los genotipos del gen COMT (Val/Val, Val/Met y Met/Met) y los puntajes de los cinco grandes factores de la personalidad encontramos diferencia en el límite de la significancia en el factor de apertura a la experiencia (O) (F=3,187, p=0,053) y luego, en el análisis poshoc Tukey encontramos diferencia significativa entre el par Val/Val vs Met/Met (p=0,045). No se encontró asociación significativa para los otros factores de la personalidad.

Los resultados de este análisis son semejantes a los reportados en otro estudio, en el cual se reportó asociación p= 0,04 entre los genotipos del gen COMT (Val/Val, Val/Met, Met/Met) y el factor apertura a la experiencia, en una muestra de niños sanos con edades entre 8 y 13 años y en promedio de 11,3 años en una población mixta de New York (68% negros,10% blancos,18% hispanos y 4% otros) (76). Sin embargo, en otros dos estudios en sujetos sanos de edad promedio de 36,6 ± 13,9 años (74), y de 25 años de origen europeo (Estonia), no hubo asociaciones

significativas (75). Los niveles de apertura a la experiencia parecen cambiar en forma de una función de U invertida que aumenta entre los 18 y los 22 años y disminuye entre los 60 y los 70 años; es decir, el rasgo apertura a la experiencia disminuye a medida avanza la edad, lo cual podría ser un factor que influya en nuestros resultados (150–152). Otros estudios han reportado esta misma relación entre edad y apertura a la experiencia (153,154).

La apertura a la experiencia es un factor que evalúa la búsqueda y la valoración activa de la experiencia en sí misma; las puntuaciones bajas en esta dimensión son características de personas prácticas y tradicionales, las puntuaciones altas son personas abiertas a tener nuevas experiencias (72). Uno de los sistemas neuronales clave que se ha visto implicado en la apertura como rasgo es la vía mesolímbica dopaminérgica, que está involucrada en el procesamiento de recompensas, la motivación y la conducta de búsqueda de novedades. Varios estudios reportados han demostrado que los individuos con un alto nivel de apertura muestran una mayor activación en el cuerpo estriado ventral, un componente clave de la vía de recompensa mesolímbica, durante las tareas que implican procesar información nueva o inesperada (155).

Un estudio sugirió correlaciones negativas entre la apertura y el volumen en la corteza prefrontal ventromedial derecha y la corteza frontoinsular izquierda, regiones que están involucradas en la evaluación de resultados negativos y están vinculadas a reacciones inhibitorias o de precaución a estímulos desagradables o amenazantes. Estos datos sugieren que las personas con mayor apertura de rasgos podrían ser menos vulnerables a tales reacciones inhibitorias, mientras que las personas con niveles más altos de ansiedad tienen menos probabilidades de presentar apertura cognitiva o conductual debido al riesgo percibido (155).

Existen tres modelos genéticos para los estudios asociación: modelo aditivo (AM), modelo dominante (DM) y modelo recesivo (RM), los cuales son importantes para entender como los genotipos y alelos afectan los fenotipos. En el modelo dominante, la presencia de al menos un alelo de riesgo (en homocigotos y heterocigotos) es suficiente para manifestar el efecto fenotípico (9). En nuestro

caso, el modelo dominante consideró a los genotipos Val/Met + Met/Met (alelo de riesgo Met) con equivalencia fenotítipica a una menor degradación de dopamina, mientras que el genotipo Val/Val con una mayor degradación, pues los estudios funcionales reportan que el alelo Met con una menor actividad de la enzima COMT y el alelo Val a una mayor actividad (9, 102).

De acuerdo con la literatura, algunas investigaciones muestran como resultado asociación significativa entre el factor extraversión y los genotipos del gen COMT (77,78,156) . Estos estudios muestran que la tendencia de los puntajes del factor extraversión es mayor para los genotipos con alelos Val y menor para los genotipos con alelo Met. Esta tendencia coincide con nuestros resultados (ver tabla 3). Sin embargo, en la presente investigación no se encontró esta asociación; no obstante, si hubo diferencia significativa entre los genotipos del gen COMT y los puntajes de la faceta gregarismo del factor extraversión mediante modelo dominante, como se muestra en la tabla N° 5.

La extraversión evalúa la cantidad e intensidad de la interacción entre personas, el nivel de actividad, la necesidad de estímulos y la capacidad de disfrute. Las facetas de este factor son cordialidad, gregarismo, asertividad, actividad, búsqueda de emociones (72) . La extraversión está relacionada con la tendencia a experimentar emociones positivas que surgen de experiencias de recompensa o promesa de recompensa (138,157,158); ha sido vinculada tanto en procesos de recompensa normales como anormales (159) y algunos estudios sugieren que esta asociada con una mayor actividad en la amígdala, lóbulo parietal posterior, la ínsula, corteza orbitofrontal y el núcleo de accumbens (157,160). En otro estudio la extraversión covarió con el volumen de la corteza orbitofrontal (157) . Los polimorfismos en el gen COMT influyen en los niveles de dopamina y por lo tanto podrían tener un efecto en el factor extraversión.

Un estudio reportó una correlación 0,4 (n=1000) entre extraversión y apertura a la experiencia; (161). Otro estudio sugiere que dos facetas del factor extraversión “búsqueda de emociones” (E5) y “emociones positivas” (E6) están relacionadas con el factor apertura a la experiencia. Además, se encontró que dos facetas del factor

apertura a la experiencia “sentimientos” (O3) y “acciones” (O4), también están relacionadas con el factor extraversión (161), lo que sugiere una conexión entre estos factores.

Diversos estudios sustentan que el sistema dopaminérgico y el efecto de la dopamina influye en el factor apertura a la experiencia (162,163) ; por otra parte, la extraversión está relacionada con el sistema de recompensa y dopamina (159,164). De acuerdo con esta información los rasgos de personalidad apertura a la experiencia y extraversión están vinculados al metabolismo de la dopamina. La disponibilidad de dopamina en el cerebro depende de cada uno de los eventos metabólicos, diferentes estudios sustentan que la disponibilidad de la dopamina en la corteza prefrontal podría afectar el comportamiento (147). En la corteza, la dopamina muestra mil veces mayor afinidad por el transportador de dopamina que por la enzima COMT; sin embargo, el transportador de dopamina (DAT) se presenta en niveles muy bajos en esta región lo cual sugiere que el DAT no tiene un gran impacto en los niveles extracelulares de dopamina y por esta razón la inactivación de dopamina en la corteza prefrontal parece depender principalmente de enzimas catabólicas como la COMT (9). La influencia del polimorfismo Val/Met en la expresión del gen COMT para la síntesis de la enzima con actividad diferencial (alta, media, baja), podría explicar los resultados obtenidos para el factor de personalidad apertura a la experiencia.

El gen COMT presenta un polimorfismo funcional que causa una sustitución de bases nitrogenadas, guanina (G) por adenina (A), esta sustitución codifica valina por metionina; los genotipos son Val/Val, Val/Met, Met/Met los cuales expresan fenotipos con diferente actividad enzimática, el alelo Val se asocia con una mayor actividad enzimática (menor cantidad de dopamina disponible en la CPF) y el alelo Met con menor actividad enzimática de dopamina (mayor cantidad de dopamina disponible en la CPF) (102,104).

Otro aspecto importante es la transmisión dopaminérgica, la transmisión fásica de dopamina se desencadena por potenciales de acción que alcanzan la sinapsis de la neurona dopaminérgica, lo que resulta en una liberación rápida y transitoria de

dopamina en la hendidura sináptica debido a la activación sincronizada de transmisión de dopamina. La transmisión tónica se produce mediante una activación lenta e irregular en la neurona sin potenciales de acción presinápticos, siendo regulada por la actividad de otras neuronas y la recaptación o degradación de neurotransmisores (8,56–58). La dopamina en la hendidura sináptica es absorbida por los astrocitos circundantes, donde la dopamina se degrada en sus metabolitos mediante reacciones catalizadas por monoamino oxidasas (MAO) y la enzima catecolamina-O-metiltransferasa (COMT) (59) . El alelo Met está asociado con una mayor liberación de dopamina tónica y menos liberación de dopamina fásica, pero con concentraciones más altas de dopamina en la corteza prefrontal, por el contrario, el alelo Val está vinculado con una menor liberación de dopamina tónica y una mayor liberación fásica, así como con concentraciones más bajas de dopamina en la corteza prefrontal (60).

Después de la actividad de la COMT, los portadores del alelo Val presentan menor cantidad de dopamina disponible que los portadores del alelo Met que presentan mayor cantidad de dopamina disponible. Esto sugiere que de acuerdo a nuestros resultados el mayor puntaje del factor apertura a la experiencia esta relacionado por la mayor disponibilidad de dopamina en la corteza prefrontal influenciado por el genotipo Met/Met, mientras que menor puntaje de apertura a la experiencia esta relacionado con menor disponibilidad de dopamina en esta misma región influenciado por el genotipo Val/Val, y por lo cual podría justificarse los datos reportados en la tabla 2.

La literatura sugiere que la alta actividad dopaminérgica en el cuerpo estriado esta correlacionada positivamente con la extraversión (128,165,166), y que los niveles de dopamina en la corteza prefrontal están inversamente relacionados con los del cuerpo estriado (167). Nuestros resultados son congruentes con esta relación dado que los portadores del alelo Met (alto nivel de dopamina prefrontal) obtuvieron puntajes bajos en extroversión. Aunque no encontramos asociación significativa entre el factor extraversión y el polimorfismo del gen COMT, si observamos asociaciones para los puntajes de las facetas gregarismo (E2) p=0,038 y búsqueda de emociones (E5) p=0,099 (ver tabla N° 5).

En la tabla 3 realizamos la comparación de genotipos según el modelo dominante "Val/Val vs. Val/Met + Met/Met", el cual mostró diferencias estadísticamente significativas p = 0,044 en los puntajes del factor Amabilidad(A), pero no se evidenciaron diferencias significativas entre los genotipos evaluados para los factores restantes. En la tabla N° 4 se presenta la comparación entre los genotipos y los puntajes de las facetas del factor amabilidad, donse se puede observar que se obtuvo diferencias significativas para la facetas altruismo p=0,042 y actitud conciliadora p=0,028.

Estudios previos han reportado resultados similares a los del presente estudio, evidenciando asociación significativa entre los puntajes del factor amabilidad y los genotipos COMT. A continuación, se detallan las asociaciones documentadas: en una muestra de niños sanos con edades entre 8 y 13 años y en promedio de 11,3 años en una población mixta de New York (68% negros,10% blancos,18% hispanos y 4% otros) se observó asociación con un valor-p =0,03 (21). En otro estudio realizado con una población adulta (edad promedio 69,26 años) de origen principalmente caucásicos (91,2 %) y con menos participantes afroamericanos (8,5%) y asiáticos (0,3%), la asociación encontrada en el factor amabilidad fue significativa con un valor p=0,02. Además, al comparar los genotipos mediante el modelo dominante se observó una asociación significativa con un valor-p=0,008 (168).

En otra investigación realizada en una población japonesa de edad promedio de 19,9 ± 1,06 años, se halló asociación significativa entre los rasgos de personalidad y los genotipos del gen COMT, con un valor p = 0,035; además al considerar el modelo dominante se encontró una asociación p=0,010. Tras realizar el análisis según el género, se observó diferencia significativa entre los genotipos del gen COMT y el factor amabilidad (p=0,016) y al aplicar el modelo dominante se obtuvo un valor-p= 0,004 para el grupo masculino, mientras que no se encontró asociación significativa para la muestra femenina (169).

La amabilidad evalúa la cualidad de la propia orientación interpersonal, desde la compasión hasta la rivalidad de pensamientos, sentimientos y acciones; las facetas de este factor son confianza, franqueza, altruismo, actitud conciliadora, modestia,

sensibilidad a los demás (72). Estudios previos reportan que la amabilidad está asociada con la corteza cingulada posterior, surco temporal superior, giro temporal superior y el giro fusiforme (157). Además, otra investigación examinó los patrones de activación cerebral por fMRI y asoció la amabilidad con la amígdala, hipocampo, corteza cingulada anterior dorsal y la corteza prefrontal medial (170).

Los niveles de amabilidad cambian a lo largo de la vida. Las puntuaciones tienden a disminuir desde la niñez tardía hasta la adolescencia, luego tienden a aumentar en la adultez emergente y nuevamente aumentan en la mediana edad (171). En conjunto, la literatura indica que los individuos con un mayor nivel de amabilidad tienen un componente genético y son ambientalmente influenciados para estar más motivados por el objetivo de cultivar y mantener relaciones positivas, así como tienden a mantenerse estables después de la adultez temprana (171).

Los resultados de este estudio son coherentes con los estudios mencionados. No obstante, algunos estudios sugieren que la relación entre los genotipos del gen COMT con el factor amabilidad no está clara y que hay otros factores que podrían estar involucrados en este rasgo de la personalidad.

Entre las variables que afectan la disponibilidad de dopamina en el sistema dopaminérgico influyen otros neurotransmisores como el glutamato, GABA, acetilcolina (115), así como la expresión y distribución de receptores de dopamina y de otros neurotransmisores; tambien la epigenética que puede modificar la actividad de ciertos genes mediante metilaciones del ADN (172). Por otro lado, entre las variables que afectan los rasgos de personalidad se encuentra la edad, ya que varían a lo largo de la vida, en algunos factores influye el género, los diferentes tipos de experiencias a lo largo de la vida.

En el presente estudio se consideró como limitaciones el tamaño de muestra, el género predominantemente femenino, la interacción con otros genes y la consideración de otras variables como la actividad cerebral (medida por resonancia).

En perspectiva, evaluando los polimorfismos del gen COMT y el análisis de los rasgos de personalidad se encontró asociación, en el límite de la significancia, entre el factor apertura a la experiencia y genotipos COMT. Asimismo, se determinó asociación significativa entre los genotipos homocigotos Val/Val vs Met/Met, pero no se observaron asociaciones en los demás factores. En el análisis con el modelo genético dominante (Val/Val vs Val/Met+Met/Met), se determinó asociación significativa en el factor amabilidad, así como en sus facetas altruismo y actitud conciliadora; mientras no se evidencian asociaciones para los otros factores. Además, sólo se observó asociación significativa en la faceta gregarismo del factor extraversión.

VII. CONCLUSIONES

Los rasgos de personalidad en los estudiantes universitarios evaluados mediante el test Neo PI-R indicaron puntajes promedios de 87,35 ± 23,58 para el factor Neuroticismo, 118,58 ±19,02 para Extraversión, 116,86 ± 14,56 para Apertura a la experiencia, 114,18 ± 16,84 para Amabilidad y 121,65 ± 21,22 para Responsabilidad.

Las frecuencias genotípicas en el gen COMT en los estudiantes universitarios fueron 67,5 % para el genotipo Val /Met, 27,5 % para el genotipo Val/Val y 5% para el genotipo Met/Met. Las frecuencias alélicas mostraron una mayor presencia del alelo Val (61,3%) en comparación con el alelo Met (38,7%).

El genotipo Met/Met mostró tendencia a asociarse con el factor de personalidad Apertura a la Experiencia. Bajo un modelo dominante (Val/Val vs Val/Met+Met/Met) se encontró significancia para el factor Amabilidad (facetas altruismo y actitud conciliadora), principalmente con aquellos con el alelo Met.

El factor extraversión, en el modelo dominante, si bien no muestra asociación significativa, cuando se evaluaron sus facetas, mostró significancia para el Gregarismo, con tendencia a presentar menores puntajes en estudiantes con genotipos Val/Met y Met/Met.

El polimorfismo Val/Met en el gen COMT del sistema dopaminérgico está asociado con ciertos rasgos de la personalidad en estudiantes universitarios, principalmente los rasgos Apertura a la Experiencia y Amabilidad.

VIII. RECOMENDACIONES

- Ampliar los estudios de este polimorfismo genético, así como de otros genes con alguna relación con los rasgos de personalidad y que permitan mayor compresión de la genética y rasgos de personalidad en la población peruana.

- Realizar estudios de asociación genética y rasgos de personalidad con un mayor tamaño de muestra, y considerando otras variables como los grupos etarios, género y las nuevas adaptaciones del test NEO PI-R.

- Complementar los estudios de asociación genética y rasgos de personalidad con evaluaciones de imágenes médicas como la resonancia magnética funcional (fMRI), y de otras herramientas que permitan obtener datos fisológicos.

- Implementar estudios de epigenética para evaluar los rasgos de personalidad, especialmente enfocados en los genes del sistema dopaminérgico.

- Realizar estudios de asociación del gen COMT, así como de otros genes, y su posible influencia de las adicciones y tratamientos en los rasgos y trastornos de la personalidad.

IX. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dimaggio G, Salvatore G, Fiore D, Carcione A, Nicolò G, Semerari A. General principles for treating personality disorder with a prominent inhibitedness trait: towards an operationalizing integrated technique. J Pers Disord. 2012;26(1):63-83.

2. Widiger TA, Costa PT. Personality disorders and the five-factor model of personality. 3rd ed. Washington (DC): American Psychological Association; 2017.

3. Sarı E, Erbaş O. Human prefrontal cortex: regions and functions. J Exp Basic Med Sci. 2022;3(2):134-139.

4. Paris J. Personality traits and personality disorders. In: Social factors in the personality disorders. Cambridge: Cambridge University Press; 2020. p. 11-20.

5. Cai Y, Xing L, Yang T, Chai R, Wang J, Bao J, et al. The neurodevelopmental role of dopaminergic signaling in neurological disorders. Neurosci Lett. 2021;741:135563.

6. Sarikaya I. PET imaging of dopaminergic system and clinical applications. Clin Transl Imaging. 2024;12:717-729. doi: 10.1007/s40336-024-00646-z.

7. Kaur S, Singh S, Jaiswal G, Kumar S, Hourani W, Gorain B, Kumar P. Pharmacology of dopamine and its receptors. In: Kumar P, Deb PK, editors. Frontiers in pharmacology of neurotransmitters. Singapore: Springer; 2020. p. 143-182. https://doi.org/10.1007/978-981-15-3556-7_5.

8. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: functions, signaling, and association with neurological diseases. Cell Mol Neurobiol. 2019;39(1):31-59.

9. Chen J, Lipska BK, Halim N, Ma QD, Matsumoto M, Melhem S, et al. Functional analysis of genetic variation in catechol-O-methyltransferase (COMT): effects on mRNA, protein, and enzyme activity in postmortem human brain. Am J Hum Genet. 2004;75(5):807-821. Aquí tienes las referencias bibliográficas corregidas:

10. Bucher MA, Suzuki T, Samuel DB. A meta-analytic review of personality traits and their associations with mental health treatment outcomes. Clin Psychol Rev. 2019;70:51-63. doi: 10.1016/j.cpr.2019.04.002

11. Abu EK, Antiri EO, Ocansey S, Ntodie M, Abokyi S, Abraham CH. Associations between personality traits and adherence to treatment in patients with primary open-angle glaucoma in an African population. Clin Exp Optom. 2023;106(5):509-15.

12. Rosenberg NA, Edge MD, Pritchard JK, Feldman MW. Interpreting polygenic scores, polygenic adaptation, and human phenotypic differences. Evol Med Public Health. 2019;2019(1):26-34. doi: 10.1093/emph/eoy036.

13. Keats BJB, Sherman SL. Population Genetics. In: Reference Module in Biomedical Sciences. Elsevier; 2014. Available from: https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128012383054866.

14. Morikawa H, Morrisett RA. Ethanol action on dopaminergic neurons in the ventral tegmental area: interaction with intrinsic ion channels and neurotransmitter inputs. Int Rev Neurobiol. 2010;91:235-88.

15. Tunbridge EM, Narajos M, Harrison CH, Beresford C, Cipriani A, Harrison PJ. Which dopamine polymorphisms are functional? Systematic review and meta-analysis of COMT, DAT, DBH, DDC, DRD1–5, MAOA, MAOB, TH, VMAT1, and VMAT2. Biol Psychiatry. 2019;86(8):608-20.

16. Wang M, Ma Y, Yuan W, Su K, Li MD. Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: effect of ethnicity. J Neuroimmune Pharmacol. 2016;11(3):434-45.

17. Colombia Z, Cruz R. Psicología desde el Caribe. Univ Norte. 2011;27:179-98. Available from: http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=21320708009.

18. Henriques-Calado J, Duarte-Silva ME, Sousa Ferreira A. Depressive vulnerability in women with Alzheimer's disease: relationship with personality traits and abnormal personality dimensions. J Affect Disord. 2018;241:182-91.

19. Kendler KS, Myers J. The genetic and environmental relationship between major depression and the five-factor model of personality. Psychol Med. 2010;40(5):801-6.

20. Zwikker HE, van den Bemt BJ, Vriezekolk JE, van den Ende CH, van Dulmen S. Psychosocial predictors of non-adherence to chronic medication: systematic review of longitudinal studies. Patient Prefer Adherence. 2014;8:519-63.

21. Martínez-Loredo V, Macipe V, Errasti Pérez JM, Al-Halabí S. Clinical symptoms and personality traits predict subpopulations of treatment-seeking substance users. J Subst Abuse Treat. 2021;125:108314. doi: 10.1016/j.jsat.2021.108314

22. Huertas E, López-Moreno JA, Fernández V, Echeverry-Alzate V, Bühler KM. Associations between experimental substance use, FAAH gene variations, impulsivity and sensation seeking. Psicothema. 2019;31(3):239-45.

23. Boussetta S, Cherni L, Pakstis AJ, Ben Salem N, Elkamel S, Khodjet-el-Khil H, et al. Usefulness of COMT gene polymorphisms in North African populations. Gene. 2019;696:186-96.

24. González-Castro TB, Tovilla-Zárate C, Juárez-Rojop I, Pool García S, Genis A, Nicolini H, et al. Distribution of the Val108/158Met polymorphism of the COMT gene in healthy Mexican population. Gene. 2013;526(2):454-8.

25. Sandoval JR, Salazar-Granara A, Acosta O, Castillo-Herrera W, Fujita R, Pena SDJ, et al. Tracing the genomic ancestry of Peruvians reveals a major legacy of pre-Columbian ancestors. J Hum Genet. 2013;58(9):627-34.

26. Viruela A. Personalidad en la adolescencia: estabilidad y cambio a nivel poblacional [master's thesis]. Valencia, España: Universidad Jaume I; 2016.

27. Hou Y, Dan X, Babbar M, Wei Y, Hasselbalch SG, Croteau DL, et al. Ageing as a risk factor for neurodegenerative disease. Nat Rev Neurol. 2019;15(10):565-81.

28. Zavaleta A. Epidemiología de drogas en la población urbana peruana 2013: encuesta de hogares. Lima (Perú): Centro de Información y Educación para la Prevención del Abuso de Drogas; 2013.

29. Roberts BW. Back to the future: Personality and Assessment and personality development. J Res Pers. 2009;43(2):137-45.

30. Bouchard TJ, Lykken DT, McGue M, Segal NL, Tellegen A. Sources of human psychological differences: The Minnesota study of twins reared apart. Science. 1990;250(4978):223-8. doi:10.1126/science.2218526.

31. McCrae RR, Jang KL, Livesley WJ, Riemann R, Angleitner A. Sources of structure: Genetic, environmental, and artifactual influences on the covariation of personality traits. J Pers. 2001;69(4):511-35.

32. Vukasović T, Bratko D. Heritability of personality: A meta-analysis of behavior genetic studies. Psychol Bull. 2015;141(4):769-85.

33. Bouchard TJ, McGue M. Genetic and environmental influences on human psychological differences. J Neurobiol. 2003;54(1):4-45. doi:10.1002/neu.10160.

34. Shao X, Zhu G. Associations among monoamine neurotransmitter pathways, personality traits, and major depressive disorder. Front Psychiatry. 2020;11:191.

35. Braverman D. Dopamine agonists and antagonists. In: Wexler P, editor. Encyclopedia of toxicology. 4th ed. Amsterdam: Elsevier; 2020. Available from: https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/B978012824315200614X?via%3Dihub.

36. Ott T, Nieder A. Dopamine and cognitive control in prefrontal cortex. Trends Cogn Sci. 2019;23(3):213-34.

37. Goldman-Rakic PS, Muly EC III, Williams GV. D receptors in prefrontal cells and circuits. Brain Res Rev. 2000;31(2-3):295-301.

38. Arnsten AF, Li BM. Neurobiology of executive functions: Catecholamine influences on prefrontal cortical functions. Biol Psychiatry. 2005;57(11):1377-84. doi:10.1016/j.biopsych.2004.08.019.

39. Arnsten AFT. Catecholamine influences on dorsolateral prefrontal cortical networks. Biol Psychiatry. 2011;69(12):e89-99.

40. Arnsten AFT, Wang MJ, Paspalas CD. Neuromodulation of thought: Flexibilities and vulnerabilities in prefrontal cortical network synapses. Neuron. 2012;76(1):223-39.

41. Clark KL, Noudoost B. The role of prefrontal catecholamines in attention and working memory. Front Neural Circuits. 2014;8:33.

42. Thiele A, Bellgrove MA. Neuromodulation of attention. Neuron. 2018;97(4):769-85.

43. Klanker M, Feenstra M, Denys D. Dopaminergic control of cognitive flexibility in humans and animals. Front Neurosci. 2013;7:201. doi:10.3389/fnins.2013.00201.

44. Floresco SB, Magyar O. Mesocortical dopamine modulation of executive functions: Beyond working memory. Psychopharmacology (Berl). 2006;188(4):567-85.

45. Vijayraghavan S, Major AJ, Everling S. Neuromodulation of prefrontal cortex in non-human primates by dopaminergic receptors during rule-guided flexible behavior and cognitive control. Front Neural Circuits. 2017;11:102.

46. Fuster JM. The prefrontal cortex. 5th ed. London: Academic Press; 2015.

47. Nenadić I, Lorenz C, Gaser C. Narcissistic personality traits and prefrontal brain structure. Sci Rep. 2021;11(1):15707.

48. Cohen JD, Braver TS, Brown JW. Computational perspectives on dopamine function in prefrontal cortex. Curr Opin Neurobiol. 2002;12(2):223-9.

49. Freeman JB, Stolier RM. The medial prefrontal cortex in constructing personality models. Trends Cogn Sci. 2014;18(11):571-2.

50. Doshi V. Prefrontal cortex and personality. Indian J Ment Health. 2019;6(1):112-4.

51. Christenson JG, Dairman W, Udenfriend S. Preparation and properties of a homogeneous aromatic L-amino acid decarboxylase from hog kidney. Arch Biochem Biophys. 1970;141(1):356-67.

52. Eiden LE, Weihe E. VMAT2: A dynamic regulator of brain monoaminergic neuronal function interacting with drugs of abuse. Ann N Y Acad Sci. 2011;1216(1):86-98.

53. Klein MO, Battagello DS, Cardoso AR, Hauser DN, Bittencourt JC, Correa RG. Dopamine: Functions, signaling, and association with neurological diseases. Cell Mol Neurobiol. 2019;39(1):31-59.

54. Baik JH. Dopamine signaling in reward-related behaviors. Front Neural Circuits. 2013;7:152.

55. Missale C, Nash SR, Robinson SW, Jaber M, Caron MG. Dopamine receptors: From structure to function. Physiol Rev. 1998;78(1):189-225.

56. Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. Nat Neurosci. 2003;6(9):968-73.

57. Venton BJ, Zhang H, Garris PA, Phillips PE, Sulzer D, Wightman RM. Real-time decoding of dopamine concentration changes in the caudate-putamen during tonic and phasic firing. J Neurochem. 2003;87(5):1284-95.

58. Grace AA, Floresco SB, Goto Y, Lodge DJ. Regulation of firing of dopaminergic neurons and control of goal-directed behaviors. Trends Neurosci. 2007;30(5):220-7.

59. Meiser J, Weindl D, Hiller K. Complexity of dopamine metabolism. Cell Commun Signal. 2013;11(1):34.

60. Witte AV, Flöel A. Effects of COMT polymorphisms on brain function and behavior in health and disease. Brain Res Bull. 2012;88:418-28.

61. López-García P, Young L, Marín J, Molero P, Ortuño F. Influencia del polimorfismo Val158Met COMT en el procesamiento de contexto en pacientes del espectro de la esquizofrenia y en sus familiares. Schizophr Res Cogn. 2015;2(4):204-9.

62. Ellis L, Farrington DP, Hoskin AW. Handbook of crime correlates. San Diego: Academic Press; 2019. p. 709.

63. Volavka J, Bilder R, Nolan K. Catecholamines and aggression: The role of COMT and MAO polymorphisms. Ann N Y Acad Sci. 2004;1036:393-8.

64. Durstewitz D, Seamans JK. The Dual-State Theory of Prefrontal Cortex Dopamine Function with Relevance to Catechol-O-Methyltransferase Genotypes and Schizophrenia. Biol Psychiatry. 2008;64(9):739-49.

65. Apud JA, Weinberger DR. Treatment of Cognitive Deficits Associated with Schizophrenia: Potential Role of Catechol-O-Methyltransferase Inhibitors. CNS Drugs. 2007;21(7):535-57.

66. Matsumoto M, Weickert CS, Beltaifa S, Kolachana B, Chen J, Hyde TM, et al. Catechol O-methyltransferase (COMT) mRNA expression in the dorsolateral prefrontal cortex of patients with schizophrenia. Neuropsychopharmacology. 2003;28(8):1521-30.

67. Karoum F, Chrapusta SJ, Egan MF. 3-Methoxytyramine is the major metabolite of released dopamine in the rat frontal cortex: Reassessment of the effects of antipsychotics on the dynamics of dopamine release and metabolism in the frontal cortex, nucleus accumbens, and striatum by a simple two-pool model. J Neurochem. 1994;63(3):972-9.

68. Huotari M, Gogos JA, Karayiorgou M, Koponen O, Forsberg M, Raasmaja A, et al. Brain catecholamine metabolism in catechol-O-methyltransferase (COMT)-deficient mice. Eur J Neurosci. 2002;15(2):246-56. doi: 10.1046/j.0953-816x.2001.01847.x.

69. Gogos JA, Morgan M, Luine V, Santha M, Ogawa S, Pfaff D, et al. Catechol-O-methyltransferase-deficient mice exhibit sexually dimorphic changes in catecholamine levels and behavior. Proc Natl Acad Sci USA. 1998;95(17):9991-6.

70. Garris PA, Collins LB, Jones SR, Wightman RM. Evoked extracellular dopamine in vivo in the medial prefrontal cortex. J Neurochem. 1993;61(2):637-47.

71. Garris PA, Wightman RM. Distinct pharmacological regulation of evoked dopamine efflux in the amygdala and striatum of the rat in vivo. Synapse. 1995;20(3):269-79.

72. Costa PT, McCrae RR. Normal personality assessment in clinical practice: the NEO Personality Inventory. Psychol Assess. 1992;4(1):5-13.

73. Brandt ND, Drewelies J, Willis SL, Schaie KW, Ram N, Gerstorf D, et al. Beyond Big Five trait domains: stability and change in personality facets across midlife and old age. J Pers. 2023;91(5):1171-88.

74. Konishi Y, Tanii H, Otowa T, Sasaki T, Motomura E, Fujita A, et al. Gender-specific association between the COMT Val158Met polymorphism and openness to experience in panic disorder patients. Neuropsychobiology. 2014;69(3):165-74.

75. Lehto K, Akkermann K, Parik J, Veidebaum T, Harro J. Effect of COMT Val158Met polymorphism on personality traits and educational attainment in a longitudinal population representative study. Eur Psychiatry. 2013;28(8):492-8.

76. DeYoung CG, Cicchetti D, Rogosch FA, Gray JR, Eastman M, Grigorenko EL. Sources of cognitive exploration: genetic variation in the prefrontal dopamine system predicts openness/intellect. J Res Pers. 2011;45(4):364-71.

77. Reuter M, Hennig J. Association of the functional catechol-O-methyltransferase VAL158MET polymorphism with the personality trait of extraversion. Neuroreport. 2005;16(10):1135-8.

78. Hoth KF, Paul RH, Williams LM, Dobson-Stone C, Todd E, Schofield PR, et al. Associations between the COMT Val/Met polymorphism, early life stress, and personality among healthy adults. Neuropsychiatr Dis Treat. 2006;2(2):219-25.

79. Tenhunen J, Salminen M, Lundström K, Kiviluoto T, Savolainen R, Ulmanen I. Genomic organization of the human catechol O-methyltransferase gene and its expression from two distinct promoters. Eur J Biochem. 1994;223(3):1049-59.

80. Bastos P, Gomes T, Ribeiro L. Catechol-O-methyltransferase (COMT): an update on its role in cancer, neurological, and cardiovascular diseases. Rev Physiol Biochem Pharmacol. 2017;173:1-40. doi: 10.1007/112_2017_2.

81. Aeta B, Lundström K, Tenhunen J, Tilgmann C, Karhunen T, Panula P, et al. Cloning, expression and structure of catechol-O-methyltransferase. Biochim Biophys Acta. 1995;1251(1):1-10. doi: 10.1016/0167-4838(95)00071-2.

82. July J, Omrani MD, Bazargani S, Bagheri M, Yazdan-Nejad H. Association of catechol-O-methyltransferase gene polymorphism with prostate cancer and benign prostatic hyperplasia. J Res Med Sci. 2009;14(4):217-22.

83. Ameyaw MM, Syvänen AC, Ulmanen I, Ofori-Adjei D, McLeod HL. Pharmacogenetics of catechol-O-methyltransferase: frequency of low activity allele in a Ghanaian population. Hum Mutat. 2000;15(4):374-80.

84. Bray NJ, Buckland PR, Williams NM, Williams HJ, Norton N, Owen MJ, et al. A haplotype implicated in schizophrenia susceptibility is associated with reduced COMT expression in human brain. Am J Hum Genet. 2003;73(1):152-61.

85. Diwadkar VA, Bustamante A, Rai H, Uddin M. Epigenetics, stress, and their potential impact on brain network function: a focus on the schizophrenia diatheses. Front Psychiatry. 2014;5:71.

86. Ursini G, Bollati V, Fazio L, Porcelli A, Iacovelli L, Catalani A, et al. Stress-related methylation of the catechol-O-methyltransferase Val158 allele predicts human prefrontal cognition and activity. J Neurosci. 2011;31(18):6692-8.

87. Lott SA, Burghardt PR, Burghardt KJ, Bly MJ, Grove TB, Ellingrod VL. The influence of metabolic syndrome, physical activity and genotype on catechol-O-methyl transferase promoter-region methylation in schizophrenia. Pharmacogenomics J. 2013;13(3):264-71.

88. Green MJ, Chia TY, Cairns MJ, Wu J, Tooney PA, Scott RJ, et al. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotype moderates the effects of childhood trauma on cognition and symptoms in schizophrenia. J Psychiatr Res. 2014;49(1):43-50.

89. Bai HW, Shim JY, Yu J, Bao TZ. Biochemical and molecular modeling studies of the O-methylation of various endogenous and exogenous catechol substrates catalyzed by recombinant human soluble and membrane-bound catechol-O-methyltransferases. Chem Res Toxicol. 2007;20(10):1409-25.

90. Huerta D, Acosta O, Polo S, Martinez R, Oré R, Miranda C. Polimorfismo Val108/158Met en el gen dopaminérgico catecol-O-metil transferasa (COMT) en una población mixta peruana y su importancia para los estudios neuropsiquiátricos. An Fac Med. 2007;68(4):321-7.

91. Bastos P, Gomes T, Ribeiro L. Catechol-O-methyltransferase (COMT): An update on its role in cancer, neurological and cardiovascular diseases. In: Reviews of Physiology, Biochemistry and Pharmacology. Berlin, Germany: Springer-Verlag; 2017. p. 1-39.

92. Tsuji E, Okazaki K, Isaji M, Takeda K. Crystal structures of the Apo and Holo form of rat catechol-O-methyltransferase. J Struct Biol. 2009;165(3):133-9.

93. Schluckebier G, O'Gara M, Saenger W, Cheng X. Universal catalytic domain structure of AdoMet-dependent methyltransferases. J Mol Biol. 1995;247(1):16-20. doi: 10.1006/jmbi.1994.0117.

94. Männistö PT, Kaakkola S. Catechol-O-methyltransferase (COMT): Biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. Pharmacol Rev. 1999;51(4):593-628.

95. Lautala P, Taskinen J, Pelkonen O, Auriola S, Lang M. Catechol O-Methyltransferase: Glucuronidation of inhibitors and methylation of substrates [doctoral thesis]. Helsinki, Finland: University of Helsinki; 2000.

96. Taira CA, Carranza A, Bertera F, Höcht C. Catecolaminas: síntesis, metabolismo, receptores adrenérgicos y dopaminérgicos. In: Fundamentos de Farmacología. 2020. p. 415-32.

97. Rios FJ, Touyz RM. Mg2+ channels as the link between Mg2+ deficiency and COMT downregulation in salt-sensitive hypertension. Hypertension. 2021;78(1):151-4.

98. Männistö PT, Keränen T, Reinikainen KJ, Hanttu A, Pollesello P. The catechol O-methyltransferase inhibitor entacapone in the treatment of Parkinson's disease: Personal reflections on a first-in-class drug development programme 40 years on. Neurol Ther. 2024;13(1):1039-54.

99. Shakhparonov MI, Antipova NV, Shender VO, Shnaider PV, Arapidi GP, Pestov NB, et al. Expression and intracellular localization of paraoxonase 2 in different types of malignancies. Acta Naturae. 2018;10(3):92-9.

100. Parkin GM, Udawela M, Gibbons A, Scarr E, Dean B. Catechol-O-methyltransferase (COMT) genotypes are associated with varying soluble, but not membrane-bound COMT protein in the human prefrontal cortex. J Hum Genet. 2018;63(12):1251-8.

101. Bao TZ, Patel UK, May XC, Lee AJ, Conney AH. Rapid conversion of tea catechins to monomethylated products by rat liver cytosolic catechol-O-methyltransferase. Xenobiotica. 2001;31(12):879-90.

102. Apa Z, Gilsoul J, Dideberg V, Collette F. Association between executive functions and COMT Val108/158Met polymorphism among healthy younger and older adults: A preliminary study. PLoS One. 2024;19(5):1-20.

103. Bilder RM, Volavka J, Lachman HM, Grace AA. The catechol-O-methyltransferase polymorphism: Relations to the tonic-phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. Neuropsychopharmacology. 2004;29(10):1943-61.

104. Nikolac Perkovic M, Sagud M, Zivkovic M, Uzun S, Nedic Erjavec G, Kozumplik O, et al. Catechol-O-methyltransferase rs4680 and rs4818 haplotype association with treatment response to olanzapine in patients with schizophrenia. Sci Rep. 2020;10(1):1-11.

105. Recław R, Chmielowiec K, Suchanecka A, Boroń A, Chmielowiec J, Strońska-Pluta A, et al. The influence of genetic polymorphic variability of the catechol-O-methyltransferase gene in a group of patients with a diagnosis of behavioural addiction, including personality traits. Genes (Basel). 2024;15(3):299. doi: 10.3390/genes15030299.

106. Tamminga CA. Images in Neuroscience. Am J Psychiatry. 2004;161(11): Disponible en: http://ajp.psychiatryonline.org.

107. Levy R. The prefrontal cortex: from monkey to man. Brain. 2024;147(3):794-815.

108. Ramos BP, Arnsten AFT. Adrenergic pharmacology and cognition: focus on the prefrontal cortex. Pharmacol Ther. 2006;113(3):523-536.

109. Forbes CE, Grafman J. The role of the human prefrontal cortex in social cognition and moral judgment. Annu Rev Neurosci. 2010;33:299-324.

110. Carlén M. What constitutes the prefrontal cortex? Science. 2017;358(6362):478-482. doi: 10.1126/science.aan8868.

111. Moini J, Piran P. Cerebral cortex. In: Moini J, Piran P, editors. Functional and Clinical Neuroanatomy: A Guide for Health Care Professionals. 1st ed. Singapore: Springer; 2019. p. 177-240. doi: 10.1016/B978-0-12-817424-1.00006-9.

112. Slachevsky A, Pérez JC, Silva CJ, Orellana G, Prenafeta ML, Alegría P, et al. Córtex prefrontal y trastornos del comportamiento: modelos explicativos y métodos de evaluación. Rev Chil Neuro-Psiquiat. 2005;43(2):109-121.

113. Fuster JM. The prefrontal cortex in the neurology clinic. In: D'Esposito M, editor. Handbook of Clinical Neurology. 3rd series. Vol. 163. Amsterdam: Elsevier; 2019. p. 3-15.

114. Arreola R, Alvarez-Herrera S, Pérez-Sánchez G, Becerril-Villanueva E, Cruz-Fuentes C, Flores-Gutierrez EO, et al. Immunomodulatory effects mediated by dopamine. J Immunol Res. 2016;2016:1-18.

115. Hou G, Hao M, Duan J, Han MH. The formation and function of the VTA dopamine system. Int J Mol Sci. 2024;25(1):1-18.

116. Bahena-Trujillo R, Flores G, Arias-Montaño JA. Dopamina: síntesis, liberación y receptores en el sistema nervioso central. Rev Biomed. 2000;11:39-60.

117. Mehta TR, Murala S, Siddiqui J. Dopamine. In: Bollu PC, editor. Neurochemistry in Clinical Practice. 1st ed. Columbia, SC: Springer Nature; 2022. p. 1-23.

118. Beaulieu JM, Espinoza S, Gainetdinov RR. Dopamine receptors – IUPHAR Review 13. Br J Pharmacol. 2015;172(1):1-23. doi: 10.1111/bph.12924.

119. Smith AD, Bolam JP, Paui J. The neural network of the basal ganglia as revealed by the study of synaptic connections of identified neurons. Trends Neurosci. 1990;13(7):259-65.

120. Carli M, Evenden L, Robbins TW. Depletion of unilateral striatal dopamine impairs initiation of contralateral actions and not sensory attention. Nature. 1985;313(6003):679-82.

121. Graybiel AM. The basal ganglia and cognitive pattern generators. Schizophr Bull. 1997;23(3):459-69. doi: 10.1093/schbul/23.3.459.

122. Haber SN. The primate basal ganglia: Parallel and integrative networks. J Chem Neuroanat. 2003;26(4):317-30.

123. Christine CW, Aminoff MJ. Clinical differentiation of parkinsonian syndromes: Prognostic and therapeutic relevance. Am J Med. 2004;117(6):412-9.

124. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. Neurosci Biobehav Rev. 2010;35(2):129-50.

125. Wauquier A, editor. Brain-stimulation reward: a collection of papers prepared for the first International Conference on Brain-Stimulation Reward at Janssen Pharmaceutica. Amsterdam: North-Holland; 1976.

126. Carlezon WA, Thomas MJ. Biological substrates of reward and aversion: A nucleus accumbens activity hypothesis. Neuropharmacology. 2009;56(1):122-32.

127. Ikemoto S. Brain reward circuitry beyond the mesolimbic dopamine system: A neurobiological theory. Neurosci Biobehav Rev. 2010;35(2):129-50. doi: 10.1016/j.neubiorev.2010.02.001.}

128. Depue RA, Collins PF. Neurobiology of the structure of personality: Dopamine, facilitation of incentive motivation, and extraversion. Behav Brain Sci. 1999;22(3):491-517.

129. Otmakhova N, Duzel E, Deutch AY, Lisman J. The hippocampal-VTA loop: The role of novelty and motivation in controlling the entry of information into long-term memory. In: Baldassarre G, Mirolli M, editors. Intrinsically Motivated Learning in Natural and Artificial Systems. Berlin: Springer; 2013. p. 235-51.

130. Bardo MT, Donohew RL, Harrington NG. Psychobiology of novelty seeking and drug-seeking behavior. Behav Brain Res. 1996;77(1-2):23-43.

131. Buckholtz JW, Treadway MT, Cowan RL, Woodward ND, Li R, Ansari MS, et al. Dopaminergic network differences in human impulsivity. Science. 2010;329(5991):532-5.

132. Jučaitė A. Dopaminergic modulation of cerebral activity and cognitive functions. Medicina (Kaunas). 2002;38(4):357-62.

133. Scatton B, Javoy-Agid F, Rouquier L, Dubois B, Agid Y. Reduction of cortical dopamine, noradrenaline, serotonin, and their metabolites in Parkinson's disease. Brain Res. 1983;275(1):321-8.

134. Zhou Z, Yan Y, Gu H, Sun R, Liao Z, Xue K, et al. Dopamine in the prefrontal cortex plays multiple roles in the executive function of patients with Parkinson's disease. Neural Regen Res. 2024;19(8):1759-67.

135. Lapish CC, Kroener S, Durstewitz D, Lavin A, Seamans JK. The ability of the mesocortical dopamine system to operate in distinct temporal modes. Psychopharmacology (Berl). 2007;191(3):609-25. doi: 10.1007/s00213-006-0527-8.

136. Ben-Jonathan N, Hnasko R. Dopamine as a prolactin (PRL) inhibitor. Endocr Rev. 2001;22(6):724-63.

137. Røysamb E, Nes RB, Czajkowski NO, Vassend O. Genetics, personality and wellbeing: A twin study of traits, facets and life satisfaction. Sci Rep. 2018;8(1):1-10.

138. McCrae RR, Terracciano A. Personality profiles of cultures: Aggregate personality traits. J Pers Soc Psychol. 2005;89(3):407-25.

139. Forero DA, Pereira-Morales AJ, González-Giraldo Y. Molecular genetics and human behavior. In: The Curated Reference Collection in Neuroscience and Biobehavioral Psychology. Bogota: Elsevier Science Ltd; 2016. p. 630-6. Disponible en: http://dx.doi.org/10.1016/B978-0-12-809324-5.06489-0.

140. Guo X, Lee JS. A systematic review of Informal Digital Learning of English: An ecological systems theory perspective. System. 2023;117:103097. Disponible en: https://doi.org/10.1016/j.system.2023.103097-

141. Nguyen HV, Koo KH, Granato HF, George WH. Understanding Individual Variation in Student Alcohol Use. In: Interventions for Addiction. Elsevier; 2013. p. 955-65.

142. Miller L. Psychological evaluations in the criminal justice system: Basic principles and best practices. Aggress Violent Behav. 2013;18(1):83-91.

143. Jin Y, Liu S, Yuan Z, Yang Y, Tan S, Liu Z. Catfish genomic studies: Progress and perspectives. In: Genomics in Aquaculture. Elsevier Inc; 2016. p. 73-104.

144. Hathaway WR, Newton BW. Neuroanatomy, Prefrontal Cortex. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023. PMID: 29763094.

145. Fuster JM. Cortex and memory: Emergence of a new paradigm. J Cogn Neurosci. 2009;21(3):1-2.

146. Su Q, Li T, Liu GW, Zhang YL, Guo JH, Wang ZJ, et al. Agomelatine: a potential novel approach for the treatment of memory disorder in neurodegenerative disease. Neural Regen Res. 2023;18(5):727-33.

147. Sotoyama H, Inaba H, Iwakura Y, Namba H, Takei N, Sasaoka T, et al. The dual role of dopamine in the modulation of information processing in the prefrontal cortex underlying social behavior. FASEB J. 2022;36(2):1-10.

148. Acosta Conchucos O. Esquizofrenia, Gen COMT, Polimorfismo Val/Met [tesis de maestría]. Lima, Perú: Universidad Nacional Mayor de San Marcos; 2015. Disponible en: https://hdl.handle.net/20.500.12672/4470.

149. Palmatier MA, Kang AM, Kidd KK. Global variation in the frequencies of functionally different catechol-O-methyltransferase alleles. Biol Psychiatry. 1999;46(4):557-67.

150. Costa PT, McCrae RR. A five-factor theory of personality. In: Pervin LA, John OP, editors. Handbook of Personality: Theory and Research. 2nd ed. New York: Guilford Press; 1999. p. 139-53.

151. Roberts BW, DelVecchio WF. The rank-order consistency of personality traits from childhood to old age: A quantitative review of longitudinal studies. Psychol Bull. 2000;126(1):3-25.

152. Specht J, Egloff B, Schmukle SC. Stability and change of personality across the life course: The impact of age and major life events on mean-level and rank-order stability of the Big Five. J Pers Soc Psychol. 2011;101(4):862-81.

153. Allemand M, Zimprich D, Hendriks AAJ. Age differences in five personality domains across the life span. Dev Psychol. 2008;44(3):758-70.

154. Schwaba T, Luhmann M, Denissen JJA, Chung JM, Bleidorn W. Openness to experience and culture-openness transactions across the lifespan. J Pers Soc Psychol. 2017;115(1):118-36.

155. Abu Raya M, Ogunyemi AO, Broder J, Carstensen VR, Illanes-Manrique M, Rankin KP. The neurobiology of openness as a personality trait. Front Neurol. 2023. doi:10.3389/fneur.2023.1235345.

156. Stein MB, Fallin MD, Schork NJ, Gelernter J. COMT polymorphisms and anxiety-related personality traits. Neuropsychopharmacology. 2005;30(11):2092-102.

157. DeYoung CG, Hirsh JB, Shane MS, Papademetris X, Rajeevan N, Gray JR. Testing predictions from personality neuroscience: Brain structure and the Big Five. Psychol Sci. 2010;21(6):820-8.

158. Costa PT Jr, McCrae RR. Inventario de Personalidad Neo Revisado (NEO PI-R). Inventario Neo Reducido de Cinco Factores (NEO-FFI). 3rd ed. revisada y ampliada. Adaptación española; 2008.

159. Cohen MX, Young J, Baek JM, Kessler C, Ranganath C. Individual differences in extraversion and dopamine genetics predict neural reward responses. Cogn Brain Res. 2005;25(3):851-61.

160. Johnson DL, Wiebe JS, Gold SM, Andreasen NC, Hichwa RD, Watkins GL, et al. Cerebral blood flow and personality: a positron emission tomography study. Am J Psychiatry. 1999;156(2):252-7. doi: 10.1176/ajp.156.2.252.

161. Aluja A, García O, García LF. Relationships among extraversion, openness to experience, and sensation seeking. Pers Individ Dif. 2003;35(3):671-80. doi: 10.1016/S0191-8869(02)00244-1.

162. Käckenmester W, Bott A, Wacker J. Openness to experience predicts dopamine effects on divergent thinking. Personal Neurosci. 2019;2:1-7. doi: 10.1017/pen.2019.3.

163. DeYoung CG. The neuromodulator of exploration: a unifying theory of the role of dopamine in personality. Front Hum Neurosci. 2013;7:762. doi: 10.3389/fnhum.2013.00762. PMCID: PMC3827581. PMID: 24294198.

164. Neo PSH, McNaughton N, Sellbom M. Early and late signals of unexpected reward contribute to low extraversion and high disinhibition, respectively. Personal Neurosci. 2021;4:600-21.

165. Hutcherson CA, Goldin PR, Ramel W, McRae K, Gross JJ. Attention and emotion influence the relationship between extraversion and neural response. Soc Cogn Affect Neurosci. 2008;3(1):71-9.

166. Schaefer M, Knuth M, Rumpel F. Striatal response to favorite brands as a function of neuroticism and extraversion. Brain Res. 2011;1425:83-9.

167. Wacker J, Mueller EM, Hennig J, Stemmler G. How to consistently link extraversion and intelligence to the catechol-O-methyltransferase (COMT) gene: On defining and measuring psychological phenotypes in neurogenetic research. J Pers Soc Psychol. 2012;102(2):427-44.

168. Kotyuk E, Duchek J, Head D, Szekely A, Goate AM, Balota DA. A genetic variant (COMT) coding dopaminergic activity predicts personality traits in healthy elderly. Pers Individ Dif. 2015;82:61-6.

169. Aoki J, Iwahashi K, Ishigooka J, Ikeda K. Association study on catechol-O-methyltransferase (COMT) Val158Met gene polymorphism and NEO-FFI. Psychiatry Res. 2011;187(1-2):312-3.

170. Mulders P, Llera A, Tendolkar I, van Eijndhoven P, Beckmann C. Personality profiles are associated with functional brain networks related to cognition and emotion. Sci Rep. 2018;8(1):8574.

171. Wilmot MP, Ones DS. Agreeableness and its consequences: A quantitative review of meta-analytic findings. Pers Soc Psychol Rev. 2022;26(3):242-80.

172. Mitrović D, Smederevac S, Delgado-Cruzata L, Sadiković S, Pajić D, Prinz M, et al. Personality and COMT gene: molecular-genetic and epigenetic associations with NEO-PI-R personality domains and facets in monozygotic twins. Front Genet. 2024;15:1234567.

X. ANEXOS

ANEXO 1

FICHA DE DATOS

Fecha: .....

Código: .....

- **DATOS GENERALES**

Datos	**Apellidos y Nombres**	**Lugar de Nacimiento**		
		Distrito	**Provincia**	**Departamento**
Participante				

Fecha Nacimiento: ..... **Edad**: ..... **Sexo**: .....

Grado Instrucción: ..... **Ocupación**: .....

Lugar Residencia Permanente (tiempo): .....

Datos Familia	**Apellidos y Nombres**	**Lugar de Nacimiento**		
		Distrito	**Provincia**	**Departamento**
Padre				
Abuelo P.				
Abuela P				
Madre				
Abuelo M.				
Abuela M.				

Ancestro autoreportado: Amerindio asiático africano Europeo Otro .....

- **ANTECEDENTES CLINICOS**

ENFERMEDADES NEUROLOGICAS:

Antecedentes compromiso neurológico: No Si

.....

Familiares con compromiso neurológico: No Si

.....

ENFERMEDADES MENTALES:

Antecedentes compromiso mental: No Si

.....

Familiares con compromiso mental: No Si

.....

OTRAS PATOLOGIAS: No Si

.....

.....

OTROS DATOS DE INTERÉS:

- RASGOS DE PERSONALIDAD (Test o sub test, fecha de realización):

ANEXO 2

Consentimiento informado.

POLIMORFISMO FUNCIONAL EN EL GEN DE LA ENZIMA CATECOL -O-METIL TRANSFERASA (COMT) Y SU ASOCIACIÓN CON RASGOS DE PERSONALIDAD.

PRESENTACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Mi nombre es Oscar Acosta Conchucos, soy Biólogo con Mención en Genética y participante en investigaciones de la Facultad de Medicina de la UNMSM. Ante Ud. me presento con la finalidad de invitarle a participar en el estudio relacionado con los rasgos de personalidad y la función cognitiva humana (específicamente la memoria). También participarán en la presente investigación las siguientes personas:

Mg. Doris Huerta Canales, UNMSM.

Dr. Eric Bravo, UNMSM.

DECLARACIÓN DE LOS INVESTIGADORES

Se le invita a participar en este estudio. El propósito de este formato de Consentimiento es darle información necesaria para que libremente decida participar o no en la investigación. No obtendrá un beneficio directo del estudio, pero su participación es importante para coadyuvar en la comprensión de los rasgos de personalidad y la función cognitiva en nuestro país. Piénselo bien antes de decidir. Puede preguntar acerca de todas las dudas que tenga sobre el mismo, y sólo después que hayan sido contestadas todas sus preguntas podrá decidir si participa o no. Le daremos una copia de este consentimiento.

PROPÓSITO DEL ESTUDIO

Existen muchos aspectos de la personalidad y de la cognición humana (especialmente de la capacidad de memoria) que todavía no están dilucidados. En algunos estudios se ha encontrado asociación entre las variantes del gen de la

COMT y estos rasgos, probablemente porque esta enzima cataboliza a uno de los principales neurotransmisores: la dopamina.

Nosotros queremos saber que tipo de variantes de este gen se encuentran en nuestra población saludable y, además, si están asociados con rasgos de personalidad y la memoria de trabajo, aspectos importantes en el aprendizaje, razonamiento e inteligencia, y también implicados en enfermedades neurológicas y mentales, razón por la que realizamos este estudio y lo invitamos a participar. Además, usted, por ser una persona saludable, será considerada como referencia para estudios genéticos moleculares asociados con enfermedades. Esta prueba es libre de costo y absolutamente confidencial.

PROCEDIMIENTO

1. En su calidad de participante Ud. deberá contestar las preguntas que serán anotadas en una ficha personal clínica confidencial.
2. Se le realizará un hisopado bucal y/o se le tomará una muestra de sangre de aproximadamente 5 ml. (equivalente a una cucharadita) de una vena de su brazo empleando una aguja estéril.
   - Esta muestra será utilizada, en principio, para el estudio del gen de la COMT que se encuentra en su material hereditario o ácido desoxirribonucleico (ADN).
   - La obtención de sangre venosa puede causar molestias (dolor, hematoma local) lo que desaparecerá en unos días. Rara vez ocasiona infección, y si fuera así, se asumirá el tratamiento.
   - Sus rasgos de personalidad y memoria de trabajo serán evaluados mediante test o pruebas psicológicas estandarizadas (versión escrita y/o CD).
   - Estos procedimientos, en forma general, no constituye ningún riesgo para su salud.

CONFIDENCIALIDAD

Todos los hallazgos en este estudio serán confidenciales. Sus datos personales, así como la muestra tendrán un Código y no su nombre, los cuales quedarán registrados. Si los resultados de este estudio son publicados, su nombre no aparecerá.

RESPONSABLE DEL ESTUDIO

Si tuviese preguntas adicionales durante el estudio dirigirse a:

Biólogo Oscar Acosta. Teléfono 99748440, E-mail: oacostac@yahoo.com

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su participación es voluntaria y no hay compensación económica. Usted puede rehusarse a participar como sujeto de investigación de este estudio. Incluso si ha decidido participar, Ud. o el investigador responsable pueden interrumpir su participación en cualquier momento previa comunicación.

DECLARACIÓN DEL PARTICIPANTE

Declaro que estoy debidamente informado(a) acerca del presente estudio y que he tenido la oportunidad de hacer las preguntas necesarias acerca de la investigación y mis derechos. Además, declaro que estoy satisfecho(a) con las explicaciones recibidas.

Sé que mi participación es voluntaria y que en cualquier momento puedo retirarme, y además los datos serán confidenciales y el estudio será motivo de publicación en la que no aparecerá mi nombre. Sé que mi muestra, en principio, servirá para estudiar el gen COMT y posteriormente, otros genes asociados con rasgos de personalidad y la función cognitiva humana; además, como persona saludable, seré parte de grupos control para estudios genéticos de enfermedades neurológicas y mentales, así como grupo de comparación para otras características cognitivas.

Por lo expuesto, acepto ser incluido(a) en el presente estudio, y además autorizo que mi muestra de ADN sea guardada en el Banco Genético para que pueda ser utilizada en investigaciones con otros marcadores moleculares o genes relacionados con rasgos de personalidad y función cognitiva, y además como parte de grupos control en estudios genéticos de enfermedades neurológicas y mentales

.....

Participante

Nombre:
DNI:

.....

.....

Testigo

Nombre:
DNI:

Investigador

Nombre:
DNI:

Fecha: .....

ANEXO 3

INVENTARIO DE PERSONALIDAD NEO REVISADO (NEO-PI-R)

NOTA: adaptaciones en color azul.

Por favor lea todas las instrucciones cuidadosamente antes de comenzar. Este cuestionario consta de 240 afirmaciones. Por favor lea cada una de ellas cuidadosamente y escriba un dígito de 1 a 5 en la columna izquierda de la hoja, al lado del número de la pregunta. El dígito que debe de anotar en la columna a la izquierda indica su grado de acuerdo (falso o cierto para usted) con la frase.

1. No estoy de acuerdo
2. Estoy un poco de acuerdo
3. No estoy de acuerdo ni en desacuerdo
4. Bastante de acuerdo
5. Completamente de acuerdo

No hay respuestas buenas o malas. Anote la respuesta que mejor corresponda con sus desacuerdos y acuerdos. Intente describirse a sí mismo de la forma más precisa posible. Responda a todas las afirmaciones marcando de forma legible el dígito que corresponde a su nivel de acuerdo. Si se equivoca tache el dígito erróneo y escriba al lado el correcto. Intente trabajar de prisa y no se entretenga demasiado en la respuesta. La primera impresión acostumbra a ser la buena. No deje respuestas en blanco.

1.___ Yo no soy una persona que se preocupa mucho.
2.___ Verdaderamente, me gusta la mayoría de gente que conozco.
3.___ Tengo mucha imaginación.
4.___ Tiendo a ser desconfiado(a) y escéptico(a) sobre las intenciones de los demás.
5.___ Se me conoce por mi prudencia y sentido común.
6.___ Me enfado a menudo por la forma en que me tratan los demás.
7.___ No me gustan las multitudes.
8.___ Los intereses estéticos y artísticos no son muy importantes para mi.
9.___ No soy ingenioso(a) o astuto(a).
10.___ Prefiero improvisar que hacerme planes.
11.___ Raramente me siento solo(a).
12.___ Soy dominante, enérgico y asertivo.
13.___ Sin las emociones fuertes, mi vida carecería de interés.
14.___ Algunas personas piensan que soy interesado(a) y egoísta.
15.___ Trato de hacer mi trabajo concienzudamente / *lo mejor posible.*

1-No estoy de acuerdo. 2-Estoy un poco de acuerdo. 3-No estoy de acuerdo ni en desacuerdo. 4-Bastante de acuerdo. 5-Completamente de acuerdo.

16.___ En el trato con los demás siempre temo cometer errores.
17.___ Soy calmoso(a) en el trabajo y el ocio.
18.___ Tengo hábitos muy arraigados / *Estoy muy acostumbrado(a) a mi forma de ser.*
19.___ Prefiero cooperar con los demás que competir con ellos.
20.___ Soy apático(a) y despistado(a).
21.___ Raramente abuso de algo.
22.___ A menudo busco situaciones excitantes.
23.___ A menudo me gusta pensar en teorías o ideas abstractas.
24.___ Mo me importa alardear de mis talentos y logros.
25.___ Soy bastante hábil para marcarme un ritmo para hacer el trabajo a tiempo.
26.___ A veces me siento indefenso(a) y deseo que otros resuelvan mis problemas.
27.___ Literalmente, nunca he saltado de alegría.
28.___ Escuchar conferenciantes polémicos sólo confunde y engaña a los estudiantes.
29.___ Los líderes políticos han de tener más en cuenta lo humano de sus sistemas.
30.___ He hecho bastantes tonterías en el pasado.
31.___ Me asusto fácilmente.
32.___ No me gusta demasiado hablar con la gente.
33.___ Trato de orientar mis pensamientos hacia la realidad y evitar fantasías.
34.___ Creo que la mayoría de la gente es bien intencionada.
35.___ No me importan demasiado, obligaciones cívicas como votar.
36.___ Soy una persona apacible y tranquila.
37.___ Me gusta tener muchas personas a mi alrededor.
38.___ A veces estoy totalmente absorto(a) en la música que escucho.
39.___ Si es necesario, manipularía a la gente para conseguir lo que quisiese.
40.___ Mantengo mis cosas ordenadas y limpias.
41.___ Algunas veces me siento completamente inútil.
42.___ Algunas veces no puedo mantener mi opinión.
43.___ Raramente siento emociones fuertes.
44.___ Trato de ser cortés con todo el mundo que conozco.
45.___ Algunas veces no soy tan formal ni digno de confianza como debiera.
46.___ Pocas veces me siento cohibido(a) cuando estoy entre personas.
47.___ Cuando hago algo, lo hago con ganas.
48.___ Creo que es interesante aprender y desarrollar nuevas aficiones.
49.___ Puedo ser sarcástico(a) y cortante cuando necesito serlo.
50.___ Tengo una serie de metas y me esfuerzo por alcanzarlas de forma ordenada.
51.___ Tengo problemas para resistir mis caprichos.
52.___ No disfrutaría de unas vacaciones en ---------
53.___ Me aburren las discusiones filosóficas.
54.___ Prefiero no hablar de mi mismo ni de mis logros.
55.___ Pierdo mucho tiempo antes de ponerme a trabajar.
56.___ Me siento capaz de resolver la mayoría de mis problemas.
57.___ Algunas veces he experimentado una intensa felicidad o éxtasis.
58.___ Las leyes y normas sociales deberían cambiar y reflejar las necesidades de un mundo cambiante.
59.___ Tengo una actitud obstinada y decidida / *tenaz.*
60.___ Pienso las cosas cuidadosamente antes de tomar una decisión.
61.___ Raramente me siento aprensivo(a) o inquieto(a).

1-No estoy de acuerdo. 2-Estoy un poco de acuerdo. 3-No estoy de acuerdo ni en desacuerdo. 4-Bastante de acuerdo. 5-Completamente de acuerdo.

62.___ Me conocen por ser una persona afectuosa y amable.
63.___ Tengo muchas fantasías
64.___ La mayoría de la gente se aprovecharía de uno(a) si pudiera.
65.___ Me mantengo informado(a) y normalmente tomo decisiones inteligentes.
66.___ Me conocen como impetuoso y por enfadarme fácilmente.
67.___ Normalmente prefiero hacer las cosas sólo(a).
68.___ El ballet clásico o moderno me aburren.
69.___ No podría engañar a nadie, aunque quisiera.
70.___ No soy una persona muy metódica.
71.___ Casi nunca estoy triste o deprimido (a).
72.___ Con frecuencia he sido líder de los grupos a los que he pertenecido.
73.___ M e importa mucho mi estado de ánimo.
74.___ Algunas personas me consideran frío(a) y calculador(a).
75.___ Pago mis deudas a tiempo y en su totalidad.
76.___ A veces me he sentido tan avergonzado(a) que sólo quería esconderme.
77.___ Mi trabajo es pausado pero constante.
78.___ Cuando encuentro la forma de hacer algo correctamente, sigo trabajando así.
79.___ Dudo en expresar mi ira aun cuando sea justificada.
80.___ Cuando empiezo un programa de superación personal, normalmente lo abandono después de unos días.
81.___ No me es muy difícil resistir la tentación.
82.___ Algunas veces he hecho cosas solamente por el gusto o la emoción.
83.___ Disfruto resolviendo problemas o rompecabezas.
84.___ Pienso que soy mejor que la mayoría de personas y estoy seguro(a) de ello.
85.___ Soy una persona productiva que siempre cumple con el trabajo encomendado.
86.___ Si estoy presionado, algunas veces me siento como si me rompiera en pedazos.
87.___ No soy un(a) optimista animado(a).
88.___ Tenemos que inspirarnos en nuestras autoridades religiosas para resolver cuestiones morales.
89.___ Nunca podríamos hacer demasiado bien por los pobres y los ancianos.
90.___ A veces actúo primero y pienso después.
91.___ Con frecuencia me siento tenso(a) y alterado(a).
92.___ Muchas personas piensan que soy algo frío(a) y distante.
93.___ No me gusta perder el tiempo en fantasías
94.___ Las personas con las que me relaciono son honradas y de confianza.
95.___ Con frecuencia me meto en situaciones para las que no estoy totalmente preparado(a).
96.___ No se me considera una persona caprichosa o temperamental.
97.___ Realmente necesito a otras personas si estoy sólo(a) por un tiempo.
98.___ Me intrigan las semejanzas que encuentro entre el arte y la naturaleza.
99.___ Ser completamente honrado(a) es perjudicial para los negocios.
100.___ Me gusta tenerlo todo ordenado para saber donde está exactamente cada cosa.
101.___ Algunas veces he tenido un profundo sentimiento de culpa o de haber pecado.
102.___ En las reuniones, normalmente dejo que otros hablen.
103.___ Raramente presto atención a los sentimientos del momento.
104.___ Generalmente, trato de ser atento(a) y considerado(a).
105.___ Algunas veces hago trampas cuando juego al *solitario* u otros juegos.
106.___ No me siento mal si la gente me ridiculiza y me toma el pelo.
107.___ Frecuentemente me siento lleno de energía.

1-No estoy de acuerdo. 2-Estoy un poco de acuerdo. 3-No estoy de acuerdo ni en desacuerdo. 4-Bastante de acuerdo. 5-Completamente de acuerdo.

108.___ Con frecuencia pruebo comidas nuevas de otros países o regiones del país.
109.___ Si alguien no me gusta, se lo digo.
110.___ Trabajo duro para conseguir mis objetivos.
111.___ Como demasiado de mi comida favorita.
112.___ Tiendo a evitar las películas de terror.
113.___ A veces pierdo el interés cuando la gente habla de cosas muy abstractas y teóricas.
114.___ Trato de ser humilde.
115.___ Me es difícil obligarme a hacer lo que debo.
116.___ Mantengo el control durante una emergencia.
117.___ Algunas veces me encuentro muy feliz.
118.___ Creo que las diferentes ideas sobre lo bueno y lo malo que las personas tienen en otras sociedades pueden ser totalmente válidas para ellas.
119.___ No siento ninguna simpatía por los mendigos.
120.___ Siempre considero las consecuencias antes de hacer algo.
121.___ Rara vez siento preocupación o temor sobre el futuro.
122.___ Verdaderamente disfruto hablando con la gente.
123.___Verdaderamente disfruto concentrándome en una fantasía y de explorar todas sus posibilidades, permitiéndola crecer y desarrollarse.
124.___ Cuando alguien hace algo bueno por mi tiendo a sospechar.
125.___ Estoy orgulloso de mi buen juicio.
126.___ Frecuentemente me disgusta la gente con quien tengo que relacionarme.
127.___ Prefiero trabajos en solitario, sin que otros me molesten.
128.___ La poesía no me afecta.
129.___ Odiaría que me considerasen como un(a) hipócrita.
130.___ Parece que nunca puedo organizarme.
131.___ Tiendo a culpabilizarme cuando algo sale mal.
132.___ Frecuentemente, los demás esperan que sea yo quien tome las decisiones.
133.___ Experimento una gran variedad de emociones y sentimientos.
134.___ No se me conoce por ser muy generoso.
135.___ Cuando me comprometo, siempre se puede esperar que cumpla.
136.___ Frecuentemente me siento inferior a los demás.
137.___ No soy tan despierto(a) y animado(a) como otras personas.
138.___ Prefiero pasar el rato en lugares familiares.
139.___ Si me han insultado, sólo trato de perdonar y olvidar.
140.___ No tengo ganas de superarme.
141.___ Raramente me dejo llevar por los impulsos.
142.___ Quiero estar donde se encuentre la acción.
143.___ Disfruto resolviendo rompecabezas.
144.___ Tengo una elevada opinión de mi mismo(a).
145.___ Cuando comienzo un proyecto, casi siempre lo termino.
146.___ Frecuentemente me cuesta decidirme.
147.___ No me considero especialmente alegre.
148.___ Creo que la lealtad a los propios ideales y principios, es más importante que la libertad de ideas.
149.___ Las necesidades humanas deben ser prioritarias sobre las consideraciones económicas.
150.___ Frecuentemente hago las cosas por inercia.
151.___ Frecuentemente me preocupa que las cosas me puedan ir mal.
152.___ Me es fácil sonreír y ser sociable con personas extrañas.
153.___ Si siento que la mente se me llena de fantasías, normalmente me pongo a hacer algo y me concentro en algún trabajo o actividad.

1-No estoy de acuerdo. 2-Estoy un poco de acuerdo. 3-No estoy de acuerdo ni en desacuerdo. 4-Bastante de acuerdo. 5-Completamente de acuerdo.

154.___ Mi primera reacción es de confiar en la gente.
155.___ No parece que tenga un éxito total en nada.
156.___ Me cuesta mucho ponerme de mal humor.
157.___ Prefiero pasar las vacaciones en una playa frecuentada que en una cabaña aislada en el bosque.
158.___ Ciertos tipos de música me fascinan enormemente.
159.___ A veces engaño a la gente para que hagan lo que quiero.
160.___ Tiendo a ser un poco caprichoso y exigente.
161.___ Tengo una pobre opinión de mí mismo(a).
162.___ Preferiría seguir mi camino que ser líder de los demás.
163.___ Raramente me doy cuenta de los estados de ánimo o emociones que producen ambientes diferentes.
164.___ Le caigo bien a la mayoría de gente que conozco.
165.___ Me rijo estrictamente en mis propios principios éticos.
166.___ Me siento cómodo(a) en presencia de mis jefes u otros Superiores /*autoridades.*
167.___ Usualmente, siempre parece que tengo prisa.
168.___ Algunas veces hago cambios en casa sólo para probar algo diferente.
169.___ Si alguien comienza una pelea, estoy preparado(a) para luchar.
170.___ Me esfuerzo por conseguir todo lo que pueda.
171.___ A veces como hasta hartarme.
172.___ Me encanta la emoción de la montaña rusa.
173.___ Tengo poco interés en pensar sobre la naturaleza del universo y la condición humana.
174.___ Pienso que soy mejor que los demás, cualesquiera que sean sus características.
175.___ Cuando algo se me hace demasiado difícil, tiendo a empezar otra cosa.
176.___ Me controlo muy bien durante una crisis.
177.___ Soy una persona alegre y animada.
178.___ Me considero liberal y tolerante sobre el modo de vida de otras personas.
179.___ Creo que todos los seres humanos merecen respeto.
180.___ Raramente tomo decisiones precipitadas.
181.___ Tengo menos miedos que la mayoría de la gente.
182.___ Tengo fuertes vínculos emocionales con mis amigos.
183.___ Cuando era niño(a) raramente disfrutaba de los juegos de mentira.
184.___ Tiendo a suponer lo mejor sobre la gente.
185.___ Soy una persona muy competente.
186.___ A veces me he sentido amargado(a) y resentido(a).
187.___ Las reuniones sociales son generalmente aburridas.
188.___ Algunas veces cuando leo poesía o miro una obra de arte, siento un escalofrío o una emoción.
189.___ A veces intimido o adulo a la gente para que hagan lo que quiero.
190.___ No tengo manías sobre la limpieza.
191.___ Algunas veces las cosas me parecen poco prometedoras y sin esperanza.
192.___ En las conversaciones tiendo a hablar más que nadie.
193.___ Me resulta fácil empatizar -sentir lo que sienten los demás.
194.___ Me considero una persona caritativa.
195.___ Trato de realizar el trabajo con cuidado para que no haya que repetirlo.
196.___ Si he dicho o hecho algo malo a alguien, casi no puedo enfrentarme con ellos otra vez.
197.___ Mi vida es muy agitada.
198.___ Cuando estoy de vacaciones, prefiero ir a un lugar que ya conozco.

1-No estoy de acuerdo. 2-Estoy un poco de acuerdo. 3-No estoy de acuerdo ni en desacuerdo. 4-Bastante de acuerdo. 5-Completamente de acuerdo

199.___ Soy terco(a) y testarudo(a).
200.___ Me esfuerzo por hacerlo todo bien.
201.___ Algunas veces hago cosas sin pensarlas y luego me arrepiento.
202.___ Me atraen los colores y estilos brillantes y llamativos.
203.___ Tengo mucha curiosidad intelectual.
204.___ Prefiero elogiar a los demás, que ser elogiado(a).
205.___ Hay tantas cosas pequeñas que hay que hacer, que a veces ni las tengo en cuenta.
206.___ Cuando parece ir mal, todavía puede tomar buenas decisiones.
207.___ Raramente uso palabras como "¡fantástico!" o "¡sensacional!" para describir mis experiencias.
208.___ Si las personas no saben en lo que creen cuando llegan a los 25 años, hay algo que no va bien.
209.___ Siento mucha compasión por las personas menos afortunadas que yo.
210.___ Cuando voy de viaje hago planes cuidadosamente.
211.___ A veces tengo pensamientos de miedo
212.___ Tengo un interés personal por las personas con que trabajo.
213.___ Me sería difícil dejar que mi mente vagara sin control o dirección.
214.___ Tengo mucha fe en la naturaleza humana.
215.___ Soy eficiente y efectivo en mi trabajo/estudio.
216.___ Las pequeñas molestias pueden llegar a frustrarme.
217.___ Disfruto de las fiestas donde hay mucha gente.
218.___ Disfruto leyendo poesía que enfatiza más los sentimientos y las imágenes que los aspectos narrativos.
219.___ Estoy orgulloso de mi inteligencia en el trato con los demás.
220.___ Dedico mucho tiempo a buscar cosas que he perdido.
221.___ Frecuentemente y cuando las cosas van mal, me desanimo y tengo ganas de rendirme.
222.___ No me es fácil afrontar una situación.
223.___ Cosas raras -como ciertos olores o nombres de lugares lejanos- pueden evocar fuertes estados de ánimo en mi persona.
224.___ Si puedo, me tomo la molestia de ayudar a los demás.
225.___ Tengo que estar verdaderamente enfermo(a) para faltar un día al trabajo/estudio.
226.___ Cuando las personas que conozco hacen tonterías, me avergüenzo en su lugar.
227.___ Soy una persona muy activa.
228.___ Cuando voy a un sitio siempre sigo el mismo camino.
229.___ Con frecuencia discuto con mi familia y con los compañeros de trabajo/estudio.
230.___ Soy adicto(a) a mi trabajo/estudio.
231.___ Siempre puede controlar mis emociones.
232.___ Me gusta sentirme parte del público en los eventos deportivos.
233.___ Tengo una amplia variedad de intereses intelectuales.
234.___ Soy una persona superior.
235.___ Tengo mucha auto-disciplina.
236.___ Tengo mucha estabilidad emocional.
237.___ Me rio fácilmente.
238.___ Creo que la tolerancia de la "nueva moralidad" no es ninguna moralidad.
239.___ Prefería que se me conociese más por "misericordioso(a)" que por "justo(a)".
240.___ Antes de contestar a una pregunta, la pienso dos veces.

¡COMPRUEBE QUE NO HA DEJADO NINGUNA RESPUESTA EN BLANCO!

ANEXO 4

PRUEBA DE NORMALIDAD

Prueba de Normalidad de los puntajes de los factores-rasgos de la personalidad

Pruebas de normalidad

	Kolmogorov-Smirnov[a]			Shapiro-Wilk		
	Estadístico	gl	Sig *(p)*	Estadístico	gl	Sig *(p)*
NNEO	,080	40	,200*	,975	40	,524
ENEO	,130	40	,087	,970	40	,362
ONEO	,080	40	,200*	,978	40	,611
ANEO	,096	40	,200*	,972	40	,416
CNEO	,056	40	,200*	,988	40	,942

Valor $p > 0.05$ indica que los datos siguen una distribución normal

a. Corrección de significación de Lilliefors

NNEO: Neuroticismo

ENEO: Extraversión

ONEO: Apertura a la experiencia

ANEO: Amabilidad

CNEO: Responsabilidad