

03043

Universidad Nacional Autónoma de México

---

---

I . I . M . A . S .

***“Utilización de la  $X^2$  de bondad de ajuste y McNemar para estudios de asociación en Genética Psiquiátrica”***

T e s i s i n a

que para obtener el diploma de

Especialista en Estadística Aplicada

P r e s e n t a

***L e o p o l d o G ó m e z C a u d i l l o***

México, D.F.

2005

m343563

2005

GÓMEZ CAUDILLO, LEOPOLDO



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

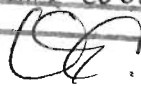
**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

**RESUMEN**

En este estudio se analizaron dos polimorfismos de cambio de una sola base (C17T y A118G) del gen del receptor  $\mu$  en una muestra de 51 trios (padre, madre y afectado) mexicanos con Trastorno Obsesivo-Compulsivo (TOC), para saber si alguno de los alelos está asociado con el padecimiento. El análisis de los genotipos se realizó con la prueba de desequilibrio de transmisión (TDT) utilizando la prueba de McNemar para evaluar la transmisión de los alelos de padres a hijos con TOC. El alelo +17T del polimorfismo C17T tuvo una frecuencia muy baja (1%), que no permitió el análisis estadístico. En cambio, los análisis del TDT del polimorfismo A118G muestran que no existe una transmisión preferencial del alelo A en pacientes con TOC.

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.  
NOMBRE: Leopoldo Gómez Caudillo  
FECHA: 27-abril-2005  
FIRMA: 

## INTRODUCCIÓN

### Generalidades del Trastorno Obsesivo-Compulsivo

El TOC de acuerdo con el Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM-IV), se caracteriza por la presencia de obsesiones y/o compulsiones de carácter recurrente, tan graves que provocan pérdida significativa de tiempo, un acusado deterioro de la actividad general o una gran sensación de malestar (APA, 1996).

Las obsesiones son ideas, pensamientos, imágenes o impulsos no deseados y molestos que se experimentan en algún momento del trastorno como intrusos o inapropiados y causan ansiedad. Mientras que las compulsiones son comportamientos o actos mentales de carácter repetitivo, que el individuo se ve obligado a realizar en respuesta a una obsesión.

La prevalencia del TOC en Estados Unidos se estima en alrededor del 2.5%, en Argentina del 3%, 2.5% en Brasil y en México del 2.8% (Bellodi y cols., 1992; Nicolini y cols., 1999a). Es el cuarto diagnóstico más frecuente en psiquiatría después de las fobias, el abuso de sustancias y el trastorno depresivo mayor (Kaplan y Sardock, 1998).

El TOC aparece en los primeros años de la vida adulta, muy raramente inicia después de los 50 años de edad y por lo general aparece más temprano en los varones. En las mujeres, el cuadro habitualmente se instala después del primer embarazo y las obsesiones frecuentemente son de tipo agresivo, de contaminación y rituales de limpieza (Nicolini, 2000).

En los hombres generalmente se presentan obsesiones relacionadas con el sexo, simetría y exactitud. También se ha observado una relación entre género y la comorbilidad del TOC, las mujeres muestran una mayor asociación con trastornos de la alimentación y trastorno depresivo mayor, mientras que los hombres presentan una mayor frecuencia de fobia social, abuso de alcohol y tics (Bogetto y cols., 1999).

Se cree que el sistema opiáceo endógeno juega un papel importante en la fisiopatología del TOC ya que se ha observado que medicamentos antagonistas exacerbaban los síntomas del padecimiento (Insel y cols., 1983; Keuler y cols., 1996; Carnón, 1995) y los medicamentos agonistas disminuyen estos síntomas (Shapira y cols., 1997 a y b; Franz y cols., 2001; Meuldijk y Colon, 1992).

Otro hallazgo importante ha sido demostrar la relación entre la adicción y el TOC fundamentado por la presencia de obsesiones y compulsiones en los pacientes adictos. En la adicción a la heroína no solamente es importante la experiencia de la administración, sino también todo el estilo de vida o ritual involucrado en la búsqueda y uso de la droga, que ha sido catalogado como compulsivo. La incidencia del TOC en la población adicta es aproximadamente del 10 al 12%, es decir 4 veces más que en la población general (Friedman, 2000).

La etiología del TOC se desconoce, pero como en otras enfermedades complejas se cree que tiene un componente genético y que está determinada por dos o más loci de susceptibilidad, con una contribución variable de los factores del medio ambiente. Encontrar los loci de mayor susceptibilidad es una herramienta clave para entender las causas de cualquier enfermedad. Una de las estrategias para la identificación de estos loci son los estudios de biología molecular en población general, llamados estudios de asociación (Gambaro y cols., 2000).

### Gen del receptor $\mu$

El gen del receptor  $\mu$  está localizado en 6q24-25, está compuesto por 4 exones y se han encontrado diferentes polimorfismos de cambio en una sola base (single nucleotide polymorphisms, SNPs) a lo largo del gen (La Forge y cols, 2000). Los dos polimorfismos más frecuentes que se encuentran en la región codificadora del gen son C17T y A118G.

Existe una gran heterogeneidad en las frecuencias alélicas en los estudios de poblaciones en ambos polimorfismos (Ver tabla 1 y 2).

**Tabla 1. Frecuencias alélicas encontradas para el polimorfismo C17T.**

Frecuencia alélica de C	Población estudiada	Autor
0.160	Caucásicos / Afro americanos	Berretini y cols 1997
<0.01	Caucásico / Indio Americanos	Bergen y cols 1997
0.066	Caucásicos / Afro americanos / Hispanos	Bond y cols 1998
0.036	Caucásicos / Afro americanos / Hispanos	Gelernter y cols 1999

**Tabla 2. Frecuencias alélicas reportadas para el polimorfismo A118G.**

Frecuencia alélica de G	Población estudiada	Autor
0.139	Caucásico / Indio Americanos	Bergen y cols 1997
0.105	Caucásicos / Afro americanos / Hispanos	Bond y cols 1998
0.092	Caucásicos	Sander y cols 1999
0.130	Caucásicos	Town y cols 1999
0.141	Caucásicos / Afro americanos / Hispanos	Gelernter y cols 1999
0.093	Caucásicos	Smolka y cols 1999
0.321	Chinos	Li y cols 2000

Bond y colaboradores (1998) encontraron que la variante C17T estaba presente con una mayor frecuencia entre las personas dependientes, y en hispanos la variante alélica +118G fue significativamente más frecuente en el grupo de los sujetos no dependientes a opioides.

### Estudios de asociación

Sirven para comparar la frecuencia de un marcador o un polimorfismo entre los casos y los controles en una población homogénea. Un problema con este tipo de estudios es que se pueden obtener relaciones espurias entre los genes candidatos y las enfermedades, debido a diferencias étnicas en las frecuencias alélicas de los genes candidatos (estratificación poblacional) (Khoury, 1994), razón por la cual se considera que los resultados de estos estudios no se han podido reproducir (Cardon y Palmer, 2003). Para salvar este problema se utiliza el método de TDT (transmission disequilibrium test) que utiliza como controles internos a los padres de los casos (Estudios de tríos). Este tipo de metodología evita eficientemente el sesgo poblacional debido a que los casos y sus padres provienen de la misma población. De tal forma que si un alelo está asociado a la enfermedad se transmitirá más frecuentemente que el 50% esperado (Risch y cols, 1996).

Si se encuentra una diferencia significativa en la frecuencia de un alelo entre casos y controles se asume que el polimorfismo se encuentra en el mismo locus de susceptibilidad o muy cercano a él (desequilibrio de ligamiento). Los estudios de asociación tienen mayor poder para encontrar genes de efecto menor, aunque se necesitaría evaluar cada gen de interés del genoma humano.

## TDT

En este estudio se analizan familias con uno o más hijos afectados, y al menos uno de los padres debe ser heterocigoto para el alelo que suponemos está asociado con la enfermedad, de lo contrario, no se podría saber si este alelo se está transmitiendo preferencialmente. De este modo, uno de los dos alelos del padre heterocigoto es transmitido al hijo afectado y el otro no. Por lo tanto, la prueba compara la frecuencia del alelo que suponemos está asociado con la enfermedad a través de alelos transmitidos y no transmitidos por padres heterocigotos (Schaid y Sommer, 1994).

## Genética de poblaciones

Una población es un grupo de individuos que pueden reproducirse y que comparten el mismo pool genético, este pool genético es la suma total de todos los genes en una población particular. Por lo tanto incluye toda la información genética codificada en los genes.

La genética de poblaciones es la rama de la genética que estudia la herencia a nivel poblacional en términos matemáticos y sus principios básicos que derivan directamente de las leyes de la herencia mendeliana.

Los estudios de poblaciones generalmente se restringen al comportamiento de un par de alelos a la vez. Convencionalmente la frecuencia de uno de los alelos en una población se representa como "p", y la frecuencia del otro alelo como "q". Los que aportan estos alelos son los gametos masculinos y femeninos de la población. Así el pool genético puede considerarse como un pool gamético que formará el cigoto de la nueva generación.

## Frecuencias alélicas y genotípicas

Las frecuencias alélicas son las proporciones de diferentes alelos de un gen en particular en una población. Las frecuencias genotípicas son las proporciones de los diferentes genotipos en la población como resultado de las combinaciones de los alelos.

Para entender lo anterior se puede considerar el sistema sanguíneo humano, que consiste de dos alelos M y N y son codominantes entre sí. De la combinación de estos dos alelos se obtienen tres genotipos MM, MN y NN.

Suponiendo que de 330 individuos 89 presentan el genotipo MM, 162 el MN y 79 el NN es posible calcular la frecuencia alélica de los alelos M y N aritméticamente.

Como la muestra incluye 330 individuos diploides, entonces se presentan 660 alelos del sistema sanguíneo MN en esta muestra. La proporción de alelos que codifican para el tipo sanguíneo M se calcula así:

$$p = [(2 * 89) + 162]/660 = 340/660 = 0.515$$

Y la proporción de alelos que codifican para el tipo N es:

$$N = q = 1 - p = 1 - 0.515 = 0.485$$

ó

$$q = [(2 * 79) + 162]/660 = 320/660 = 0.485$$

Las frecuencias genotípicas son:

$$MM = 89/330 = 0.270$$

$$MN = 162/330 = 0.491$$

$$NN = 79/330 = 0.239$$

Las frecuencias alélicas también se pueden obtener directamente de las frecuencias genotípicas con la siguiente ecuación

$$f(x) = f(ho) + [(1/2) * f(hex)]$$

donde  $f(x)$  es la frecuencia del alelo  $x$ ,  $f(ho)$  es la frecuencia de homocigotos para el alelo  $x$  y  $f(hex)$  es la frecuencia de heterocigotos.

De esta manera

$$M = p = 0.270 + [(1/2) * 0.491] = 0.515$$

y

$$N = q = 0.239 + [(1/2) * 0.491] = 0.485$$

Notar que la suma tanto de las frecuencias alélicas como de las frecuencias genotípicas es igual a 1.

Ahora, suponiendo que no se pueden distinguir los fenotipos de los genotipos  $MM$  y  $MN$  porque el alelo  $M$  es dominante sobre el  $N$  recesivo. La relación de las frecuencias alélicas  $p$  y  $q$  es:

		Mujeres en la población	
		M = p	N = q
Hombres en la población	M = p	$MM = p^2$	$MN = pq$
	N = q	$MN = pq$	$NN = q^2$

Por lo que las frecuencias genotípicas están dadas por:

$$P^2 = MM$$

$$2pq = MN$$

$$q^2 = NN$$

y

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Por ejemplo, si se asume que los individuos homocigotos recesivos para cierta característica en la población tienen una frecuencia del 9%, entonces la frecuencia del genotipo  $NN = q^2 = 0.09$  y la frecuencia del alelo  $N = q = \sqrt{q^2} = 0.3$ .

Como  $p + q = 1$ , entonces la frecuencia del alelo  $M = p = 1 - q = 0.7$  y  $MM = p^2 = (0.7)^2 = 0.49$ . Finalmente  $2pq = 2(0.7)(0.3) = 0.42$ .

La suma de las frecuencias genotípicas  $p^2$ ,  $2pq$  y  $q^2$  es 1.

### Principio de Hardy-Weinberg

Este principio explica el comportamiento de los genes en las poblaciones, expone que la conservación del pool genético de una población se conserva de una generación a otra. En otras palabras, la frecuencia alélica y genotípica de dicha población se mantiene sin cambios de generación en generación. Para que este principio se cumpla la población debe ser grande, no debe estar sometida a fuerzas selectivas y la reproducción dentro de la población debe ser aleatoria.

Se puede ejemplificar este principio con el sistema sanguíneo humano, ya que se puede suponer que la población se reproduce aleatoriamente para esta característica y que no está expuesta a fuerzas selectivas.

Para ejemplificar se puede asumir que una población presenta la siguiente composición genotípica:  $MM = 0.25$ ,  $MN = 0.50$  y  $NN = 0.25$ . La frecuencia alélica de  $M$  es:

$$p = 0.25 + [(1/2) * 0.5] = 0.5$$

y la frecuencia alélica de N es:

$$q = 1 - p = 1 - 0.5 = 0.5$$

Con estos tres genotipos hay seis posibles combinaciones de apareamientos y se pueden calcular las frecuencias alélicas y genotípicas de la siguiente generación:

Apareamientos	Frec. Genotípicas primera generación	Frecuencias genotípicas segunda generación		
		MM	MN	NN
MM x MM	0.25 x 0.25	0.0625		
MM x MN	(0.25 x 0.5) x 2	0.125	0.125	
MM x NN	(0.25 x 0.25) x 2		0.125	
MN x MN	0.5 x 0.5	0.0625	0.125	0.0625
MN x NN	(0.5 x 0.25) x 2		0.125	0.125
NN x NN	0.25 x 0.25			0.0625
		<b>0.25</b>	<b>0.5</b>	<b>0.25</b>

Es importante notar que las frecuencias genotípicas MM, MN y NN no cambiaron de la primera a la segunda generación. Por lo tanto las frecuencias alélicas de M y N también se mantuvieron sin cambio. Cuando las frecuencias alélicas y genotípicas permanecen constantes de generación en generación se dice que la población está en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Este es un concepto muy importante, porque en estudios de asociación genética para probar que un gen está asociado con alguna enfermedad, hay que asegurarse que las frecuencias alélicas y genotípicas de dicho gen en la población de estudio se mantienen inmutables.

Una población está en equilibrio de Hardy-Weinberg si las frecuencias de MM son  $p^2$ , las de MN son  $2pq$  y las de NN son  $q^2$  basadas en las frecuencias de p y q.

En nuestro ejemplo

$$P^2 = (0.5)^2 = 0.25$$

$$2pq = 2(0.5)(0.5) = 0.5$$

$$q^2 = (0.5)^2 = 0.25$$

Como las frecuencias genotípicas de la segunda generación son las mismas que las de la primera generación entonces la población se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg



## JUSTIFICACIÓN

El gen que codifica para el receptor opioide  $\mu$  es un buen gen candidato para su estudio en el TOC, basado en que existen reportes de pacientes con TOC que responden a medicamentos como el tramadol y la morfina que se unen al receptor  $\mu$ , y a que la severidad de las obsesiones y compulsiones en pacientes adictos a opiáceos es comparable con lo reportado en el TOC. Además existen estudios que han demostrado asociación entre el gen del receptor  $\mu$  y las adicciones.

Previo al presente trabajo no existían estudios que relacionen este gen con el trastorno obsesivo compulsivo, por lo que se buscó la asociación de los polimorfismos más frecuentes de la región codificadora del gen: C17T y A118G.

### OBJETIVOS

1. Describir la frecuencia de los polimorfismos C17T y A118G del gen del receptor  $\mu$  en pacientes mexicanos de la Ciudad de México con diagnóstico de trastorno obsesivo compulsivo.
2. Probar si existe transmisión preferencial de los polimorfismos C17T y A118G con el Trastorno Obsesivo Compulsivo TOC en una muestra de pacientes mexicanos de la Ciudad de México.

### HIPÓTESIS

1. La frecuencia alélica de los polimorfismos C17T y A118G es diferente a la encontrada en otras poblaciones.
2. Los polimorfismos +17T o +118A se transmiten preferencialmente en los pacientes TOC.

## MATERIAL Y MÉTODOS.

El estudio es observacional, prospectivo, transversal y descriptivo.

La muestra estuvo compuesta por 51 pacientes con TOC y sus respectivos controles (padre y madre).

### **Criterios de inclusión para pacientes**

1. Aceptar el estudio y firmar la carta de consentimiento.
2. Diagnóstico clínico confirmado de trastorno obsesivo compulsivo de acuerdo a los criterios del DSM-IV
3. Ambos padres disponibles, para la toma de muestra

### **Criterios de exclusión para pacientes**

- 1 Aquel paciente que después de aplicados los instrumentos, el TOC no fuera el diagnóstico principal.
- 2 Aquel paciente que tuviera dificultad en responder los instrumentos.

### **Procedimiento**

La selección de pacientes se realizó en la consulta externa del Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente. A los que cumplieron los criterios de inclusión se les realizó:

- Entrevista psiquiátrica estructurada para el diagnóstico DIS, versión en español (Caraveo y cols., 1991).
- Lista de verificación de síntomas de la Escala de Yale Brown, versión en español (Nicolini y cols., 1996b).
- Escala global para el síndrome de Tourette y al que presentó tics se le realizó además la escala global de severidad de tics de Yale.
- Toma de muestra al paciente y padres.  
Se obtuvo sangre periférica (10-20 ml), por punción venosa empleando tubos Vacutainer Becton-Dickinson con EDTA (Etilendiaminotetracético) y se almacenaron a -70°C hasta el momento de su procesamiento.
- Extracción de ADN por el método modificado de Lahiri (1991)
- Determinación de genotipos.
- Análisis de desequilibrio de transmisión (TDT) para los genotipos determinados.

### **Consideraciones éticas**

Se obtuvo consentimiento informado por escrito del paciente, donde se le explicó que solo se contempla en el estudio la toma de una muestra de sangre periférica que no lo pone en riesgo ni ético ni moral.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

**X<sup>2</sup> de bondad de ajuste**

Para saber si los genotipos de los polimorfismos A118G y C17T se encontraban en equilibrio de Hardy-Weinberg en la población se utilizó la prueba X<sup>2</sup> de bondad de ajuste (Lisker, 1981).

Cuando agrupamos sujetos, objetos o respuestas en categorías, las frecuencias observadas de éstos en las distintas categorías no son exactamente las esperadas en teoría. En este caso la cuestión es determinar si la discrepancia entre las frecuencias observadas y esperadas pueden explicarse por una fluctuación del muestreo (son debidas al azar) (Armitage, 1987).

Esta prueba sirve para probar si existe diferencia significativa entre el número observado de sujetos, objetos o respuestas clasificados en dos o más categorías y un número esperado de éstos basado en la hipótesis nula (H<sub>0</sub> = No existe diferencia entre las frecuencias observadas y esperadas en cada una de las categorías). Es decir, esta prueba evalúa el grado de correspondencia entre las frecuencias observadas y esperadas en cada categoría.

Para comparar las frecuencias observadas y esperadas debemos establecer las frecuencias esperadas. Con la hipótesis nula podemos deducir cuales son estas frecuencias esperadas en cada una de las categorías. Esta prueba también nos permite obtener observaciones de poblaciones con los valores esperados conocidos (Siegel, 1995).

Suponga que O<sub>i</sub> es la frecuencia de cualquier valor o intervalo y E<sub>i</sub> el valor esperado. Si E<sub>i</sub> representa una pequeña fracción de la frecuencia total, la variación de O<sub>i</sub> sobre E<sub>i</sub> se aproxima a una distribución Poisson. Si E<sub>i</sub> no es lo suficientemente pequeño,  $(O_i - E_i) / \sqrt{E_i}$  se puede considerar como una desviación normal estandarizada y  $(O_i - E_i)^2 / E_i$  una variable con distribución  $\chi^2_{(1)}$ . Si hubiera k categorías y las frecuencias observadas de cada categoría fueran independientes se esperaría que el estadístico:

$$X^2 = \sum_{i=1}^K (O_i - E_i)^2 / E_i$$

siguiera una distribución  $\chi^2_{(k)}$ . Pero como la frecuencia observada de la última categoría esta determinada por las frecuencias de las demás categorías, resulta que el estadístico X<sup>2</sup> sigue una distribución  $\chi^2_{(k-1)}$  (Armitage 1987). Por lo tanto para probar H<sub>0</sub> se utiliza el siguiente estadístico:

$$X^2_{K-1} = \sum_{i=1}^K (O_i - E_i)^2 / E_i$$

donde

O<sub>i</sub> = al número de casos observados en el iésima categoría.

E<sub>i</sub> = al número de casos esperados en el iésima categoría.

k = número de categorías.

La ecuación anterior indica sumar el cuadrado de las diferencias entre las frecuencias observadas y esperadas divididas entre las frecuencias esperadas de cada categoría. Además, podemos observar que si las frecuencias observadas y esperadas son parecidas el estadístico de prueba será pequeño, pero mientras más grande sea su divergencia más grande se hará X<sup>2</sup>. Esto quiere decir que mientras mayor sea el valor de X<sup>2</sup> menor será la probabilidad de que las frecuencias observadas provengan de la población con las frecuencias esperadas (Siegel, 1995).

Para este caso en particular como se quiere saber si existe una diferencia significativa entre la frecuencia genotípica en los padres de los probandos y la frecuencia genotípica en la población mexicana de los alelos A118G y C17T:

$O_i$  = al número de casos observados en el  $i$ ésimo genotipo.

$E_i$  = al número de casos esperados en el  $i$ ésimo genotipo.

$k$  = número de genotipos.

#### Desarrollo de la prueba.

1. Colocar las frecuencias observadas ( $O_i$ ) en los  $k$  genotipos (frecuencias obtenidas a partir de los datos experimentales), la suma de las frecuencias debe ser  $N$ ; el número total de padres de los pacientes.
2. Determinar las frecuencias esperadas ( $E_i$ ) para cada una de los  $k$  genotipos a partir del método de cuenta génica ( $N O_i = E_i$ ).
3. Calcular el estadístico de prueba ( $X^2$ ).
4. Calcular los grados de libertad ( $gl$ ).
5. Determinar la probabilidad asociada a  $X^2$  de ser tan o más grande que el valor de  $\chi^2$ , si esta probabilidad es menor o igual que el error tipo I preestablecido se rechaza  $H_0$  (Lisker, 1981).

#### Condiciones para usar la prueba.

Como la distribución muestral de  $X^2$  se distribuye  $\chi^2$  asintóticamente, es decir, cuando las frecuencias esperadas son muy grandes (infinitas) se deben cumplir las siguientes condiciones:

Cuando  $gl = 1$ , cada  $E_i$  debe ser igual o mayor que 5.

Cuando  $gl > 1$ , no más del 20% de las  $E_i$  debe ser menor que 5 y ninguna debe ser igual a 1.

Prácticamente, la aproximación es buena cuando las  $E_i$  son mayores que 5. Cuando las  $E_i$  son pequeñas, las probabilidades asociadas con la  $\chi^2$  no son lo suficientemente cercanas a las probabilidades de la distribución muestral  $X^2$  para poder hacer inferencias apropiadas.

Si algunas de las condiciones cuando  $gl > 1$  no se cumplen se pueden combinar dos o más categorías para incrementar las frecuencias esperadas, siempre y cuando, tenga sentido esta agrupación.

Si empezamos con dos categorías y al menos una  $E_i$  es menor que 5 o si después de haber combinado finalizamos con dos categorías y aún tenemos al menos una  $E_i$  menor que 5, entonces se debe utilizar la prueba binomial para determinar la probabilidad asociada con la ocurrencia de las frecuencias observadas según  $H_0$  (Siegel, 1995).

#### **Prueba de McNemar**

Una técnica de control frecuentemente empleada en estudios observacionales comparativos es el emparejamiento, que se aplica para incrementar la validez de las inferencias mediante el control de factores de confusión como edad, sexo, clase social, inteligencia etc. Si se trata de un estudio experimental o ensayo clínico controlado, se empareja a los sujetos en alguna característica asociada con la respuesta y después se asignan al azar por pares en una tabla de contingencia  $2 \times 2$  y lo que se evalúa es la presencia/ausencia de una característica o factor objeto de investigación (tabla

3). En tal caso los grupos resultantes del emparejamiento no son independientes, están correlacionados. Una prueba clásica para comparar frecuencias de muestras relacionadas es la de McNemar (Ato y López, 1996; Everitt, 1977).

**Tabla 3. Frecuencias en muestras pareadas**

<b>Atributo</b>	<b>Ausente</b>	<b>Presente</b>
<b>Presente</b>	A	B
<b>Ausente</b>	C	D

Puesto que nosotros estamos interesados en las diferencias entre las muestras, las entradas B y C no proporcionan ninguna información, ya que B representa parejas en las que ambos casos tienen el atributo y C las parejas en las que ambos casos no lo tienen. Las que proporcionan toda la información para evaluar estas diferencias son las celdas A y D ya que representan los pares en los que uno tiene el atributo y el otro no.

Así, A + D es el total de personas que presentan diferencias. Bajo la hipótesis nula, que las dos muestras no presentan diferencias con respecto al atributo esperaríamos que A y B fueran iguales, es decir, que las frecuencias esperadas para las dos celdas sea  $(A + D) / 2$  (Ato y López, 1996; Everitt, 1977).

Entonces

$$X^2 = \frac{[A - (A + D)/2]^2}{(A + D)/2} + \frac{[D - (A + D)/2]^2}{(A + D)/2}$$

Desarrollando y reduciendo términos

$$X^2 = \frac{(A - D)^2}{A + D}$$

que se distribuye asintóticamente como  $\chi^2$  con gl = 1.

Puesto que las variables categóricas son discretas, la distribución muestral de las observaciones en una tabla de contingencia 2x2 es también discreta. Sin embargo estas distribuciones se aproximan utilizando una distribución continua  $\chi^2$ , por lo tanto existe un desajuste entre ambas distribuciones, independientemente de cual sea el tamaño de la muestra (Ato y López, 1996; Siegel, 1995). Para hacer más precisa esta aproximación se hace una corrección por continuidad.

Entonces

$$X^2 = \frac{(|A - D| - 1)^2}{A + D} \text{ con gl} = 1$$

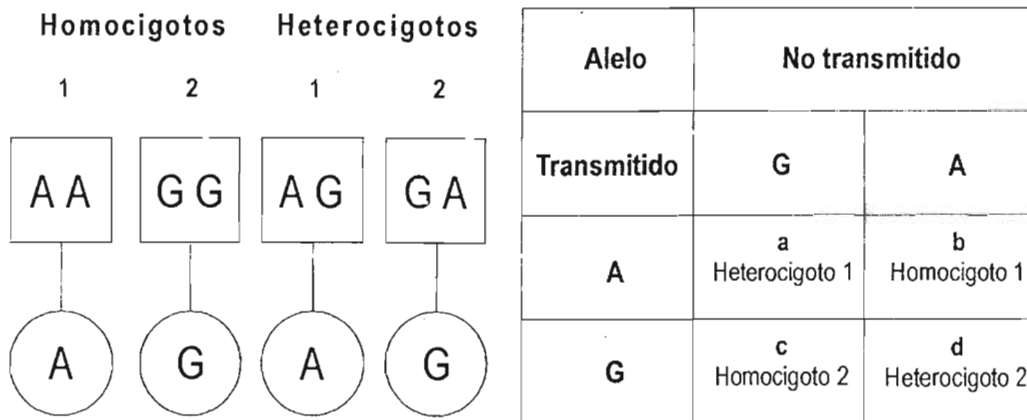
#### Desarrollo y condiciones de la prueba.

1. Presentar las frecuencias observadas en una tabla de contingencia 2x2.
2. Determinar el número total de desacuerdos o diferencias, A + D.
3. Si  $A + D < 10$ , entonces se debe utilizar la prueba binomial (Siegel, 1995).
4. Si  $A + D \geq 10$ , entonces se puede utilizar esta prueba para calcular el valor de  $X^2$ .

- Determinar la probabilidad asociada a  $X^2$  de ser tan o más grande que el valor de  $\chi^2$ , si esta probabilidad es menor o igual que el error tipo I preestablecido se rechaza  $H_0$ .

Como se mencionó anteriormente, en los estudios de asociación un grave problema es que se pueden obtener relaciones espurias entre los genes candidatos y las enfermedades debido a diferencias étnicas en las frecuencias alélicas de los genes candidatos (estratificación poblacional) (Khoury, 1994).

Para evitar este problema en este estudio utilizamos una técnica sugerida por Terwilliger y Ott (1994) en la que, para saber si un alelo se está transmitiendo preferencialmente a los descendientes afectados, se analizan familias con uno o más hijos afectados, y al menos uno de los padres es heterocigoto para el alelo que suponemos está asociado con la enfermedad, de lo contrario, no se podría saber si este alelo se está transmitiendo preferencialmente. Es decir, uno de los dos alelos del padre heterocigoto es transmitido al hijo afectado y el otro no. Por lo tanto, la prueba compara la frecuencia del alelo que suponemos está asociado con la enfermedad entre alelos transmitidos y no transmitidos por padres heterocigotos (figura 1). De este modo los alelos no transmitidos se convierten en controles virtuales para aparejar la muestra (Schaid y Sommer, 1994).



**Figura 1. Tabla de contingencia para la prueba de disequilibrio de transmisión (TDT).**

Observar que si el padre es heterocigoto y transmite el alelo A no transmite el G, por lo tanto generan un par discordante que se cuenta en la celda "a", si transmite el alelo G no transmite el A genera otro par discordante que se cuantifica en la celda "d" (Schaid y Sommer, 1994). Finalmente los padres homocigotos al transmitir el mismo alelo que el no transmitido generan pares concordantes que se cuantifican en las celdas "b" ó "c". Pero son excluidos del análisis porque con ellos no se puede demostrar si el alelo que suponemos está asociado con la enfermedad se transmite preferencialmente porque son homocigotos. Aún si existiera una fuerte asociación, estos padres no darían información.

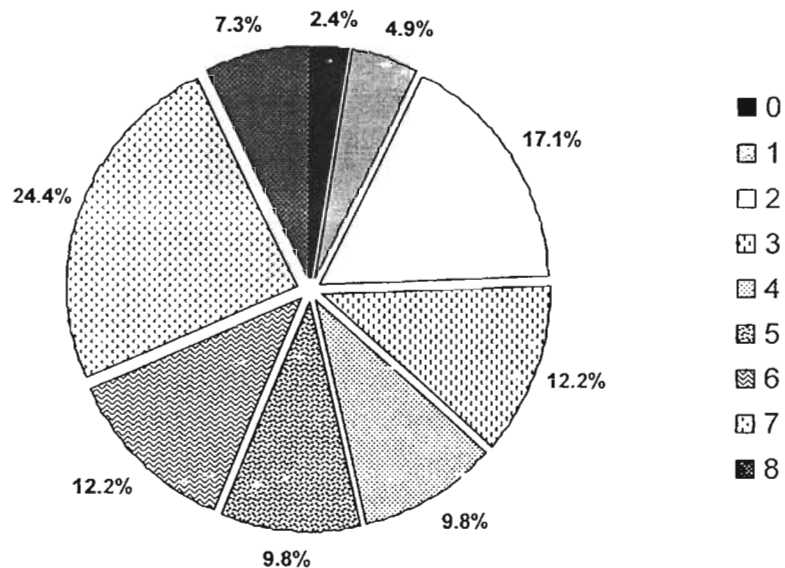
Cuando el alelo, que nosotros suponemos está asociado con el padecimiento, es más frecuente que el otro alelo, la celda "a" mostrará una mayor frecuencia que la celda "d" y el estadístico de McNemar será grande (Schaid y Sommer, 1994).

## RESULTADOS

### Descripción de la muestra

Se estudiaron los polimorfismos C17T y A118G en 51 trios (probando, padre y madre)

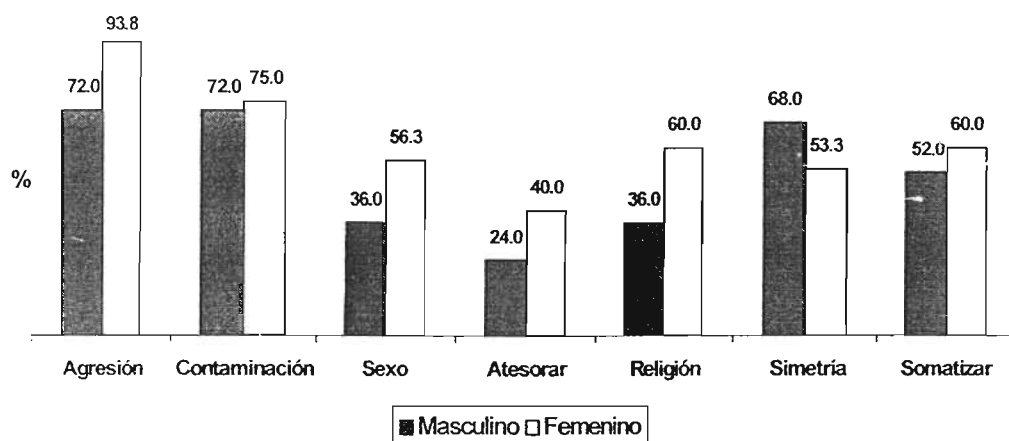
La muestra está conformada por 29 hombres (57%) y 22 mujeres (43%), con una edad promedio de  $28 \pm 8$  años y una edad de inicio del padecimiento de  $18 \pm 6$  años. De los 51 pacientes el 33% presentaron tics. Arriba del 95% presentaron al menos una obsesión. Al 24% se le detectaron siete obsesiones, al 17% dos obsesiones, al 8% se le determinaron ocho obsesiones y solo al 2% de los pacientes no se les detectó obsesión alguna (Figura 2).



**Figura 2. Distribución de frecuencias del número de obsesiones en la muestra.**

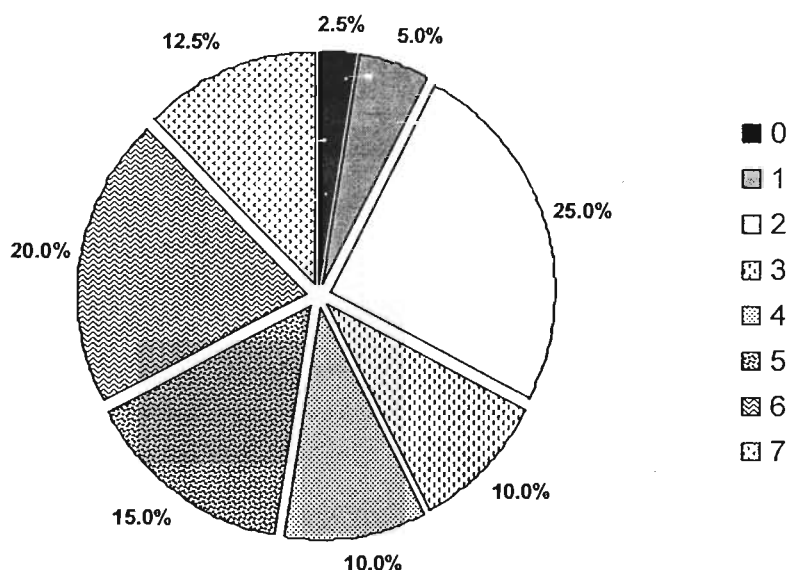
En mujeres la obsesión que más se presentó fue la de agresión (94%) seguida por la de contaminación (75%), mientras que en los hombres fueron las obsesiones de contaminación y de agresión (72%) seguidas por la de simetría (68%). También se puede observar claramente que la obsesión por la agresión, el sexc, atesorar, la religión y somatizar son más frecuentes en mujeres, mientras que la obsesión por la simetría fue más frecuente en hombres. El porcentaje de hombres y mujeres con obsesión por la contaminación es muy parecido (Figura 3).





**Figura 3. Distribución de frecuencias por género y obsesiones.**

Al estudiar la muestra por número de compulsiones se observa que 98% de los pacientes presentó al menos dos compulsiones. Al 25% se le identificaron 2 compulsiones, al 20% se le detectaron 6 compulsiones y solo al 2% no se le encontró ninguna compulsión (Figura 4).



**Figura 4. Distribución de frecuencias del número de compulsiones en la muestra.**

Las compulsiones que más se presentan en las mujeres son limpiar (80%) y revisar (67%), mientras que en los hombres las que más se presentaron fueron limpiar y repetir (68%), seguidas por las compulsiones de revisar y ordenar (64%). También se aprecia que las compulsiones de limpiar y guardar son más frecuentes en mujeres, mientras que la de repetir y ordenar son más frecuentes en hombres. Finalmente el porcentaje de hombres y mujeres con compulsión por revisar y contar es muy parecido (Figura 5).

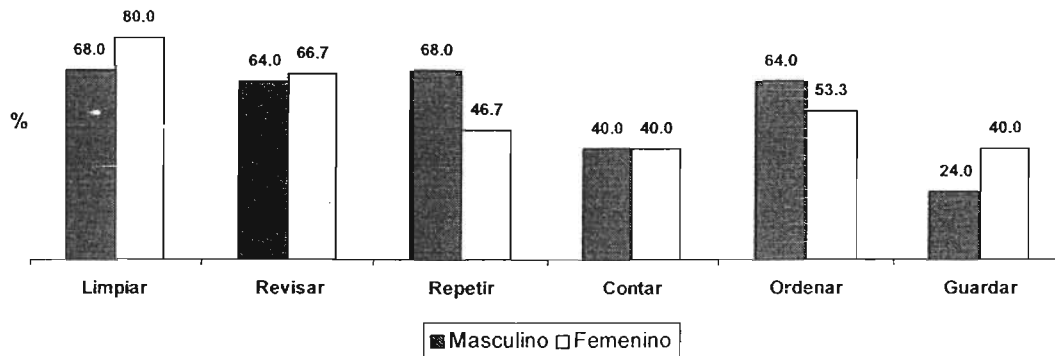


Figura 5. Distribución de frecuencias por género y compulsiones.

### Polimorfismo C17T

El cálculo de las frecuencias genotípicas se basó en los 94 sujetos no consanguíneos (padre y madre) de los pacientes estudiados, ya que se presentaron 4 familias con dos hermanos afectados.

Las frecuencias alélicas para el polimorfismo C17T son:

$$c = [(2 * 93) + 1] / 188 = 187 / 188 = 0.9947$$

$$t = 1 - c = 1 - 0.9947 = 0.0053$$

Como vimos en la página 6, las frecuencias genotípicas están dadas por:

$$p^2 = c/c$$

$$2pq = c/t$$

$$q^2 = t/t$$

y

$$p^2 + 2pq + q^2 = 1$$

Y como  $p = c$  y  $q = t$ , entonces las frecuencias esperadas ( $E_i$ ) para los genotipos de este polimorfismo son:

$$c/c = p^2 = (0.9947)^2 (100)$$

$$c/t = 2pq = 2 (0.9947) (0.0053) (100)$$

$$t/t = q^2 = (0.0053)^2 (100)$$

Las frecuencias genotípicas observadas y esperadas de los 94 sujetos no consanguíneos (padre y madre) para el polimorfismo C17T son:

Genotipos	Frecuencia observada ( $O_i$ )	Frecuencia esperada ( $E_i$ )
<i>c/c</i>	93	99
<i>c/t</i>	1	1
<i>t/t</i>	0	0
Total	94	100

Para probar si el polimorfismo en la muestra se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg vamos a comparar frecuencias observadas y esperadas en categorías discretas entonces desarrollamos la prueba de  $\chi^2$  de bondad de ajuste.

Hipótesis nula ( $H_0$ ): Los datos observados se ajustan a la distribución de los valores esperados. Es decir, que no existe diferencia entre el número esperado y el observado para cada uno de los genotipos, por lo tanto, el polimorfismo se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg. Hipótesis alternativa ( $H_a$ ): Los datos observados no se ajustan a la distribución de valores esperados. Es decir, que la frecuencia observada de al menos un genotipo es diferente a la esperada, por lo tanto, el polimorfismo no se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Nivel de significancia =  $\alpha = 0.05$ .

La distribución muestral de  $\chi^2$  sigue una distribución  $\chi^2$  con  $gl = k - 1 = 3 - 1 = 2$ .

$H_0$  se rechaza si el valor observado de  $\chi^2$  es tal que la probabilidad asociada con el valor calculado según  $H_0$  para  $gl = 2$  es menor a 0.05.

$$X_{2,\alpha=0.05}^2 = \sum_{i=1}^3 (O_i - E_i)^2 / E_i$$

$$X_{2,\alpha=0.05}^2 = ((93 - 99)^2 / 99) + ((1 - 1)^2 / 1) + ((0 - 0)^2 / 0)$$

$$X_{2,\alpha=0.05}^2 = 0.364 + 0 + 0 = 0.364$$

En una tabla de valores críticos de la distribución de  $\chi^2$  podemos ver que  $P(\chi^2 > 0.364)$  para  $gl = 2$  está entre  $p = 0.25 < P(\chi^2 > 0.364) < 0.5$ . Como esta probabilidad es más grande que el valor de significancia establecido,  $\alpha = 0.05$ , no podemos rechazar  $H_0$  y se puede concluir que la frecuencia de los genotipos se mantiene estable en la población. Por lo tanto el polimorfismo se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Como la frecuencia de c/t es muy baja y no se presentó ningún paciente t/t no se pudo desarrollar la prueba de McNemar para probar si alguno de los polimorfismos de este gen está asociado con la enfermedad.

### Polimorfismo A118G.

Las frecuencias alélicas para el polimorfismo A118G son:

$$C = [(2 * 64) + 28] / 188 = 157 / 188 = \mathbf{0.8298}$$

$$T = 1 - C = 1 - 0.8298 = \mathbf{0.1702}$$

Las frecuencias esperadas ( $E_i$ ) para los genotipos este polimorfismo son:

$$a/a = p^2 = (0.8298)^2 (100)$$

$$a/g = 2pq = 2 (0.8298) (0.1702) (100)$$

$$g/g = c^2 = (0.1702)^2 (100)$$

Las frecuencias genotípicas observadas y esperadas de los 94 sujetos no consanguíneos (padre y madre) para el polimorfismo A118G son:

Genotipos	Frecuencia observada (O <sub>i</sub> )	Frecuencia esperada (E <sub>i</sub> )
a/a	64	69
a/g	28	28
g/g	2	3
Total	94	100

Para probar si este polimorfismo se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg en la muestra se procede del mismo modo que con el polimorfismo C17T.

$$X_{2,\alpha=0.05}^2 = \left( \frac{(64 - 69)^2}{69} \right) + \left( \frac{(28 - 28)^2}{28} \right) + \left( \frac{(2 - 3)^2}{3} \right)$$

$$X_{2,\alpha=0.05}^2 = 0.36 + 0 + 0.33 = 0.69$$

En una tabla de valores críticos de la distribución de  $\chi^2$  podemos ver que  $P(\chi^2 > 0.0.69)$  para  $gl = 2$  está entre  $0.5 < P(\chi^2 > 0.69) < 0.75$ . Como esta probabilidad es más grande que el valor de significancia establecido,  $\alpha = 0.05$ , no podemos rechazar  $H_0$  y se puede concluir que las frecuencias de los genotipos se mantiene estable en la población. Por lo tanto el polimorfismo se encuentra en equilibrio de Hardy-Weinberg.

Para probar si existe asociación entre este polimorfismo y el TOC aplicamos la prueba de McNemar (TDT) a la muestra de 30 tríos que tenían al menos un padre heterocigoto (Tabla 4).

**Tabla 4. TDT de pacientes TOC para el polimorfismo A118G.**

Alelo transmitido	Alelo no transmitido	
	G	A
A	16	30
G	0	14

La hipótesis nula ( $H_0$ ) es que la proporción del alelo A transmitido de padre a hijo es igual a la proporción del alelo G transmitido de padre a hijo. Por lo tanto, no existe asociación entre el polimorfismo y el TOC. La hipótesis alternativa ( $H_a$ ) es que la proporción de los alelos transmitidos de padre a hijo es diferente. Por lo tanto, El TOC está asociado con alguno de los polimorfismos.

Nivel de significancia =  $\alpha = 0.05$ .

$X^2$  se distribuye  $\chi^2$  con  $gl = 1$ .

Como  $H_a$  no especifica la dirección de la asociación, la región de rechazo es bidireccional y consiste en todos los valores de  $X^2$  mayores a los que tienen una probabilidad asociada con su ocurrencia cuando  $H_0$  es verdadera para  $\alpha = 0.05$  o menor.

$$X_1^2 = \frac{(|A - D| - 1)^2}{A + D}$$

$$X_1^2 = \frac{(|16 - 14| - 1)^2}{16 + 14} = \frac{1}{30} = 0.33$$

ESTA TESIS NO SALE  
DE LA BIBLIOTECA

---

En una tabla de valores críticos de la distribución de  $\chi^2$  podemos ver que la  $P(X^2 > 3.84)$  para  $gl = 1$  está entre  $0.1 < P(X^2 > 0.33) < 0.25$ , como esta probabilidad es más grande que el valor de significancia establecido,  $\alpha = 0.05$ , no podemos rechazar  $H_0$ .

Por lo tanto, podemos concluir que, ninguno de los alelos de este gen es transmitido preferencialmente de los padres a los pacientes con TOC.

## DISCUSIÓN

Este es el primer estudio de asociación con el gen del receptor  $\mu$  como candidato para el TOC. En esta población de estudio el polimorfismo C17T mostró una frecuencia alélica de la variante +17T muy baja (1%), a diferencia de otros estudios que han encontrado frecuencias mayores para el polimorfismo C17T, entre ellos Berrettini y cols (1997) que reportan una frecuencia del 16% en caucásicos y afro americanos, Bond y cols (1998) del 6.6% en caucásicos y Gelemter y cols (1999) del 3.6% en caucásicos, afroamericanos e hispanos. Por lo tanto este polimorfismo no es útil como marcador genético en mexicanos de la Ciudad de México.

Aunque la prueba de desequilibrio de transmisión (TDT) hecha para el polimorfismo A118G no fue significativa, la frecuencia de la variante alélica +118G (17%) fue similar a la de la población hispánica de los Estados Unidos Norteamérica (14%) (Bond y cols., 1998), por lo que resulta un marcador útil que pudiera utilizarse en estudios posteriores.

La falta de significancia en este tipo de estudios puede deberse a diversos factores: falsos positivos y falsos negativos, por diagnósticos inciertos, múltiples factores ambientales y varios loci de susceptibilidad, que en conjunto contribuyen a que la muestra en estudio no sea homogénea (Nicolini y cols., 1999b; Gambaro y cols., 2000; Nestadt y cols., 2002). Otros factores que hacen difícil el diagnóstico son la heterogeneidad genética, la no penetrancia y las fenocopias. Por ello varios estudios han tratado de estratificar a las enfermedades de acuerdo a su gravedad, la edad de inicio del padecimiento y la respuesta a ciertos fármacos. Pero debido a que nuestra muestra es pequeña no se pudo subdividir la muestra por variables clínicas.

Es importante mencionar, que una de las condiciones para utilizar la  $X^2$  de bondad de ajuste es que cuando  $gl > 1$ , no más del 20% de las frecuencias esperadas debe ser menor que 5 y ninguna debe ser igual a 1. En nuestro caso, los genotipos c/t y t/t del polimorfismo C17T y el genotipo g/g del polimorfismo A118G no cumplen con esta condición, pero como médicamente, es claro que los genotipos producen tres fenotipos particulares entonces no se pueden agrupar las categorías con las frecuencias esperadas menores que 5 y utilizar una prueba binomial como lo recomiendan Siegel, 1995; y Everitt, 1977.

## CONCLUSIONES

1. La frecuencia alélica de la variante +17T es baja y esto pudiera indicar que, por lo menos en nuestra población no sería útil estudiarlo como alelo de riesgo.
2. La frecuencia alélica del polimorfismo A118G, lo hace un marcador útil para usarse en estudios de asociación en nuestra población.
3. En el TDT no se encontró transmisión preferencial para ninguna variante alélica de los polimorfismos estudiados, por lo tanto no existe ninguna asociación entre los polimorfismos y el TOC. Pero tomando en cuenta que la muestra era muy pequeña vale la pena seguir analizando el gen con una muestra más grande para darle mayor poder estadístico a la prueba.

## BIBLIOGRAFÍA

- Armitage P., Berry G. (1987) *Statistical Methods in Medical Research*. Blackwell Scientific Publications. London.
- Asociación Psiquiátrica Americana (1996). *Manual diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. DSM-IV*. Masson (ed) Capítulo Trastornos de Ansiedad. pags: 428-434
- Ato M., López J.J. *Análisis estadístico para datos categóricos*. Ed. Síntesis. España 1996.
- Baer L. (1994) Factor analysis of symptom subtypes of obsessive compulsive disorder and their relation to personality and tic disorders. *J Clin Psychiatry* 55:3 (suppl): 18-3
- Bellodi L., Sciuto G., Diaferia G., Ronchi P., Smeraldi E. (1992) Psychiatric disorders in the families of patients with obsessive-compulsive disorder. *Psychiatry Research*, 42: 111-120
- Berrettini WH, Hoehle MR., Ferraro TN, DeMaria PA, Gottherl E. (1997). Human mu opioid receptor gene polymorphisms and vulnerability to substance abuse. *Addict Biol* 2:303-308
- Boggeto F, Venturello S, Albert U, Maina G y Ravizza L. (1999). Gender-related clinical differences in obsessive-compulsive disorder. *Eur Psychiatry* 14:434-41
- Bond C, LaForge KS, Tian M, Melia D, Zhang S, Borg L, Gong J, Schluger J, Strong J, Leal S, Tischfield J, Kredt MJ, Yu L. (1998). Single-nucleotide polymorphism in the human mu opioid receptor gene alters  $\beta$ -endorphin binding and activity: Possible implications for opiate addiction. *Proc Natl Acad Sci* 95:9608-9613
- Caraveo J, González C, Ramos L. 1991. Concurrent validity of the DIS experiences with psychiatric patient in Mexico City. *Hispanice J Behav Sci* 13:63-67
- Cardon L y Palmer L (2003). Population stratification and spurious allelic association. *Lancet* 361:598-604
- Everitt B.S. (1979) *The analysis of contingency tables*. Chapman and Hall. London
- Franz B, Bullock K, Elliot M, Koran L (2001) Oral morphine in treatment resistant obsessive compulsive disorder. 5<sup>th</sup> International Obsessive Compulsive Disorder Conference. Sardinia, Italia.
- Friedman I, Reuven D Shilony E. (2000). Compulsivity and obsessionality in opioid addiction. *J Nerv Ment Dis* 188:155-162
- Gambaro G, Anglani F, D'Angelo A. (2000). Association studies of genetic polymorphisms and complex disease. *Lancet* 355:308-11
- Gelernter J, Kranzler H, Lacobelle J. (1998). Population studies of polymorphisms at loci of neuropsychiatric interest (Tryptophan Hydroxylase (TPH), Dopamine Transporter Protein (SLC6A3), D3 Dopamine Receptor (DRD3), Apolipoprotein E (APOE),  $\mu$  Opioid Receptor (OPRM1), and Ciliary Neurotrophic Factor (CNTF). *Genomics* 52:289-297
- Kaplan H, Sadock, B. (1998). *Synopsis of Psychiatry*. Williams &Wilkins. Anxiety Disorders, cap 6, p: 609-617
- Khoury MJ. (1994) Case-parental control method in the search for disease susceptibility genes. *Am J Hum Genet* 55:414-415.
- Kurlan R, Majumdar L, Deeley Cm Nydgikjar GS, Plumb S, Como PG. 1991. A controlled trial of propoxyphene and naltrexone in patients with Tourette's syndrome. *Ann Neurol* 30:19-23



- LaForge KS, Yuferov V, Kreek MJ (2000). Opioid receptor and peptide gene polymorphisms: potential implications for addictions. *Eur J Pharmacology* 410:249-268.
- Lahiri DK, Nurnberg J. (1991). A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res* 19:5444.
- Leckman J, Grice D, Boardman J, et al. (1997) Symptoms of obsessive compulsive disorder. *Am J Psychiatry* 154:911-917
- Lisker R. Estructura genética de la población mexicana. Ed. Salvat, México 1981.
- McConville BJ, Norman AN, Fogelson MH, Erenberg G. 1994. Sequential use of opioid antagonists and agonists in Tourette's syndrome (letter). *Lancet* 343:601
- Meuldijk R and Colon E (1992). Methadone treatment of Tourette's disorder. *Am J Psychiatry* 149(1): 139-140.
- Miguel EC, do Rosario-Campos MC, Shavitt RG, Hounie AG, Mercadante MT, (2001). The tic-related obsessive-compulsive disorder phenotype and treatment implications. *Adv Neurol* 85:43-55
- Nestadt G, Samuels J, Riddle M, Bienvenu J, Liang K, Grados M y Cullen B. (2002) Obsessive-Compulsive disorder: defining the phenotype. *J Clin Psychiatry* 63(suppl6):5-7
- Nicolini H, Herrera K, Páez F, Sánchez de Carmona M, Orozco B, Lodeiro G, de la Fuente JR. (1996b). Traducción al español y confiabilidad de la Escala Yale-Brown para el trastorno Obsesivo-Compulsivo. *Salud Mental* 19: 13-16
- Nicolini H (1999a) Bases genéticas de la mente. Publicaciones del Instituto Mexicano de Psiquiatría. México. págs: 80 – 89.
- Nicolini H, Cruz C, Camarena B, Páez F, De la Fuente JR. (1999b). Understanding the genetic basis of obsessive-compulsive disorder. *CNS spectrums* 4(5): 32-48
- Nicolini H. (2000) El trastorno obsesivo compulsivo. *Psicología Iberoamericana*. 8(1): 1-72
- Pauls DL, Leckman JF. (1986) The inheritance of Gilles de la Tourette's syndrome and associated behaviors: evidence for autosomal dominant transmission. *N Engl J Med* 315:993-997
- Peterson B. (1996). Considerations of natural history and pathophysiology in the psychopharmacology of Tourette's syndrome. *J Clin Psychiatry* 57(suppl9):24-34
- Risch N y Merikangas K. (1996) The future of genetic studies of complex human diseases. *Science* 273:1516-1517
- Risch N. (2000). Searching for genetics determinants in the new millenium. *Nature* 405:847-856.
- Schaid D.J., Sommer S.S. (1994) Comparison of statistics for candidate-gene association studies using cases and parents. *Am J. Hum. Genet.* 55:402-409.
- Shapira N, Keck P, Goldsmith T, McConville B, Eis M, McElroy S. (1997a). Open-label pilot study of tramadol hydrochloride in treatment-refractory obsessive-compulsive disorder 6:170-173.
- Shapira NA, McConville BJ, Pagnucco ML, Morman AB, Keck PF (1997b). Novel use of tramadol hydrochloride in the treatment of Tourette's syndrome (letter) *J Clin Psychiatry* 58:174-175
- Siegel S., Castellan N.J. Estadística no paramétrica aplicada a las ciencias de la conducta. Ed. Trillas, México 1995.
- Terwilliger J.D., Ott J (1992) A haplotype-based "haplotype relative risk" approach to detecting allelic associations. *Hum Hered* 42:337-346.

## GLOSARIO

**Alelo**

Formas alternativas de un gen que pueden ocupar un determinado locus.

**Codominancia**

Cuando dos o más plimorfismos tienen la misma probabilidad de expresarse

**Fenotipo**

Es la expresión observable del genotipo, como una característica morfológica, bioquímica o molecular.

**Gen**

Unidad hereditaria. Secuencia de ADN que produce una molécula de ARN funcional.

**Genotipo**

Es la constitución genética de una persona, ya sea colectivamente en todos los loci o más típicamente en un solo locus.

**Heterocigoto**

Individuo con dos alelos diferentes en un locus dado.

**Homocigoto**

Individuo con dos alelos iguales en un locus dado.

**Loci**

Plural de locus.

**Locus**

Posición de un gen en un cromosoma.

**Mutación**

Cambio en la secuencia de bases nitrogenadas del ADN.

**Polimorfismo**

Existencia de más de un alelo normal de un gen.

**Predisposición**

Es la tendencia de una persona o familia de presentar una característica o enfermedad. También se conoce como labilidad.

**Probando**

Persona afectada que en cualquier momento es descubierta independientemente de los otros miembros de la familia.