



UNIVERSIDAD
NACIONAL
DE COLOMBIA

**Asociación del polimorfismo rs4680 del gen
COMT y el polimorfismo rs6265 del gen
BDNF con el sistema BIS/BAS en población
bogotana**

Laura Juliana Dueñas Amaya

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C., Colombia
2020

Asociación del polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema BIS/BAS en población bogotana

Laura Juliana Dueñas Amaya

Tesis como requisito para optar al título de Magister en Neurociencias

Director:

MD. MSc. Humberto Arboleda Granados

Co-director:

PhD. Ps. Juan Camilo Restrepo Castro

Línea de Investigación:

Neurodesarrollo

Grupo de Investigación:

Grupo de Neurociencias

Universidad Nacional de Colombia
Facultad de Medicina, Maestría en Neurociencias
Bogotá D.C., Colombia
2020

Esta investigación involucra varias áreas de mi vida y a todas ellas se las quiero dedicar.

Por un lado quiero agradecer a mis profesores, el Dr. Humberto Arboleda y el Dr. Juan Camilo Restrepo, por su apoyo y su guía; a mis padres por acompañarme y apoyarme incondicionalmente, a mi compañero de vida por leer en múltiple ocasiones este documento sin tener conocimiento alguno de Neurociencias y a mi profesora de laboratorio Ana Gabriela Concha por tanta paciencia y dedicación.

Por último, quiero agradecerles a todos los participantes y a la Universidad Nacional de Colombia por motivarme a seguir mi pasión.

Declaración de obra original

Yo declaro lo siguiente:

He leído el Acuerdo 035 de 2003 del Consejo Académico de la Universidad Nacional. «Reglamento sobre propiedad intelectual» y la Normatividad Nacional relacionada al respeto de los derechos de autor. Esta disertación representa mi trabajo original, excepto donde he reconocido las ideas, las palabras, o materiales de otros autores.

Cuando se han presentado ideas o palabras de otros autores en esta disertación, he realizado su respectivo reconocimiento aplicando correctamente los esquemas de citas y referencias bibliográficas en el estilo requerido.

He obtenido el permiso del autor o editor para incluir cualquier material con derechos de autor (por ejemplo, tablas, figuras, instrumentos de encuesta o grandes porciones de texto).

Por último, he sometido esta disertación a la herramienta de integridad académica, definida por la universidad.



Nombre: Laura Juliana Dueñas Amaya

Fecha: 17/12/2020

Resumen

Asociación del polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema BIS/BAS en población bogotana

Los trastornos de ansiedad constituyen un grupo de alteraciones psicológicas y neurológicas que representan varias formas de miedo y ansiedad anormales o patológicas (Orozco & Baldares, 2012). Aun cuando alrededor del 33,7% de la población mundial ha sufrido algún trastorno de ansiedad, las causas que desencadenan el mismo no son del todo claras (Bandelow & Michaelis, 2015). La teoría bio-psicológica de Gray (1987) plantea la existencia de dos sistemas que rigen nuestra personalidad, el sistema BIS/BAS. El sistema de inhibición conductual (BIS) describe un estilo temeroso de reaccionar ante la novedad y se encuentra relacionado con una mayor reticencia social. Tanto el gen COMT como el gen BDNF han sido postulados como genes candidatos para los trastornos de ansiedad. Los polimorfismos de mayor interés son el rs4680 del gen COMT que juega un papel esencial en la degradación de dopamina extracelular en la corteza prefrontal, y el rs6265 del gen BDNF que se ha asociado con la activación de la amígdala y con algunos de los comportamientos asociados a la ansiedad (Johnson, Carver, Joormann & Cuccaro, 2016). El objetivo de este estudio fue evaluar la posible relación entre el polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema BIS/BAS en una muestra de población de la ciudad de Bogotá. De acuerdo a los resultados obtenidos, se evidencia que la frecuencia del alelo riesgo del polimorfismo rs6265 del gen BDNF es mayor en el grupo con sensibilidad BIS frente al grupo con sensibilidad BAS por lo que se permite identificar el alelo riesgo A del gen BDNF como un posible factor de predisposición para una sensibilidad BIS.

Palabras clave: Trastornos de Ansiedad, BIS/BAS, gen COMT, rs4680, gen BDNF, rs6265

Abstract

Association of the rs4680 polymorphism of the COMT gene and the rs6265 polymorphism of the BDNF gene with the BIS/BAS system in the population of Bogota

Anxiety disorders are a group of psychological and neurological problems that represent various forms of abnormal or pathological fear and anxiety (Orozco & Baldares, 2012). Even though around 14% of the world population has suffered from an anxiety disorder, their causes are not entirely clear (Bandelow & Michaelis, 2015). The bio-psychological theory of Gray (1987) suggests that there are two systems that govern our personality, the BIS/BAS systems. The behavioral inhibition system (BIS) describes a fearful reacting-style to novelty, and is related to a greater social reticence. Both the COMT and BDNF have been postulated as candidate genes for anxiety disorders. The polymorphisms of greatest interest are the rs4680 of the COMT gene that plays an essential role in the degradation of extracellular dopamine in the prefrontal cortex, and the rs6265 of the BDNF gene that has been related to the activation of the amygdala as well as behaviors associated with anxiety (Johnson, Carver, Joormann & Cuccaro, 2016). The aim of this study was to evaluate the possible relationship between the rs4680 polymorphism of the COMT gene and the rs6265 polymorphism of the BDNF gene with the BIS/BAS system in a sample of the population of the city of Bogotá. According to the results obtained, it is evident that the frequency of the risk allele A of the rs6265 polymorphism of the BDNF gene is greater in the group with BIS sensitivity than in the group with BAS sensitivity, which allows to identify the risk allele A of as a possible predisposition factor for a BIS sensitivity.

Keywords: Anxiety Disorders, BIS / BAS, COMT gene, rs4680, BDNF gene, rs6265

Contenido

Resumen.....	V
Abstract.....	VI
Justificación.....	11
Problema de investigación.....	15
1 Marco Teórico.....	18
1.1 Emoción y ansiedad.....	18
1.2 Etiología de los trastornos de ansiedad.....	20
1.2.1 Sistema de Activación e Inhibición Conductual BIS/BAS.....	23
1.3 Mecanismos neurofisiológicos de la ansiedad.....	27
1.4 Dopamina y gen COMT, rs4680.....	33
1.5 Factor neurotrófico derivado del cerebro y gen BDNF, rs6265.....	39
2 Objetivos.....	44
2.1 Objetivo general.....	44
2.2 Objetivos específicos.....	44
3 Metodología.....	44
3.1 Participantes.....	44
3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión.....	44
3.2 Instrumentos.....	45
3.3 Procedimiento.....	46
3.3.1 Estudios moleculares.....	48
3.3.2 Análisis estadísticos.....	51
3.4 Consideraciones éticas.....	52
4 Resultados.....	53
4.1 Datos sociodemográficos.....	53
4.2 Frecuencias alélicas y genotípicas rs4680 y rs6265.....	57
4.3 Equilibrio Hardy Weinberg.....	60
4.4 Odds ratio rs4680 - rs6265.....	61
4.5 Análisis curvas ROC.....	62
5 Discusión.....	65
5.1 Análisis datos sociodemográficos y antecedentes.....	65
5.2 Clasificación neuropsicológica escala BIS/BAS.....	67

5.3	Asociación genética.....	72
5.3.1	Asociación del polimorfismo rs4680 del gen COMT con el sistema BIS/BAS 72	
5.3.2	Asociación del polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema BIS/BAS 74	
5.4	Limitaciones	79
6	Conclusiones y perspectivas.....	81
6.1	Conclusiones.....	81
6.2	Perspectivas.....	82
	Anexo A: Consentimiento informado.....	84
	Anexo B: Encuesta de datos sociodemográficos	88
	Anexo C: Escala E-BIS/ E-BAS (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009)	91
	Anexo D: Protocolo de extracción de DNA ReliaPrp Blood gDNA Miniprep System (A5082) PROMEGA	92
	Anexo E: Protocolo qPCR sonda Taqman.....	93
	Anexo F: Gráfico fases de la PCR	94
	Referencias bibliográficas	95

Lista de Tablas

Tabla 1 Datos sociodemográficos clasificados en los grupos BIS y BAS.....	54
Tabla 2 Estadísticos descriptivos participantes BIS	56
Tabla 3 Estadísticos descriptivos grupo BAS.....	57
Tabla 4 Distribución de los alelos para el rs4680 del gen COMT y el rs6265 del gen BDNF	57
Tabla 5 Distribución de los genotipos para el rs4680 del gen COMT y el rs6265 del gen BDNF	58
Tabla 6 Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control BAS y el grupo BIS para el rs4680 del gen COMT.	60
Tabla 7 Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control BAS y el grupo BIS para el rs6265 del gen BDNF.	61
Tabla 8 Odds ratio para frecuencia alélica de los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF.....	61
Tabla 9 Datos análisis curva ROC para el rs4680.....	62
Tabla 10 Datos análisis curva ROC para el rs6265.....	63

Lista de Figuras

Figura 1 Gráfica discriminación alélica qPCR.....	50
Figura 2 Antecedentes familiares de enfermedades Neurodegenerativas	55
Figura 3 Antecedentes familiares de enfermedades Neuropsiquiátricas.....	56
Figura 4 Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs4680 con otras poblaciones. (AMR: Americana; AFR: Africana; EAS: Asiática Oriental; EUR: Europea; SAS: Asiática Sur).	59
Figura 5 Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs6265 con otras poblaciones. (AMR: Americana; AFR: Africana; EAS: Asiática Oriental; EUR: Europea; SAS: Asiática Sur).	59
Figura 6 Curva ROC para el rs4680.....	63
Figura 7 Curva ROC para el rs6265.....	64

Justificación

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), los estilos de vida se han alterado debido a los cambios demográficos asociados a la urbanización acelerada, así como a la relación con los fenómenos de violencia. Estos cambios, por su parte, han generado un impacto en la salud tanto a nivel físico como mental. Con base en esta identificación, se realizó la Encuesta Nacional de Salud Mental Colombia-2015 (ENSM) (Ministerio de Salud y Protección social, 2015), la cual buscó identificar la extensión de la enfermedad mental en el país, los trastornos más frecuentes, la topografía de la población que los padece, las variaciones regionales, la distribución por edad y género, el uso de servicios y el funcionamiento/ discapacidad de la población asociada a ellos. Dentro de los trastornos mentales abordados por este estudio y de mayor interés por el incremento en su prevalencia se encuentran los trastornos de ansiedad. Este incremento en la prevalencia se evidencia a nivel nacional en los últimos años, reportándose un 17.8% de prevalencia contra el 10% obtenido en estudios anteriores para el trastorno de ansiedad (Gómez-Restrepo, Martínez, Bohórquez, Rondón, Rico, Rengifo & Bautisa, 2016).

Los factores asociados identificados que aumentan el riesgo de sufrir algún trastorno mental son: tener disfunción familiar moderada o grave, haber consumido cigarrillo u otras sustancias psicoactivas ilegales alguna vez en la vida, haber intentado suicidarse alguna vez en la vida, tener más rasgos de personalidad del grupo B (caracterizada por elementos de dramatización, imprevisibilidad y variabilidad emocional. En este grupo se incluyen los Trastornos de Personalidad: Histriónico, Narcisista, Límite y Antisocial.) o del grupo C (caracterizada por inhibición, es decir, ansiedad y miedo. En este grupo se incluyen los Trastornos de Personalidad: Dependiente, Evitativo y Obsesivo-Compulsivo) (Esbec & Echeburúa, 2011), haber sufrido eventos traumáticos, haber sido desplazado por la violencia, estar separado, viudo, divorciado o soltero y tener educación secundaria o universitaria completas (Gómez-Restrepo, Martínez, Bohórquez, Rondón, Rico, Rengifo & Bautisa, 2016). Adicionalmente y de acuerdo con el ENSM-2015, se identifican como factores de riesgo el sexo, el nivel educativo, el nivel socioeconómico y los antecedentes familiares.

La ENSM-2015 indaga por primera vez la salud mental en niños y niñas de los 7 a los 18 años, encontrando que alrededor de 1 de cada 4 niños y adolescentes sufre o ha sufrido

algún trastorno mental a lo largo de su vida según el DSM-IV y que 1 de cada 10 niños presenta serias alteraciones emocionales (Gómez-Restrepo, Aulí, Martínez, Gil, Garzón & Casas, 2016). Los trastornos mentales más frecuentes de la niñez y la adolescencia son los trastornos de ansiedad (con una prevalencia general del 8%) seguidos por los trastornos de conducta, los trastornos afectivos y el consumo de sustancias psicoactivas. Entre los factores de riesgo individuales identificados se encuentran el sexo, la edad, su origen étnico, la salud física, el funcionamiento cognoscitivo y psicológico, las exposiciones prenatales y perinatales a enfermedades, maltrato o abuso físico, el consumo de alcohol y otras sustancias psicoactivas y, por último, el estado nutricional. En cuanto a los factores de riesgo parentales y familiares se identificaron la educación de los padres, la edad, el estatus socioeconómico, el empleo, el estado civil de los padres, la historia de trastornos psiquiátricos, el antecedente de maltrato en la infancia, los problemas del funcionamiento y la estructura familiar (Gómez-Restrepo, Aulí, Martínez, Gil, Garzón & Casas, 2016). De la misma forma, se encontró que 1 de cada 11 personas ha desarrollado por lo menos uno de estos trastornos en algún momento en su vida, 1 de cada 14 ha tenido un trastorno de afecto y 1 de cada 25, algún trastorno de ansiedad, con mayor prevalencia en mujeres que en varones.

Adicionalmente, los factores genéticos han sido considerados como factores de riesgo para los trastornos de ansiedad y para otras enfermedades neuropsiquiátricas. Las estimaciones de heredabilidad para los trastornos de ansiedad oscilan entre el 30% para el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias simples y el trastorno de estrés postraumático (TEP). Por otra parte, se estima un 48% de heredabilidad para los trastornos de pánico, un 51% para la fobia social y un 67% para la agorafobia (Hettema, Neale & Kendler, 2001). Sin embargo, la susceptibilidad genética a los trastornos de ansiedad no sigue un patrón específico de herencia de acuerdo con las leyes de Mendel. Más bien, se ha demostrado que los trastornos de ansiedad pertenecen al grupo de los llamados trastornos multifactoriales, en los que múltiples genes de susceptibilidad de pequeño efecto individual interactúan entre sí y con factores ambientales para constituir el riesgo general del trastorno (Domschke & Maron, 2013).

Aun cuando alrededor del 33,7% de la población mundial ha sufrido algún trastorno de ansiedad, según cifras de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se desconocen las causas que desencadenan el mismo (Bandelow, B & Michaelis, 2015). En varios estudios se ha evidenciado que, si bien existe un factor genético de predisposición para los

trastornos de ansiedad, también los factores ambientales juegan un papel fundamental en su desarrollo, estos factores genéticos no son determinantes para el desencadenamiento de esta psicopatología. Los estudios que se han enfocado directamente en los trastornos de ansiedad han arrojado resultados contradictorios, sin embargo, existen diversos estudios que se han enfocado en los rasgos de personalidad (Teoría de Eysenck) como factores de predisposición a los trastornos de ansiedad y han logrado encontrar relaciones entre diversos genes candidatos (Van den Oord, Kuo, Hartmann, Webb, Möller, Hettema, Giegling, Bukszár & Rujescu, 2008). Otra teoría de la personalidad que se postula como factor de predisposición a los trastornos de ansiedad es la teoría bio-psicológica de Gray (1987) la cual propone que la personalidad se rige por dos sistemas; el sistema de inhibición conductual (identificado como posible como factor de predisposición a los trastornos de ansiedad) y el sistema de activación conductual que se asocia a conductas relacionadas con la búsqueda de recompensa y la motivación (Gomez, Gomez & Cooper, 2002). Si bien existen diversos estudios que buscan asociar genes candidatos a la teoría de personalidad de Eysenck, se encuentran pocos estudios en la literatura para la teoría bio-psicológica de Gray la cual ha sido asociada directamente con las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas en el sistema nervioso central (Montag, Buckholtz, Hartmann, Merz, Burk, Hennig & Reuter, 2008)

Uno de los genes candidatos más ampliamente estudiado es el gen COMT y su polimorfismo Val158Met (rs4680) que actúa principalmente en la degradación prefrontal de la dopamina y se ha demostrado que tiene la capacidad de afectar tareas cognitivas relacionadas con las funciones ejecutivas tales como la flexibilidad cognitiva, la abstracción, la inhibición conductual, la adquisición de reglas y rutinas, y las reacciones fisiológicas de sobresalto (Stein, Newman, Savitz & Ramesar, 2006). El gen COMT ha sido uno de los más estudiados en cuanto a su relación con trastornos neuropsiquiátricos. No obstante, la aproximación de la mayoría de los estudios ha sido orientada hacia sus variantes sin encontrar correlaciones estadísticamente significativas para las poblaciones estudiadas dado que los trastornos neuropsiquiátricos son considerados trastornos multifactoriales. La variabilidad en las asociaciones genéticas entre el polimorfismo COMT Val158Met y los principales trastornos psiquiátricos sugiere que, además de una base genética para la actividad COMT, los factores ambientales también pueden estar involucrados en la modulación de los efectos del alelo de riesgo (Abdolmaleky, Cheng, Faraone, Wilcox, Glatt,

Gao, Smith, Shafa, Aeali, Carnevale, Pan, Papageorgis, Ponte, Sivaraman, Tsuang & Thiagalingam, 2006).

Otro gen que ha cobrado interés en los últimos años debido a su relación con las susceptibilidades neuropsiquiátricas, es el gen BDNF, específicamente el polimorfismo Val66Met. Este polimorfismo ha sido señalado como modificador de la función neurocognitiva y ha sido asociado principalmente con la función del hipocampo (Notaras, Hill & Van Den Buuse, 2015). En un estudio realizado por Chen et. al. (2006) se encontró que los ratones KO homocigóticos Met/Met presentan un fenotipo similar a la ansiedad en comparación con los controles Val/Val. Sin embargo, los autores plantearon que este resultado podría estar regulado por interacciones con genes relacionados con las vías dopaminérgicas y serotoninérgicas (Chen, Jing, Bath, Ieraci, Khan, Siao, Herrera, Toth, Yang, McEwen, Lee & Hempstead, 2006).

Es así como resulta importante analizar estos factores genéticos y su relación con los sistemas de inhibición y activación conductual (BIS/BAS), ya que esta información permitiría conocer las predisposiciones genéticas en la población, para intervenir sobre factores ambientales que modulan la expresión de estos genes (Abdolmaeky et. al, 2006). Estos análisis podrían igualmente ayudar a determinar la relación entre el genoma y los sesgos temperamentales, los cuales ya han sido determinados como factores de predisposición para diferentes enfermedades neuropsiquiátricas como los trastornos de ansiedad, así como posibles endofenotipos, funcionando en asociación con otros genes candidatos identificados. Esto con el fin de hallar el tratamiento terapéutico y farmacológico adecuado para cada individuo. Dado que la prevalencia de los Trastornos de Ansiedad ha venido en aumento durante los últimos años en la población colombiana, y si bien se han identificado varios factores de riesgo como el sexo, el nivel educativo y el nivel socioeconómico, no se han documentado genes específicos asociados a los sistemas de inhibición y activación conductual (BIS/BAS) que hayan sido identificados como factores de predisposición para los trastornos de ansiedad. Esta identificación resulta relevante para la comunidad académica y científica al promover estudios posteriores en esta área.

Problema de investigación

En los últimos años los trastornos psiquiátricos han cobrado relevancia debido al incremento considerable de su prevalencia. En Colombia, a causa de los diferentes fenómenos de violencia, las desigualdades socioeconómicas y el consumo de sustancias psicoactivas, se ha evidenciado un acrecentamiento tanto en los trastornos asociados al estado de ánimo como a los trastornos de ansiedad en niños y en adultos (Gómez-Restrepo, Aulí, Martínez, Gil, Garzón & Casas, 2016). Actualmente no se tiene un plan de acción definido frente a estos ya que se desconocen las causas específicas y las manifestaciones preclínicas de estas enfermedades, siendo necesario para poder definir este plan de acción el identificar las causas que predisponen a estos trastornos. Si bien, en la literatura se ha evidenciado la existencia de un factor de predisposición, este no es específico (un factor puede predisponer para padecer varias alteraciones psicológicas) y heterogéneo (una misma alteración puede verse afectada por diversos factores de predisposición) (Musante & Ropers, 2014).

Existen varios estudios cuyo enfoque ha sido el estudiar las causas de los trastornos de ansiedad, dentro de estos se han identificado factores de riesgo biológicos como factores de predisposición tanto para los trastornos de ansiedad como para otros trastornos neuropsiquiátricos. Por un lado, se han identificado como factores de predisposición los genes, ya que estos están directamente relacionados con la producción y la funcionalidad de los neurotransmisores en el SNC, y por el otro se encuentra el temperamento o la predisposición temperamental, el cual conforma la base biológica del carácter y está determinado por los procesos fisiológicos y factores genéticos que inciden en las manifestaciones conductuales (Albores-Gallo, Márquez-Caraveo & Estañol, 2003).

Uno de los primeros estudios realizado sobre los factores genéticos de los trastornos de ansiedad fue conducido por Torgersen (1983) el cual investigó los factores genéticos en la determinación de trastornos de ansiedad en un estudio de 32 gemelos monocigotos (MZ) y 53 dicigotos (DZ). La frecuencia de los trastornos de ansiedad fue dos veces mayor en gemelos MZ que en los gemelos DZ del grupo de probandos total. Los trastornos de ansiedad con ataques de pánico fueron cinco veces más frecuentes en MZ que en DZ en un grupo combinado de probandos con trastornos de pánico y agorafobia con ataques de pánico. A manera de conclusión se encontró que los factores genéticos parecen influir en

el desarrollo de trastornos de ansiedad, especialmente el trastorno de pánico y la agorafobia con ataques de pánico (Torgersen, 1983).

Desde la psicología de la personalidad se ha evidenciado la existencia de diversos factores de predisposición a los trastornos de ansiedad. Uno de ellos parte de la Teoría bio-psicológica de Gray (1987) que se concentró en entender cómo se relaciona la recompensa o el castigo con la ansiedad y la impulsividad. Su investigación y otros estudios han encontrado que la recompensa y el castigo están bajo el control de sistemas separados y, como resultado, las personas pueden tener diferentes sensibilidades a tales estímulos gratificantes o punitivos. Por un lado está el sistema el sistema de inhibición conductual (BIS) que hace referencia a un sistema neuropsicológico que predice la respuesta de un individuo a las señales relevantes para la ansiedad en un entorno determinado. Este sistema se activa en tiempos de castigo y/o eventos negativos. Al responder a señales tales como estímulos negativos o eventos que involucran castigo o frustración, este sistema finalmente evita estos eventos negativos y desagradables (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009).

Según la Teoría de Gray, el BIS está relacionado con la sensibilidad al castigo y con la motivación de evitación. También se ha propuesto que el BIS es la base causal de la ansiedad. La alta actividad del BIS significa una mayor sensibilidad a la experiencia no retribuida, el castigo y la novedad. Este mayor nivel de sensibilidad a estas señales resulta en una evitación natural de tales entornos para prevenir experiencias negativas tales como el miedo, la ansiedad, la frustración y la tristeza (Takahashi, Yamagata, Kijima, Shigemasu, Ono & Ando, 2007). Por el otro lado el sistema de activación conductual (BAS) se basa en la disposición de un individuo para perseguir y alcanzar objetivos. El BAS se activa cuando recibe señales correspondientes a recompensas y controla las acciones que no están relacionadas con el castigo. De acuerdo con la teoría de Gray, el BAS es sensible a los estímulos condicionados y está asociado con la impulsividad. Asimismo, se piensa que está relacionado con la sensibilidad a la recompensa, así como a la motivación de aproximación (Gomez, Gomez & Cooper, 2002). Los sistemas BIS/BAS han sido asociados con diferentes estructuras cerebrales como la corteza prefrontal y las estructuras límbicas. Igualmente se ha evidenciado una relación con las vías catecolaminérgicas y dopaminérgicas al estar directamente asociado con el circuito de recompensa (Carver & White, 1994) y una asociación con la activación de la amígdala a señales de amenaza (Montag, Reuter, Newport, Elger & Weber, 2008).

Dada la asociación del neurotransmisor dopamina con este modelo de la personalidad, y siendo este modelo un factor de predisposición identificado para los trastornos de ansiedad, cobraría relevancia estudiar desde un punto de vista genético si algún polimorfismo alteraría su funcionamiento en el sistema nervioso central. Uno de los polimorfismos más ampliamente estudiados en la psiquiatría es el polimorfismo Val158Met (rs4680) del gen COMT asociado con la degradación de la dopamina principalmente en la corteza prefrontal (Johnson, Carver, Joormann & Cuccaro, 2016). El alelo Met158 disminuye la producción de la enzima Catecol O-metiltransferasa, encargada de la degradación de dopamina extracelular en la corteza prefrontal, por lo que el exceso de dopamina se ha relacionado con estados de ansiedad.

Estudios previos, han señalado la relación del gen BDNF y sobretodo el polimorfismo Val66Met (rs6265) debido a sus roles establecidos en la supervivencia neuronal, la diferenciación y la plasticidad sináptica (Chen, et. al., 2006). Ahora bien, el alelo Met66 del gen BDNF podría ser considerado un factor de riesgo para los trastornos de ansiedad y estar a su vez asociado con una reducción del volumen del hipocampo. Los principales estudios realizados a la fecha se han centrado en el paradigma de condicionamiento y aprendizaje contextual (Andreatta, Neueder, Genheimer, Schiele, Schartner, Deckert, Domschke, Reif, Wieser & Pauli, 2019).

Como se mencionó anteriormente, existen muy pocos estudios que hayan buscado evaluar la relación de los sistemas de activación e inhibición conductual (BIS/BAS) con el polimorfismo rs4680 y el polimorfismo rs6265, además se evidencia un vacío en la literatura para la población colombiana y específicamente para la población de la ciudad de Bogotá. El presente estudio buscará evaluar la posible relación entre esta teoría bio-psicológica (BIS/BAS) y los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF en una muestra de población bogotana, teniendo como variable dependiente los sesgos temperamentales BIS/BAS y como variables independientes los genotipos de los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF.

1 Marco Teórico

1.1 Emoción y ansiedad

El concepto de emoción hace referencia a una experiencia psicofisiológica compleja del estado de ánimo del individuo cuando este responde a las influencias bioquímicas (internas) y ambientales (externas) (Sierra, Ortega & Zubeidat, 2003). Las respuestas emocionales por su parte son generadas a través de un conjunto de estímulos que producen respuestas constituidas por 3 tipos de componentes: El componente conductual que hace referencia a los movimientos o acciones apropiados a la situación para incrementar la probabilidad de supervivencia. El componente fisiológico que facilita las conductas y ofrece una rápida movilización de energías para hacer movimientos más vigorosos y, finalmente, el componente de respuestas cognitivas que hace énfasis en el procesamiento cognitivo de la información (Cisler, Olatunji, Feldner & Forsyth, 2010).

Las emociones se pueden definir como reacciones a eventos caracterizadas por presentar una respuesta fisiológica y ser de corta duración. Su función básica consiste en desencadenar un comportamiento que aumente las probabilidades de supervivencia. Según Darwin (citado por Levav, 2005), las emociones son patrones innatos de reacción que han evolucionado por su significancia funcional. A partir de estas definiciones se desarrollan diferentes teorías que buscan explicar la base de los procesos emocionales, tales como la teoría de James-Lange (Kriegel, 2014), la cual postula que las emociones son dadas por cambios fisiológicos en los que las situaciones generadoras de emociones elicitán un conjunto de respuestas fisiológicas, a saber, temblor, sudoración y aumento de la frecuencia cardíaca. El cerebro, por su parte, recibe retroalimentación sensorial de los órganos que producen dichas respuestas. Por otra parte, se encuentra la teoría cognoscitiva-fisiológica (Reisenzein, 2017) cuyo principal objetivo es incorporar el componente cognitivo a las teorías sobre las respuestas emocionales.

Las emociones permiten que los individuos se aproximen o se alejen dependiendo de la identificación de estímulos (aversivo/ agradable), lo cual se considera un proceso adaptativo y necesario evolutivamente, sin embargo, las emociones cumplen igualmente una función social en la comunicación de sentimientos, la regulación de la interacción social y juegan el rol principal en la creación, mantenimiento y disolución de las relaciones sociales (Fernández-Berrocal & Extremera, 2002). La emoción modula la memoria, facilita la toma

de decisiones, influye en el aprendizaje y proporciona la motivación para una acción crítica frente a los incentivos del medio ambiente. La emoción también es materia de diferencias individuales y es un componente clave para muchas de las dimensiones fundamentales de la personalidad y los factores de vulnerabilidad que rigen el riesgo para la psicopatología (Davidson & Irwin, 1999).

Dentro de las respuestas emocionales se encuentran el miedo y la ansiedad. El miedo definido como una respuesta emocional innata a una amenaza inminente, sea real o percibida (Wilson, Krause & Antony, 2016) y caracterizado por una activación fisiológica, así como por pensamientos relacionados con el peligro inmediato y la emisión de conductas de escape. La ansiedad es considerada un estado del afecto subjetivo de aprensión o tensión que puede ser vivenciado como desagradable o amenazador. En este estado del afecto existe una anticipación ante una amenaza futura que desencadena conductas de evitación (Wilson, Krause & Antony, 2016).

Los trastornos de ansiedad constituyen un grupo de alteraciones psicológicas y neurológicas que representan varias formas de miedo y ansiedad anormales o patológicos. Actualmente, los criterios diagnósticos psiquiátricos reconocen una amplia variedad de trastornos de ansiedad (Orozco & Baldares, 2012). Se acompaña de un componente social en donde se deben tener en cuenta aspectos culturales y evolutivos para realizar el diagnóstico, así como presentar respuestas conductuales de evitación acompañadas de activación fisiológica (Cano-Vindel & Miguel Tobal, 1999). Estos criterios diagnósticos se basan principalmente en el DSM-5, sin embargo, existen varios criterios que se superponen entre los diferentes diagnósticos y pueden perder su validez. Existe una nueva aproximación que ha cobrado relevancia que es el proyecto RDoC (*Research Domain Criteria*). En contraste con el DSM, RDoC pretende ser un marco biológicamente válido para comprender los trastornos mentales, intentando crear un nuevo tipo de taxonomía para los estos dándole relevancia a los enfoques modernos de investigación en genética, neurociencias y ciencia del comportamiento (Insel, 2014).

RDoC es un marco de investigación para que nuevos enfoques investiguen los trastornos mentales. Integra muchos niveles de información (desde la genética y la neurofisiología, hasta el comportamiento y los auto-reportes) con el fin de explorar las dimensiones básicas del funcionamiento que abarcan todo el rango del comportamiento humano desde lo normal hasta lo anormal. El objetivo es comprender la naturaleza de la salud mental y la

enfermedad en términos de diversos grados de disfunciones en los sistemas psicológicos / biológicos generales (Insel, Cuthbert, Garvey, Heinssen, Pine, Quinn, Sanislow & Wang, 2010).

De acuerdo con el DSM-5, los criterios de inclusión para los diagnósticos de trastorno de ansiedad se basan en características compartidas de miedo y ansiedad excesivos y trastornos conductuales relacionados (APA, 2013). La presencia de estas características está determinada por el informe de síntomas del paciente en la entrevista y la evaluación del profesional de su importancia. Sin embargo, la evaluación clínica no incluye habitualmente la medición de las variables fisiológicas antes mencionadas. Para los trastornos de ansiedad, es cada vez más evidente que los diagnósticos del DSM-5 (APA, 2013) y la CIE-10 (OMS, 2015) no son categorías unitarias restrictivas y que la comorbilidad significativa es la norma.

Los estudios analíticos de factores han sugerido que puede haber una dimensión latente en todo el espectro de ansiedad, que se superponen con trastornos del estado de ánimo, lo que podría captar mejor la diátesis de ansiedad (Lang, McTeague & Bradley, 2016). Estos hallazgos sugieren que puede haber una dimensión de espectro de la patología que se extiende desde diagnósticos asociados principalmente con temores específicos a diagnósticos más severos, generalizados y altamente comórbidos que pueden caracterizarse como ansiedad crónica.

1.2 Etiología de los trastornos de ansiedad

En cuanto a la etiología de los trastornos de ansiedad, se ha evidenciado en varios estudios que, si bien se reconoce un factor de predisposición, estos son no-específicos (un factor puede predisponer para padecer varias alteraciones psicológicas) y heterogéneos (una misma alteración puede verse afectada por diversos factores de predisposición) (Musante & Ropers, 2014). Existen diversos factores de predisposición a los trastornos de ansiedad que ya han sido identificados dentro de los cuales se encuentran los factores genéticos, las teorías de la personalidad y los factores psicológicos como los procesos de aprendizaje.

Se ha propuesto que la etiología de los trastornos de ansiedad es multifactorial con una interacción de factores neurobiológicos y ambientales. Dentro del mecanismo neurológico patológico de los trastornos de ansiedad, el papel de los factores genéticos tiene un peso

importante. Los estudios clínicos enfocados a factores genéticos, como los estudios familiares y de gemelos, han sugerido una contribución significativa por parte de las variantes de riesgo genético al desarrollo de trastornos de ansiedad (Domschke & Maron, 2013). Las estimaciones de heredabilidad para los trastornos de ansiedad oscilan entre el 30% para el trastorno de ansiedad generalizada, las fobias simples y el trastorno de estrés postraumático (TEP); por otra parte, se estima un 48% de heredabilidad para los trastornos de pánico, un 51% para la fobia social y un 67% para la agorafobia (Hettema, Neale & Kendler, 2001). Estudios genéticos clínicos apuntan a una considerable heredabilidad de los trastornos de ansiedad (30-67%), con genes de predisposición múltiple, como 5-HT1A, 5-HTT, MAO-A, COMT, CCK-B, ADORA2A, CRHR1, FKBP5, ACE, RGS2 / 7 y NPSR1 (Domschke & Maron, 2013). Se ha demostrado que estos genes interactúan parcialmente entre sí, así como con factores ambientales para determinar el riesgo general de la enfermedad en un modelo genético multifactorial.

Existen diferentes teorías de la personalidad que buscan dar un origen etiológico a los trastornos de ansiedad. La Teoría de Eysenck sobre el neuroticismo y la extraversión que postula que un alto nivel de neuroticismo y un bajo nivel de extraversión corresponden al concepto de ansiedad-rasgo (A-rasgo), el cual puede ser considerado como indicador de predisposición, no solo de las manifestaciones de ansiedad-estado, sino también de la manifestación de desórdenes distímicos (Pacheco-Unguetti, Acosta, Callejas & Lupiáñez, 2010). Al igual que este factor de predisposición, existen varios relacionados con la activación psicofisiológica, la diferenciación sexual y los ritmos biológicos (Sandín, 1990). En la actualidad ha aumentado el interés en los factores genéticos de predisposición a la psicopatología dado que la liberación y recaptación de neurotransmisores en el cerebro se encuentran fuertemente influenciados por el genotipo. El fenotipo, o determinadas características de este, pueden depender, además de la herencia, de elementos congénitos (ambiente prenatal) y efectos del ambiente posnatal.

Lo anterior se encuentra sustentado por el modelo diátesis-estrés el cual postula que una vulnerabilidad genética o predisposición (diátesis) interactúa con el ambiente (estresantes) y llega a desencadenar los trastornos psicológicos (Trucco, 2002). De acuerdo a este modelo, existe una relación inversa entre los dos factores, lo que significa, que a mayor vulnerabilidad subyacente, menor será el nivel de estrés que se requiere para desencadenar el trastorno.

Para Jerome Kagan (2002), la predisposición a desarrollar un trastorno de ansiedad se ve influenciada por la heredabilidad de una diátesis temperamental. Es decir, algunas personas heredan un temperamento que las hace especialmente vulnerables al estado de ansiedad y este sesgo temperamental es considerado como una diátesis para el desarrollo de uno o más de los trastornos de ansiedad (Torgersen, 1983). Estos sesgos temperamentales están a su vez influenciados por la variación hereditaria en la compleja neuroquímica del sistema nervioso central y autónomo. En sus estudios, Kagan afirma que existe evidencia considerable para que un sesgo temperamental de alta reactividad en la infancia, detectable de manera temprana en el desarrollo, sea predictivo de un perfil de personalidad marcado por timidez, cautela y ansiedad a eventos desconocidos, y que este fenotipo conductual se acompaña de un patrón biológico selecto que implica excitabilidad de la amígdala. Los niños que presentaban una alta reactividad son clasificados como 'inhibidos conductualmente' y los que presentaban una baja reactividad son clasificados como 'desinhibidos conductualmente'. La inhibición conductual (BI) describe un estilo temeroso de reaccionar ante la novedad y se encuentra relacionado con una mayor reticencia social durante el preescolar y la escuela y un mayor riesgo de problemas de ansiedad durante la adolescencia (White, McDermott, Degnan, Henderson & Fox, 2011).

Estos conceptos son derivados de la Teoría bio-psicológica de la personalidad de Gray (1987) que hipotetiza dos sistemas que controlan la actividad conductual: el sistema de inhibición conductual (BIS) y el sistema de activación conductual (BAS). En un primer lugar, el sistema de inhibición del conductual (BIS) es un sistema neuropsicológico que predice la respuesta de un individuo a señales relevantes para la ansiedad en un entorno determinado. Este sistema se refiere a la inhibición de conductas en curso ante la presencia de castigo y/o la ausencia de la recompensa esperada. Abarcando por un lado la evitación pasiva (la inactividad con el fin de reducir el castigo) y por el otro la extinción (no llevar a cabo las conductas que no sean recompensadas) (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009). Por otra parte, está el sistema de activación conductual (BAS) que hace referencia a comportamientos susceptibles a la recompensa y que abarca dos aspectos: El acercamiento o respuesta a las señales de recompensa y la evitación activa, o comportamiento que reduce la probabilidad de recibir castigo.

1.2.1 Sistema de Activación e Inhibición Conductual BIS/BAS

El sistema de inhibición conductual (BIS) subyace en la ansiedad de rasgo; se activa en respuesta a la novedad, la amenaza, el castigo y la omisión de la recompensa anticipada. Por lo tanto, se considera que BIS regula la motivación aversiva al inhibir el comportamiento continuo que puede llevar a resultados negativos o dolorosos y aumentar la excitación y la atención a los estímulos ambientales (Takahashi, Yamagata, Kijima, Shigemasu, Ono & Ando, 2007). Este sistema se encuentra relacionado con el afecto negativo, incluido el miedo, la ansiedad, la frustración y la tristeza, ya que estas sensaciones pueden experimentarse como parte de la respuesta a estímulos aversivos (Carver y White, 1994). Se ha demostrado que BIS se correlaciona altamente con la evitación de riesgos (Lorian & Grisham, 2010), el neuroticismo y el procesamiento de información desagradable (Gomez, Gomez & Cooper, 2002). Las personas con mayor sensibilidad al sistema de inhibición conductual BIS podrían estar más atentas a la presencia de incertidumbre y a las fuentes de posibles castigos en el medio ambiente. En respuesta a tales estímulos, es más probable que inhiban el comportamiento, esperando a tener certeza en los resultados antes de actuar. Por ende, cuando se recibe un castigo, estas personas pueden experimentar un mayor afecto negativo. Por otro lado, las personas con menor sensibilidad BIS estarían menos atentas a estas fuentes de castigo en el medio ambiente y, como resultado, pueden mostrar un comportamiento más riesgoso debido a la falta de atención a los resultados negativos. Las personas que obtienen calificaciones bajas en BIS tienen menor probabilidad de experimentar un afecto negativo en respuesta a los resultados negativos (Montag, Buckholtz, Hartmann, Merz, Burk, Hennig & Reuter, 2008).

El sistema de activación conductual BAS se relaciona con la impulsividad o la propensión a involucrarse en un comportamiento dirigido hacia el objetivo (Carver y White, 1994). Se cree que la activación de BAS regula las respuestas a la recompensa y el no-castigo, al motivar la actividad dirigida a un objetivo y aumentar la excitación. BAS está más relacionado con la experiencia del afecto positivo, incluidas las sensaciones de esperanza, euforia y felicidad, especialmente en respuesta a las recompensas (Carver y White, 1994). Asimismo se ha relacionado con la extraversión y el procesamiento de información agradable (Gomez, Gomez & Cooper, 2002). Las personas con mayor sensibilidad al sistema de activación conductual BAS están más atentos a las fuentes de recompensa proporcionadas por el medio ambiente y, en respuesta a estas fuentes, experimentan

entusiasmo y motivación para buscar la recompensa, activando su comportamiento para tomar las medidas necesarias con el fin de obtenerla. Al obtener la recompensa, las personas con alto BAS pueden experimentar sentimientos más positivos. Por el contrario, las personas con una sensibilidad de BAS más baja pueden ser menos perceptivas de las fuentes de recompensa en el medio ambiente. Es posible que experimenten menos impulso y motivación para tomar medidas hacia la obtención de recompensas y es menos probable que sientan un afecto positivo cuando se reciben la misma (Montag, Buckholtz, Hartmann, Merz, Burk, Hennig & Reuter, 2008).

Dentro del proyecto RDoC, BIS podría clasificarse dentro de los sistemas de valencia negativa (*Negative Valence Systems*) que son los principales responsables de las respuestas a situaciones o contextos aversivos como el miedo y la ansiedad. Estos sistemas se subdividen en 5 constructos (amenaza aguda, amenaza potencial, amenaza sostenida, pérdida y no-recompensa frustrativa) (Simpson, 2012).

Para el sistema de inhibición conductual BIS se tendrían en cuenta principalmente: la amenaza potencial, que hace referencia a la activación de un sistema cerebral en el que el daño puede ocurrir pero este es distante, ambiguo o de baja probabilidad y se caracteriza por un patrón de respuestas como la evaluación de riesgo mejorada (vigilancia) (Cuthbert & Insel, 2013). Esto se encuentra asociado con una mayor atención a las fuentes de castigo proporcionadas externamente y a la evitación de conductas de riesgo (Lorian & Grisham, 2010), y el constructo de no-recompensa frustrativa, ya que esta referencia a las respuestas provocadas por la incapacidad de obtener recompensas positivas después de esfuerzos repetidos o sostenidos (Simpson, 2012). La matriz RDoC, en efecto, identifica como medida de auto-reporte para el constructo de amenaza potencial, la escala BIS (NIMH, 2019).

Por su parte, el sistema de activación BAS se puede clasificar dentro de los sistemas de valencia positiva (*Positive Valence Systems*) que, por el contrario, son los principales responsables de las respuestas a situaciones o contextos motivacionales positivos como la búsqueda de recompensas, el comportamiento consumatorio y el aprendizaje de recompensas. A su vez, estos sistemas se componen de 3 constructos (capacidad de respuesta a la recompensa, Aprendizaje de recompensa y valoración de recompensa) (Cuthbert & Insel, 2013). Como se mencionó anteriormente la activación de BAS incrementa los niveles de atención a las fuentes de recompensa proporcionadas por el medio ambiente y, en respuesta a estas fuentes, las personas experimentan entusiasmo y motivación para

buscar la recompensa, activando su comportamiento para tomar las medidas necesarias con el fin de obtenerla (Carver & White, 1994).

1.2.1.1 Escalas BIS/BAS

De acuerdo a la teoría anteriormente mencionada, Carver y White (1994) desarrollaron las escalas para evaluar BIS y BAS que constan de una escala de auto-reporte para valorar el BIS, o la susceptibilidad al castigo; y una escala de auto-reporte para valorar BAS que evalúa 3 esferas que la componen: la pulsión (la fuerza que mueve al individuo a conseguir sus objetivos), la búsqueda de diversión, placer, o sensaciones (las acciones encaminadas a la satisfacción personal) y la responsividad a la recompensa (las conductas específicas que llevan a obtener una recompensa). Los autores realizaron un análisis factorial exploratorio de sus elementos de escala, utilizando una muestra de 732 estudiantes universitarios (51,1% mujeres). Mediante el examen de las estructuras factoriales de sus medidas y según se derivaron de las variables latentes detectadas, pudieron finalmente descomponer BIS en un modelo unidimensional y BAS en tres subescalas: Búsqueda de diversión, impulso y respuesta de recompensa. Aunque las escalas BIS/BAS tienden a correlacionarse significativamente entre sí en los estudios de adultos, los patrones, y particularmente las fortalezas, de las relaciones difieren entre los estudios (Gray, Hanna, Gillen & Rushe, 2016).

Actualmente las propiedades psicométricas de esta escala han sido examinadas con el fin de validar análisis factorial de los ítems propuestos inicialmente y determinar la covarianza entre los mismos ya que en estudios recientes se ha cuestionado la distribución factorial de las dos escalas. Los resultados de los análisis factoriales de confirmación y de exploración han indicado dos elementos del BIS potencialmente problemáticos que parecen formar un factor independiente (Cogswell, Alloy, van Dulmen & Fresco, 2006).

El estudio conducido por Maack y Ebesutani (2018) buscó re-examinar la estructura factorial de las escalas BIS/BAS. Concretamente, se examinaron las escalas BAS (tanto un factor general BAS como el modelo de las tres subescalas BAS) para determinar en qué medida eran sustantivamente significativas e interpretables. Además, se compararon los modelos BIS competidores (tanto unidimensionales como de dos factores) para determinar el mejor ajuste del modelo. Los resultados de este estudio indicaron que los 13 elementos del BAS eran buenos indicadores de la dimensión general del BAS. Por otra parte, el presente

estudio presenta pruebas sólidas de que las covarianzas entre los siete elementos de la escala del BIS se explican mejor por un solo constructo subyacente, refutando las afirmaciones anteriores de que la estructura latente del BIS consiste en dos factores potencialmente significativos (Maack & Ebesutani, 2018).

Los estudios previamente mencionados se han realizado basándose en la escala original BIS/BAS de Carver y White (2004) la cual está en inglés. Para población hispanohablante se encuentran pocos estudios, sin embargo, estos han evidenciado los mismos problemas de dimensionalidad reportados anteriormente, y han buscado adaptar, mediante análisis factorial, la escala a la población latinoamericana.

Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas y Solís-Cámara Reséndiz (2009) realizaron una adaptación de la escala BIS/BAS (E-BIS/E-BAS) para población hispanohablante en donde evidenciaron la estructura bidimensional de la escala y un nivel de confiabilidad adecuado para las características de esta población. Por medio del proceso de re-traducción, los autores realizaron la adaptación inicial de la escala que está compuesta por dos subescalas. La EBIS se compone de 7 ítems (2, 8, 13, 16, 19, 22, 24), que miden los motivos de evitación o alejamiento de algo desagradable. Las escalas de EBAS incluyen a: Pulsión (P), con 4 ítems (3, 9, 12, 21), Búsqueda de diversión, placer, o sensaciones (BDP), con 4 ítems (5, 10, 15, 20), y Responsividad a la recompensa (RR), con 5 ítems (4, 7, 14, 18, 23) (Barranco Jiménez, et. al., 2009).

Los resultados factoriales con las EBIS/EBAS indicaron que la solución más adecuada se obtenía con dos factores (BIS/BAS) y no cuatro como indican Carver y White (1994) (BIS, BAS-P, BAS-BDP, BAS-RR). Esta adaptación final está compuesta por 16 ítems de la escala original BIS/BAS (Carver & White, 1994). El factor correspondiente a la EBIS incluye cinco de los siete ítems iniciales, donde los reactivos eliminados corresponden a los dos con calificación inversa y evalúan principalmente la sensibilidad al castigo. Los 11 siguientes ítems corresponden al sistema de activación conductual (BAS) que evalúan las 3 esferas antes mencionadas.

Esta adaptación fue retomada por dos estudios posteriores; el primero conducido por Martínez, Jaime, Pilatti y Cupani, (2012) quienes plantearon como objetivo obtener una medida de personalidad que permita discriminar diferentes patrones locales de consumo de alcohol. Los resultados demostraron que la estructura factorial de dos dimensiones (BIS y BAS) propuesta por Barranco, et al. (2009) fue la más adecuada para la población

Argentina (población hispanohablante), mostrando que los índices de confiabilidad de esta versión variaron entre .55 y .67. El segundo estudio, más reciente, fue el de Rull, Fong, Mora, y Pérez (2016) en donde se realizó la técnica de traducción-re traducción con el fin de analizar las propiedades psicométricas de la escala. Ellos evidenciaron que los datos encontrados en el presente análisis se asemejan a lo encontrados en el estudio de Barranco et. al (2009), con un $\alpha = 0,79$.

Recientemente se han incrementado los estudios que buscan asociaciones entre los resultados de escalas de autorreporte y SNPs con el objetivo de identificar posibles endofenotipos a enfermedades de etiología multifactorial como los trastornos psiquiátricos y neuropsiquiátricos. La mayoría de estos estudios toman como punto de partida el Inventario de Personalidad NEO que sintetiza en 5 dimensiones los diferentes rasgos de personalidad. (Terracciano, Sanna, Uda, Deiana, Usala, Busonero, Maschio, Scally, Patriciu, Chen, Distel, Slagboom, Boomsma, Villafuerte, Sliwerska, Burmeister, Amin, Janssens, van Duijn, Schlessinger, Abecasis & Costa Jr., 2010). Este inventario tiene una estructura factorial de 5 dimensiones dentro de las cuales el factor Neuroticismo se ha asociado en múltiples ocasiones con una tendencia a experimentar emociones negativas como la ansiedad y la depresión. Siendo estos últimos de gran interés dado a su incremento a la prevalencia y la etiología de orden multifactorial, se ha identificado este factor como un posible endofenotipo para los dos trastornos psiquiátricos, y por ende, se ha buscado asociar el factor Neuroticismo con genes y SNPs candidatos (Terracciano, et. al., 2010)

Si bien los estudios desarrollados con el objetivo de asociar el factor Neuroticismo con diversos polimorfismos han dado resultados contradictorios; se han buscado otras escalas que permitan obtener asociaciones que puedan ser replicables en otras poblaciones midiendo el mismo endofenotipo. Las escalas BIS/BAS de Carver y White (1994) han sido ampliamente utilizadas como medida de autorreporte en diferentes estudios que han buscado relacionar este sesgo temperamental con algún factor fisiológico (Montag, Buckholtz, Hartmann, Merz, Burk, Hennig & Reuter, 2008).

1.3 Mecanismos neurofisiológicos de la ansiedad

El cerebro humano, es considerado una "máquina de anticipación" ya que tiene la capacidad de utilizar experiencias e información pasadas sobre el estado y entorno actuales

para predecir el futuro, permitiendo aumentar las probabilidades de obtener los resultados deseados, evitando o preparándonos para futuras adversidades. Esta capacidad está directamente relacionada con el nivel de certeza con respecto a eventos futuros. La incertidumbre disminuye cuán eficiente y efectivamente se puede prepararse para el futuro y, por lo tanto, contribuye a la ansiedad (Grupe & Nitschke, 2013).

Cuando los sentidos detectan una amenaza, la información toma dos rutas diferentes a través del cerebro: La vía corta en la cual, cuando se sobresalta, el cerebro conecta automáticamente una línea de emergencia a su centro de miedo, la amígdala, esta es conocida como la vía talámico amigdalina (LeDoux, 2003). Una vez activada esta vía, la amígdala envía una señal de alerta a otras estructuras cerebrales. El resultado es la respuesta clásica de miedo (palmas sudorosas, ritmo cardíaco acelerado, aumento de la presión arterial y una descarga de adrenalina). Todo esto sucede antes de que la mente sea consciente de haber oído o tocado algo. De forma opuesta se encuentra la vía larga, o vía talámico cortical (LeDoux, 2003), que permite que la mente consciente se ponga en marcha en respuesta a al estímulo aferente. Cierta información sensorial, en lugar de viajar directamente a la amígdala, toma una ruta más larga, deteniéndose en el tálamo y luego en la corteza. La corteza analiza la transmisión de datos en bruto a través de los sentidos y decide si requieren una respuesta de miedo. Si así lo es, la corteza señala a la amígdala y el cuerpo permanece en alerta (Gorman, 2002).

Al poner al cerebro en alerta, la amígdala desencadena una serie de cambios en las sustancias químicas y hormonas del cerebro que ponen a todo el cuerpo en modo de ansiedad. En un primer lugar, respondiendo a las señales del hipotálamo y la hipófisis, las glándulas suprarrenales bombean altos niveles de la hormona del estrés cortisol. Demasiado cortisol produce apoptosis de las células en el hipocampo, lo que dificulta la organización de la memoria de un trauma o una experiencia estresante. Los recuerdos pierden su contexto y se fragmentan (Feng, Reini, Richards, Wood & Keller-Wood, 2013). El sistema nervioso simpático, responsable de la frecuencia cardíaca y de la respiración, cambia a una sobrecarga; la frecuencia cardíaca y la presión arterial aumentan y los pulmones se hiperventilan. Todas las respuestas fisiológicas se ven incrementadas, e incluso las terminaciones de los nervios de la piel entran en acción. Adicionalmente, la percepción sensorial se incrementa, examinando minuciosamente cada detalle del entorno y buscando nuevas amenazas potenciales. La adrenalina llega a los músculos, preparando el cuerpo para luchar o huir (Roatta & Farina, 2013). Por último, el cerebro deja de pensar

en cosas que generan placer, cambiando su enfoque con el objetivo de identificar peligros potenciales. Para asegurarse de que no se desperdicie energía en la digestión, el cuerpo responde en ocasiones vaciando el tracto digestivo a través de vómitos involuntarios, micción o defecación (Mayer, Craske & Naliboff, 2001).

Existen varias estructuras involucradas en la detección y el procesamiento de la ansiedad. Por un lado, se encuentran los diferentes canales sensoriales que conectan con el tálamo o que se desvían directamente a la amígdala. Tanto el tálamo como la amígdala juegan un papel esencial en la detección y procesamiento de las señales potencialmente peligrosas. El tálamo descompone las señales visuales entrantes por tamaño, forma y color, y las señales auditivas por volumen y disonancia, y luego las direcciona a las partes correspondientes de la corteza de la corteza; mientras que la amígdala tiene el papel principal de desencadenar la respuesta de miedo. La información que pasa a través de la amígdala está marcada con un significado emocional (Tye, Prakash, Kim, Fenno, Grosenick, Zarabi, Thompson, Gradinaru, Ramakrishnan & Deisseroth, 2011). Ahora bien, existen estructuras que no se encuentran relacionadas directamente con la respuesta de miedo pero que juegan un papel importante en el procesamiento de este. La corteza, directamente relacionada con el tálamo, da a las imágenes y sonidos un significado, lo que permite que el cerebro se vuelva consciente de lo que está viendo o escuchando. Una región que al parecer desempeña un rol esencial es la corteza prefrontal, ya que esta puede ser vital para desactivar la respuesta de ansiedad una vez que la amenaza haya pasado (Davidson, 2002).

Por otra parte, se ha identificado la importancia de la estría terminal en las respuestas de ansiedad. La estría terminal se extiende desde la región del foramen interventricular al cuerno temporal del ventrículo lateral y las áreas talámicas del cerebro, llevando fibras que se proyectan desde estas áreas de vuelta a la amígdala. Los núcleos del lecho de la estría terminal son unos acúmulos discontinuos de cuerpos neuronales incluidos dentro del espesor la estría terminal del cerebro. Estos cuerpos neuronales constituyen una estructura clave del complejo amigdalino en sentido extenso, ya que se encuentran implicados en conductas relacionadas con las recompensas endógenas, la adicción a drogas y el estrés. A diferencia de la amígdala, que desencadena de manera inmediata una respuesta de miedo, los núcleos de lecho de la estría terminal se relacionan con malestar a largo plazo asociado con los trastornos de ansiedad (Walker, Toufexis & Davis, 2003).

Ahora bien, los estudios en modelos animales han establecido que si bien, la amígdala es crítica para el condicionamiento emocional, el hipocampo y las regiones circundantes son necesarias para establecer el conocimiento declarativo (Bechara, Tranel, Damasio, Adolphs, Rockland & Damasio, 1995). La conectividad neuroanatómica de la amígdala le permite asociar entradas convergentes de diversas modalidades sensoriales exteroceptivas con los cambios integrales en el estado somático que definen una respuesta emocional. Los autores sugieren que la amígdala es esencial para la asociación de señales contextuales (complejas) o discretas (simples) con el afecto, mientras que el hipocampo, es esencial para el aprendizaje de las relaciones entre varios estímulos sensoriales exteroceptivos. Los autores concluyen que el hipocampo es crítico para aprender las relaciones entre las señales contextuales, disociando entre el aprendizaje emocional y el declarativo en humanos (Bechara, Tranel, Damasio, Adolphs, Rockland & Damasio, 1995).

Si bien las estructuras cerebrales involucradas en la ansiedad abarcan prácticamente todo el encéfalo, estas estructuras giran en torno al complejo amigdalino o al sistema límbico. Maclean definió el sistema límbico constituido por la amígdala, el núcleo septal, la corteza orbitofrontal, el hipotálamo, el hipocampo y una porción de los ganglios (citado por Newman & Harris, 2009). El funcionamiento de estas estructuras límbicas se encarga de las redes emocionales en el cerebro. La amígdala proporciona la carga emocional a los estímulos y la porción de los ganglios basales promueven una respuesta motora con componente emocional, mientras que el hipotálamo tiene como función principal la activación del sistema nervioso autónomo (SNA) y fomentar los cambios fisiológicos de acuerdo con la situación; finalmente, el hipocampo proporciona el componente cognitivo de recuperación y consolidación de información. Dentro de estas estructuras, la amígdala parece ser una estructura fundamental asociada al miedo y a la atribución de valor emocional a los estímulos, mientras que la corteza orbitofrontal se encarga del control de emociones, indicando que la COF tiene como principal objetivo modular la percepción del significado de las situaciones sociales, recibiendo información del tálamo, la corteza temporal y otras estructuras límbicas (LeDoux, 2003).

Las tres subdivisiones del CPF identificadas son: El sector dorsolateral, ventromedial y orbitofrontal. El aumento en la activación del lado izquierdo en varios sectores de la CPF está asociado con un mayor afecto negativo, y en el caso específico de la CPF ventromedial, este se ha visto implicado en la anticipación de futuras consecuencias afectivas positivas y negativas (Ray & Zald, 2012). Muchas teorías de la emoción le asignan

un papel importante en la acción de guía y en la organización del comportamiento hacia la adquisición de metas motivacionalmente significativas. Este proceso requiere que el organismo cuente con algún medio para representar el afecto en ausencia de recompensas y castigos inmediatamente presentes, así como de otros incentivos afectivos. Este proceso se puede comparar con una forma de memoria de trabajo afectiva y es probable que la CPF juegue un papel clave en este proceso (Watanabe, 1996). El daño a ciertos sectores de la CPF afecta la capacidad de un individuo para anticipar los resultados afectivos futuros y consecuentemente resulta en una incapacidad para guiar el comportamiento de una manera adaptativa.

Respecto a los diferentes roles funcionales de los sectores dorsolateral y ventromedial de la CPF, Davidson e Irwin (1999) sugieren que la CPF ventromedial probablemente esté involucrada en la representación de estados afectivos positivos y negativos elementales en ausencia de incentivos presentes inmediatos, mientras que la CPF dorsolateral está involucrada de forma más directa en la representación de los estados-objetivo hacia los cuales se dirigen estos estados positivos y negativos más elementales. Hikosaka y Watanabe (2000) postulan que las amplias conexiones recíprocas entre la CPF y la amígdala provocan que los procesos relacionados con la expectativa de recompensa pueden ocurrir primero en la COF y luego la información se transmite a la CPF lateral en donde la integración emocional y cognitiva ocurriría. La CPF ventromedial y orbital, en la respuesta afectiva, modulan el curso del tiempo de la respuesta emocional, particularmente el tiempo de recuperación. Morgan, Romanski y LeDoux (1993) demostraron a través de estudios con ratas, que las lesiones de la CPF medial prolongan drásticamente el mantenimiento de una respuesta aversiva condicionada. Estos hallazgos implican que la CPF medial normalmente inhibe a la amígdala como un componente activo de la extinción. En ausencia de esta entrada inhibitoria normal, la amígdala permanece sin marcar y continúa manteniendo la respuesta aversiva aprendida.

Las respuestas emocionales están caracterizadas por componentes autónomos y endocrinos que a largo plazo pueden tener efectos adversos en la salud. Los principales neurotransmisores que se relacionan con las respuestas emocionales son la adrenalina, la dopamina, la serotonina y las hormonas esteroideas (o glucocorticoides). La adrenalina hace que los nutrientes almacenados en los músculos estén disponibles para proporcionar la energía necesaria, mientras que las hormonas esteroideas aumentan el flujo sanguíneo de los músculos, aumentando así la respuesta cardíaca, lo que en exceso podría contribuir

a la aparición de enfermedades cardiovasculares (Esler, 2017). Algunas de las respuestas comportamentales y fisiológicas producidas por eventos aversivos son moduladas por la adrenalina en el hipotálamo, la corteza frontal y la amígdala. Por otro lado, los glucocorticoides ayudan a degradar proteínas, intervenir en el proceso de transformación de la glucosa y aumentar el flujo sanguíneo (Pertierra, Olmo, Aznar & López, 2001).

La dopamina se encuentra directamente relacionada con las respuestas emocionales del individuo, siendo uno de los neurotransmisores más importantes que participan en las respuestas conductuales a los estímulos ambientales naturalmente ansiógenos y que por ende desempeña un papel fundamental en la ansiedad y el miedo (Zarrindast & Khakpai, 2015). Existen dos poblaciones importantes de neuronas dopaminérgicas: Aquellas ubicadas en la sustancia negra (SN), las cuales se proyectan hacia el estriado dorsal, dando lugar al sistema nigroestriatal, y las localizadas en el área tegmental ventral (ATV) que se proyectan hacia las estructuras límbicas, principalmente el estriado ventral y la CPF, dando lugar a vías mesolímbicas y mesocorticales. Estos sistemas están asociados a diferentes funciones: El sistema nigroestriatal tiene una función motora, mientras que el sistema mesolímbico tiene funciones de motivación y recompensa (Zarrindast & Khakpai, 2015). Los niveles de dopamina en la hendidura sináptica neuronal se pueden modular de diversas maneras. La velocidad de la síntesis de dopamina influye en las vías dopaminérgicas, dependiendo de la disponibilidad del aminoácido tirosina y enzimas como la tirosina-hidroxilasa y la dopadecarboxilasa, que trabajan para convertir la tirosina en DOPA y luego en el neurotransmisor dopamina. La dopamina puede ser catabolizada e inactivada por las enzimas monoamina oxidasa-B (MAO-B) o COMT (Meiser, Weindl, & Hiller, 2013). Se han observado además cinco receptores de dopamina (D1-D5), que también regulan la neurotransmisión dopaminérgica.

Las neurotrofinas son factores reguladores que median la diferenciación, proliferación y supervivencia de las neuronas colinérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas (Savitz, Solms, & Ramesar, 2006). El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) -una de estas neurotrofinas- se expresa en todo el cerebro, particularmente en la CPF y el hipocampo, en donde ejerce efectos a largo plazo en la supervivencia neuronal, la migración, el crecimiento dendrítico y axonal (Rosas-Vidal, Lozada-Miranda, Cantres-Rosario, Vega-Medina, Melendez & Quirk, 2018). El factor neurotrófico derivado del cerebro se libera en respuesta a la actividad neuronal donde actúa como un mensajero retrógrado que permite que la actividad neuronal modifique las conexiones sinápticas (Leal, Afonso, Salazar & Duarte,

2015). Esta modulación de la plasticidad sináptica y la transmisión neuronal es de particular importancia en el hipocampo, donde se ha demostrado su rol en la mejora de la potenciación a largo plazo (LTP) facilitando la formación de la memoria (Leal, Afonso, Salazar & Duarte, 2015).

1.4 Dopamina y gen COMT, rs4680

La neurogénesis de la dopamina parte de las células dopaminérgicas del mesencéfalo que se localizan y desarrollan en la parte ventral de la región cerebral que se extiende rostralmente hasta la zona del tálamo e hipotálamo, y llegan caudalmente hasta la unión del mesencéfalo con el romboencéfalo. Durante el desarrollo embrionario, la combinación de factores intrínsecos de la propia célula y estímulos externos determinará no solamente el fenotipo de estas neuronas sino también su localización exacta dentro del sistema nervioso y las relaciones que forme con células vecinas (Parga Martín, 2009). La diferenciación de las células dopaminérgicas a partir de progenitores neurales se divide en tres fases: especificación regional, diferenciación temprana y diferenciación tardía (Ang, 2006). Una vez que los progenitores adquieren competencia para poder diferenciarse en células del mesencéfalo debido a la acción combinada de moléculas señalizadoras, diversos factores de transcripción regulan el desarrollo de estas células. La formación y la localización final de las neuronas dopaminérgicas vienen determinadas por la expresión secuencial de distintos factores de transcripción, que se pueden emplear como marcadores de los progenitores dopaminérgicos.

La dopamina, al igual que la adrenalina y la noradrenalina, hace parte de las catecolaminas, las cuales son degradadas por la enzima Catecol-O-metiltransferasa que se encuentra codificada en el gen COMT (Matsumotoa, Shannon Weickerta, Akila, Lipskaa, Hydea, Hermana, Kleinmana & Weinbergera, 2003). Se le conocen como catecolaminas a todas aquellas sustancias que contienen en su estructura un grupo catecol y una cadena lateral con un grupo amino. Igualmente, estas hacen parte de una clase de monoaminas que se sintetizan a partir de la tirosina (Fernstrom & Fernstrom, 2007). La adrenalina es sintetizada y almacenada en la médula adrenal y liberada hacia la circulación sistémica. La noradrenalina es sintetizada y almacenada no solamente en la médula adrenal, sino además también lo es en los nervios simpáticos periféricos. La dopamina se encuentra en la médula adrenal y en los nervios simpáticos periféricos, pero esta catecolamina actúa

fundamentalmente como un neurotransmisor en el sistema nervioso central (Brandan, Llanos, Ruiz & Rodríguez, 2010). La transformación metabólica o degradación de las catecolaminas, ya sea que provengan de fuentes endógenas o exógenas, se hace por la intervención de las enzimas monoamino-oxidasa (MAO) y catecol-O-metiltransferasa (COMT).

El gen que codifica la enzima COMT se encuentra en la posición q11 del cromosoma 22 y tiene variantes alélicas que se correlacionan con los niveles de la enzima. El gen COMT contiene seis exones y abarca 28kb (Aygün Kocabas, 2012). En el exón 4 se encuentran dos codones de inicio en diferentes sitios, para dos promotores P1 y P2, que codifican dos isoformas: la proteína MB-COMT de unión a membrana, con 271 aminoácidos y la proteína S-COMT soluble citoplasmática de 221 aminoácidos. En el cerebro humano predomina la expresión del transcrito largo (MB-COMT) en un 70% y en los tejidos periféricos predomina la S-COMT (Männistö & Kaakkola, 1999). La variante más estudiada es la conocida como Val158Met (rs4680) que actúa principalmente en la degradación prefrontal de la dopamina y se ha demostrado que tiene la capacidad de afectar tareas cognitivas relacionadas con las funciones ejecutivas como la flexibilidad cognitiva, la abstracción, la inhibición y la adquisición de reglas y rutinas (Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 2004). Esta variante exhibe un polimorfismo funcional en el codón 158 donde una sustitución no sinónima de adenina (A) por guanina (G) en la secuencia del gen produce una sustitución de metionina (Met) por valina (Val) en la proteína COMT (Tsuchimine, Yasui-Furukori, Kaneda & Kaneko, 2013). La variante homocigota para metionina (A/A) cataboliza de tres a cuatro veces menos dopamina que los portadores de la variante homocigótica para valina (G/G), por lo que se codifican niveles inferiores de la enzima descomponiendo menos dopamina, razón por la cual persisten niveles más altos de dopamina en la sinapsis. Los niveles elevados de dopamina en la corteza prefrontal (Met158- A/A) se relacionan con estados de ansiedad y agitación, produciendo una mayor inhibición conductual y una mayor intensidad en las reacciones fisiológicas de sobresalto. Los que tienen la variante Val 158 (G/G) codifican un nivel alto de la enzima (dejando poca dopamina en el medio extracelular) y por ende muestran estados de ansiedad inferiores y niveles inferiores de activación neuronal prefrontal (Stein, Newman, Savitz & Ramesar, 2006).

El gen COMT ha sido uno de los más estudiados en cuanto a su relación con trastornos neuropsiquiátricos, sin embargo, la aproximación de la mayoría de los estudios ha sido orientada hacia sus variantes sin encontrar correlaciones estadísticas significativas para las poblaciones estudiadas dado que los trastornos psiquiátricos son considerados enfermedades multifactoriales. La variabilidad en las asociaciones genéticas entre el polimorfismo rs4680 del gen COMT y los principales trastornos psiquiátricos sugiere que, además de una base genética para la actividad COMT, los factores ambientales también pueden estar involucrados en la modulación de los efectos del alelo de riesgo (Nohesara, Ghadirivasfi, Mostafavi, Eskandari, Ahmadkhaniha, Thiagalingam & Abdolmaleky, 2011).

Existen varios estudios de neuroimagen que han demostrado que el genotipo COMT Val158Met afecta la activación funcional y la conectividad dentro de los circuitos neuronales críticos para la activación y regulación afectiva. Smolka, Schuman, Wrase, Sabine, Flor, Mann, Braus, Goldman, Buchel y Heinz (2005) encontraron que el alelo Met158 (A/A) se asoció de manera dependiente de la dosis del alelo con un compromiso límbico y prefrontal exagerado en respuesta a imágenes con valencia aversiva. El exceso de dopamina extracelular en el hipocampo y la amígdala en los homocigotos Met158 (A/A) incrementa la importancia de las señales de amenaza ambiental. Estos mostraron del igual forma una conectividad corticolímbica aumentada, que también abarca las estructuras amígdala e hipocampo (Drabant, Ahmad, Harir, Meyer-Lindenberg, Munoz, Mattay, Kolachana, Egan & Weinberger, 2006). Es importante mencionar que la dopamina elevada en la corteza prefrontal podría resultar en un enfoque de atención inflexible en los estímulos aversivos.

Por otro lado, Bilder, Volavka, Lachman y Grace (2004) han formulado la propuesta de que el riesgo de enfermedad afectiva en los homocigotos Met158 (A/A) se debe a un trastorno en el equilibrio de la señalización tónica y fásica de dopamina en la corteza prefrontal. Según este modelo, la eliminación atenuada de la dopamina extrasináptica puede fortalecer la estabilidad de las representaciones prefrontales al tiempo que disminuye la flexibilidad cognitiva. La disminución de la capacidad para actualizar y cambiar el enfoque de atención puede llevar a una perseverancia afectiva, por lo que las representaciones de amenazas prefrontales inapropiadas persisten a pesar de la seguridad de la señalización de información más reciente. Por lo tanto, un sesgo en el procesamiento afectivo, combinado con una estabilidad cognitiva aumentada y una flexibilidad cognitiva disminuida asociada con el alelo Met158 (A/A), puede impedir la desconexión de los recursos atencionales de las fuentes (Bilder, Volavka, Lachman, & Grace, 2004)

Si bien existe una alta evidencia indicando que el exceso de dopamina extracelular en los circuitos cortico límbicos se asocia con estado afectivos negativos, solo unos pocos estudios han examinado la asociación entre el polimorfismo rs4680 del gen COMT y las escalas BIS/BAS de Carver y White. Un estudio realizado por Montag, Buckholtz, Hartmann, Merz, Burk, Hennig y Reuter (2008) incluyó esta medida utilizando un paradigma de reflejo de sobresalto afectivo para investigar la influencia del polimorfismo rs4680 del gen COMT en el procesamiento del miedo. Las portadoras femeninas del genotipo Met / Met mostraron el reflejo de sobresalto más pronunciado al escuchar un estallido fuerte al ver imágenes desagradables. Aparte de este hallazgo, Montag et al. (2008) mostró una tendencia significativa para los portadores de la variante Met / Met y puntuaciones BIS más altas.

Dada la importancia del gen COMT en la regulación de la dopamina, el polimorfismo rs4680 puede desempeñar un papel en los trastornos asociados con la desregulación dopaminérgica. Dicha desregulación se ha relacionado con muchas formas diferentes de psicopatología, incluido el trastorno por déficit de atención con hiperactividad (TDAH), los trastornos por uso de sustancias (SUD), la esquizofrenia, el trastorno bipolar, los trastornos del estado de ánimo, el trastorno obsesivo-compulsivo (TOC), el trastorno por estrés postraumático (TEPT) y trastornos cognitivos como la enfermedad de Alzheimer (Antypa, Drago & Serretti, 2013; Cheuk & Wong, 2006; Ira, Zanoni, Ruggeri, Dazzan, & Tosato, 2013; Klein Schmoeger, Kasper & Schosser, 2016; Li, Bao, He, Wang, Guan, Ma, Wang, Huang, Tao, Zhang, Liu, Wang & Yang, 2016; Rietschel & Treutlein, 2013; Yan, Zhao, Sun, & Tang, 2016). La naturaleza de la desregulación sigue siendo una cuestión de investigación en curso y diferentes patrones de desregulación pueden estar asociados con diferentes trastornos. Se ha especulado que la actividad dopaminérgica reducida en las vías cortico límbicas puede estar relacionada con la esquizofrenia y el trastorno bipolar, mientras que la dopamina elevada en las mismas vías puede estar vinculada con el TOC (Gatt, Burton, Williams, & Schofield, 2015).

Actualmente, se han realizado diversos estudios que buscan encontrar una asociación entre el polimorfismo rs4680 del gen COMT y los trastornos de ansiedad. Uno de los estudios más recientes fue conducido por Brancher, et. al., (2019) y su objetivo fue evaluar la influencia de los polimorfismos 5HTT y COMT sobre la ansiedad, el trastorno temporomandibular (TMD) y el género en adolescentes. Estos se plantearon como una hipótesis que plantea la asociación entre la ansiedad y el TMD y como esta podría explicarse a través de los polimorfismos en los genes 5HTT y COMT. Efectivamente, sus

resultados mostraron que los polimorfismos en ambos genes, independientemente del género, o la ansiedad, se asociaron con síntomas de TMD. Por una parte, el polimorfismo de COMT se asoció significativamente con el dolor miofascial y se ubicó en el límite para el desplazamiento del disco, mientras que el polimorfismo de 5HTT fue significativamente asociado con TMD. Igualmente, encontraron que el polimorfismo en COMT se asoció con la ansiedad en el modelo ajustado calculado por regresión logística (Brancher, Spada, Meger, Fatturri, Dalledone, de Paiva Bertoli, Deeley, Scariot, Vieira, Kùchler, de Souza, 2019).

Diversos estudios han buscado esta misma asociación involucrando distintas variables y teniendo en cuenta los diferentes diagnósticos que se encuentran clasificados dentro de los trastornos de ansiedad. Tanto el trastorno de pánico como el trastorno de ansiedad generalizada han despertado un gran interés dentro del campo de la neuropsiquiatría genética. Uno de estos estudios buscó asociar el desarrollo de la psicopatología del trastorno de pánico con el polimorfismo Val158Met del gen COMT, teniendo en cuenta variables como el estrés a edad temprana y el sexo (Asselmann, Hertel, Beesdo-Baum, Schmidt, Homuth, Nauck, Grabe, Pané-Farré, 2018). El presente estudio reveló que el rs4680 no se asoció significativamente con el trastorno de pánico, pero sí alteró el riesgo de desarrollarlo ante la adversidad total de la infancia, el abuso emocional y el abuso físico. Solo los portadores del genotipo Val/Met o Met/Met, presentaron un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de pánico luego de las adversidades respectivas. Asimismo, se encontró evidencia adicional señalando que el rs4680 y el abuso emocional interactuaron de manera diferente al predecir el trastorno de pánico en mujeres o hombres; es decir, que únicamente los portadores masculinos del genotipo Val/Val y las portadoras femeninas del genotipo Val/Met o Met/Met, poseían un mayor riesgo de desarrollar ataques de pánico luego de un abuso emocional (Asselmann, et. al., 2018).

Por otra parte, y dado el grado de heredabilidad moderado del trastorno de ansiedad generalizada (aproximadamente 30%) (Hettema, Neale & Kendler, 2001), este ha sido otro de los trastornos dentro del espectro de los trastornos de ansiedad que ha cobrado gran relevancia en cuanto a la genética molecular. El trastorno de ansiedad generalizada se encuentra estrechamente relacionado con las primeras etapas de la vida, la ansiedad de separación infantil, la fobia social y el pánico, mientras que, durante las etapas posteriores del desarrollo, se hace evidente un origen genético compartido con otros trastornos de internalización, especialmente el trastorno depresivo mayor (Gottschalk & Domschke,

2017). Esta superposición con el trastorno de pánico y el trastorno depresivo mayor puede explicarse parcialmente a partir de las contribuciones genéticas al neuroticismo. En línea con la psicofarmacología actual de los trastornos de ansiedad generalizada y los estados de ansiedad, estudios posteriores han evaluado los genes relacionados con la neurotransmisión catecolaminérgica y los miembros de la familia de neurotrofinas. La variante corta del receptor D4 de dopamina (DRD4) VNTR en el exón 3 se ha asociado con un aumento del neuroticismo (NEO) en individuos sanos (Tochigi, Hibino, Otowa, Kato, Marui, Ohtani, Umekage, Kato & Sasaki, 2006), y se asoció el genotipo Met/Met hipoactivo del polimorfismo rs4680 del gen COMT con mayor evitación de daños en portadoras femeninas de acuerdo al Inventario de Temperamento y Carácter (ITC), respecto a las subescalas "preocupación anticipatoria" y "miedo a la incertidumbre" (Enoch, Ferro, Harris & Goldman, 2003).

En Colombia se encuentran algunos de los estudios que han buscado asociar el polimorfismo rs4680 con la salud mental y diferentes psicopatologías. El estudio conducido por Jiménez, Pereira Morales y Forero (2017) exploró la asociación de un polimorfismo funcional Val158Met en el gen COMT con trastornos psicológicos, problemas del sueño y calidad de vida relacionada con la salud. Este estudio estuvo conformado por 270 participantes colombianos que completaron el Cuestionario sobre la Salud del Paciente-9, la Escala de Estrés Percibido, el Cuestionario Oviedo de Sueño, el Cuestionario de Salud SF-12 y fueron genotipados para el polimorfismo Val158Met (rs4680) en el gen COMT (Jiménez, Pereira-Morales & Forero, 2017). A partir de los resultados, se concluyó que los participantes portadores del alelo Met (Val / Met y Met / Met) mostraron puntuaciones más altas para hipersomnia y disminuyeron los núcleos para la calidad de vida relacionada con la salud mental, permitiendo concluir que el polimorfismo Val158Met tiene un amplio efecto en varias dimensiones del comportamiento, así como en síntomas neuropsiquiátricos.

Otro estudio realizado en población colombiana que tuvo como objetivo realizar una asociación entre diferentes polimorfismos (BDNF, COMT, DAT1, SERT) y el TDAH en población colombiana encontró que no existe una transmisión preferencial de alelos de ninguna de las variantes estudiadas para participantes diagnosticados con TDAH. Llegando así a la conclusión que señala la condición heterogénea de la etiología del TDAH, así como la de otros trastornos neuropsiquiátricos y del neurodesarrollo, y que además involucra diversos factores genéticos y ambientales (Ortega-Rojas, Arboleda-Bustos, Morales, Benítez, Beltrán, Izquierdo, Arboleda & Vásquez, 2017)

Si bien se han encontrado algunas relaciones directas entre el polimorfismo rs4680, los trastornos de ansiedad y otras patologías asociadas a la salud mental, los resultados han sido muy contradictorios, provocando que la mayoría de los estudios recientes se hayan direccionado hacia los fenotipos intermedios como, por ejemplo, el temperamento y la personalidad, los cuales hacen parte de los diferentes trastornos abarcados dentro la categoría de los trastornos de ansiedad (Gottschalk & Domschke, 2017).

1.5 Factor neurotrófico derivado del cerebro y gen BDNF, rs6265

El factor neurotrófico derivado del cerebro, también conocido como BDNF, es una proteína que, en los seres humanos, es codificada por el gen BDNF. El BDNF regula funciones cruciales en el Sistema Nervioso Central (SNC), entre las que se encuentran: Producir diferenciación de las células madre neuronales, inducir el crecimiento y diferenciación neural y sináptico, intervenir en la supervivencia de las neuronas ya existentes y participar en fenómenos plásticos (la remodelación sináptica, el aumento de las conexiones sinápticas y la diferenciación y crecimiento neural) (Sasi, Vignoli, Canossa & Blum, 2017). El BDNF se une al menos a dos receptores en la superficie de las células que son capaces de responder a este factor de crecimiento, TrkB y el LNGFR (para el receptor de baja afinidad del factor de crecimiento nervioso, también conocido como p75). La disminución en la expresión de BDNF se asocia a diversas causas como otros factores neurotróficos, mientras que el estrés crónico o factores genéticos pueden comprometer la viabilidad neuronal (Sasi, Vignoli, Canossa & Blum, 2017).

BDNF es un regulador establecido de la plasticidad sináptica, la densidad de la columna dendrítica y otros correlatos moleculares que se cree sustentan el rendimiento cognitivo. Su presencia es abundante en el hipocampo y varias áreas del cerebro involucradas de manera crítica en el procesamiento del miedo y la ansiedad impactando principalmente en el aprendizaje asociativo y en la memoria declarativa (Notaras, Hill & Van Den Buuse, 2015).

Se han identificado diversas variantes funcionales dentro del gen BDNF, y muchas de estas parecen estar en fuerte desequilibrio de enlace entre sí. Sin embargo, el polimorfismo exónico Val66Met (rs6265), ha cobrado una importancia significativa dado que solo se ha podido hallar en humanos, a la vez que se han identificado asociaciones con diferentes trastornos neuropsiquiátricos (Notaras, Hill & Van Den Buuse, 2015).

El gen BDNF está ubicado en la posición p13 del cromosoma 11 y está compuesto por cinco o más exones, cada uno con su propia región promotora que permite el empalme de ARNm diferencial (Savitz, Solms & Ramesar, 2006). La variante más estudiada es Val66Met (rs6562), la cual exhibe un polimorfismo funcional en el codón 66 donde una sustitución no sinónima de guanina (G) por adenina (A) en la secuencia del gen produce una sustitución de aminoácidos de valina (Val) por metionina (Met) afectando la secreción de BDNF dependiente de la actividad (Egan, Kojima, Callicott, Goldberg, Kolachana, Bertolino, Zaitsev, Gold, Goldman, Dean, Lu & Weinberger, 2003). Se ha reportado que la sustitución valina-metionina en el codón 66 de BDNF interrumpe el tráfico de mRNA dendrítico de BDNF, la unión a las moléculas de transporte intracelular, sortilina y translin, así como la secreción de BDNF dependiente de la actividad. También se ha informado acerca de la alteración de la plasticidad mediada por el receptor de NMDA dentro del hipocampo y la transmisión en la corteza prefrontal medial infralímbica (Notaras, Hill & Van Den Buuse, 2015).

Desde que se estableció como una variante funcional, el polimorfismo rs6265 ha sido implicado como un modificador de la función neurocognitiva. El rendimiento de la memoria fue el primer dominio cognitivo que se examinó exhaustivamente, encontrando varios tipos de deficiencias en la memoria asociados al alelo Met (A/A) tanto en humanos (Dincheva, Glatt & Lee, 2012) como en modelos animales (Spencer, Waters, Milner, Lee & McEwen, 2010). Se ha demostrado que la memoria episódica está particularmente afectada por la secreción restringida dependiente de la actividad de BDNF. Los efectos de Val66Met sobre la función y la morfología del hipocampo han sido el tema de investigación de múltiples estudios durante los últimos años, reportando reducciones volumétricas de la formación del hipocampo en portadores adultos sanos del alelo Met en relación con los controles de genotipo Val (Bueller, Aftab, Sen, Gomez-Hassan, Burmeister & Zubieta, 2006).

BDNF es abundante en el hipocampo y en varias áreas del cerebro involucradas de manera crítica en el procesamiento del miedo y la ansiedad (Monfils, Cowansage & LeDoux, 2007). En consecuencia, el polimorfismo rs6265 impacta el aprendizaje asociativo (Andreatta, Neueder, Genheimer, Schiele, Schartner, Deckert, Domschke, Reif, Wieser & Pauli, 2019).

En un estudio conducido por Andreatta, et. al. (2019) se identificó el alelo Met del gen BDNF como un posible factor de riesgo para los trastornos de ansiedad, ya que se asocia con una reducción del volumen del hipocampo, jugando este un papel crucial en el aprendizaje

contextual y la generalización. En este estudio se investigaron 33 portadores del alelo A (18 hembras) y 32 portadores homocigotos del alelo G (15 hembras) con un paradigma de condicionamiento de contexto de realidad virtual. A partir de los resultados se concluyó que el polimorfismo rs6265 del gen BDNF no afectó el aprendizaje contextual ni su generalización a nivel verbal. Sin embargo, los datos fisiológicos sugieren que los portadores del alelo A se caracterizan por un rápido aprendizaje contextual discriminativo y una tendencia a generalizar las respuestas de ansiedad asociadas a contextos ambiguos, proponiendo que dicho aprendizaje puede estar relacionado con la reducción de la funcionalidad del hipocampo (Andreatta, Neueder, Genheimer, Schiele, Schartner, Deckert, Domschke, Reif, Wieser & Pauli, 2019). El estrés agudo o crónico conduce a una disminución de la expresión de BDNF en el hipocampo, con la consiguiente mejora de las conductas relacionadas con la ansiedad (Shi, Shao, Yuan, Pan & Li, 2010).

Por otra parte, los estudios de Chen et al. (2006) generaron un modelo animal en ratones para estudiar este polimorfismo. Estos se enfocaron en ratones adultos BDNF Met/Met (A/A), realizando dos medidas estándar de comportamiento similar a la ansiedad que colocan a los sujetos en situaciones de conflicto. En comparación al grupo control, los ratones BDNF Met/Met (A/A) presentaron un comportamiento exploratorio reducido. Asimismo, la prueba de laberinto elevado mostró una disminución significativa en el porcentaje de tiempo dedicado a la exploración de los brazos abiertos, así como una reducción significativa en el porcentaje de entradas a estos brazos. Ahora bien, los ratones heterocigotos BDNF Val/Met (G/A) no mostraron aumento en los comportamientos relacionados con la ansiedad (Chen, et. al, 2006). Concluyendo así que la presencia del alelo A se asocia al incremento de los comportamientos relacionados con la ansiedad y estos resultados proporcionan un vínculo genético entre el gen BDNF y la ansiedad.

En cuanto a la asociación directa del polimorfismo rs6265 del gen BDNF y las escalas BIS/BAS se encuentra que BAS se relacionaría con una puntuación compuesta del polimorfismo de dopamina (rs4690 gen COMT), y que tanto BIS como BAS se relacionarían con una puntuación compuesta de los polimorfismos de SLC6A4, COMT y BDNF (Johnson, Carver, Joormann, & Cuccaro, 2016). El alelo A del gen BDNF se relacionó positivamente con la sensibilidad del BIS encajando con informes anteriores que lo relacionan con la emocionalidad negativa, específicamente la prevención de daños más alta (Montag, Markett, Basten, Stelzel, Fiebach, Canli & Reuter, 2010), el aumento de la activación del eje HPA en respuesta a la amenaza (Alexander, Osinsky, Schmitz, Mueller, Kuepper &

Hennig, 2010) y una mayor depresión y ansiedad (Hosang, Shiles, Tansey, McGuffin y Uher, 2014). Sin embargo, no se hallaron efectos únicos de BDNF en las escalas BAS (Johnson, Carver, Joormann, & Cuccaro, 2016).

Un estudio conducido por Jung, et. al. (2016) tuvo como objetivo examinar si el polimorfismo BDNF está asociado con la personalidad NEO y BAS y BIS, planteando como hipótesis que el MBT (Entrenamiento Mente-Cuerpo) contribuiría de manera diferente a la personalidad NEO y al BAS / BIS de acuerdo con el polimorfismo BDNF Val66Met (Jung, Lee, Jang & Kang, 2016). Se encontró que los portadores G/G de BDNF obtuvieron una extraversión mayor que los portadores A/A en el grupo control y los portadores A/A de BDNF obtuvieron un neuroticismo más alto que los portadores G/G en el grupo control. Por otra parte, los portadores de los genotipos G/G y G/A en el grupo de control revelaron una puntuación superior en la escala BAS (Fun-seeking) frente a los portadores del genotipo A/A en el grupo de control (Jung, Lee, Jang & Kang, 2016).

Actualmente, para la población colombiana se encuentran muy pocos estudios que hayan asociado este polimorfismo del gen BDNF con los trastornos neuropsiquiátricos. El estudio conducido por Ortega-Rojas, et., al (2017), el cual fue mencionado con anterioridad, buscó asociar esta variante, entre otras, con el TDAH en niños colombianos. A pesar de que se ha demostrado la asociación de la concentración plasmática de BDNF con la gravedad de los síntomas de falta de atención, en este estudio no se pudo replicar la asociación detectada entre el polimorfismo rs6265 de BDNF y el TDAH observada previamente, llegando a concluir que la etiología de este trastorno es compleja y no depende de un único factor genético o ambiental (Ortega-Rojas, Arboleda-Bustos, Morales, Benítez, Beltrán, Izquierdo, Arboleda & Vásquez, 2017).

La mayoría de los estudios de asociación genética para trastornos neuropsiquiátricos han tomado como punto de partida el Trastorno Depresivo mayor (TDM). Se han realizado diferentes estudios con el fin de identificar los factores de riesgo genético para el TDM y los endofenotipos relacionados, principalmente en poblaciones de ascendencia europea y asiática, con resultados contradictorios, mas no en población colombiana (González-Giraldo, Camargo, López-León & Forero, 2015). El objetivo de este estudio fue analizar la posible asociación de cinco genes candidatos (BDNF-Val66Met (rs6265), COMT-Val158Met (rs4680), SLC6A4-HTTLPR (rs4795541), MAOA-uVNTR y SLC6A3-VNTR (rs28363170)) y los síntomas depresivos en una muestra colombiana de sujetos sanos. No

obstante, no se hallaron asociaciones significativas con las puntuaciones de los síntomas depresivos, derivados de la HADS-D (Escala de Depresión Hospitalaria), para ninguno de los cinco genes candidatos y del mismo modo, no se encontró evidencia de interacciones gen-gen significativas (González-Giraldo, Camargo, López-León & Forero, 2015). Los investigadores enfatizan que para estudios futuros se deberían usar otras escalas e incluir pacientes psiquiátricos que faciliten la identificación de genes candidatos para endofenotipos asociados a la depresión. Asimismo, postulan que el paso a seguir es la secuenciación del exoma que permitiría el descubrimiento de variantes raras para el TDM junto con los enfoques epigenómicos y el estudio de variantes comunes en genes implicados en otros mecanismos fisiopatológicos para el TDM (González-Giraldo, Camargo, López-León & Forero, 2015).

Este estudio buscará asociar el polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema de inhibición conductual BIS y activación conductual BAS, siendo BIS considerado como posible endofenotipo para los trastornos de ansiedad, en una muestra de la población bogotana a partir de la escala E-BIS/ E-BAS adaptada para población hispanohablante (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009). La asociación de la presencia del genotipo Met158 (A/A) o del alelo A del gen COMT y del genotipo Met66 (A/A) o del alelo A del gen BDNF con una puntuación alta en la escala de inhibición conductual E-BIS daría como posible consecuencia un factor de predisposición para los trastornos de ansiedad. Adicionalmente, la asociación de la presencia del genotipo Val158 (G/G) del gen COMT y del genotipo Val66 (G/G) del gen BDNF con una puntuación alta en la escala de activación conductual E-BAS daría como posible el factor de protección para los trastornos de ansiedad.

2 Objetivos

2.1 Objetivo general

Determinar si existe asociación entre los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF con el sesgo temperamental BIS/BAS en una muestra de población bogotana.

2.2 Objetivos específicos

- Evaluar el sesgo temperamental BIS/BAS en la muestra poblacional.
- Determinar las frecuencias alélicas y genotípicas del polimorfismo rs4680 del gen COMT y del polimorfismo rs6265 del gen BDNF.
- Establecer cuál de las variantes del polimorfismo rs4680 (A/A-A/G-G/G) y del polimorfismo rs6265 (A/A-A/G-G/G) es más frecuente en una muestra de población bogotana con puntuación alta en la escala E-BIS y con puntuación alta en la escala E-BAS
- Identificar los alelos con mayor frecuencia para el rs4680 (A o G) y para el rs6265 (A o G) en el grupo BIS y en el grupo BAS.

3 Metodología

3.1 Participantes

La muestra estuvo conformada por 80 participantes nacidos en la ciudad de Bogotá, Colombia en un rango de edad entre los 18 y 50 años; estudiantes de la Universidad Nacional de Colombia y consultantes del centro de servicios Neurocom Group. La muestra fue escogida por conveniencia teniendo en cuenta criterios de inclusión y de exclusión.

3.1.1 Criterios de inclusión y exclusión

Los criterios de inclusión para el presente estudio fueron:

- Ser mayor de 18 años.
- Haber nacido en Bogotá.

- No tener diagnóstico previo de enfermedad neuropsiquiátrica o neurodegenerativa.
- No consumir sustancias psicoactivas
- Obtener una puntuación superior a la media establecida ya sea en E-BAS o en E-BIS.

Por otro lado, los criterios de exclusión fueron los siguientes:

- Ser menor de 18 años.
- No haber nacido en Bogotá
- Presentar alguna condición médica que le impida completar por sí solo la escala.
- Haber tenido algún diagnóstico de enfermedad de neuropsiquiátrica o neurodegenerativa.
- Consumir sustancias psicoactivas
- Obtener una puntuación por debajo de la media establecida ya sea en E-BAS o E-BIS.

3.2 Instrumentos

- Escala E-BIS/E-BAS (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009).

La adaptación de la escala BIS/BAS (Anexo C) realizada para la población hispano-hablante está compuesta por 16 ítems de la escala original BIS/BAS (Carver & White, 1994) de los cuales los 5 primeros corresponden al factor de sistema de inhibición conductual y los 11 siguientes corresponden al sistema de activación conductual. La escala E-BIS/ E-BAS es una escala tipo Likert con 4 opciones de respuesta siendo 1= “Muy en desacuerdo” y 4= “Muy de acuerdo”. El alfa de Cronbach para la escala E-BIS/ E-BAS es de $\alpha = 0,72$. Los estadísticos descriptivos para mujeres y hombres en la versión modificada de E-BIS fueron respectivamente $Mm=14,7\pm 2,91$ y $Mh=14,1\pm 3,03$; para la E-BAS fueron $Mm=35,8\pm 4,39$ y $Mh= 36,3\pm 5,00$.

– Sonda Taqman r4680 y rs6265

Las sondas TaqMan son sondas de hidrólisis que están diseñadas para aumentar la especificidad de la PCR cuantitativa. El principio de la sonda TaqMan se basa en la actividad de exonucleasa 5´-3´ de la polimerasa Taq para escindir una sonda doble marcada durante la hibridación con la secuencia diana complementaria y la detección basada en fluoróforos. Al igual que en otros métodos de PCR cuantitativos, la señal de fluorescencia resultante permite mediciones cuantitativas de la acumulación del producto durante las etapas exponenciales de la PCR; sin embargo, la sonda TaqMan aumenta significativamente la especificidad de la detección.

Si la secuencia objetivo está presente, la sonda se alinea entre los sitios de los primers y se divide por la actividad de la nucleasa de la polimerasa Taq durante la extensión de los primers. Esta división de la sonda: Separa el tinte reportador del quencher, aumentando la señal del tinte del reportero y retira la sonda de la cadena objetivo, permitiendo que la extensión del primer continúe hasta el final de la cadena de la plantilla.

Las moléculas del tinte reportero adicionales se separan de sus respectivas sondas con cada ciclo, lo que resulta en un aumento de la intensidad de la fluorescencia proporcional a la cantidad de amplicón producida. Cuanto mayor sea el número de copia inicial del objetivo de ácido nucleico, cuanto antes se observe un aumento significativo de la fluorescencia.

La sonda para el SNP rs4680 ha sido sintetizada por ThermoFisher y validada. El ID para este SNP es C__25746809_50.

La sonda para el SNP rs6265 ha sido sintetizada por ThermoFisher y validada. El ID para este SNP es C__11592758_10

3.3 Procedimiento

En un primer lugar se les solicitó firmar el consentimiento informado (Anexo A) a los participantes que cumplieron con los criterios de inclusión y de exclusión. Al momento de firmar el consentimiento, se le proporcionó un número para codificar su identidad (e.j. Ans01) y luego de responder la escala E-BIS/ E-BAS se le añadió al código la sensibilidad predominante (e.j. Ans01BIS). Consecuente con la firma del consentimiento informado, se le solicitó al participante completar una encuesta de datos sociodemográficos (Anexo B).

Posteriormente y de manera individual, se diligenció la escala E-BIS/ E-BAS (Anexo C) con el acompañamiento del profesional y con el propósito de aclarar cualquier duda que pueda surgir durante su diligenciamiento.

Acto seguido, se realizó la calificación de los puntajes de la escala con el objetivo de clasificar la muestra en 2 subgrupos de acuerdo a la puntuación obtenida y según el nivel de sensibilidad predominante de acuerdo a la literatura. La escala E-BIS/E-BAS permite una puntuación directa ya que la suma de los 5 primeros ítems genera la puntuación para la escala BIS y de los 11 siguientes, una puntuación para la escala BAS. Estas puntuaciones directas fueron comparadas con la media obtenida en el estudio de validación y adaptación original. Las personas que puntuaron una desviación estándar por encima de la media en cualquiera de las dos escalas clasificaban de acuerdo a su sensibilidad predominante.

Luego de completarse la escala E-BIS/E-BAS, se solicitó al participante la toma de muestra de sangre a través de punción venosa. Se les pidió a los participantes de la Universidad Nacional acercarse al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia, en donde los profesionales en toma de muestras se encargaron de realizar el procedimiento acatando la reglamentación establecida por la Secretaría de Salud y obteniendo por cada participante un tubo tapa lila de 4 ml con aditivo EDTA K2.

Los participantes del centro de servicios Neurocom Group S.A.S. fueron atendidos dentro de las instalaciones del centro por una enfermera del laboratorio clínico privado de Bogotá contratada por los investigadores. Se siguió de manera estricta el protocolo reglamentario para la extracción de muestras biológicas (sangre por punción venosa) y el correcto almacenamiento de las mismas. Estas muestras fueron transportadas el mismo día al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia en una nevera portátil de muestras biológicas, manteniendo la cadena de frío.

Las muestras se mantuvieron congeladas (durante un periodo no mayor a dos años) a una temperatura de -80°C , evitando toda oscilación posible de temperatura hasta completar la población de estudio.

Finalmente, de acuerdo a la información proporcionada en el Consentimiento Informado (Anexo A), se realizó un informe personalizado a cada participante, teniendo en cuenta el puntaje obtenido en la escala E-BIS/E-BAS y explicándole en qué consiste la sensibilidad BIS y/o BAS, así como su relación con la puntuación obtenido. De igual manera, se notificó

en este informe que el sistema de activación o inhibición conductual (BIS/BAS) es solo un sesgo temperamental y, por lo tanto, no infiere una psicopatología que conlleve ser considerado como diagnóstico.

3.3.1 Estudios moleculares

- **Extracción de DNA**

La extracción de DNA a partir de las muestras de sangre se ejecutó a partir del protocolo de extracción de DNA ReliaPrp Blood gDNA Miniprep System (A5082) PROMEGA descrito en el Anexo D. Posterior a la extracción, el DNA fue cuantificado por medio del espectrofotómetro NanoDrop con el fin de determinar la concentración y la pureza de una muestra de DNA basándose en la capacidad de absorción de un compuesto presente en una solución a una longitud de onda determinada. La relación A260/280 es muy estable y se considera que un DNA de pureza óptima tiene un valor entre 1.8-2.0.

- **PCR en tiempo real (qPCR) (Anexo E)**

La PCR en tiempo real, también conocida como PCR cuantitativa de transcripción inversa (RT-qPCR) o PCR cuantitativa (qPCR), es una técnica de análisis genético. La qPCR se utiliza para una amplia gama de aplicaciones, entre ellas el análisis cuantitativo de la expresión génica, el genotipado, el número de copias, la validación de objetivos de medicamentos, el descubrimiento de biomarcadores, la detección de patógenos y la medición de la interferencia del ARN. La qPCR mide la amplificación de la PCR a medida que se produce, de modo que es posible determinar la concentración inicial de ácido nucleico. En la PCR tradicional, que se basa en la detección de puntos finales, los resultados se recogen una vez completada la reacción, lo que hace imposible determinar la concentración inicial de ácido nucleico.

Los equipos para llevar a cabo la PCR en tiempo real incluyen un termociclador y una unidad capaz de detectar señales fluorescentes (fluorómetro) para monitorear el progreso de la reacción de amplificación, así como un Hardware y un Software para la captura y el análisis de los datos, respectivamente.

El termociclador del equipo debe ser capaz de mantener una temperatura uniforme para todas las muestras y ser lo suficientemente rápido en la transición de temperaturas de una etapa a otra (desnaturalización del ADN molde, alineamiento de los oligonucleótidos y síntesis). El sistema fluorométrico consiste en una fuente de energía para excitar a los

fluoróforos (a una determinada longitud de onda de excitación) y un sistema de detección, que permita monitorear la señal emitida (a una longitud de onda de emisión).

Cada qPCR contiene una molécula fluorescente reportera para monitorear la acumulación del producto de la PCR, por ejemplo, una sonda TaqMan. A medida que aumenta la cantidad de amplicón objetivo, también aumenta la cantidad de fluorescencia emitida por el fluoróforo.

Hay tres fases en una ejecución básica de PCR (Anexo F):

- Fase exponencial (*Exponential*): Rango de ciclo caracterizado por una alta y constante eficiencia de amplificación. Cuando se traza en una escala logarítmica de ADN frente al número de ciclos, la curva generada por la fase exponencial debe aproximarse a una línea recta con una pendiente. La duplicación exacta del producto se produce en cada ciclo (suponiendo una eficiencia de reacción del 100%). La amplificación exponencial se produce porque todos los reactivos están frescos y disponibles, y la cinética de la reacción empuja la reacción para favorecer la duplicación de los amplicones.

- Fase lineal (*Linear*): Gama de ciclos caracterizada por un efecto de nivelación, en la que la pendiente de la curva de amplificación disminuye constantemente. Esta fase se denomina lineal, porque la amplificación se aproxima a una progresión aritmética, más que a un aumento geométrico. A medida que la reacción progresa, los reactivos se consumen como resultado de la amplificación y las reacciones comienzan a desacelerarse. El producto de la PCR ya no se duplica en cada ciclo.

- Fase de meseta (*Plateau*): La reacción se detiene, no se fabrican más productos, y la señal normalizada del reportero permanece relativamente constante. Cada tubo o meseta de reacción en un punto diferente, debido a la diferente cinética de reacción de cada muestra. La fase de meseta es donde la PCR tradicional toma su medida, a menudo con detección de gel.

La PCR en tiempo real o qPCR se centra en la fase exponencial, que proporciona los datos más precisos y exactos para la cuantificación. Durante la fase exponencial, el instrumento de qPCR calcula dos valores:

- Umbral (*Threshold*): Es el nivel de detección en el que una reacción alcanza una intensidad fluorescente sobre el fondo.

- Ct: El ciclo de PCR en el que la muestra alcanza el umbral. El valor Ct se utiliza en cuantificación absoluta y relativa.

El análisis de los datos asociados a la PCR cuantitativa en tiempo real (qPCR) depende del concepto de ciclo umbral (Ct): el ciclo en el que el nivel de fluorescencia de los amplicones de acumulación cruza un umbral definido.

Una vez finalizada la cuantificación, el termociclador arroja la siguiente gráfica de discriminación alélica con el fin de determinar la concentración inicial de ácido nucleico de cada SNP.

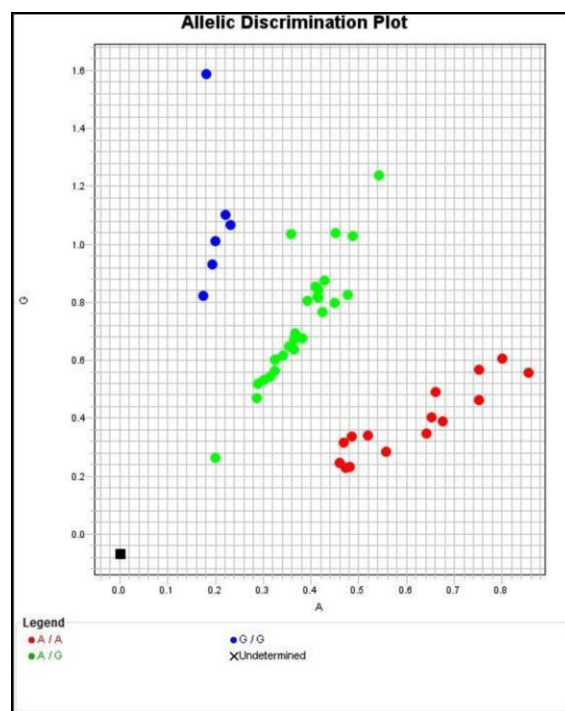


Figura Gráfica discriminación alélica qPCR¹

Para el presente estudio, las sondas Taqman implementadas tenían como marcador VIC al alelo 1 (alelo A) y como marcador FAM al alelo 2 (alelo 2). En el caso en que la muestra fuera homocigóta para el alelo 1 (genotipo A/A), se cuantificaría una mayor cantidad de fluoróforo VIC por lo que la muestra sería graficada como un punto rojo (Fig.1). Si por el contrario, la muestra fuera homocigóta para el alelo 2 (genotipo G/G), se cuantificaría una mayor cantidad de fluoróforo FAM por lo que esta muestra resultaría en un punto azul

¹ Imagen recuperada de: https://www.researchgate.net/figure/Allelic-discrimination-plot_fig1_320352271

(Fig.1). Por último, si la muestra fuera heterocigota (genotipo A/G) se cuantificarían los dos fluoróforos por lo que la muestra resultaría en un punto verde ubicado en la mitad del gráfico.

3.3.2 Análisis estadísticos

Durante la fase inicial, se buscó determinar el tamaño de la muestra utilizando el software G*Power (5.3.1.9.4) (un tamaño del efecto 0,3 y un error de 0,05). Se tomó como predictores los genotipos de los genes BDNF y COMT y como variable dependiente la sensibilidad BIS/BAS y se obtuvo que el tamaño de la muestra debía ser superior a 80 participantes (40 por cada subgrupo).

Una vez obtenidos los resultados de la escala E-BIS/E-BAS, la encuesta de datos sociodemográficos y los estudios moleculares, se realizaron los análisis estadísticos por medio del software SPSS y del programa RStudio. En un primer lugar se obtuvieron los estadísticos descriptivos de la muestra clasificados en el grupo BIS (casos) y el grupo BAS (controles). Igualmente, de acuerdo a la encuesta de datos sociodemográficos, se obtuvo la media de edad para cada grupo y los antecedentes familiares tanto neuropsiquiátricos como neurodegenerativos.

Posteriormente, se buscó evidenciar, por medio de la Ley de Hardy Weinberg, si las poblaciones se encontraron en equilibrio y, por ende, mantienen sus frecuencias alélicas y genotípicas estables de una generación a otra. El modelo de Hardy-Weinberg se utiliza para calcular las frecuencias genotípicas a partir de las frecuencias alélicas.

Consecutivamente, se realizó un Odds ratio (razón de momios) manteniendo como variable independiente las sensibilidades BIS/BAS y postulando como únicas variables dependientes los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF. Esto se realizó con el fin de representar la probabilidad de ocurrencia de tener una sensibilidad BIS presentando uno de los alelos (A o G) del polimorfismo del gen COMT y del polimorfismo del gen BDNF (A o G).

Por último se realizó un análisis de la curva de características operativas del receptor (ROC) con el fin de evaluar la capacidad pronóstico del modelo planteado. Este análisis proporciona herramientas para seleccionar los modelos posiblemente óptimos y descartar modelos subóptimos independientemente del costo de la distribución de las dos clases

sobre las que se decide; el análisis ROC se relaciona de forma directa y natural con el análisis de costo/beneficio en toma de decisiones diagnósticas. Por medio de este análisis se realizó una representación gráfica de la sensibilidad frente a la especificidad para un sistema clasificador binario según se varía el umbral de discriminación. Esta representación gráfica o curva ROC corrige el error tipo I.

3.4 Consideraciones éticas

El proyecto actual se acoge a la normativa vigente sobre investigación en seres humanos (Resolución 008430 de 1993).

La metodología y el manejo de la información dentro de esta investigación se encuentra en el marco de la legislación (tanto nacional como internacional) de investigaciones en salud (Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud), teniendo en cuenta que la participación de las personas que componen la muestra dentro del proyecto ofrece un riesgo mínimo, puesto que básicamente la extracción de sangre por punción venosa es un método convencional en cualquier tipo de evaluación médica, lo cual no va a producir efectos secundarios ni alteraciones físicas al individuo. Haciéndose bajo los protocolos exigidos por la legislación vigente. Asimismo, no se realizó ningún procedimiento y/o intervención que represente un riesgo psicológico para el participante.

Los participantes que aceptaron otorgar la muestra de sangre por punción venosa dieron su consentimiento autorizando su participación en la investigación, con pleno conocimiento de la naturaleza de los procedimientos, beneficios y riesgos a que se sometieron, con la capacidad de libre elección y sin coacción alguna.

Las condiciones de bioseguridad y eventual impacto ambiental fueron garantizadas conforme a los protocolos establecidos por el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia y avaladas por el Ministerio de Salud.

Se deja constancia que en la presente investigación no hay conflicto de intereses dado que los participantes no tienen vínculo alguno con los investigadores.

Igualmente, la presente investigación se rige con base en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de 1997 teniendo en cuenta que una investigación, en relación con el genoma de un individuo, sólo puede efectuarse si existe una previa evaluación rigurosa de los riesgos y las ventajas que entrañe y de conformidad

con cualquier otra exigencia de la legislación nacional. Asimismo, en todos los casos, se obtuvo el consentimiento previo, libre e informado de la persona interesada. Por otra parte, se respetó el derecho de toda persona a decidir que se le informe o no de los resultados de la presente investigación y de sus consecuencias.

Ahora bien, tanto en la Resolución No. 008430 de 1993 del Ministerio de Salud como en la Declaración Universal sobre el Genoma Humano y los Derechos Humanos de 1997 prevalece sobre el respeto de los derechos humanos, de las libertades fundamentales y de la dignidad humana de los individuos o, si procede, de grupos de individuos por lo que no deben permitirse las prácticas que sean contrarias a la dignidad humana.

4 Resultados

4.1 Datos sociodemográficos

Para identificar la muestra de interés, en este estudio fue necesario evaluar inicialmente 107 participantes pertenecientes a la Universidad Nacional de Colombia y al centro de servicios Neurocom Group SAS en la ciudad de Bogotá donde se realizó una divulgación masiva dando a conocer los objetivos del presente estudio y las características de los participantes interesados.

A estos 107 participantes, se les realizó, en un primer momento, la encuesta de datos sociodemográficos (Anexo) en donde 5 participantes fueron excluidos dado que habían nacido fuera de Bogotá. Asimismo, 5 de los 102 participantes restantes no cumplieron con los criterios de inclusión establecidos, puesto que puntuaron por debajo de las medias tanto de la escala como BIS como de la escala BAS. 7 de los participantes fueron eliminados ya que tenían un diagnóstico previo de enfermedades neuropsiquiátricas en la adolescencia y actualmente se encontraban medicados. Por último se buscó obtener dos grupos con la misma cantidad de hombres que de mujeres y con una media de edad similar por lo que se excluyeron 10 participantes ya que 7 de ellos eran mujeres mientras que solo 3 eran hombres y las edades estaban cercanas a los 18 o a los 50 años de edad. Los datos sociodemográficos de la muestra seleccionada para este estudio se pueden ver ilustrados en la Tabla 1, en donde los participantes ya fueron clasificados en los grupos BIS y en los grupos BAS, según la sensibilidad obtenida en las respectivas escalas.

Tabla 1 Datos sociodemográficos clasificados en los grupos BIS y BAS

Participantes N	Total	N Mujeres	N Hombres	M Edad	N Antecedentes Familiares	
					Neurodegenerativas	Neuropsiquiátricas
	80	40	40	34,0125 ± 10,52	12	15
BIS	40	20	20	36,75 ± 11,12	6	10
BAS	40	20	20	31,275 ± 9,23	6	5

La muestra de participantes para este estudio estuvo compuesta por 40 mujeres y 40 hombres de los cuales 40 participantes (20 hombres y 20 mujeres) hicieron parte del grupo BIS (casos) y los 40 restantes hicieron parte del grupo BAS (controles). Con un tamaño del efecto de 0,3 y un error de 0,05, el poder estadísticos para la presente muestra en un análisis *post hoc* fue de 0,78. La edad media para el grupo BIS fue de 36,75 ± 11,12 y para el grupo BAS fue de 31,275 ± 9,23. La edad media de la población total fue de 34,0125 ±

10,52 donde 12 participantes reportaron antecedentes de enfermedades neurodegenerativas y 15 participantes reportaron antecedentes de enfermedades neuropsiquiátricas. De los 12 participantes que reportaron antecedentes de enfermedades neurodegenerativas, 6 se encuentran clasificados en el grupo BIS y los 6 restantes en el grupo BAS. Del mismo modo, de los 15 participantes que reportaron enfermedades neuropsiquiátricas, 10 participantes hacen parte del grupo BIS y los 5 restantes hacen parte del grupo BAS.

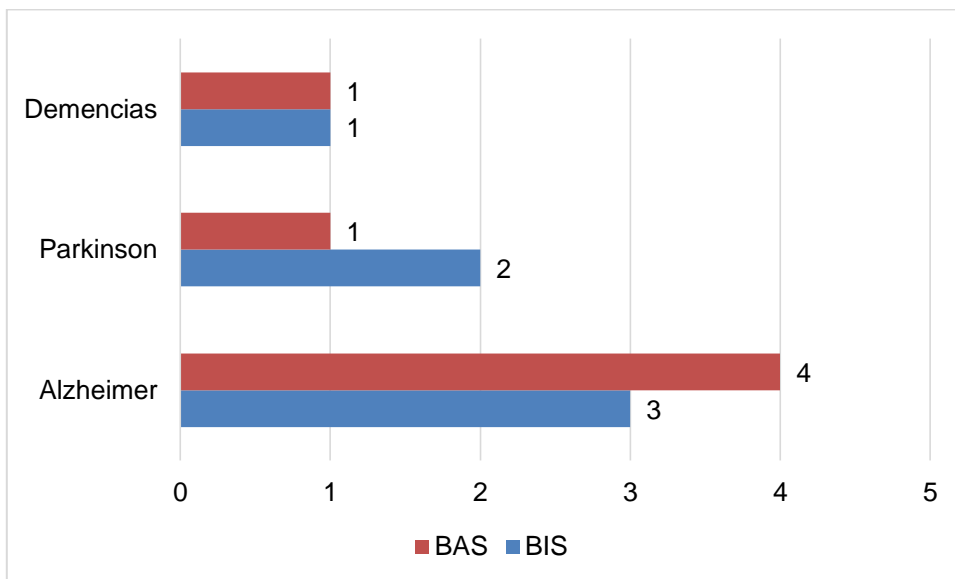


Figura 1 Antecedentes familiares de enfermedades Neurodegenerativas

Ahora bien, en cuanto a los antecedentes reportados en primero y segundo grado de consanguinidad por los participantes de cada grupo, se puede evidenciar que tanto en el grupo BIS como en el grupo BAS existen antecedentes de enfermedades neurodegenerativas, siendo la enfermedad de Alzheimer la más reportada en los dos grupos (Figura 1)

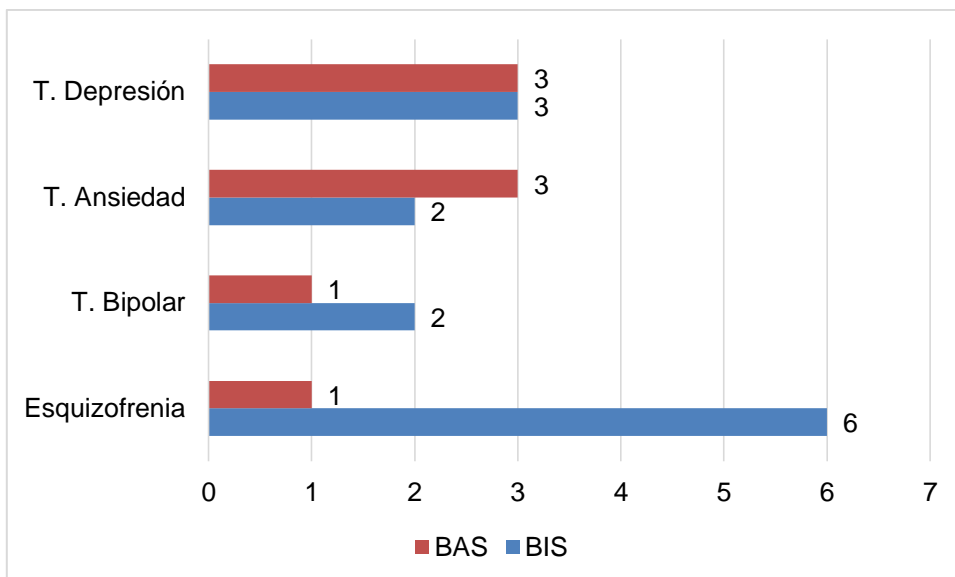


Figura 2 Antecedentes familiares de enfermedades Neuropsiquiátricas

Por otra parte, en cuanto a los antecedentes de enfermedades neuropsiquiátricas, se puede observar que para el grupo BIS, la enfermedad más reportada por los participantes fue la esquizofrenia, seguido por los trastornos del estado de ánimo. Sin embargo, en comparación con el grupo BAS, se reportó un caso menos de trastornos de ansiedad en el grupo BIS (Figura 2).

Tabla 2 Estadísticos descriptivos participantes BIS

Participantes BIS		\bar{X}	σ	Puntuación máx.	Puntuación min.
N Total	40	16,3	1,52	20	15
Mujeres	20	16,1	1,55	20	15
Hombres	20	16,5	1,54	19	15

\bar{X} = Media; σ = Desviación estándar

En cuanto a las puntuaciones obtenidas para cada escala se puede observar que, para el grupo BIS, la puntuación media fue de $16,3 \pm 1,52$ (Tabla 2.). Asimismo, se puede observar que para las mujeres del grupo BIS, la puntuación media obtenida para la escala BIS fue de $Mm=16,1 \pm 1,52$, mientras que para los hombres fue de $Mh= 16,5 \pm 1,54$. Vale la pena resaltar que la puntuación media para la escala BIS para mujer y hombres respectivamente fue de $Mm=14,7 \pm 2,91$ y $Mh=14,1 \pm 3,03$ (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009), evidenciando que la muestra poblacional del grupo BIS para este estudio, se encuentra aproximadamente 2 puntos por encima de la población normal y siendo está considerada una población con sensibilidad BIS.

Tabla 3 Estadísticos descriptivos grupo BAS

Participantes BAS		\bar{X}	σ	Puntuación máx.	Puntuación min.
N Total	40	37,7	1,98	42	35
Mujeres	20	37,25	1,52	40	35
Hombres	20	38,15	2,32	42	36

\bar{X} = Media; σ = Desviación estándar

Por otra parte, en cuanto al grupo BAS, se observa que la puntuación media fue de $37,7 \pm 1,98$ (Tabla 3.). Igualmente, se puede evidenciar que para las mujeres del grupo BAS, la puntuación media obtenida para la escala BAS fue de $Mm=37,25 \pm 1,52$, mientras que para los hombres fue de $Mh= 38,15 \pm 2,32$. La puntuación media para la escala BAS, obtenida por Barranco Jiménez, et. Al. (2009), para mujer y hombres respectivamente fue de $Mm=35,8 \pm 4,39$ y $Mh= 36,3 \pm 5,00$, siendo considerados los participantes del grupo BAS, una población con sensibilidad BIS.

4.2 Frecuencias alélicas y genotípicas rs4680 y rs6265

En un primer lugar, se identificó la distribución en los alelos en los dos polimorfismos, el rs4680 del gen COMT y el rs6265 del gen BDNF entre los grupos BIS (casos) y BAS (controles) (Tabla 4.)

Tabla 4 Distribución de los alelos para el rs4680 del gen COMT y el rs6265 del gen BDNF

SNPs	Grupo BIS (casos)			Grupo BAS (controles)		
	N	FREQ	%	N	FREQ	%
rs4680						
A	30	0,375	37,5%	24	0,3	30%
G	50	0,625	62,5%	56	0,7	70%
rs6265						
A	26	0,325	32,5%	9	0,1125	11,25%
G	54	0,675	67,5%	71	0,885	88,75%

En la tabla 4 se puede observar, en cuanto al rs4680, que tanto para el grupo BIS como para el grupo BAS el alelo predominante es el alelo G. De igual manera, se observa que para el rs6265 el alelo con menor presencia tanto para el grupo BIS como para el grupo BAS es el alelo A.

Asimismo, y en un segundo lugar, se buscó identificar la distribución de los genotipos en los dos polimorfismos, el rs4680 del gen COMT y el rs6265 del gen BDNF de acuerdo con el grupo perteneciente (Tabla 5.)

Tabla 5 Distribución de los genotipos para el rs4680 del gen COMT y el rs6265 del gen BDNF

SNPs	Grupo BIS (casos)			Grupo BAS (controles)		
	N	FREQ	%	N	FREQ	%
rs4680						
A/A	5	0,125	12,5%	3	0,075	7,5%
A/G	20	0,5	50%	18	0,45	45,0%
G/G	15	0,375	37,5%	19	0,475	47,5%
rs6265						
A/A	3	0,075	7,5%	0	0	0%
A/G	20	0,5	50%	9	0,225	22,5%
G/G	17	0,425	42,5%	31	0,775	77,5%

Se puede observar que para el rs4680 en el grupo BIS, el genotipo con mayor frecuencia es el A/G con una frecuencia de 0,5, seguido del genotipo G/G con una frecuencia de 0,375 y por último se encuentra el genotipo A/A con una frecuencia de 0,125. Por otra parte, en el grupo BAS, el genotipo con mayor frecuencia es el G/G (0,475), seguido del genotipo A/G (0,45) y por último el genotipo A/A (0,075).

Ahora bien, para el rs6265 se observa un comportamiento similar dado que, en el grupo BIS, el genotipo con mayor frecuencia es el A/G (0,5), seguido del genotipo G/G (0,425) y el A/A (0,075) siendo el genotipo con menor frecuencia. Para el grupo BAS se evidencia que el genotipo con mayor frecuencia es el G/G (0,775), seguido del A/G (0,225) y no se reportó ningún genotipo homocigoto para el alelo A.

Se realizaron comparaciones de las frecuencias alélicas del polimorfismo rs4680 del gen COMT y del polimorfismo rs6265 del gen BDNF encontradas en el presente estudio en comparación con otras poblaciones reportadas en el 1000 Genome Project², las cuales se encuentran ilustradas en las figuras 3 y 4.

² A global reference for human genetic variation, The 1000 Genomes Project Consortium, Nature 526, 68-74 (01 October 2015) doi: 10.1038/nature15393.

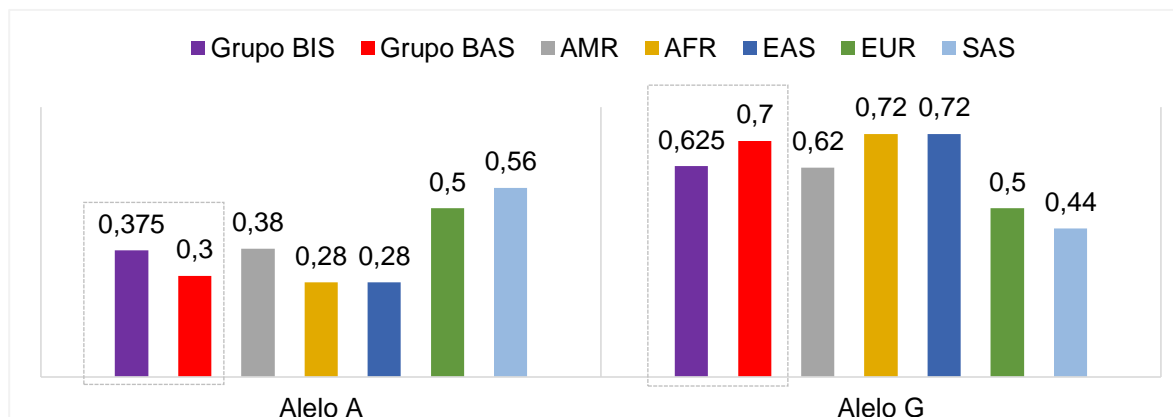


Figura 3 Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs4680 con otras poblaciones. (AMR: Americana; AFR: Africana; EAS: Asiática Oriental; EUR: Europea; SAS: Asiática Sur).³

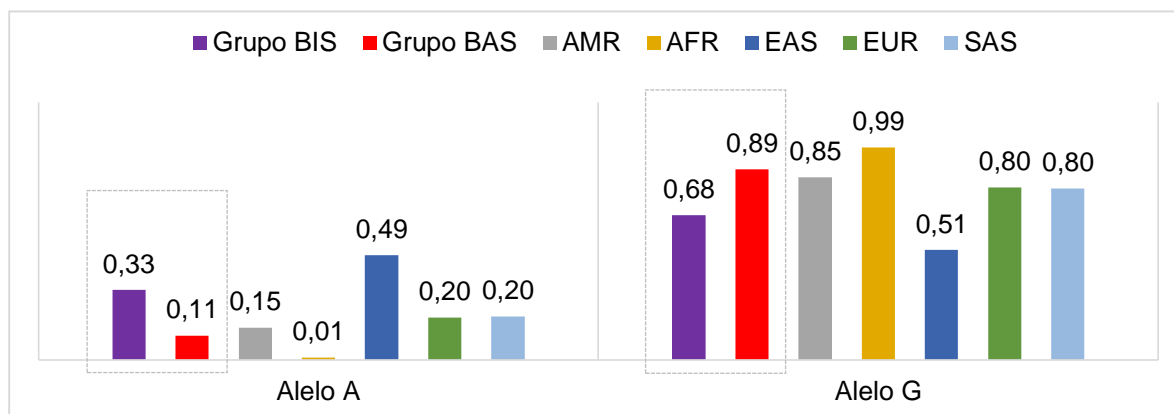


Figura 4 Comparación de la frecuencia alélica del SNP rs6265 con otras poblaciones. (AMR: Americana; AFR: Africana; EAS: Asiática Oriental; EUR: Europea; SAS: Asiática Sur).

En la Figura 3, la frecuencia alélica para el alelo A del rs4680 del grupo BIS es similar a la frecuencia alélica para la población americana (AMR), así como para el alelo G. Por otra parte, para el grupo BAS, la frecuencia alélica obtenida para el alelo G es similar a la frecuencia obtenida para la población africana (AFR) y para la población de Asia Oriental (EAS).

Por otro lado, en la Figura 4 se puede observar que la frecuencia alélica para el alelo A del rs6265 del grupo BIS es similar a la frecuencia alélica para la población europea (EUR) y

³ A global reference for human genetic variation, The 1000 Genomes Project Consortium, Nature 526, 68-74 (01 October 2015) doi: 10.1038/nature15393.

para la población de Asia del Sur (SAS), mientras que la frecuencia alélica para el alelo G en este grupo es similar a la frecuencia de la población de Asia Oriental (EAS). Por último, para el grupo BAS, la frecuencia alélica para el alelo A es similar a la frecuencia de la población americana (AMR) así como la frecuencia para el alelo G.

4.3 Equilibrio Hardy Weinberg

Para identificar si se encontraban o no los SNPs en equilibrio, se implementó el principio Hardy Weinberg. Para ello se hicieron dos grupos para su análisis; antes cabe anotar que para que las dos poblaciones se encuentren en equilibrio deberán tener un valor “P” igual o mayor que 0,05.

El primer análisis se realizó entre el grupo control (BAS) y el grupo BIS para el rs4680. Los resultados fueron los siguientes:

Tabla 6 Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control BAS y el grupo BIS para el rs4680 del gen COMT.

rs 4680							
BAS				BIS			
	Individuos	Observado	Esperado		Individuos	Observado	Esperado
G/G	19	0,475	19,600	G/G	15	0,375	15,625
A/G	18	0,450	16,800	A/G	20	0,500	18,750
A/A	3	0,080	3,600	A/A	5	0,135	5,625
Total	40			Total	40		
p-value	0,204			p-value	0,178		

Se puede observar que tanto el grupo BAS como el grupo BIS se encuentran en equilibrio para el rs4680 del gen COMT.

El segundo análisis se desarrolló igualmente entre el grupo control (BAS) y el grupo BIS pero en esta ocasión para el rs6265. Los resultados son los siguientes:

Tabla 7 Equilibrio de Hardy – Weinberg para el grupo control BAS y el grupo BIS para el rs6265 del gen BDNF.

rs 6265							
BAS				BIS			
	Individuos	Observado	Esperado		Individuos	Observado	Esperado
G/G	31	0,775	31,506	G/G	17	0,425	18,225
A/G	9	0,225	7,988	A/G	20	0,500	17,550
A/A	0	0,000	0,506	A/A	3	0,075	4,225
Total	40			Total	40		
p-value	0,643			p-value	0,779		

Así como para el rs4680 del gen COMT, se observa que tanto el grupo BAS como el grupo BIS se encuentran en Equilibrio Hardy Weinberg lo que evidencia que los alelos de los SNPs (rs4680 y rs6265) mantienen su frecuencia en la población a través de las generaciones.

4.4 Odds ratio rs4680 - rs6265

Para evaluar la asociación entre los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF con el sistema BIS/BAS, se implementó la medida de asociación Odds ratio (razón de momios) con el objetivo de determinar la probabilidad de ocurrencia de los alelos riesgo (alelo A para el rs4680 y alelo A para el rs6265) en el grupo BIS (casos) respecto a la probabilidad de ocurrencia en el grupo BAS (control).

Tabla 8 Odds ratio para frecuencia alélica de los polimorfismos rs4680 del gen COMT y rs6265 del gen BDNF

rs	rs4680 COMT	rs6265 BDNF
Odds ratio	1,4000	3,7984
95 % CI:	0.7247 to 2.7045	1.6454 to 8.7682
z statistic	1.002	3.127
Significance level	P = 0.3165	P = 0.0018

Para el polimorfismo rs4680 del gen COMT, el Odds ratio fue de 1,4000 con un intervalo de confianza del 95% (CI 95%) = 0,7247 – 2,7045 y un nivel de significancia de p=0,3165, no significativo estadísticamente. Por otra parte, para el polimorfismo rs6265 del gen BDNF, el Odds ratio fue de 3,7984 con (CI 95%) = 1,6454 – 8,7682 y un p=0,0018, evidenciando

diferencias significativas entre las frecuencias alélicas para el rs6265 entre el grupo casos (BIS) y el grupo control (BAS). Lo anterior señala la existencia de una relación entre la mayor frecuencia del alelo riesgo A en el grupo BIS con una significancia de $p=0,0018$; $p<0,05$.

La frecuencia del alelo riesgo A para el rs6265 es mayor en el grupo BIS (casos) que en el grupo BAS (controles) mientras que la frecuencia del alelo riesgo A para el rs4680 es semejante tanto en el grupo BIS como en el grupo BAS.

Por último, partiendo del resultado anterior para el rs6265, se buscó confirmar la significancia estadística por medio de la corrección de Bonferroni. Sin embargo, como no hay pruebas múltiples, la corrección de Bonferroni da el mismo valor P ya que la corrección ajusta el valor P dividiendo el valor p objetivo en las m comparaciones a realizar. En este caso "m=1", por lo que el valor P queda igual al objetivo, así que para el rs6265 se mantiene $p=0,0018$.

4.5 Análisis curvas ROC

La curva ROC es un gráfico de sensibilidad (razón verdaderos positivos) en el eje Y, contra 1 - especificidad (razón falsos positivos) en el eje X a través de todos los valores umbral posibles. Una medida resumida de las curvas ROC, como la AUC, se indica como la exactitud discriminatoria. Una puntuación AUC cercana a 0,5 refleja el azar, mientras que los valores AUC más cercanos a 1 indican una precisión perfecta. Mientras el área bajo la curva (AUC) sea más grande, mayor optimización tendrá el sistema de clasificación binario (espacio ROC) y mayor será el valor predictivo del SNP evaluado.

Tabla 9 Datos análisis curva ROC para el rs4680

rs4680 COMT	
AUC	0,5594
Sensibilidad Media	0,60
Especificidad Media	0,43

En la tabla 9 se puede observar que el AUC es de 0,5594 para el rs4680 clasificado en el grupo BIS (controles) y el grupo BAS (casos); mientras que la sensibilidad media obtenida fue 0,60 y la especificidad media fue 0,43. Estos datos se pueden ver ilustrados en la Figura 5 donde se observa que la curva ROC del rs4680 es cercana a la curva diagonal que

evidencia que la razón de verdaderos positivos es igual a la razón de falsos positivos.

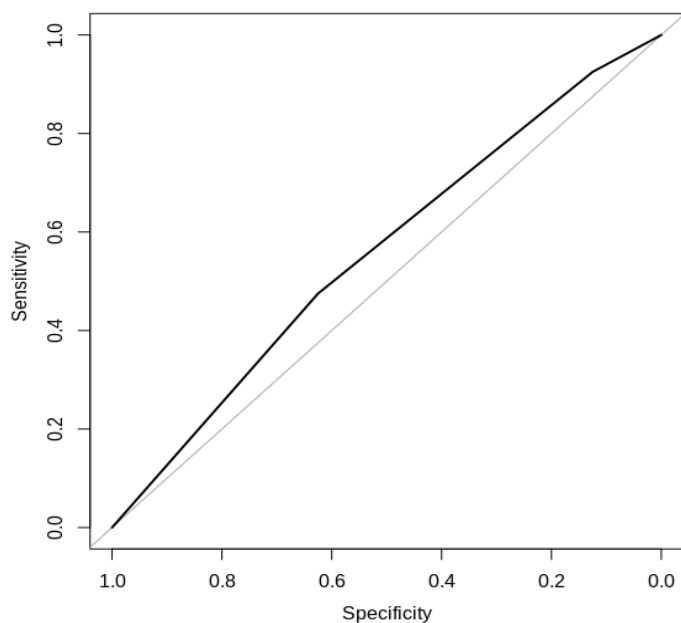


Figura 5 Curva ROC para el rs4680

Paralelamente se realizó el mismo análisis para el rs6265 clasificado igualmente en grupo BIS (casos) y grupo BAS (controles). Para este SNP se obtuvo un área bajo la curva (AUC) de 0,6834; mientras que la sensibilidad y la especificidad medias fueron 0,69 y 0,41 respectivamente (Tabla 10).

Tabla 10 Datos análisis curva ROC para el rs6265

rs6265 BDNF	
AUC	0,6834
Sensibilidad Media	0,69
Especificidad Media	0,41

Asimismo, estos datos fueron ilustrados gráficamente con el fin de compararlos. En la Figura 6 se puede observar que la curva ROC para el rs6265 se distancia más de la curva diagonal lo que evidencia que la razón de verdaderos positivos es mayor que la razón de falsos positivos.

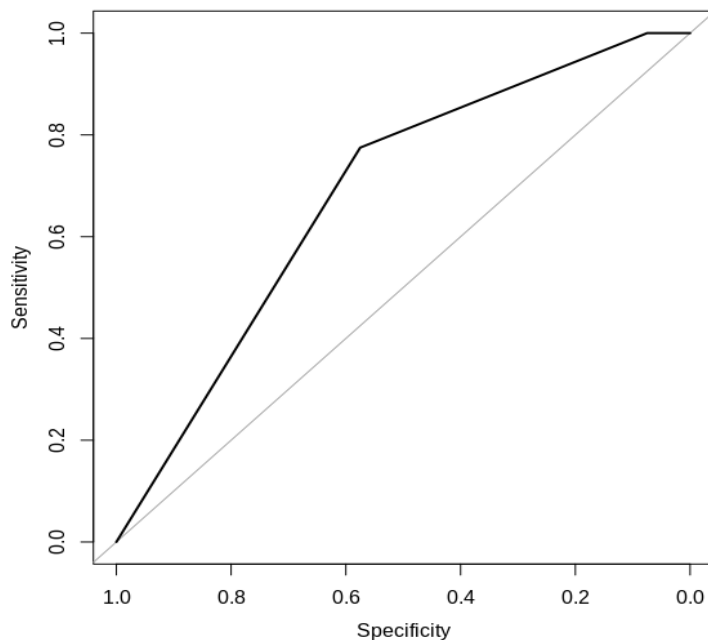


Figura 6 Curva ROC para el rs6265

Al hacer un comparativo de estos análisis se puede observar que el AUC del rs6265 (0,6834) es mayor que AUC del rs4680 (0,5594) así como la sensibilidad media (sensibilidad media rs6265=0,69; sensibilidad media rs4680=0,43). Por el contrario la especificidad media del rs4680 (0,43) es mayor que la especificidad media del rs6265 (0,41).

El AUC del rs4680 (0,5594) es cercano a un AUC de 0,5 por lo que los resultados obtenidos pueden ser producto del azar. Por otra parte, el AUC del rs6265 (0,6834) se acerca ligeramente a 1 por lo que este polimorfismo evidencia un poder predictivo mayor.

5 Discusión

5.1 Análisis datos sociodemográficos y antecedentes

Se ha propuesto que la etiología de los trastornos de ansiedad es multifactorial con una interacción de factores neurobiológicos y ambientales. Los estudios clínicos enfocados a factores genéticos, como los estudios familiares y de gemelos, han sugerido una contribución significativa por parte de las variantes de riesgo genético al desarrollo de trastornos de ansiedad (Domschke & Maron, 2013). Las estimaciones de heredabilidad para los trastornos de ansiedad oscilan entre el 30% y el 67% (Hettema, Neale & Kendler, 2001), y varios genes han sido identificados previamente como genes de predisposición múltiple, interactúan parcialmente entre sí, así como con factores ambientales para determinar el riesgo general de la enfermedad en un modelo genético multifactorial.

En el presente estudio, en cuanto a los antecedentes neuropsiquiátricos y neurodegenerativos se observa que tanto en el grupo BIS (casos) como en el grupo BAS (controles) existen diagnósticos en el primer y segundo grado de consanguinidad. Los antecedentes de enfermedades neurodegenerativas en los dos grupos son 6 familiares mientras que los antecedentes de enfermedades neuropsiquiátricas se duplican en el grupo BIS. Ahora bien, dentro de las enfermedades neurodegenerativas reportadas, se observa con mayor frecuencia la aparición de la enfermedad de Alzheimer seguida de la enfermedad de Parkinson. Por otra parte, para las enfermedades neuropsiquiátricas se evidencia que el mayor reporte de antecedentes para el grupo BIS es la Esquizofrenia con 6 casos mientras que para el grupo BAS es la Depresión con 3 casos al igual que el grupo BIS. Es importante resaltar que en el presente estudio no se evaluaron directamente estos antecedentes si no que fueron reportados de manera verbal durante las entrevistas con los participantes con el objetivo de ver la heredabilidad de los posibles trastornos de ansiedad y como estos se asociaban a los polimorfismos.

De acuerdo al marco teórico planteado, se puede proponer que el resultado obtenido en el presente estudio, en cuanto a los antecedentes de enfermedades, tanto neuropsiquiátricas como neurodegenerativas en los dos grupos, se debe al alto nivel de comorbilidad entre las enfermedades, así como a las dificultades evidenciadas por el proyecto RDoC (Insel, 2014), el cual postula que actualmente, los criterios diagnósticos se basan principalmente en el DSM-5, y allí existen varios criterios que se sobreponen entre los diferentes diagnósticos y

pueden perder su validez. Ahora bien, la clasificación de la muestra resalta una gran dificultad que evidencia actualmente los sistemas de salud mental tanto en nuestro país como en el mundo. Los diagnósticos, principalmente de enfermedades neuropsiquiátricas, no se basan en una etiología biológica, sino se basan más en criterios clínicos (propuestos ya sea por el DSM-5 o el CIE). En la actualidad, teniendo conocimiento que las enfermedades neuropsiquiátricas representan en su gran mayoría un desbalance bioquímico, es esencial involucrar, para su diagnóstico, las bases biológicas y fisiológicas que afectan el comportamiento, y tomar en cuenta estos criterios para incrementar la validez y confiabilidad de este.

Dentro del DSM se han actualizado constantemente las características diagnósticas para los trastornos de ansiedad. Incluso, hoy en día, existen subtipos de ansiedad y cada uno tiene criterios distintivos (APA, 2013). Sin embargo, estos criterios diagnósticos suelen repetirse dentro de otros criterios diagnósticos de otras enfermedades que pueden tener una etiología biológica compartida (como la ansiedad y la depresión con el desbalance de serotonina) pero que a su vez necesita ser diferencia para su abordaje e intervención terapéutica.

Por otro lado, con los resultados obtenidos en el presente estudio, es posible ilustrar la etiología multifactorial de los trastornos de ansiedad pues no se evidencia una heredabilidad directa de esta enfermedad neuropsiquiátrica. Se puede deducir que el desencadenamiento de la misma está condicionada en su mayoría a factores externos como lo expone el modelo el diátesis-estrés el cual postula que una vulnerabilidad genética o predisposición (diátesis) interactúa con el ambiente (estresantes) y llega a desencadenar los trastornos psicológicos (Trucco, 2002). Esta es una posible explicación a la variabilidad en los antecedentes tanto de enfermedades neuropsiquiátricas como neurodegenerativas en el presente estudio, sin embargo, vale la pena resaltar que dado que la muestra poblacional era subclínica y no había sido diagnosticada con alguna enfermedad previamente mencionada, el sistema BIS/BAS podría llegar a ser un factor de predisposición subyacente a diferentes enfermedades tanto neuropsiquiátricas como neurodegenerativas y no solo a enfermedades asociadas con rasgos de ansiedad o con estado de ánimo.

El sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS es un factor de predisposición para trastornos de ansiedad, sin embargo, el criterio de clasificación es ajeno a los criterios diagnósticos tomados por el DSM-5. Este sistema busca ser la base tanto del componente

social como del componente conductual y el componente biológico de diversos estados del ánimo entre ellos, los trastornos de ansiedad, sin embargo, es evidente que actualmente muchos trastornos clasificados por el DSM-5 tienden a tener un alto nivel de comorbilidad o incluso llegan a sobreponerse sin ser fácilmente diferenciados.

Por último, se evidencia que en estudios previos, los SNPs estudiados han sido de gran interés para trastornos en el estado de ánimo como el Trastorno Depresivo Mayor (González-Giraldo, Camargo, López-León & Forero, 2015) y para enfermedades neurodegenerativas como el Alzheimer (Yan, Zhao, Sun & Tang, 2016), por lo que se puede deducir una relación entre los criterios diagnósticos para dichas enfermedades y un correlato biológico asociativo con los sesgos temperamentales asociados al sistema BIS/BAS.

5.2 Clasificación neuropsicológica escala BIS/BAS

El sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS es derivado de la Teoría biopsicológica de la personalidad de Gray (1987) que hipotetiza estos dos sistemas que controlan la actividad conductual. Por una parte, está el sistema de inhibición conductual (BIS) que subyace en la ansiedad de rasgo; se activa en respuesta a la novedad, la amenaza, el castigo y la omisión de la recompensa anticipada (Takahashi, Yamagata, Kijima, Shigemasu, Ono & Ando, 2007).

Por otro lado, está el sistema de activación BAS que regula las respuestas a la recompensa y el no-castigo, al motivar la actividad dirigida a un objetivo y aumentar la excitación. BAS está más relacionado con la experiencia del afecto positivo, incluidas las sensaciones de esperanza, euforia y felicidad, especialmente en respuesta a las recompensas (Carver y White, 1994).

Las personas con mayor sensibilidad al sistema de inhibición conductual BIS podrían estar más atentas a la presencia de incertidumbre y a las fuentes de posibles castigos en el medio ambiente. En respuesta a tales estímulos, es más probable que inhiban el comportamiento, esperando a tener certeza en los resultados antes de actuar. Por ende, cuando se recibe un castigo, estas personas pueden experimentar un mayor afecto negativo. Del mismo modo, el cerebro humano tiene la capacidad de utilizar experiencias e información pasadas sobre el estado y entorno actuales para predecir el futuro, permitiendo aumentar las probabilidades de obtener los resultados deseados, evitando o preparándonos para futuras

adversidades (Grupe & Nitschke, 2013), la incertidumbre, por su parte, disminuye la eficacia de esta preparación y contribuye entonces a la ansiedad.

La sensibilidad BIS esta principalmente asociada a los trastornos de ansiedad, sin embargo, es considerada como un factor de predisposición más no un cuadro clínico. Dentro del proyecto RDoC, BIS se clasifica dentro de los sistemas de valencia negativa (Negative Valence Systems) que son los principales responsables de las respuestas a situaciones o contextos aversivos como el miedo y la ansiedad (Simpson, 2012). No obstante, el proyecto RDoC realiza esta nueva clasificación en contraposición a los criterios diagnósticos propuestos por el DSM-5 (Insel, 2014). Por ende, la sensibilidad BIS puede hacer parte de otros diagnósticos propuestos por el DSM-5 y no únicamente es un factor de predisposición para Trastornos de Ansiedad.

Ahora bien, estudios previos han postulado que entre una mayor sensibilidad BIS, una menor sensibilidad BAS (Takahashi, et. al., 2007); por lo que el grupo BAS fue considerado el grupo control dentro del presente estudio. La muestra se clasificó en dos grupos con base al sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS. De acuerdo con la adaptación de esta escala realizada para la población hispanohablante (Barranco Jiménez, et. al., 2009), los participantes que presentaban una sensibilidad para BIS debían puntuar por encima de la media obtenida (≈ 14), mientras que los participantes con una sensibilidad BAS debían puntuar por encima de la media obtenida (≈ 36).

Adicionalmente, la muestra fue seleccionada de tal manera que fueran homogéneos los dos grupos puesto que cada uno se compuso por 20 hombres y 20 mujeres y la media de edad fue de 34 años. Igualmente, las puntuaciones obtenidas en la escala BIS/BAS son muy cercanas tanto para hombres como para mujeres. Estos resultados permiten concluir que dado a que no existen diferencias significativas entre los dos grupos en cuanto a la clasificación por el sistema BIS/BAS, este sesgo temperamental no evalúa características distintivas de cada sexo. Sin embargo, es importante resaltar que algunos estudios previos buscaron evaluar las diferencias de los polimorfismos, y las enfermedades neuropsiquiátricas anteriormente mencionadas, en cuanto al sexo (Montag et al. 2008; Asselmann, et. al., 2018; Andreatta, et. al., 2019) pero esta asociación no fue el objetivo del presente estudio ya que se buscaba asociar únicamente el sistema BIS/BAS con los polimorfismos, más no discriminarlos en cuanto al sexo.

Por el contrario, existen otros estudios que han encontrado diferencias y posibles

asociaciones entre estos polimorfismos y los trastornos de ansiedad (Brancher, et. al., 2019; Nohesara, et. al., 2011; Chen et al., 2006), lo que sustenta que no es necesario discriminar los sexos para encontrar las relaciones pertinentes como se hizo en el presente estudio.

De acuerdo a los resultados obtenidos se evidencia que las escalas BIS/BAS son en su mayoría excluyentes puesto que una persona que puntuaba por encima de la media esperada para la escala BIS, puntuaba por debajo de la media esperada para la escala BAS lo que sustenta el planteamiento de que a mayor sensibilidad BIS, menor sensibilidad BAS (Takahashi, et. al., 2007); sin embargo, inicialmente se encontraron participantes que puntuaban por debajo de las dos medias en cada escala los cuales fueron excluidos para el presente estudio.

Como se mencionó anteriormente, el sistema BIS/BAS es considerado principalmente un factor de predisposición para los trastornos de ansiedad, sin embargo y en relación con los antecedentes recolectados de la muestra, se plantea que el sistema BIS/BAS no solo abarca los trastornos de ansiedad, sino que puede resultar un factor subyacente a diferentes enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas. En cuanto a los antecedentes de enfermedades neuropsiquiátricas se observa que en el grupo BIS, la enfermedad con mayor frecuencia fue la esquizofrenia y de acuerdo con el DSM-5 se consideran a los “síntomas negativos” y al “comportamiento desorganizado” como criterios diagnósticos de la enfermedad (APA, 2013). Los síntomas negativos se encuentran directamente relacionados con el sistema BIS puesto que una personalidad con sensibilidad BIS no es receptiva a las recompensas del medio ambiente y en su lugar evita cualquier agente externo por miedo a ser castigado; lo mismo ocurre para la recurrencia de los diagnósticos de depresión en los antecedentes de los participantes del grupo BIS.

Con respecto a las características compartidas entre diferentes diagnósticos, se evidencia que se comparten tanto criterios clínicos como mecanismos neurofisiológicos. Muchas de estas enfermedades anteriormente mencionadas comparten circuitos anatómicos y funcionales que permiten su relación y que en parte podría explicar el alto índice de comorbilidad y su relación de heredabilidad.

Existen varias estructuras involucradas en la detección y el procesamiento de la ansiedad; los diferentes canales sensoriales que conectan con el tálamo o que se desvían directamente a la amígdala. El tálamo, por su parte, descompone las señales entrantes y luego las direcciona a las partes correspondientes de la corteza; mientras que la amígdala

tiene el papel principal de desencadenar la respuesta de miedo (Tye, et. al., 2011). Por otra parte, está la corteza que juega un papel indirecto en estas respuestas de ansiedad ya que da a las imágenes y sonidos un significado. Adicionalmente, la corteza prefrontal es vital para desactivar la respuesta de ansiedad una vez que la amenaza haya pasado (Davidson, 2002). Cuando este proceso de desactivación falla, la respuesta de ansiedad se comienza a volver patológica y esto deriva en un trastorno de ansiedad.

Del mismo modo, uno de los principales neurotransmisores de estas respuestas emocionales y que juega un papel esencial en las estructuras previamente mencionadas es la dopamina. La dopamina es uno de los neurotransmisores más importantes que participan en las respuestas conductuales a los estímulos ambientales naturalmente ansiógenos y que por ende desempeña un papel fundamental en la ansiedad y el miedo (Zarrindast & Khakpai, 2015). Existen dos poblaciones importantes de neuronas dopaminérgicas, el sistema nigroestriatal y el sistema mesolímbico y dado a las estructuras involucradas en la respuesta de ansiedad, el de mayor interés en este caso es el sistema mesolímbico, que tiene funciones de motivación y recompensa (Zarrindast & Khakpai, 2015). Es relevante recordar que una de las características principales del sistema BIS es que las personas con mayor sensibilidad están más atentas a la presencia de incertidumbre y a las fuentes de posibles castigos en el medio ambiente, más no a las fuentes de recompensa (Lorian & Grisham, 2010), por ende, la dopamina juega un rol de modulador de esta sensibilidad involucrando tanto el sistema límbico como la corteza prefrontal.

Asimismo, se ha evidenciado que las neurotrofinas en primer lugar son factores reguladores que median la diferenciación, proliferación y supervivencia de las neuronas colinérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas (Savitz, Solms, & Ramesar, 2006) y en consecuencia son esenciales en los circuitos dopaminérgicos. Al igual que la dopamina, el BDNF se expresa particularmente en la corteza prefrontal y adicionalmente en una estructura del sistema límbico: el hipocampo (Rosas-Vidal, et. al., 2018). Además, el BDNF es liberado en respuesta a la actividad neuronal donde actúa en la modulación de la plasticidad sináptica y la transmisión neuronal, y es de particular importancia en el hipocampo, donde se ha demostrado su rol en la mejora de la potenciación a largo plazo (LTP) facilitando la formación de la memoria (Leal, Afonso, Salazar & Duarte, 2015).

En los trastornos de ansiedad se prioriza la vía corta, es decir que la señal entrante no aversiva, en vez de llegar al tálamo para que sea descompuesta y reorientada, arriba a la

amígdala que una vez activada envía una señal de alerta a otras estructuras cerebrales como los ganglios basales, el hipotálamo y el hipocampo (Gorman, 2002). Este último, siendo la estructura primordial para los procesos de memoria, almacena y codifica esta información y la respuesta de la misma como una señal aversiva que facilitará la movilización de recursos una vez se vea enfrentado a una situación similar así no sea aversiva (Feng, Reini, Richards, Wood & Keller-Wood, 2013) y en consecuencia la respuesta frente al estímulo será desmesurada. Cuando se evidencia un desbalance en el BDNF, la estructura que se ve principalmente afectada es el hipocampo y siendo esta parte del sistema límbico afecta las respuestas emocionales como la ansiedad. Una característica importante de la sensibilidad BIS es la evitación de riesgos (Lorian & Grisham, 2010) y la dificultad que existe con el procesamiento de información desagradables (Gomez, Gomez & Cooper, 2002). Estas dos características se encuentran relacionadas con el almacenamiento y codificación de la información entrante y es así que se observa la relevancia del hipocampo en este procesamiento.

Lo anterior nos permite concluir que, por un lado, el sistema BIS/BAS es efectivamente un factor de predisposición para los trastornos de ansiedad ya que involucra las redes neuronales descritas y comparten tanto estructuras anatómicas como funcionales, sin embargo, el sistema BIS/BAS puede que no sea exclusivo para los trastornos de ansiedad puesto que estas redes neuronales y estos circuitos hacen igualmente parte de otras enfermedades neuropsiquiátricas y neurodegenerativas. De igual forma, de acuerdo con los resultados obtenidos, este sesgo temperamental no es determinante para el desencadenamiento de la enfermedad si no que hace parte de un conjunto de variables tanto internas como externas que en su conjunto forman la patología.

Ahora bien, el sistema BIS/BAS puede ser un predictor para diferentes enfermedades que involucren dichos circuitos y dichas redes por lo que se podría reevaluar los criterios diagnósticos previamente consolidados en el DSM-5, en donde se hablaría más de componentes y dimensiones que de diagnósticos y patologías como lo propone el RDoC (NIMH, 2019) y así generar un plan de intervención orientado a estas alteraciones y no al diagnóstico en general.

5.3 Asociación genética

5.3.1 Asociación del polimorfismo rs4680 del gen COMT con el sistema BIS/BAS

Como se planteó en el marco teórico, la dopamina, al igual que la adrenalina y la noradrenalina, hace parte de las catecolaminas, las cuales son degradadas por la enzima Catecol-O-metiltransferasa que se encuentra codificada en el gen COMT (Matsumotoa, et. al., 2003). La variante más estudiada de este gen es la conocida como Val158Met (rs4680) que actúa principalmente en la degradación prefrontal de la dopamina (Diamond, Briand, Fossella & Gehlbach, 2004). Esta variante exhibe un polimorfismo funcional en el codón 158 donde una sustitución no sinónima de adenina (A) por guanina (G) en la secuencia del gen produce una sustitución de metionina (Met) por valina (Val) en la proteína COMT (Tsuchimine, Yasui-Furukori, Kaneda & Kaneko, 2013).

De acuerdo con los estudios revisados en la literatura se ha evidenciado que el exceso de dopamina extracelular en los circuitos corticolímbicos se asocia con estado afectivos negativos, de ahí surge el interés por relacionar este polimorfismo funcional con el sistema BIS/BAS siendo este un factor de predisposición para trastornos de ansiedad.

En relación con los resultados obtenidos en este estudio se evidencia de manera general que la frecuencia alélica del alelo riesgo A es ligeramente mayor en el grupo BIS frente al grupo BAS, sin embargo, al realizar los análisis bioestadísticos se observa que esta mayor frecuencia no es significativa y aún más que se distribuye de acuerdo con los parámetros poblacionales establecidos (1000 Genomes Project Consortium, 2015). Estos resultados se asocian principalmente con los estudios conducidos por Asselmann y colaboradores (2018) quienes buscaron asociar el desarrollo de la psicopatología del trastorno de pánico con el polimorfismo Val158Met (rs4680) del gen COMT. Como hallazgo, los autores revelaron que los portadores del genotipo Val/Met o Met/Met, presentaron un mayor riesgo de desarrollar un trastorno de pánico únicamente luego de reportar antecedentes de abuso emocional más no encontraron relación si no se presentaba este factor detonante. Adicionalmente, concluyeron que únicamente los portadores masculinos del genotipo Val/Val y las portadoras femeninas del genotipo Val/Met o Met/Met, poseían un mayor riesgo de desarrollar ataques de pánico luego de este abuso emocional (Asselmann, et. al., 2018).

En el presente estudio se indagó únicamente sobre los antecedentes neuropsiquiátricos y

neurodegenerativos, por lo que no se tomó como variable y como posible factor detonante el abuso en etapa temprana y, asimismo, no se buscó relacionar la frecuencia alélica con el sexo puesto que los grupos clasificados de la muestra fueron distribuidos de manera homogénea y aleatorizada.

Por otro parte, con respecto al estudio realizado por Jiménez, Pereira Morales y Forero (2007), el cual busco explorar la asociación de un polimorfismo funcional Val158Met en el gen COMT con trastornos psicológicos, problemas del sueño y calidad de vida relacionada con la salud, concluyeron que los participantes portadores del alelo Met (Val/Met y Met/Met) mostraron puntuaciones más altas para hipersomnia y disminuyeron los núcleos para la calidad de vida relacionada con la salud mental, sin embargo no evidenciaron relación estadísticamente significativa de este polimorfismo con trastornos psicológicos. No obstante, estos resultados permiten concluir que el polimorfismo rs4680 del gen COMT tiene un amplio efecto en varias dimensiones del comportamiento, así como en síntomas neuropsiquiátricos.

En contradicción al estudio realizado por Montag y colaboradores (2008), quienes buscaron evidenciar la influencia del polimorfismo rs4680 del gen COMT con el procesamiento del miedo implementando dos medidas: el paradigma de sobresalto afectivo (registro psicofisiológico) y el sistema BIS/BAS (registro cognitivo), con los resultados del presente estudio no se logra llegar a las conclusiones postuladas por los autores. Ellos concluyen que, en un primer lugar las portadoras femeninas del genotipo Met / Met mostraron el reflejo de sobresalto más pronunciado al escuchar un estallido fuerte al ver imágenes desagradables y por ende este genotipo parece estar directamente relacionado con el procesamiento fisiológico del miedo; y en un segundo lugar, los autores observaron una tendencia significativa para los portadores de la variante Met / Met y puntuaciones BIS más altas (Montag, et. al., 2008).

Dada la baja frecuencia de aparición del genotipo A/A (Met/Met) en la muestra poblacional del presente estudio, los análisis bioestadísticos fueron dirigidos hacia la frecuencia alélica tomando los genotipos homocigotos y heterocigotos para el alelo riesgo A. Adicionalmente, luego de realizar un análisis de curva ROC se evidencia que el AUC es cercano a 0,5 por lo que las posibles asociaciones como la mayor frecuencia del alelo A en el grupo BIS puede ser a causa del azar.

Ahora bien, en este estudio se buscó relacionar únicamente la frecuencia del alelo riesgo

con un aspecto neuropsicológico de autorreporte en donde, si bien se evalúan las diferentes áreas que componen el sistema de inhibición conductual (comportamental, fisiológico, social y cognitivo), siendo una medida de autorreporte, el área cognitiva cobra un valor importante ya que al momento de completar esta escala, las representaciones cognitivas pueden estar sesgadas por el componente emocional con las que fueron codificadas y esto podría alterar el reporte de las otras áreas que juegan un papel sumamente importante. El registro psicofisiológico (paradigma de sobresalto (Montag, et. al., 2008) resultaría en este caso una medida mucho más fiable ya que esta es difícil de ser alterada. Es así como los resultados obtenidos no logran relacionarse de manera significativa con los resultados obtenidos por Montag y colaboradores (2008).

Por lo anterior, los resultados obtenidos no permiten asociar el alelo riesgo del polimorfismo rs4680 del gen COMT con el sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS evidenciando que la dopamina extracelular en el área prefrontal no resulta ser un marcador esencial para trastornos de ansiedad puesto que la sensibilidad BIS ha sido categorizada como un factor de predisposición para dichos trastornos. Por otra parte, es importante mencionar que el sistema BIS se basa en el circuito de recompensa y placer del cerebro por lo que las áreas involucradas en este sistema serían áreas subcorticales con conexiones a áreas corticales, por lo que posiblemente la acción principal de este polimorfismo no se encuentre directamente relacionada con el circuito de recompensa subcortical si no más con procesamiento superior y funciones ejecutivas.

Además, estos resultados se ajustan al postulado que las enfermedades neuropsiquiátricas como los trastornos de ansiedad, tienen una etiología multifactorial y que, si bien involucran muchos circuitos anatómicos y funcionales, su base se asocia a una interacción de factores tanto neurobiológicos como ambientales (Musante & Ropers, 2014).

5.3.2 Asociación del polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema BIS/BAS

Como se mencionó anteriormente, se han identificado diversas variantes funcionales dentro del gen BDNF, y muchas de estas parecen estar en fuerte desequilibrio de enlace entre sí. Sin embargo, el polimorfismo exónico Val66Met (rs6265), ha cobrado una importancia significativa dado que solo se ha podido hallar en humanos, a la vez que se han identificado asociaciones con diferentes trastornos neuropsiquiátricos (Notaras, Hill & Van Den Buuse, 2015). Los efectos del polimorfismo rs6265 sobre la función y la morfología del hipocampo

han sido evidenciados, reportando reducciones volumétricas de la formación del hipocampo en portadores adultos sanos del alelo A en relación con los controles de genotipo G/G (Bueller, Aftab, Sen, Gomez-Hassan, Burmeister & Zubieta, 2006).

Luego de los análisis bioestadísticos pertinentes los resultados del presente estudio se asocian a múltiples estudios en la literatura y evidencian el efecto de la presencia del alelo riesgo A y el desencadenamiento de sesgos temperamentales asociados a enfermedades neuropsiquiátricas.

De acuerdo con estos resultados se puede observar que la frecuencia alélica del alelo riesgo A es considerablemente superior en el grupo con sensibilidad BIS frente al grupo con sensibilidad BAS. Estos resultados son significativos y luego de realizar un análisis de curvas ROC se evidencia que, partiendo de los datos genéticos, el polimorfismo rs6265 del gen BDNF tiene un alto nivel de sensibilidad y de especificidad para la escala BIS y por ende este polimorfismo tiene un poder predictivo mayor.

Como se ha mencionado en ocasiones previas, el sistema BIS se activa en respuesta a la novedad, por lo tanto, regula la motivación aversiva al inhibir el comportamiento continuo que puede llevar a resultados negativos (Takahashi, et. al., 2007). Una de las principales estructuras encargadas de este proceso de retroalimentación a la corteza frente a una situación posiblemente aversiva es el hipocampo, siendo parte del sistema límbico. Ahora bien, Las principales estructuras involucradas en este circuito son las estructuras mesolímbicas y sus conexiones; es decir, tanto la corteza prefrontal como el sistema límbico se encuentran asociados a esta sensibilidad (Ray & Zald, 2012). Dentro del sistema límbico, el hipocampo juega un papel fundamental en el almacenamiento de información con una alta carga emocional y esta estructura direcciona esta información a cada área de la corteza. Una vez almacenada y codificada esta información, está lista para ser usada en ocasiones necesarias y que por ende la respuesta sea más rápida.

Los estudios en modelos animales han establecido que si bien, la amígdala es crítica para el condicionamiento emocional; el hipocampo y las regiones circundantes son necesarias para establecer el conocimiento declarativo (Bechara, Tranel, Damasio, Adolphs, Rockland & Damasio, 1995). El hipocampo es una estructura esencial para el aprendizaje de las relaciones entre varios estímulos sensoriales exteroceptivos; concluyendo que juega un papel crítico en el aprendizaje de las relaciones entre las señales contextuales, disociando entre el aprendizaje emocional y el declarativo en humanos (Bechara, Tranel, Damasio,

Adolphs, Rockland & Damasio, 1995). Es decir, el hipocampo parece estar asociado con la asignación del valor contextual ya que, se ha reportado en estudios previos, que cuando hay daños en el hipocampo se deteriora la capacidad para discriminar estímulos y por ende, se evidencian respuestas rápidas y generalizadas, existiendo una incapacidad para establecer contingencias (Grupe & Nitschke, 2013), lo que se encuentra relacionado con el sistema BIS.

Para el caso del sistema BIS, en ausencia de recompensas y castigos inmediatamente presentes, este proceso requiere que el organismo cuente con algún medio para representar el afecto, en este caso negativo (Watanabe, 1996) y como ya fue mencionado, el hipocampo se encarga de generar una señal con el fin de que la corteza cree esta representación a falta de estímulos, basándose en la información previamente almacenada y codificada en la corteza con una carga emocional. Es así que, el hipocampo resulta tener como función principal los procesos de aprendizaje y de memoria con un componente emocional como el aprendizaje aversivo (Notaras, Hill & Van Den Buuse, 2015) que en el caso de una sensibilidad BIS llevaría a una inhibición conductual frente al miedo de una respuesta del medio ambiente posiblemente aversiva.

Es importante resaltar que el BDNF es abundante en el hipocampo y en varias áreas del cerebro involucradas de manera crítica en el procesamiento del miedo y la ansiedad (Monfils, Cowansage & LeDoux, 2007). En consecuencia, el polimorfismo rs6265 impacta el aprendizaje asociativo, reduciendo volumétricamente el hipocampo y en consecuencia reduciendo su funcionalidad (Andreatta, et. al., 2019). Es así como esta disminución volumétrica afectaría estos procesos de aprendizaje emocional y dado esta deficiencia, el aprendizaje se generalizaría con el fin de resultar más eficiente, por ende, este sería un factor detonante para trastornos de ansiedad. Paralelamente se sabe que el sistema BIS es un factor de predisposición para estos mismos trastornos y este sistema BIS se caracteriza por un aprendizaje aversivo y generalizado del medio ambiente lo que se representa en una evitación constante de sus recompensas por miedo a recibir un castigo.

En el presente estudio se evidencia esta asociación entre el sistema BIS y el alelo riesgo A del polimorfismo rs6265 del BDNF y estos resultados van en la misma línea del estudio conducido por Andreatta, et. al. (2019) en el cual se identificó el alelo A del gen BDNF como un factor de riesgo para los trastornos de ansiedad, ya que se asocia con una reducción del volumen del hipocampo, jugando este un papel crucial en el aprendizaje contextual y la

generalización. Adicionalmente, este estudio subraya la importancia de los datos fisiológicos y su relación directa con el polimorfismo, al igual que para el gen COMT (Montag, et. al., 2008).

Por otra parte, los resultados obtenidos por Andreatta, et. al (2019), permiten concluir que los portadores del alelo riesgo A se caracterizan entonces por un rápido aprendizaje contextual y una tendencia a generalizar las respuestas de ansiedad asociadas a contextos ambiguos, y al igual que al estudio mencionado, se propone que dicho aprendizaje puede estar relacionado con la reducción de la funcionalidad del hipocampo (Andreatta, et. al., 2019). Existe una disminución volumétrica del hipocampo (posiblemente asociada a alteraciones funcionales) que interfieren con la capacidad para interpretar adecuadamente el contexto, lo que resulta en una mayor probabilidad de presentar respuestas de miedo o afecto negativo. Adicionalmente, los estudios muestran que las lesiones en el hipocampo interfieren con la posibilidad dar cuenta de las contingencias (Bechara, et. al., 1995); es decir, que se presenta una respuesta de miedo, pero la persona no puede informar verbalmente que el estímulo condicionado es un predictor de estímulo incondicionado por lo que se genera incertidumbre y por ende un estado de ansiedad.

Si bien la sensibilidad BIS evalúa los diferentes componentes de la ansiedad, es importante resaltar que prevalece el componente cognitivo. Las personas con una mayor sensibilidad BIS, aparte de evitar riesgos, lo hacen a causa de una asociación negativa de la acción con la respuesta del medio ambiente y por ende ante mayor sensibilidad BIS se podría suponer un mayor aprendizaje generalizado. De ahí se podría derivar la asociación entre el sistema BIS y el aprendizaje generalizado y es así como los resultados obtenidos en el presente estudio son sustentados por el estudio mencionado previamente.

Ahora bien, en cuanto a los estudios de modelos animales, estos resultados permiten validar el estudio de Chen et al. (2006) en donde los ratones BDNF Met/Met (A/A) presentaron un comportamiento exploratorio reducido lo que se asocia con una mayor inhibición conductual y por ende podría estar relacionado con la sensibilidad BIS. Estos autores llegan a la conclusión que la presencia del alelo A se asocia al incremento de los comportamientos relacionados con la ansiedad.

Otros estudios han postulado que tanto BIS como BAS se relacionarían con una puntuación compuesta de los polimorfismos de SLC6A4, COMT y BDNF (Johnson, Carver, Joormann, & Cuccaro, 2016), planteando como hipótesis que el alelo Met (A) del gen BDNF se

relacionaría positivamente con la sensibilidad del BIS, sin embargo, estos autores no hallaron efectos únicos de BDNF en las escalas BAS (Johnson, Carver, Joormann, & Cuccaro, 2016) y puesto que el grupo BAS fue considerado grupo control no se buscó indagar sobre el efecto de este polimorfismo en este grupo. Sin embargo, de acuerdo con los resultados obtenidos, se observó que en el grupo BAS la presencia del alelo riesgo A es reducida frente al grupo BIS y paralelamente el alelo con mayor frecuencia es el alelo G por lo que, para interés del presente estudio, ese alelo podría ser considerado un factor protector.

La mayoría de los estudios de asociación genética para trastornos neuropsiquiátricos realizados en Colombia, han tomado como punto de partida el Trastorno Depresivo mayor (TDM), por lo que se evidencia un vacío en la literatura sobre esta asociación y los trastornos de ansiedad. En estos estudios, sin embargo, no han logrado hallar asociaciones significativas con los síntomas depresivos para el polimorfismo rs6265 del gen BDNF (González-Giraldo, Camargo, López-León & Forero, 2015). Las diferencias en cuanto a los resultados de estos estudios en la literatura y el presente estudio subyacen en que no se incluyeron participantes con diagnósticos previos, por ende la muestra estuvo compuesta por participantes con características subclínicas, enfocándose en fenotipos intermedios como lo es el temperamento el cual puede hacer parte de diferentes trastornos (Gottschalk & Domschke, 2017).

5.4 Limitaciones

Es importante aclarar que la muestra en general fue bastante pequeña para considerar como totalmente ciertos estos resultados, sin embargo, era necesario establecer un estudio piloto para ver la existencia de estos marcadores genéticos en la población bogotana y hacer un acercamiento de una posible asociación del sistema BIS/BAS.

Dado este tamaño de la muestra, una de las principales limitaciones es la generalización de los resultados. Si bien el poder estadístico en un análisis *post hoc* no es tan bajo como se esperaría de acuerdo a los análisis estadísticos realizados posteriormente, se debe incrementar el tamaño de la muestra con el fin de aumentar la probabilidad de no cometer un error del tipo II ya que, a medida que aumenta el poder, las posibilidades de que se presente este error disminuyen.

El poder estadístico se conoce igualmente como la sensibilidad, por lo que al aumentar el tamaño de la muestra probablemente aumentaría la razón de verdaderos positivos y disminuiría la razón de falsos positivos para realizar nuevamente un análisis de curvas ROC.

Por otra parte, existe una posible limitación con el uso de la escala E-BIS/E-BAS adaptada a población hispanohablante por Barranco y colaboradores (2009). En un primer lugar, las propiedades psicométricas de esta escala fueron validadas en población mexicana. La cultura y a la apropiación léxica difiere con la población colombiana por lo que las propiedades psicométricas reportadas en la adaptación (Barranco et. al., 2009) podrían variar dependiendo de la población. Ahora bien, el alfa de Cronbach, que hace referencia al coeficiente utilizado para medir la fiabilidad, podría ser considerada una limitación ya que, si bien se encuentra dentro de los parámetros aceptables tanto para la escala E-BIS como E-BAS, podría ser más cercano a 1 ($\alpha = 0,72$) evidenciando una mayor consistencia entre los ítems. Asimismo, existen múltiples estudios que han cuestionado las dimensiones factoriales propuestas inicialmente por Carver y White (2004), por lo que resultaría relevante realizar el proceso de traducción, re-traducción para adaptar la escala BIS/BAS a población colombiana y determinar sus propiedades psicométricas.

Como se ha mencionado en múltiples ocasiones, las enfermedades neuropsiquiátricas y principalmente los trastornos de ansiedad, presentan una etiología multifactorial, lo cual ha impedido la asociación directa de diferentes genes candidatos. Actualmente, los estudios

reconocen que existen varios genes involucrados en el desencadenamiento de una enfermedad neuropsiquiátrica y que este análisis no se puede reducir a un solo polimorfismo ya que, puntualmente, las características de un trastorno de ansiedad involucran diferentes circuitos neuroanatómicos y funcionales. En el presente estudio se analizaron dos polimorfismos que han sido propuestos en estudios previos, sin embargo, estos polimorfismos limitan la etiología a dos circuitos principales: la vía mesolímbica de las neuronas dopaminérgicas y la producción de BDNF que afecta principalmente el hipocampo.

En los estudios previos, han identificado una asociación entre este sistema BIS/BAS y el gen COMT (vía mesolímbica dopaminérgica). Estos implementaron medidas adicionales de registro electrofisiológico con el objetivo de seleccionar de una manera minuciosa la muestra de casos y controles (Montag, et. al., 2008). Los estudios encontraron que las portadoras del genotipo Met (A/A) presentaron una respuesta electrofisiológica (reflejo de sobresalto) más pronunciada y puntuaciones de BIS más altas. Asimismo, en este estudio se discriminó entre hombres y mujeres, pues existe evidencia que el genotipo Met (A/A) es más frecuente en mujeres. En el presente estudio no se realizó dicha discriminación ni se implementó una medida de registro electrofisiológico, por lo que posiblemente los resultados de la asociación de rs4680 y el sistema BIS/BAS no sean significativos.

6 Conclusiones y perspectivas

6.1 Conclusiones

- Los resultados obtenidos en el presente estudio sugieren una etiología multifactorial de los trastornos de ansiedad pues no se evidencia una heredabilidad directa de esta enfermedad neuropsiquiátrica. Se puede concluir que el desencadenamiento de esta se ve condicionado en su mayoría por factores externos tal como lo expone el modelo diátesis-estrés.
- El sistema BIS/BAS es un factor de predisposición para los trastornos de ansiedad ya que involucra diferentes las redes neuronales tanto anatómicas como funcionales asociadas al procesamiento del miedo.
- Por otra parte, el sistema BIS/BAS podría llegar a ser un factor de predisposición subyacente a diferentes enfermedades tanto neuropsiquiátricas como neurodegenerativas y no exclusivamente a enfermedades asociadas con rasgos de ansiedad o con estado de ánimo.
- Los resultados obtenidos no permiten asociar el alelo riesgo del polimorfismo rs4680 del gen COMT con el sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS evidenciando que la dopamina extracelular en el área prefrontal no resulta ser un marcador esencial para la sensibilidad BIS.
- Se evidencia una asociación significativa entre el sistema BIS y el alelo riesgo A del polimorfismo rs6265 del BDNF lo que permite identificar el alelo A del gen BDNF como un factor de predisposición para una sensibilidad BIS y, siendo esta sensibilidad un factor de predisposición para trastornos de ansiedad, también podría ser considerado un factor de predisposición para esos trastornos.
- La variante más frecuente en el grupo BIS tanto para el rs6265 como para el rs4680, es el genotipo heterocigoto (A/G); mientras que la variante más frecuente en el grupo BAS para los dos polimorfismos es el genotipo homocigoto (G/G).
- La sensibilidad BIS puede ser asociada con una reducción del volumen del

hipocampo, jugando este un papel crucial en el aprendizaje contextual y la generalización.

- Se han identificado como posible factor de predisposición el polimorfismo rs6265 del gen BDNF, ya que está directamente relacionado con la producción y la funcionalidad del factor neurotrófico derivado del cerebro principalmente en el hipocampo, haciendo este un “puente” entre el genotipo y un sesgo temperamental (sistema BIS/BAS) que ya ha sido identificado como factor de predisposición para los trastornos de ansiedad. Esta predisposición temperamental conforma la base biológica del carácter y está determinado por los procesos fisiológicos y factores genéticos que inciden en las manifestaciones conductuales
- En cuanto al objetivo general se concluye que existe una asociación entre el polimorfismo rs6265 del gen COMT con el sesgo temperamental BIS/BAS en una muestra de población bogotana, mientras que no se evidencia una asociación del rs4680 del gen COMT.
- Por último, estos resultados se ajustan al postulado que las enfermedades neuropsiquiátricas como los trastornos de ansiedad, tienen una etiología que se basa tanto en aspectos genéticos como ambientales.

6.2 Perspectivas

Esta tesis ha permitido hacer un mayor acercamiento entre componentes neuropsicológicos y genéticos permitiendo una interrelación entre ellas, que cómo era de esperarse ha dejado bastantes inquietudes que deberán ser tratados en futuras investigaciones, ya sea agrandando la muestra con el fin de abarcar diversas poblaciones de la cultura colombiana, como discriminando los sexos y la prevalencia de cada trastorno de acuerdo con esta variable

El presente estudio permite dejar ideas para investigaciones a nivel de pregrado y posgrado tanto a nivel medio ambiental, neuropsicológico como genético, con una sola finalidad promover conocimiento que facilite calidad de vida la población bogotana y posiblemente de la población colombiana.

Se espera también invitar a la construcción de programas de prevención e intervención que favorezcan las buenas prácticas de los profesionales a cargo de la salud mental para minimizar el impacto de estos trastornos en la vida diaria ya que el manejo de la salud mental en Colombia y en algunas partes del mundo tiende a tener deficiencias tanto en el abordaje terapéutico como farmacológico. Asimismo, siendo el temperamento un fenotipo que puede ser identificado en etapas tempranas, se busca fomentar la evaluación de estos sesgos desde la infancia con el fin de evitar el desencadenamiento de trastornos neuropsiquiátricos como los trastornos de ansiedad.

Frente al gen BDNF, y principalmente, frente al polimorfismo rs6265, se promueve para que sea tomado en cuenta en futuras investigaciones relacionadas con trastornos de ansiedad y sesgos temperamentales asociados, con el fin de poder corroborar las conclusiones de esta investigación y por supuesto sean tomados en cuenta a futuro en tratamientos.

Finalmente, los estudios de asociación como este deben ir de la mano de estudios más amplios que permitan tener una mayor información como los estudios epigenéticos más cuando se ha corroborado la incidencia que tiene el medio ambiente sobre el desencadenamiento de los trastornos neuropsiquiátricos como los trastornos de ansiedad, por lo que sería interesante evaluar patrones de metilación tanto en el gen COMT como en el gen BDNF

Anexo A: Consentimiento informado

El propósito de esta ficha de consentimiento es proveer a los participantes de esta investigación una clara explicación del procedimiento que se llevará a cabo, así como de su rol como participantes.

La presente investigación será desarrollada por el grupo de Neurociencias en el Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia y es conducida por Laura Juliana Dueñas Amaya, estudiante de Maestría de Neurociencias, el Dr. Humberto Arboleda, director y docente de la Maestría de Neurociencias y el Dr. Juan Camilo Restrepo Castro docente de la Universidad de La Sabana.

El propósito de este estudio es determinar la asociación del polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS en una muestra de la población colombiana. Si usted accede a participar en este estudio, se le pedirá en un primer lugar que complete una encuesta de datos sociodemográficos y en un segundo lugar que responda una escala tipo Likert con 16 preguntas y 4 opciones de respuesta. Posteriormente se extraerá una muestra de sangre por punción venosa que será utilizada con el fin de genotipificar el polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF.

La participación en este estudio es estrictamente voluntaria y usted tiene derecho a retirarse en el momento en que lo decida, sin que esto implique algún tipo de consecuencia negativa. La información que se recoja será confidencial y no podrá ser usada para ningún otro propósito fuera de los de esta investigación. Sus respuestas serán codificadas usando un número de identificación y, por lo tanto, serán anónimas. Dando así cumplimiento a las normas reguladoras de la protección de bases de datos.

¿Por qué se realiza este estudio?

Este estudio se realizará debido a que en los últimos años se ha evidenciado un aumento en la prevalencia de los Trastornos de Ansiedad en la población colombiana y las causas se le han atribuido hasta hoy a factores ambientales como los fenómenos de violencia y/o el consumo de sustancias psicoactivas. Sin embargo, en los últimos años y gracias a varios

estudios se han identificado ciertos genes candidatos que, si bien no son determinísticos para el desarrollo de la psicopatología, aportan un factor de riesgo importante que detectado de manera temprana permitiría una intervención adecuada para evitar su desarrollo.

¿Cuáles son los riesgos del estudio?

Los riesgos de la extracción de sangre incluyen solo la aparición de un dolor muy leve, ya que la cantidad de sangre que se toma es muy pequeña; igualmente puede presentarse irritación momentánea. Se tomarán todas las medidas de asepsia para prevenir la infección. Como se menciona anteriormente, se tomarán todos los cuidados que aseguren la confidencialidad y privacidad de los datos acerca de usted.

¿Cuáles son los beneficios de participar?

Por ahora, usted no obtendrá ningún beneficio directo al proveer una muestra de sangre para este estudio, pero usted nos ayudará a conocer más acerca de los genes y otros factores que se relacionan con problemas de salud mental y los resultados de este tipo de estudios pueden ayudar en el futuro para la prevención y tratamiento de estas enfermedades en otros miembros de su familia y de la comunidad.

En el caso de la escala de auto-reporte si así lo desea puede recibir sus resultados luego de ser calificados junto a una descripción sobre las características de la personalidad del sistema de inhibición conductual o del sistema de activación conductual (BIS/BAS).

¿Cuáles son los costos del estudio?

El proveer una muestra de sangre para este estudio, así como la aplicación de la escala de auto-reporte no tendrá ningún costo y no se le cobrará nada por las pruebas y exámenes que se le realicen dentro de la investigación. A usted no se le pagará por su participación en este estudio. En el caso muy remoto que usted o algún miembro de su familia se vea afectado mientras se le toma la muestra de sangre, se le darán los primeros auxilios necesarios y se le remitirá a su servicio médico. Paralelamente se contactará al acudiente que usted haya suscrito en la encuesta de datos sociodemográficos.

¿Cómo encontraré los resultados de este estudio?

Los estudios que nosotros hacemos en las muestras de sangre son para aumentar el conocimiento acerca de cómo los genes y otros factores afectan la salud y la enfermedad. El conocimiento que estamos recogiendo al estudiar grupos de personas todavía es muy preliminar para tener un impacto inmediato sobre el tratamiento o prevención en las personas. Por estas razones, nosotros no le daremos a usted los resultados de nuestras investigaciones realizadas en su muestra de sangre de manera individual. Sin embargo, se realizarán conferencias acerca de los resultados que nosotros hemos obtenido en nuestras investigaciones. Estas conferencias no darán los resultados genéticos de manera individual, sino que le mostrará los resultados obtenidos con varias personas estudiadas y lo que estamos aprendiendo acerca de los genes y las enfermedades neuropsiquiátricas. Además, nosotros publicaremos lo que encontremos en revistas médicas sin dar datos individuales.

¿Cuáles son mis derechos como participante?

Usted es libre de participar en este estudio. No habrá sanciones o pérdidas de beneficios si usted no desea tomar parte del mismo. Igualmente, puede retirarse cuando lo desee sin que eso lo perjudique de alguna manera. Si en algún momento durante el procedimiento se siente incómodo, tiene usted el derecho de hacérselo saber al investigador o de retirarse. Luego de firmar el consentimiento se le dará una copia personal para que usted la guarde en sus archivos

¿A quién puedo llamar si tengo preguntas o inquietudes?

Si tiene alguna duda sobre esta investigación, puede hacer preguntas en cualquier momento o puede contactarse con la Neuropsicóloga Laura Juliana Dueñas Amaya (celular: 3134051733 / e-mail: lduenasa@unal.edu.co), estudiante de postgrado a cargo de este proyecto; a la Maestría de Neurociencias (Tel 3165000 ext. 11613) o al Instituto de Genética de la Universidad Nacional de Colombia.

Desde ya le agradecemos su participación.

Consentimiento y Firma

Acepto participar voluntariamente en esta investigación de la Maestría de Neurociencias conducida por Laura Juliana Dueñas Amaya, estudiante de Maestría de Neurociencias, el Dr. Humberto Arboleda, director y docente de la Maestría de Neurociencias y el Dr. Juan Camilo Restrepo Castro docente de la Universidad de La Sabana. Se me ha informado que el propósito de este estudio es determinar la correlación del polimorfismo rs4680 del gen COMT y el polimorfismo rs6265 del gen BDNF con el sistema de inhibición y activación conductual BIS/BAS en una muestra de la población bogotana, por lo cual diligenciaré una escala de auto-reporte y proporcionaré una muestra de sangre extraída por punción venosa para su posterior análisis.

Reconozco que la información divulgada en el transcurso de esta investigación es estrictamente confidencial y no será usada para ningún otro propósito fuera del planteado en el presente estudio sin mi consentimiento. Se me ha informado que puedo hacer preguntas sobre la investigación en cualquier momento y que puedo retirarme del mismo cuando lo desee sin que esto me perjudique de alguna manera.

Nombre del Participante

Firma del Participante

Fecha

Código asignado: Ans0__

Anexo B: Encuesta de datos sociodemográficos

Código: Ans0 __

GRUPO DE NEUROCIENCIAS
FACULTAD DE MEDICINA E INSTITUTO DE GENETICA
UNIVERSIDAD NACIONAL DE COLOMBIA

PROTOCOLO PARA ESTUDIO DE FACTORES DE PREDISPOSICION A LA ANSIEDAD

Ciudad y Fecha: _____

Nombres: _____

Apellidos: _____

Documentos de Identificación: _____

Fecha de Nacimiento: Día: _____ Mes: _____ Año: _____

Lugar de Nacimiento: _____

Lugar de residencia: _____

Edad: _____

Sexo: M____ F____

Dirección: _____

Teléfono: _____

Datos personales:

Estado Civil:

Soltero (a): _____ Casado (a): _____ Separado (a): _____

Unión Libre: _____ Viudo (a): _____ Otro: _____

Nivel más alto de escolaridad:

Primaria Completa: _____ Primaria Incompleta: _____

Secundaria Completa: _____ Secundaria Incompleta: _____

Superior: Técnico: _____ Profesional: _____ Postgrado: _____

Ingresos mensuales promedio:

Participante SMLV <1 _____ 1-3 _____ >3 _____ N/A _____

Familiares SMLV <1 _____ 1-3 _____ >3 _____ N/A _____

Acudiente: _____

Parentesco: _____

Teléfono: _____

Motivo interés participación proyecto investigación:

ANTECEDENTES PERSONALES

Patológicos

	SI	NO	Tipo	Tiempo de evolución
Neoplasia				
Hipertensión Arterial				
Hipo/ Hipertiroidismo				
Hiperlipidemia				
Psiquiátricos				
Infección crónica				
Otros				

Traumáticos

Tipo de trauma	Especifique	Tiempo transcurrido
Craneoencefálico		
Otros		

Tóxicos

Tipo	SI	NO	Actual	Previo
Fumador activo				
Fumador pasivo				
Alcohol				
Uso recreativo de drogas				

Familiares

Tipo	Si	No	Especifique	Grado de consanguinidad (1er grado: Padres / 2do grado: Abuelos y hermanos/)
Diabetes				
Cardiovasculares				
Neoplasias				
Psiquiátricos				
Neurológicos				
Discapacidad intelectual				
Síndrome Down				
Demencia				
Otros				

Anexo C: Escala E-BIS/ E-BAS (Barranco Jiménez, Rodarte Acosta, Medina Cuevas & Solís-Cámara Reséndiz, 2009)

Código: Ans0__

Cada ítem de este cuestionario es una declaración con la que una persona puede estar de acuerdo o en desacuerdo. Para cada elemento, indique cuánto está de acuerdo o en desacuerdo con lo que dice el elemento. Por favor responda a todos los ítems; no deje nada en blanco; elija solo una respuesta para cada afirmación. Por favor, sea lo más preciso y honesto posible. Responda a cada elemento como si fuera el único. Es decir, no se preocupe por ser "consistente" en sus respuestas.

Las opciones de respuesta son las siguientes:

1= Muy en desacuerdo

2= En desacuerdo

3= De acuerdo

4= Muy de acuerdo

	1	2	3	4
1. Me siento algo preocupado(a) o molesto(a) cuando creo o sé que alguien está enojado(a) conmigo				
2. Las críticas o los regaños me hieren bastante				
3. Me preocupa cometer errores				
4. Me siento preocupado(a) cuando creo que me he desempeñado pobremente en algo importante				
5. Si creo que algo desagradable está por pasar, por lo general me pongo algo histérico(a)				
6. Usualmente hago hasta lo imposible para obtener lo que quiero				
7. Si veo la oportunidad de obtener algo que quiero me muevo de inmediato hacia ello				
8. Cuando voy tras algo nada me detiene				
9. Me desví de mi camino para obtener lo que quiero				
10. Cuando veo la oportunidad de algo que me gusta inmediatamente me siento entusiasmado(a)				
11. Cuando obtengo algo que quiero me siento entusiasmado(a) y lleno(a) de energía				
12. Me entusiasmaría ganar un concurso				
13. Cuando estoy haciendo algo bien me encanta seguir haciéndolo				
14. Siempre estoy dispuesto(a) a probar algo nuevo sí creo que es divertido				
15. A menudo haré cosas nada más por la sencilla razón de que pueden ser divertidas				
16. Anhele excitaciones y nuevas sensaciones				

Anexo D: Protocolo de extracción de DNA ReliaPrp Blood gDNA Miniprep System (A5082) PROMEGA

1. Descongele la sangre a temperatura ambiente y mezcle en el vórtex por 10 minutos.
2. Ponga 20 µl de Proteinase K (PK) Solution en un tubo eppendorf de 1,5ml
3. Resuspenda bien la sangre y adicione 200 µl de sangre (sin coágulos) en el tubo que contiene Proteinase K (PK) Solution, y mezcle brevemente.
4. Adicione 200 µl de Cell Lysis Buffer (CLD) al tubo y mezcle con vórtex por al menos 10 segundos.
5. Incube a 56 °C en baño maría por 10 minutos
6. Mientras la muestra de sangre está encubándose, ponga las ReliaPrep Binding Column dentro de un Collection Tube vacío.
7. Saque los tubos del baño maría. Adicione 250 µl de Binding Buffer (BBA), tape el tubo y mezcle en el vórtex por 10 segundos.
8. Adicione el contenido del tubo a la columna ReliaPrep Binding Column. Tápela y póngala en la microcentrífuga.
9. Centrifugue por 1 minuto a la máxima velocidad. Asegúrese de que el lisado haya pasado completamente a través de la membrana de la columna. Si el lisado todavía sigue en la parte superior de la membrana, centrifugue por otro minuto.
10. Remueva el tubo colector que contiene el sobrenadante y descártelo
11. Ponga las columnas en un nuevo colector. Adicione 500 µl de Column Wash Solution (CWD) a la columna, y centrifugue por 3 minutos a la máxima velocidad. Descarte el sobrenadante.
12. Repita el paso 11 dos veces para un total de tres lavados.
13. Ponga la columna en un tubo eppendorf de 1,5 µl nuevo.
14. Adicione 60 µl de Nuclease-Free Water a la columna. Centrifugue por 1 minuto a máxima velocidad.
15. Descarte la columna y guarde la elución. No reutilice las columnas ni los tubos colectores.

Anexo E: Protocolo qPCR sonda Taqman

1. Para cada pipeta de muestra, haga lo siguiente en un tubo de microcentrífuga de 1.5 ml sin nucleasas:

	Volúmenes X1 (µl)
qPCR Master Mix	5
Sonda Taqman	0,5
H₂O PCR	2,5
DNA	2,0

2. Tape el tubo e inviértalo varias veces para mezclar los componentes de la reacción.
3. Centrifugue brevemente el tubo.
4. Transfiera 20µL de la mezcla de reacción de PCR a cada pocillo de una placa de reacción de 48, 96 o 384 pocillos.
5. Selle la placa con la tapa correspondiente.
6. Centrifugar la placa brevemente.
7. Cargue la placa en el Termociclador.

Anexo F: Gráfico fases de la PCR

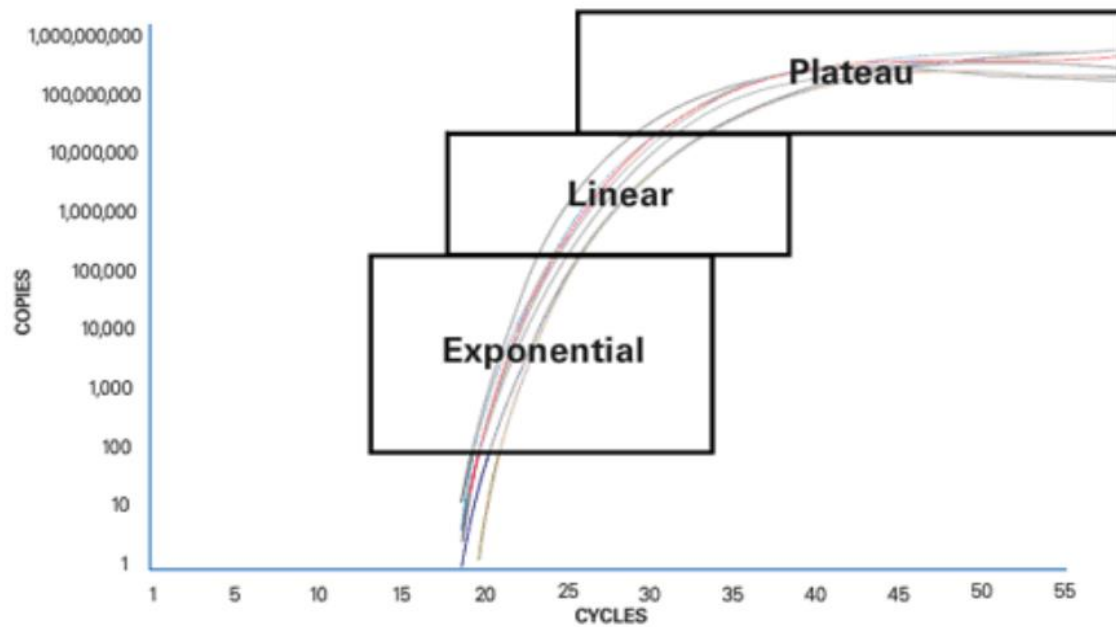


Imagen recuperada de: https://assets.fishersci.com/TFS-Assets/LSG/manuals/4454239_IntrotoGeneEx_GSG.pdf?ga=2.192509162.1995394342.1595866890-1521426084.1595866890

Referencias bibliográficas

- 1000 Genomes Project Consortium. (2015). A global reference for human genetic variation. *Nature*, 526(7571), 68-74.
- Abdolmaleky, H.M., Cheng, K.H., Faraone, S.5., Wilcox, M., Glatt, S.J., Gao, F., Smith, C.L., Shafa, R., Aeali, B., Carnevale, J., Pan, H., Papageorgis, P., Ponte, J.F., Sivara- man, 5., Tsuang, M.T., Thiagalingam, S. (2006). Hypomethylation of MB-COMT promoter is a major risk factor for schizophrenia and bipolar disorder. *Hum. Mol. Genet.* 15, 3132–3145. doi: 10.1093/hmg/ddl253
- Albores-Gallo, L., Márquez-Caraveo, M. E., & Estañol, B. (2003). ¿Qué es el temperamento? El retorno de un concepto ancestral. *Salud Mental*, 26(3), 16-26.
- Alexander, N., Osinsky, R., Schmitz, A., Mueller, E., Kuepper, Y., & Hennig, J. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism affects HPA-axis reactivity to acute stress. *Psychoneuroendocrinology*, 35(6), 949-953. doi: 10.1016/j.psyneuen.2009.12.008
- American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Washington, DC: American Psychiatric Association. doi: 10.1176/appi.books.9780890425596
- Andreatta, M., Neueder, D., Genheimer, H., Schiele, M. A., Schartner, C., Deckert, J., Domschke, K., Reif, A., Wieser, m. J. & Pauli, P. (2019). Human BDNF rs6265 polymorphism as a mediator for the generalization of contextual anxiety. *Journal of neuroscience research*, 97(3), 300-312. doi: 10.1002/jnr.24345
- Ang, S. L. (2006). Transcriptional control of midbrain dopaminergic neuron development. *Development*, 133(18), 3499-3506. doi: 10.1242/dev.02501
- Antypa, N., Drago, A., & Serretti, A. (2013). The role of COMT gene variants in depression: Bridging neuropsychological, behavioral and clinical phenotypes. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews* (37) 1597–1610. doi:10.1016/j.neubiorev.2013.06.006
- Asselmann, E., Hertel, J., Beesdo-Baum, K., Schmidt, C.O., Homuth, G., Nauck, M., Grabe, H.J., Pané-Farré, C.A. (2018). Interplay between COMT Val158Met, childhood adversities and sex in predicting panic pathology: Findings from a general population sample. *Journal of Affective Disorders*, 234, 290-296. doi: 10.1016/j.jad.2018.02.060.
- Aygun Kocabas, N. (2012). Catechol-O-methyltransferase (COMT) pharmacogenetics in the treatment response phenotypes of major depressive disorder (MDD). *CNS & Neurological Disorders-Drug Targets*, 11(3), 264-272. doi: 10.2174/187152712800672445
- Bandelow, B., & Michaelis, S. (2015). Epidemiology of anxiety disorders in the 21st century. *Dialogues in clinical neuroscience*, 17(3), 327.
- Barranco Jiménez, L., Rodarte Acosta, B., Medina Cuevas, Y., & Solís-Cámara Reséndiz, P. (2009). Evaluación psicométrica de los sistemas de activación e inhibición del comportamiento en adultos mexicanos. *Anales de psicología*, 25(2).
- Bechara, A., Tranel, D., Damasio, H., Adolphs, R., Rockland, C., & Damasio, A. R. (1995). Double dissociation of conditioning and declarative knowledge relative to the amygdala and hippocampus in humans. *Science*, 269(5227), 1115-1118.
- Bilder, R. M., Volavka, J., Lachman, H. M., & Grace, A. A. (2004). The catechol-O-methyltransferase polymorphism: relations to the tonic–phasic dopamine hypothesis and neuropsychiatric phenotypes. *Neuropsychopharmacology*, 29(11), 1943- 1961.
- Brancher, J.A., Spada, P.P., Meger, M.N., Fatturri, A.L., Dalledone, M., de Paiva Bertoli, F.M., Deeley, K., Scariot, R., Vieira, A.R., Kuchler, E.C., de Souza, J.F. (2019). The association of genetic polymorphisms in serotonin transporter and catechol-O-methyltransferase on temporomandibular disorders and anxiety in adolescents. *J Oral Rehabil.* doi: 10.1111/joor.12783.
- Brandan, N. C., Llanos, I., Ruiz, D. A. N. D., & Rodríguez, A. (2010). Hormonas Catecolamínicas Adrenales. *Cátedra de Bioquímica Facultad de Medicina*

- Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological psychiatry*, *59*(9), 812-815. doi: 10.3349/ymj.2010.51.5.661
- Cano-Vindel, A., & Miguel-Tobal, J. J. (1999). Evaluación de la ansiedad desde un enfoque interactivo y multidimensional: El inventario de Situaciones y Respuestas de Ansiedad (ISRA). *Psicología Contemporánea*, *6*(1), 14-21.
- Carver, C. S. y White, T. L. (1994). Behavioral inhibition, behavioral activation, and affective responses to impending reward and punishment: The BIS/BAS Scales. *Journal of Personality and Social Psychology*, *67*, 319-333.
- Cogswell, A., Alloy, L. B., van Dulmen, M. H., & Fresco, D. M. (2006). A psychometric evaluation of behavioral inhibition and approach self-report measures. *Personality and Individual Differences*, *40*(8), 1649-1658.
- Chen, Z. Y., Jing, D., Bath, K. G., Ieraci, A., Khan, T., Siao, C. J., Herrera, D.G, Toth M., Yang, C., McEwen B. C., Lee, F.S. & Hempstead, B. L. (2006). Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*, *314*(5796), 140-143. doi: 10.1126/science.1129663
- Cheuk, D., & Wong, S. (2006). Meta-analysis of association between a catechol-O-methyltransferase gene polymorphism and attention deficit hyperactivity disorder. *Behavior Genetics*, *36*, 651-659. doi: 10.1007/s10519-006-9076-5
- Cisler, J. M., Olatunji, B. O., Feldner, M. T., & Forsyth, J. P. (2010). Emotion regulation and the anxiety disorders: an integrative review. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, *32*(1), 68-82. doi: 10.1007/s10862-009-9161-1
- Cuthbert, B. N., & Insel, T. R. (2013). Toward the future of psychiatric diagnosis: the seven pillars of RDoC. *BMC medicine*, *11*(1), 126. doi: 10.1186/1741-7015-11-126
- Davidson, R. J. (2002). Anxiety and affective style: role of prefrontal cortex and amygdala. *Biological psychiatry*, *51*(1), 68-80. doi: 10.1016/S0006-3223(01)01328-2
- Davidson R.J, Irwin W (1999): The functional neuroanatomy of emotion and affective style. *Trends Cognit Sci* (3)11-21. doi: 10.1016/S1364-6613(98)01265-0
- Diamond, A., Briand, L., Fossella, J., & Gehlbach, L. (2004). Genetic and neurochemical modulation of prefrontal cognitive functions in children. *American Journal of Psychiatry*, *161*(1), 125-132. doi: 10.1176/appi.ajp.161.1.125
- Dincheva, I., Glatt, C. E., & Lee, F. S. (2012). Impact of the BDNF Val66Met polymorphism on cognition: implications for behavioral genetics. *The Neuroscientist*, *18*(5), 439-451. doi: 10.1177/1073858411431646
- Domschke, K., & Maron, E. (2013). Genetic factors in anxiety disorders. *Anxiety disorders* (29), 24-46.
- Drabant, E. M., Hariri, A. R., Meyer-Lindenberg, A., Munoz, K. E., Mattay, S. S., Kolachana, B. S., Egan, M. F. & Weinberger, D. R. (2006). Catechol O-methyltransferase val158met genotype and neural mechanisms related to affective arousal and regulation. *Archives of general psychiatry*, *63*(12), 1396-1406. doi:10.1001/archpsyc.63.12.1396
- Egan, M. F., Kojima, M., Callicott, J. H., Goldberg, T. E., Kolachana, B. S., Bertolino, A., Zaitsev, E., Gold, B., Goldman, D., Dean, M., Lu, B. & Weinberger, D. R. (2003). The BDNF val66met polymorphism affects activity-dependent secretion of BDNF and human memory and hippocampal function. *Cell*, *112*(2), 257-269. doi: 10.1016/S0092-8674(03)00035-7
- Enoch, M. A., Xu, K., Ferro, E., Harris, C. R., & Goldman, D. (2003). Genetic origins of anxiety in women: a role for a functional catechol-O-methyltransferase polymorphism. *Psychiatric genetics*, *13*(1), 33-41. doi: 10.1097/00041444-200303000-00006
- Esbec, E., & Echeburúa, E. (2011). La reformulación de los trastornos de la personalidad en el DSM-5. *Actas Españolas de Psiquiatría*, *39*(1), 1-11.
- Esler, M. (2017). Mental stress and human cardiovascular disease. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, *74*(B), 269-276. doi: 10.1016/j.neubiorev.2016.10.011

- Feng, X., Reini, S., Richards, E., Wood, C. E., & Keller-Wood, M. (2013). Cortisol stimulates proliferation and apoptosis in the late gestation fetal heart: differential effects of mineralocorticoid and glucocorticoid receptors. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, 305(4), R343-R350. doi: 10.1152/ajpregu.00112.2013
- Fernández-Berrocal, P., & Extremera, N. (2002). La inteligencia emocional como una habilidad esencial en la escuela. *Revista Iberoamericana de educación*, 29(1), 1-6.
- Fernstrom, J. D., & Fernstrom, M. H. (2007). Tyrosine, phenylalanine, and catecholamine synthesis and function in the brain. *The Journal of nutrition*, 137(6), 1539S-1547S. doi: 10.1093/jn/137.6.1539S
- Gatt, J. M., Burton, K. L. O., Williams, L. M., & Schofield, P. R. (2015). Specific and common genes implicated across major mental disorders: A review of meta-analysis studies. *Journal of Psychiatric Research*, 60, 1–13.
- Gomez, R., Gomez, A., & Cooper, A. (2002). Neuroticism and extraversion as predictors of negative and positive emotional information processing: comparing Eysenck's, Gray's, and Newman's theories. *European Journal of Personality*, 16(5), 333-350. doi: 10.1002/per.459
- Gómez-Restrepo, C., Aulí, J., Martínez, N. T., Gil, F., Garzón, D., & Casas, G. (2016). Prevalencia y factores asociados a trastornos mentales en la población de niños colombianos, Encuesta Nacional de Salud Mental (ENSM) 2015. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 45 (S1), 39-49. doi: 10.1016/j.rcp.2016.06.010
- Gómez-Restrepo, C., Martínez, N. T., Bohórquez, A., Rondón, M., Rico, M. M., Rengifo, H., & Bautisa, N. (2016). Trastornos depresivos y de ansiedad y factores asociados en la población adulta colombiana, Encuesta Nacional de Salud Mental 2015. *Revista colombiana de psiquiatría*, 45, 58-67. doi: 10.1016/j.rcp.2016.04.009
- González-Giraldo, Y., Camargo, A., López-León, S., & Forero, D. A. (2015). No association of BDNF, COMT, MAOA, SLC6A3, and SLC6A4 genes and depressive symptoms in a sample of healthy Colombian subjects. *Depression research and treatment*, 2015. doi: 10.1155/2015/145483
- Gorman, C. (2002). The science of anxiety. *Time Magazine*, 47-54.
- Gottschalk, M.G, Domschke, K. (2017). Genetics of generalized anxiety disorder and related traits. *Dialogues Clin Neurosci*. 19 (2) 159-168. Review.
- Gray, J. A. (1987). *The psychology of fear and stress*. Cambridge, England: Cambridge University Press.
- Gray, J. D., Hanna, D., Gillen, A., & Rushe, T. (2016). A closer look at Carver and White's BIS/BAS scales: Factor analysis and age group differences. *Personality and Individual Differences*, 95, 20-24.
- Grupe, D. W., & Nitschke, J. B. (2013). Uncertainty and anticipation in anxiety: an integrated neurobiological and psychological perspective. *Nature Reviews Neuroscience*, 14(7), 488-501. doi: 10.1038/nrn3524
- Hettema, J. M., Neale, M. C., & Kendler, K. S. (2001). A review and meta-analysis of the genetic epidemiology of anxiety disorders. *American Journal of Psychiatry*, 158(10), 1568-1578.
- Hikosaka K, Watanabe M (2000): Delay activity of orbital and lateral prefrontal neurons of the monkey varying with different rewards. *Cereb Cortex*, 10(3), 263–271. Doi: 10.1093/cercor/10.3.263
- Hosang, G. M., Shiles, C., Tansey, K. E., McGuffin, P., & Uher, R. (2014). Interaction between stress and the BDNF Val66Met polymorphism in depression: a systematic review and meta-analysis. *BMC medicine*, 12(1), 7. doi:10.1186/1741-7015-12-7
- Insel, T. R. (2014). The NIMH research domain criteria (RDoC) project: precision medicine for psychiatry. *American Journal of Psychiatry*, 171(4), 395-397. doi: 10.1176/appi.ajp.2014.14020138
- Insel, T., Cuthbert, B., Garvey, M., Heinssen, R., Pine, D. S., Quinn, K., Sanislow, C. & Wang, P. (2010). Research domain criteria (RDoC): toward a new classification framework for research on mental disorders. *American Journal of Psychiatry*, 161(7), 748-751. doi: 10.1176/appi.ajp.2010.09091379
- Ira, E., Zanoni, M., Ruggeri, M., Dazzan, P., & Tosato, S. (2013). COMT, neuropsychological function and brain structure in schizophrenia: A systematic review and neurobiological interpretation. *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, 38 (6), 366–380. doi: 10.1503/jpn.120178

- Jimenez, K. M., Pereira-Morales, A. J., & Forero, D. A. (2017). Val158Met polymorphism in the COMT gene is associated with hypersomnia and mental health-related quality of life in a Colombian sample. *Neuroscience letters*, *644*, 43-47.
- Johnson, S. L., Carver, C. S., Joormann, J., & Cuccaro, M. L. (2016). Genetic polymorphisms related to behavioral approach and behavioral inhibition scales. *Personality and Individual Differences*, *88* (1), 251-255. <http://dx.doi.org/10.1016/j.paid.2015.09.024>
- Johnson, S. L., Turner, R. J., & Iwata, N. (2003). BIS/BAS levels and psychiatric disorder: An epidemiological study. *Journal of psychopathology and behavioral assessment*, *25*(1), 25-36.
- Kagan, J. (2002). Childhood predictors of states of anxiety. *Dialogues in clinical neuroscience*, *4*(3), 287-293.
- Klein, M., Schmoeger, M., Kasper, S., & Schosser, A. (2016). Meta-analysis of the COMT Val158Met polymorphism in major depressive disorder: The role of gender world. *Journal of Biological Psychiatry*, *17* (2), 147–158. doi: 10.3109/15622975.2015.1083615.
- Kriegel, U. (2014). Towards a new feeling theory of emotion. *European Journal of Philosophy*, *22*(3), 420-442.
- Lang, P. J., McTeague, L. M., & Bradley, M. M. (2016). RDoC, DSM, and the reflex physiology of fear: A bidimensional analysis of the anxiety disorders spectrum. *Psychophysiology*, *53* (3), 336-347. doi: 10.1111/psyp.12462
- Leal, G., Afonso, P. M., Salazar, I. L., & Duarte, C. B. (2015). Regulation of hippocampal synaptic plasticity by BDNF. *Brain research*, *1621*, 82-101. doi: 10.1016/j.brainres.2014.10.019
- LeDoux, J. (2003). The emotional brain, fear, and the amygdala. *Cellular and molecular neurobiology*, *23*(4-5), 727-738.
- Levav, M. (2005). Neuropsicología de la emoción. Particularidades en la infancia. *Revista Argentina de Neuropsicología*, *5*, 15-24.
- Li, L., Bao, Y., He, S., Wang, G., Guan, Y., Ma, D., Wang, P., Huang, X., Tao, S., Zhang, D., Liu, Q., Wang, Y. & Yang, J. (2016). The association between genetic variants in the dopaminergic system and posttraumatic stress disorder. *Medicine*, *95* (11), 1–10. doi: 10.1097/MD.0000000000003074
- Lorian, C. N., & Grisham, J. R. (2010). The safety bias: Risk-avoidance and social anxiety pathology. *Behaviour Change*, *27*(1), 29-41.
- Männistö, P. T., & Kaakkola, S. (1999). Catechol-O-methyltransferase (COMT): biochemistry, molecular biology, pharmacology, and clinical efficacy of the new selective COMT inhibitors. *Pharmacological reviews*, *51*(4), 593-628.
- Martinez, M. V., Jaime, M. F. Z., Pilatti, A., & Cupani, M. (2012). Adaptación del Cuestionario de Personalidad BIS BAS IPIP a una muestra de estudiantes universitarios argentinos y análisis de su relación con patrones de consumo de alcohol. *Avances en Psicología Latinoamericana*, *30*(2), 304-316.
- Matsumoto, M., Shannon Weickerta, C., Akila, M., Lipskaa, B.K., Hydea, T.M., Hermana, M.M., Kleinmana, J.E. & Weinbergera, D.R. (2003). Catechol O-methyltransferase mRNA expression in human and rat brain: evidence for a role in cortical neuronal function. *Neuroscience*, *116* (1), 127-137.
- Mayer, E. A., Craske, M., & Naliboff, B. D. (2001). Depression, anxiety, and the gastrointestinal system. *The Journal of clinical psychiatry*, *62* (8), 28-36.
- Meiser, J., Weindl, D., & Hiller, K. (2013). Complexity of dopamine metabolism. *Cell Communication and Signaling*, *11*(1), 34.
- Ministerio de Salud y Protección social (2015). Encuesta nacional de salud mental 2015. *Tomo 1*.
- Monfils, M. H., Cowansage, K. K., & LeDoux, J. E. (2007). Brain-derived neurotrophic factor: linking fear learning to memory consolidation. *Molecular pharmacology*, *72*(2), 235-237. doi:10.1124/mol.107.038232.
- Montag, C., Buckholtz, J. W., Hartmann, P., Merz, M., Burk, C., Hennig, J., & Reuter, M. (2008). COMT genetic variation affects fear processing: psychophysiological evidence. *Behavioral neuroscience*, *122*(4), 901-909. doi: 10.1037/0735-7044.122.4.90

- Montag, C., Markett, S., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C., Canli, T., & Reuter, M. (2010). Epistasis of the DRD2/ANKK1 Taq Ia and the BDNF Val66Met polymorphism impacts novelty seeking and harm avoidance. *Neuropsychopharmacology*, 35(9), 1860. doi: 10.1038/npp.2010.55
- Morgan M.A., Romanski L., LeDoux J.E. (1993): Extinction of emotional learning: Contribution of medial prefrontal cortex. *Neurosci Lett*, 163 (1), 109–113. doi: 10.1016/0304-3940(93)90241-C
- Musante, L., & Ropers, H. H. (2014). Genetics of recessive cognitive disorders. *Trends in Genetics*, 30(1), 32-39. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tig.2013.09.008>
- Newman, J. D., & Harris, J. C. (2009). The scientific contributions of Paul D. MacLean (1913–2007). *The Journal of nervous and mental disease*, 197(1), 3-5.
- Nohesara, S., Ghadirvasfi, M., Mostafavi, S., Eskandari, M. R., Ahmadkhaniha, H., Thiagalasingam, S., & Abdolmaleky, H. M. (2011). DNA hypomethylation of MB-COMT promoter in the DNA derived from saliva in schizophrenia and bipolar disorder. *Journal of psychiatric research*, 45(11), 1432-1438. doi: 10.1016/j.jpsychires.2011.06.013
- NIMH (2019). Construct: Potential Threat ("Anxiety"). RDoC Classification. Recuperado de: <https://www.nimh.nih.gov/research-priorities/rdoc/constructs/potential-threat-anxiety.shtml>
- Notaras, M., Hill, R., & Van Den Buuse, M. (2015). The BDNF gene Val66Met polymorphism as a modifier of psychiatric disorder susceptibility: progress and controversy. *Molecular psychiatry*, 20(8), 916. doi:10.1038/mp.2015.27
- Orozco, W., & Baldares, M. J. 5. (2012). Trastornos de ansiedad: revisión dirigida para atención primaria. *Revista médica de costa rica y Centroamérica* 604, 497-507.
- Ortega-Rojas, J., Arboleda-Bustos, C. E., Morales, L., Benítez, B. A., Beltrán, D., Izquierdo, Á., Arboleda H. & Vásquez, R. (2017). Estudio de variantes de los genes BDNF, COMT, DAT1 y SERT en niños colombianos con déficit de atención. *Revista Colombiana de Psiquiatría*, 46(4), 222-228. doi: 10.1016/j.rcp.2016.08.006
- Pacheco-Unguetti, A. P., Acosta, A., Callejas, A., & Lupiáñez, J. (2010). Attention and anxiety: Different attentional functioning under state and trait anxiety. *Psychological science*, 21(2), 298-304. doi: 1177/0956797609359624
- Parga Martín, J. A. (2009). *Generación de neuronas dopaminérgicas a partir de células madre neurales mesencefálicas. Nuevas contribuciones al desarrollo de terapia celular para la enfermedad de Parkinson*. Univ Santiago de Compostela.
- Pertierra, A. G., Olmo, R., Aznar, C. C., & López, C. T. (2001). *Bioquímica metabólica*. Editorial Tebar.
- Piera, P. J. F., & Alonso, A. A. (1992). Ansiedad manifiesta, neuroticismo e introversión: un análisis factorial confirmatorio. *Revista de psicología general y aplicada: Revista de la Federación Española de Asociaciones de Psicología*, 45(4), 385-390.
- Ray, R. D., & Zald, D. H. (2012). Anatomical insights into the interaction of emotion and cognition in the prefrontal cortex. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 36(1), 479-501. doi: 10.1016/j.neubiorev.2011.08.005
- Reisenzein, R. (2017). Varieties of cognition-arousal theory. *Emotion Review*, 9(1), 17-26. doi: 10.1177/1754073916639665
- Rietschel, M., & Treutlein, J. (2013). The genetics of alcohol dependence. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1282(1), 39–70. Doi: 10.1111/j.1749-6632.2012.06794.x
- Roatta, S., & Farina, D. (2013). Stress-induced increase in muscle force: truth or myth? *The Journal of physiology*, 591(12), 3101-3102. doi: 10.1113/jphysiol.2013.251553
- Rosas-Vidal, L. E., Lozada-Miranda, S., Cantres-Rosario, Y., Vega-Medina, A., Melendez, L., & Quirk, G. J. (2018). Alteration of BDNF in the medial prefrontal cortex and the ventral hippocampus impairs extinction of avoidance. *Neuropsychopharmacology*, 43(13), 2636.
- Rull, M. A. P., Fong, L. R., Mora, A. F., & Pérez, P. V. (2016). Propiedades psicométricas de la escala BIS/BAS en una muestra de estudiantes universitarios mexicanos. *Enseñanza e Investigación en Psicología*, 21(3), 300-310.

- Sandín, B. (1990). Factores de predisposición en los trastornos de ansiedad. *Revista de psicología general y aplicada: Revista de la Federación Española de Asociaciones de Psicología*, 43(3), 343-351.
- Sasi, M., Vignoli, B., Canossa, M., & Blum, R. (2017). Neurobiology of local and intercellular BDNF signaling. *Pflügers Archiv-European Journal of Physiology*, 469(5-6), 593-610. doi: 10.1007/s00424-017-1964-4
- Savitz, J., Solms, M., & Ramesar, R. (2006). The molecular genetics of cognition: dopamine, COMT and BDNF. *Genes, Brain and Behavior*, 5(4), 311-328. Doi: 10.1111/j.1601-183X.2005.00163.x
- Sierra, J. C., Ortega, S., & Zubeidat, I. (2003). Ansiedad, angustia y estrés: tres conceptos a diferenciar. *Revista Mal Estar e Subjetividade*, 3(1), 10-59.
- Simpson, H. B. (2012). The RDoC project: a new paradigm for investigating the pathophysiology of anxiety. *Depression and anxiety*, 29(4), 251-252. doi: 10.1002/da.21935
- Shi, S. S., Shao, S. H., Yuan, B. P., Pan, F., & Li, Z. L. (2010). Acute stress and chronic stress change brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and tyrosine kinase-coupled receptor (TrkB) expression in both young and aged rat hippocampus. *Yonsei medical journal*, 51(5), 661-671.
- Smolka, M. N., Schumann, G., Wrase, J., Grüsser, S. M., Flor, H., Mann, K., Braus, D., Goldman, D., Buchel, C. & Heinz, A. (2005). Catechol-O-methyltransferase val158met genotype affects processing of emotional stimuli in the amygdala and prefrontal cortex. *Journal of Neuroscience*, 25(4), 836-842.
- Spencer, J. L., Waters, E. M., Milner, T. A., Lee, F. S., & McEwen, B. S. (2010). BDNF variant Val66Met interacts with estrous cycle in the control of hippocampal function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 107(9), 4395-4400. doi: 10.1073/pnas.0915105107
- Squillace, M., Janeiro, J. P., & Schmidt, S. (2011). El concepto de impulsividad y su ubicación en las teorías psicobiológicas de la personalidad. *Revista Neuropsicología Latinoamericana*, 3(1), 8-18.
- Stein, D.J., Newman, T.K., Savitz, J. & Ramesar, R. (2006). Warriors versus worriers: the role of COMT gene variants. *CNS Spectrum*, 11(10) 745-748.
- Takahashi, Y., Yamagata, S., Kijima, N., Shigemasu, K., Ono, Y., & Ando, J. (2007). Continuity and change in behavioral inhibition and activation systems: A longitudinal behavioral genetic study. *Personality and Individual Differences*, 43(6), 1616-1625. doi: 10.1016/j.paid.2007.04.030.
- Terracciano, A., Sanna, S., Uda, M., Deiana, B., Usala, G., Busonero, F., Maschio, A., Scally, M., Patriciu, N., Chen, W.M., Distel, M. A., Slagboom, E.P., Boomsma, D.I., Villafuerte, S., Sliwerska, E., Burmeister, M., Amin, N., Janssens, A.C.J.W, van Duijn, C.M., Schlessinger, D., Abecasis, G.R. & Costa Jr, P.T. (2010). Genome-wide association scan for five major dimensions of personality. *Molecular psychiatry*, 15(6), 647-656.
- Tochigi, M., Hibino, H., Otowa, T., Kato, C., Marui, T., Ohtani, T., Umekage, T., Kato, N. & Sasaki, T. (2006). Association between dopamine D4 receptor (DRD4) exon III polymorphism and neuroticism in the Japanese population. *Neuroscience Letters*, 398(3), 333-336. doi: 10.1016/j.neulet.2006.01.020
- Torgersen, S. (1983). Genetic factors in anxiety disorders. *Archives of general psychiatry*, 40(10), 1085-1089. doi:10.1001/archpsyc.1983.01790090047007
- Trucco, M. (2002). Estrés y trastornos mentales: aspectos neurobiológicos y psicosociales. *Revista chilena de neuro-psiquiatría*, 40 (2), 8-19. doi: 10.4067/S0717-92272002000600002
- Tsuchimine, S., Yasui-Furukori, N., Kaneda, A., & Kaneko, S. (2013). Differential effects of the catechol-O-methyltransferase Val158Met genotype on the cognitive function of schizophrenia patients and healthy Japanese individuals. *PLoS one*, 8(11), e76763. doi: 10.1371/journal.pone.0076763
- Tye, K. M., Prakash, R., Kim, S. Y., Fenno, L. E., Grosenick, L., Zarabi, H., Thompson, K. R., Gradinaru, S., Ramakrishnan, C. & Deisseroth, K. (2011). Amygdala circuitry mediating reversible and bidirectional control of anxiety. *Nature*, 471(7338), 358-362. doi: 10.1038/nature09820
- Van den Oord, E. J., Kuo, P. H., Hartmann, A. M., Webb, B. T., Möller, H. J., Hettema, J. M., Giegling, I., Buzsácz J. & Rujescu, D. (2008). Genome wide association analysis followed by a replication study implicates a novel candidate gene for neuroticism. *Archives of general psychiatry*, 65(9), 1062-1071. doi:10.1001/archpsyc.65.9.1062

- Walker, D. L., Toufexis, D. J., & Davis, M. (2003). Role of the bed nucleus of the stria terminalis versus the amygdala in fear, stress, and anxiety. *European journal of pharmacology*, 463(1-3), 199-216. doi: 10.1016/S0014-2999(03)01282-2
- Watanabe M (1996). Reward expectancy in primate prefrontal neurons. *Nature* 382()629–632
- Wilson, G.A., Krause, K.L. & Antony, M.M. (2016). Anxiety, Panic, and Phobias. *Encyclopedia of Mental Health* (1). doi:10.1016/B978-0-12-397045-9.00001-X
- White, L. K., McDermott, J. M., Degnan, K. A., Henderson, H. A., & Fox, N. A. (2011). Behavioral inhibition and anxiety: The moderating roles of inhibitory control and attention shifting. *Journal of abnormal child psychology*, 39(5), 735-747.
- World Health Organization. (2015). *International statistical classification of diseases and related health problems* (10th ed., revised).
- Yan, W., Zhao, C., Sun, L., & Tang, B. (2016). Association between polymorphism of COMT gene (Val158Met) with Alzheimer's disease: An updated analysis. *Journal of the Neurological Sciences*, 361, 250–255. doi: 10.1016/j.jns.2016.01.014
- Zarrindast, M. R., & Khakpai, F. (2015). The Modulatory Role of Dopamine in Anxiety-like Behavior. *Archives of Iranian Medicine (AIM)*, 18(9), 591-603.