

# **ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DEL POLIMORFISMO EN EL GEN DEL TRANSPORTADOR DE SEROTONINA EN PACIENTES CON OBESIDAD**

**UNIVERSIDAD NACIONAL  
AUTÓNOMA DE MÉXICO**

Maestría en Ciencias Médicas  
Campo de Estudio Psiquiatría

**ALUMNO: DRA. ELSA RUVINSKIS  
PÉREZ**

**TUTOR: DR. HUMBERTO  
NICOLINI**



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

|   |           |
|---|-----------|
| <b>1. INTRODUCCIÓN</b>  | <b>4</b>  |
| <b>1.1 Definición de obesidad</b>   | <b>4</b>  |
| <b>1.2. Instrumentos para calcular el peso normal, sobrepeso y obesidad</b> | <b>5</b>  |
| 1.2.1 Determinación de la grasa corporal. Criterios para el diagnóstico.    | 5         |
| 1.2.2 Medición de pliegues cutáneos.  | 6         |
| <b>1.3 Comorbilidad asociada a la obesidad</b>                              | <b>7</b>  |
| 1.3.1 Síndrome metabólico   | 8         |
| <b>1.4 Epidemiología</b>  | <b>8</b>  |
| <b>1.5. Factores que influyen en la aparición de la obesidad.</b>           | <b>11</b> |
| 1.5.1. Genéticos  | 11        |
| 1.5.2. Herencia monogénica  | 11        |
| 1.5.3. Herencia poligénica  | 12        |
| 1.5.4. Ambiente y genes   | 13        |
| 1.5.5 Polimorfismo genético y obesidad.                                     | 14        |
| 1.5.6. Transportador de la serotonina                                       | 14        |
| 1.5.7. Metabólicos  | 15        |
| 1.5.8. Psicológicos   | 17        |
| 1.5.9. Ambientales  | 18        |
| 1.5.10 Síntomas de depresión y ansiedad asociados con obesidad              | 18        |
| 1.5.11 Impulsividad y obesidad  | 19        |
| <b>JUSTIFICACIÓN</b>  | <b>21</b> |
| <b>HIPÓTESIS</b>  | <b>21</b> |
| <b>OBJETIVOS</b>  | <b>21</b> |
| <b>2. Materiales y Métodos</b>  | <b>21</b> |
| <b>2.1 Tipo de estudio</b>  | <b>21</b> |
| <b>2.2 Muestra</b>  | <b>22</b> |
| <b>2.3 Criterios de inclusión</b>   | <b>22</b> |
| <b>2.4 Criterios de exclusión</b>   | <b>22</b> |
| 2.5. Instrumentos aplicados   | 22        |
| <b>2.5. DESCRIPCIÓN DE LAS ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO:</b>            | <b>22</b> |
| 2.5.1. Escala de impulsividad de Plutchik                                   | 22        |
| 2.5.2. Escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A)                               | 23        |
| 2.5.3. Escala de depresión de Hamilton (HAM-D)                              | 24        |
| 2.5.4. Escala Sympton check list (SCL-90)                                   | 24        |
| <b>2.6 Extracción ADN</b>   | <b>25</b> |
| 2.6.1 Preparación de la muestra.  | 25        |
| 2.6.2 Método utilizado en el presente estudio                               | 25        |
| <b>3. Resultados</b>  | <b>27</b> |
| <b>3.1 Examen físico de los sujetos de estudio y sus padres</b>             | <b>27</b> |
| <b>3.2 Etnicidad de sujetos de estudio y sus padres</b>                     | <b>29</b> |
| <b>3.3 Grado de estudio y ocupación de probandos y sus padres</b>           | <b>29</b> |

|  |           |
|--|-----------|
| 3.4 Estado civil de probandos _____  | 30        |
| 3.5 Antecedentes personales y familiares de enfermedades en el grupo de estudio. _____ | 31        |
| 3.6 Características psicológicas de probandos. _____                                   | 32        |
| <b>3.7 Escalas aplicadas a todos los participantes _____</b>                           | <b>32</b> |
| 3.7.1 Symptom Check List (SCL 90) _____  | 32        |
| 3.7.2 Audit _____  | 34        |
| 3.7.3 Escala de Hamilton para la depresión _____                                       | 34        |
| 3.7.4 Escala de Hamilton para la ansiedad _____  | 34        |
| 3.7.5 Escala de Plutchik _____   | 35        |
| 3.7.6 Test de transmisión del desequilibrio (TDT) _____                                | 35        |
| <b>4. CONCLUSIONES _____</b>   | <b>36</b> |
| <b>5. DISCUSION _____</b>  | <b>36</b> |
| <b>6. BIBLIOGRAFÍA _____</b>   | <b>37</b> |

# 1. INTRODUCCIÓN

## 1.1 Definición de obesidad

Hoy en día la obesidad constituye un problema importante de salud pública en países occidentales con alto grado de industrialización, tanto por su impacto en la esperanza de vida, como en la calidad de ésta en las etapas productivas.

La obesidad es una enfermedad que se define como un aumento de la grasa corporal en un nivel que significa un riesgo para la salud. Su causa principal es un balance calórico positivo por un mayor ingreso o un menor gasto energético, lo cual, puede ser el resultado de una alteración del apetito o una disminución del consumo energético, derivado de causas ambientales o defectos de la regulación endógena. **(1)**

Comer es una conducta consciente regulada por factores endógenos que modulan el apetito y la saciedad, además factores ambientales y/ o cognitivos también intervienen

El apetito y la saciedad están regulados en el hipotálamo (centros laterales y ventromedial del Sistema Nervioso Central), los cuales están interconectados tanto neuroquímicamente como neuronalmente, con áreas de la corteza cerebral y el sistema nervioso autónomo.

Es posible que la conducta alimentaria no esté determinada por un solo neurotransmisor, sino por flujos de neurotransmisores. Hasta el momento se han estudiado las funciones de las catecolaminas, como la serotonina, la norepinefrina y la dopamina. **(2)**

La obesidad puede ser exclusivamente el resultado de la alteración que sufra uno o más de los componentes del balance energético: obtención de calorías, gasto energético y distribución de los depósitos calóricos. La obtención de calorías depende del contenido energético de los alimentos y del volumen y la frecuencia con la que se dispone de los mismos, la cual a su vez, debería estar determinada por la necesidad de reponer depósitos de energía orgánica; sin embargo, en este sentido intervienen la recompensa hedónica alimentaria y la palatabilidad de las comidas. **(3)**

La privación de alimentos determina una serie de cambios metabólicos orientados a la búsqueda de energía que incluyen, una disminución en la glucemia, reducción en los niveles de insulina, leptina, péptidos gastrointestinales y alteraciones en la actividad de las diferentes aminas involucradas en el control del apetito: norepinefrina, orexinas, dopamina, serotonina. Estos cambios químicos se llevan a cabo de una manera secuencial y orquestada y las alteraciones genéticamente determinadas de estas funciones pueden estar involucradas en la definición de los cambios de peso corporal **(2)**

## 1.2. Instrumentos para calcular el peso normal, sobrepeso y obesidad

### 1.2.1 Determinación de la grasa corporal. Criterios para el diagnóstico.

El contenido de la grasa corporal varía entre individuos del mismo sexo, peso y talla. El promedio de grasa es mayor en mujeres que en hombres, ya que representa entre 20 y 25% en el género femenino y entre el 10% y 15% en el masculino. (4)

Los métodos para medir con exactitud la grasa corporal son muy complejos y costosos (cuadro 1). Por lo tanto, para el clínico la definición de obesidad deberá de ser a través de métodos indirectos, como la medición de indicadores antropométricos tales como: peso, talla y grosor de pliegues cutáneos. Para la determinación del peso y la talla se cuenta con amplia disponibilidad de equipos, con facilidad y precisión de uso, y aceptación general de los pacientes; de hecho, en la mayor parte de los individuos la obesidad se determina según su peso corporal. (4)

|   | Costos | Facilidad | Precisión | Grasa regional |
|---|--------|-----------|-----------|----------------|
| Talla y peso  | S      | Fácil     | Mucha     | No             |
| Pliegues cutáneos   | S      | Fácil     | Poca      | Sí             |
| Circunferencias   | S      | Fácil     | Moderada  | Sí             |
| Densidad-inmersión  | SS     | Moderada  | Alta      | No             |
| Pletismografía  | SSS    | Difícil   | Alta      | No             |
| Agua (H <sub>2</sub> O, D <sub>2</sub> O, H <sub>2</sub> <sup>18</sup> O) | SS     | Moderada  | Alta      | No             |
| Potasio (49 K)  | SSS    | Difícil   | Alta      | No             |
| Conductividad (Tobec)   | SSS    | Moderada  | Alta      | No             |
| Impedancia bioeléctrica   | SS     | Fácil     | Alta      | No             |
| Gas soluble en grasa  | SS     | Difícil   | Alta      | No             |
| Tomografía computada  | SSSS   | Difícil   | Alta      | Sí             |
| Ultrasonido   | SSS    | Moderada  | Moderada  | Sí             |
| Activación de neutrones   | SSSS   | Difícil   | Alta      | No             |
| Resonancia magnética  | SSSS   | Difícil   | Alta      | Sí             |

S = costo bajo; SS = costo moderado; SSS = costo elevado; SSSS = costo muy elevado.

Cuadro 1. Comparación de métodos para estimar la grasa corporal y su distribución  
Tomado de Castro, Guadalupe y Godínez Gutiérrez, Sergio A. Obesidad.  
Actualidades en medicina interna No. 1

El índice de masa corporal (IMC) de Quetelet, que es la relación del peso corporal en kilogramos, dividido entre la estatura en metros al cuadrado ( $\text{kg/m}^2$ ), ofrece una estimación indirecta, pero accesible para el diagnóstico de obesidad, validada por diversos estudios que demuestran un aumento en la mortalidad al encontrarse los valores del IMC por arriba de ciertos puntos de corte (figura 1). Para la población mexicana, de acuerdo con el Consenso Nacional de Obesidad, se debe considerar como obeso a todo sujeto con IMC igual o mayor a 27 ( $\text{kg/m}^2$ ), y para las personas cuya talla se encuentra por debajo de la percentila poblacional (<1.60m) se considera obesidad en los individuos con 25 o más de índice de masa corporal.

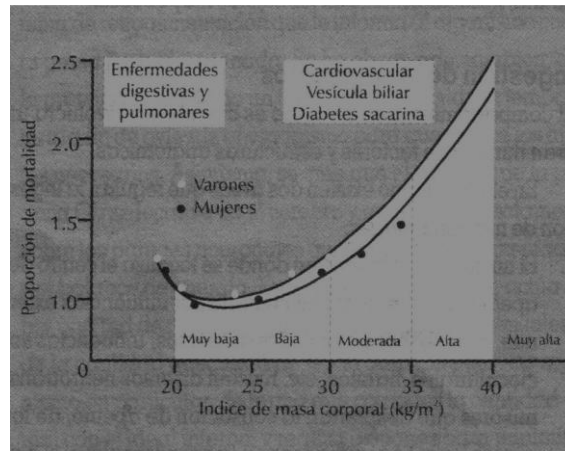


Figura 1. Aumento en la mortalidad al incrementarse los valores del IMC  
 Tomado de Castro, Guadalupe y Godínez Gutiérrez, Sergio A. Obesidad.  
 Actualidades en medicina interna No. 1

### 1.2.2 Medición de pliegues cutáneos.

Este procedimiento proporciona una estimación más exacta de la masa grasa corporal que los otros. La medición de los pliegues cutáneos se efectúa utilizando un plicómetro de precisión.

El pliegue del tríceps, por práctico, es el que más se mide. Se considera que hay obesidad si excede 15 mm en el hombre y 25 mm en la mujer. Una evaluación ideal debe incluir, al menos, un sitio adicional de medición (bicipital, subescapular, suprailíaco). El inconveniente de este procedimiento es que el clínico debe recibir adiestramiento estandarizado previamente para realizar de manera adecuada las mediciones, y los plicómetros deben ajustarse periódicamente. **(4)**

Conocer la distribución de la grasa corporal en los diferentes segmentos corporales es un dato importante, ya que la localización de su acumulación sirve también para valorar riesgos en la salud.

El índice más comúnmente utilizado de la distribución de la grasa corporal es la relación de las circunferencias de la cintura y la cadera; este permite clasificar a los pacientes obesos en dos grupos: el primero, en quienes el predominio de la grasa está en el segmento inferior (distribución femoroglútea o ginecoide) y el segundo en quienes el predominio de la grasa está en el segmento superior (distribución abdominal o androide) (figura 2). Este índice predice riesgos potenciales a la salud, como cardiopatía isquémica, diabetes mellitus, infarto del miocardio, hipertensión arterial e hiperlipidemia.

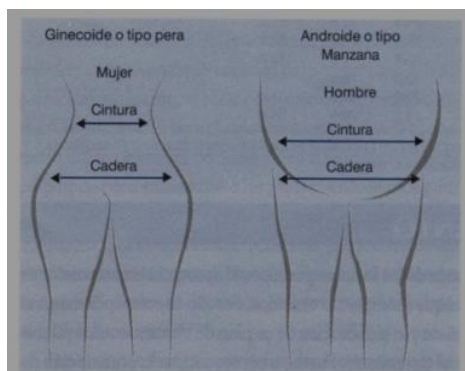


Figura 2 Distribución de la grasa corporal en mujeres y hombres

El Consenso Nacional de Obesidad sugiere que una relación cintura-cadera mayor de 1.0 en hombres y mayor de 0.8 en mujeres indica una acumulación mayor de grasa en el segmento superior, y por lo tanto, la obesidad está relacionada con complicaciones cardiovasculares y muerte súbita.

Clínicamente es importante considerar la edad en la que inició la obesidad, la historia familiar y personal de enfermedades o complicaciones más frecuentes vinculadas con la obesidad, así como la distribución corporal de la misma. **(4)**

### 1.3 Comorbilidad asociada a la obesidad

Debido al incremento en su prevalencia, la obesidad está considerada como una de las principales causas de morbilidad y mortalidad. Se ha asociado con el aumento de diferentes enfermedades como: *Diabetes mellitus* tipo 2, hipertensión arterial, dislipidemias y desarrollo de aterosclerosis que puede manifestarse clínicamente como cardiopatía coronaria o como accidentes cerebro-vasculares; así como algunos problemas médicos como son: la apnea del sueño, el síndrome de ovarios poliquísticos, esteatosis hepática no alcohólica, litiasis vesicular y problemas ortopédicos (*artrosis*, *genu valgo*, etc.) además puede afectar la calidad de vida de los pacientes y con frecuencia se ha asociado a depresión y problemas alimentarios.

Existe asociación entre la distribución de la grasa corporal, la resistencia a la insulina y las complicaciones metabólicas de la obesidad. El patrón androide (figura 2) con exceso de grasa en la región superior del cuerpo, particularmente en el abdomen, es considerado un factor de riesgo para enfermedad cardiovascular (ECV), comparado con el patrón ginecoide, que presenta aumento de grasa en la parte inferior del cuerpo, principalmente en las caderas y muslos. Esta hipótesis está apoyada por estudios observacionales que han reportado que: a) individuos con diabetes y con intolerancia a la glucosa tienden a tener más grasa visceral comparados con individuos no diabéticos con niveles comparables de adiposidad total; b) la grasa visceral ha sido un determinante más importante de sensibilidad a la insulina que la grasa subcutánea. Estudios prospectivos también han indicado que la grasa visceral es un predictor para el desarrollo de intolerancia a la glucosa y la diabetes. **(14)**



### 1.3.1 Síndrome metabólico

El síndrome metabólico o de resistencia a la insulina afecta cerca de una cuarta parte de la población mayor de 40 años, se manifiesta principalmente por alteraciones en el metabolismo de los lípidos (particularmente concentraciones bajas de colesterol DHL, triglicéridos y apoproteína B), hipertensión arterial, intolerancia a carbohidratos /hiperglucemia de ayuno y obesidad central o visceral.

### 1.4 Epidemiología

El sobrepeso y la obesidad son problemas que afectan a cerca de 70% de la población (mujeres, 71.9 %, hombres, 66.7%) entre los 30 y 60 años, en ambos sexos. Sin embargo, entre las mujeres existe un mayor porcentaje de obesidad –índice de masa corporal igual o mayor a 30– que entre los hombres. La prevalencia de obesidad en los adultos mexicanos ha ido incrementando con el tiempo. En 1993, resultados de la Encuesta Nacional de Enfermedades Crónicas (ENEC, 1993) mostraron que la prevalencia de obesidad en adultos era de 21.5%, mientras que con datos de la Encuesta Nacional de Salud (ENSA, 2000) se observó que 24% de los adultos en nuestro país la padecían y, actualmente, con mediciones obtenidas por la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2006) se encontró que alrededor de 30% de la población mayor de 20 años (mujeres, 34.5%, hombres, 24.2%) tenía obesidad (figura 3 y 4). Este incremento porcentual debe tomarse en consideración sobre todo porque el sobrepeso y la obesidad son factores de riesgo importantes para el desarrollo de enfermedades crónicas, incluyendo las cardiovasculares, diabetes y cáncer. **(6)**

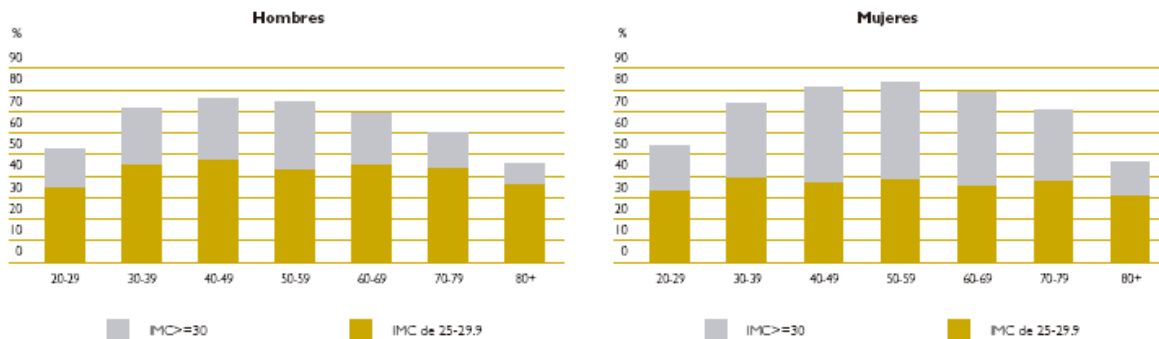


Figura 3. Prevalencia de sobrepeso y obesidad, según grupo de edad y sexo. México, ENSANUT 2006

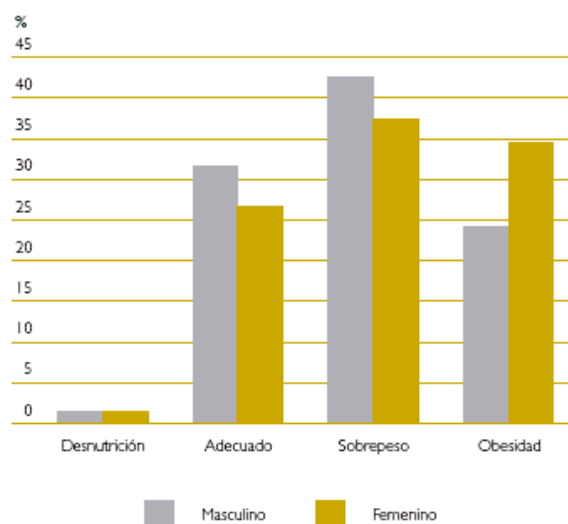


Figura 4. Distribución del estado nutricional, de acuerdo con el IMC, por sexo ENSANUT 2006. México

| Edad en años | Masculino      |                |      |                 |                |                |      |                 |
|--------------|----------------|----------------|------|-----------------|----------------|----------------|------|-----------------|
|              | Muestra número | Sobrepeso      |      |                 | Obesidad       |                |      |                 |
|              |                | Número (miles) | %    | Expansión IC95% | Muestra número | Número (miles) | %    | Expansión IC95% |
| 5            | 117            | 145.3          | 12.9 | (9.26, 17.63)   | 78             | 54.7           | 4.8  | (3.51, 6.65)    |
| 6            | 126            | 150.4          | 14.5 | (11.27, 18.37)  | 86             | 101.5          | 9.8  | (6.53, 14.36)   |
| 7            | 141            | 137.2          | 13.4 | (10.69, 16.76)  | 100            | 79.3           | 7.8  | (6.00, 9.99)    |
| 8            | 169            | 150.4          | 13.9 | (11.11, 17.25)  | 130            | 133.0          | 12.3 | (9.46, 15.82)   |
| 9            | 235            | 256.9          | 21.2 | (16.70, 26.54)  | 123            | 132.7          | 11.0 | (8.14, 14.58)   |
| 10           | 246            | 212.2          | 17.0 | (14.12, 20.44)  | 134            | 107.7          | 8.6  | (6.74, 11.03)   |
| 11           | 245            | 245.4          | 21.2 | (17.69, 25.27)  | 123            | 130.3          | 11.3 | (8.82, 14.31)   |
| Total        | 1 279          | 1 297.7        | 16.5 | (15.09, 17.93)  | 774            | 739.0          | 9.4  | (8.42, 10.43)   |

| Edad en años | Femenino       |                |      |                 |                |                |      |                 |
|--------------|----------------|----------------|------|-----------------|----------------|----------------|------|-----------------|
|              | Muestra número | Sobrepeso      |      |                 | Obesidad       |                |      |                 |
|              |                | Número (miles) | %    | Expansión IC95% | Muestra número | Número (miles) | %    | Expansión IC95% |
| 5            | 158            | 140.6          | 12.6 | (9.91, 15.92)   | 80             | 96.1           | 8.6  | (5.49, 13.28)   |
| 6            | 131            | 155.9          | 13.7 | (10.40, 17.87)  | 84             | 79.6           | 7.0  | (5.09, 9.58)    |
| 7            | 162            | 150.8          | 16.1 | (12.83, 20.04)  | 94             | 93.7           | 10.0 | (7.55, 13.17)   |
| 8            | 189            | 186.7          | 17.5 | (14.30, 21.32)  | 99             | 95.3           | 8.9  | (6.85, 11.62)   |
| 9            | 236            | 284.4          | 23.2 | (18.36, 28.84)  | 114            | 104.0          | 8.5  | (6.45, 11.07)   |
| 10           | 254            | 242.8          | 20.0 | (16.74, 23.74)  | 112            | 125.2          | 10.3 | (7.64, 13.82)   |
| 11           | 262            | 271.2          | 21.8 | (18.33, 25.83)  | 101            | 95.7           | 7.7  | (5.97, 9.89)    |
| Total        | 1 392          | 1 432.4        | 18.1 | (16.62, 19.58)  | 684            | 689.6          | 8.7  | (7.62, 9.91)    |

Cuadro 2. Prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en la población de 5 a 11 años, por grupos de edad y sexo. México, ENSANUT 2006

| Edad en años | Masculino      |                |             |                |                |                |             |               |
|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|----------------|-------------|---------------|
|              | Sobrepeso      |                |             |                | Obesidad       |                |             |               |
|              | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | IC95%          | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | IC95%         |
| 12           | 250            | 301.1          | 22.1        | (18.06, 26.71) | 137            | 145.7          | 10.7        | (8.21, 13.78) |
| 13           | 267            | 371.2          | 24.9        | (20.90, 29.30) | 130            | 132.0          | 8.8         | (6.77, 11.48) |
| 14           | 201            | 256.5          | 18.4        | (14.76, 22.59) | 115            | 183.8          | 13.2        | (6.83, 23.82) |
| 15           | 223            | 291.2          | 22.9        | (19.08, 27.34) | 91             | 93.5           | 7.4         | (5.58, 9.67)  |
| 16           | 169            | 194.4          | 17.8        | (14.29, 21.90) | 89             | 89.4           | 8.2         | (5.93, 11.18) |
| 17           | 171            | 209.9          | 21.7        | (17.51, 26.52) | 77             | 95.0           | 9.8         | (7.19, 13.26) |
| 18           | 122            | 150.2          | 17.0        | (13.23, 21.67) | 75             | 82.2           | 9.3         | (6.84, 12.60) |
| 19           | 138            | 173.5          | 24.7        | (19.59, 30.65) | 64             | 99.6           | 14.2        | (9.12, 21.40) |
| Total        | 1 541          | 1 948.1        | 21.2        | (19.68, 22.91) | 778            | 921.3          | 10.0        | (8.53, 11.80) |

| Edad en años | Femenino       |                |             |                |                |                |             |               |
|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|----------------|-------------|---------------|
|              | Sobrepeso      |                |             |                | Obesidad       |                |             |               |
|              | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | IC95%          | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | IC95%         |
| 12           | 261            | 297.6          | 24.0        | (20.20, 28.36) | 100            | 93.1           | 7.5         | (5.46, 10.27) |
| 13           | 263            | 319.7          | 23.8        | (20.27, 27.79) | 88             | 94.5           | 7.0         | (5.13, 9.60)  |
| 14           | 254            | 287.0          | 24.7        | (20.93, 28.80) | 98             | 106.3          | 9.1         | (6.60, 12.50) |
| 15           | 240            | 293.4          | 23.9        | (19.67, 28.63) | 89             | 143.7          | 11.7        | (8.43, 15.99) |
| 16           | 227            | 259.2          | 22.1        | (18.17, 26.71) | 77             | 76.2           | 6.5         | (4.75, 8.85)  |
| 17           | 188            | 215.2          | 20.6        | (16.95, 24.79) | 89             | 114.2          | 10.9        | (8.08, 14.63) |
| 18           | 211            | 270.3          | 24.2        | (19.85, 29.19) | 98             | 128.0          | 11.5        | (8.10, 16.01) |
| 19           | 188            | 221.7          | 22.3        | (18.05, 27.31) | 85             | 101.9          | 10.3        | (7.56, 13.82) |
| Total        | 1 832          | 2 164.1        | 23.3        | (21.84, 24.78) | 724            | 857.9          | 9.2         | (8.17, 10.41) |

Cuadro 3. Prevalencia nacional de sobrepeso y obesidad en la población de 12 a 19 años, por edad y sexo. México, ENSANUT 2006

| Edad en años | Masculino      |                |             |                |                |             |                |                |             |                |                |              |      |         |      |              |
|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|--------------|------|---------|------|--------------|
|              | Desnutrición   |                |             | Adecuado       |                |             | Sobrepeso      |                |             | Obesidad       |                |              |      |         |      |              |
|              | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | Muestra número | Número (miles) | Expansión %  |      |         |      |              |
| 20 a 29      | 76             | 194.6          | 3.3         | (2.3, 4.6)     | 1224           | 2 687.4     | 45.2           | (42.1, 48.3)   | 1 047       | 2 056.2        | 34.6           | (31.6, 37.7) | 502  | 1 004.5 | 16.9 | (14.9, 19.2) |
| 30 a 39      | 27             | 49.0           | 0.9         | (0.5, 1.6)     | 909            | 1 501.3     | 27.7           | (25.0, 30.6)   | 1 506       | 2 479.6        | 45.7           | (43.1, 48.3) | 878  | 1 394.3 | 25.7 | (23.3, 28.3) |
| 40 a 49      | 21             | 32.5           | 0.7         | (0.4, 1.2)     | 630            | 1 071.5     | 22.5           | (20.0, 25.1)   | 1 324       | 2 260.1        | 47.4           | (44.4, 50.4) | 786  | 1 406.1 | 29.5 | (26.8, 32.3) |
| 50 a 59      | 13             | 26.5           | 0.7         | (0.3, 1.9)     | 463            | 898.1       | 24.6           | (20.7, 28.9)   | 789         | 1 557.6        | 42.6           | (38.6, 46.8) | 527  | 1 171.7 | 32.1 | (27.5, 37.1) |
| 60 a 69      | 15             | 27.1           | 1.1         | (0.6, 2.0)     | 401            | 726.6       | 29.3           | (25.6, 33.3)   | 593         | 1 122.6        | 45.3           | (41.3, 49.4) | 318  | 601.6   | 24.3 | (20.8, 28.2) |
| 70 a 79      | 14             | 20.7           | 1.4         | (0.7, 2.7)     | 327            | 545.7       | 36.6           | (31.6, 41.8)   | 364         | 659.3          | 44.2           | (38.8, 49.7) | 150  | 266.7   | 17.9 | (14.0, 22.5) |
| 80 o más     | 26             | 21.9           | 4.0         | (2.5, 6.5)     | 198            | 272.0       | 49.9           | (42.4, 57.4)   | 135         | 202.3          | 37.1           | (29.8, 45.0) | 41   | 49.1    | 9.0  | (6.1, 13.0)  |
| Total        | 192            | 372.3          | 1.5         | (1.2, 1.9)     | 4152           | 7 702.5     | 31.7           | (30.2, 33.2)   | 5 758       | 10 337.8       | 42.5           | (41.1, 44.0) | 3202 | 5 894.1 | 24.2 | (23.0, 25.6) |

| Edad en años | Femenino       |                |             |                |                |             |                |                |             |                |                |              |       |          |      |              |
|--------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|-------------|----------------|----------------|--------------|-------|----------|------|--------------|
|              | Desnutrición   |                |             | Adecuado       |                |             | Sobrepeso      |                |             | Obesidad       |                |              |       |          |      |              |
|              | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | Muestra número | Número (miles) | Expansión % | Muestra número | Número (miles) | Expansión %  |       |          |      |              |
| 20 a 29      | 110            | 265.7          | 3.1         | (2.1, 4.6)     | 1 872          | 3 635.1     | 42.8           | (40.5, 45.2)   | 1 521       | 2 849.5        | 33.6           | (31.1, 36.2) | 1 064 | 1 735.4  | 20.5 | (18.7, 22.3) |
| 30 a 39      | 34             | 40.0           | 0.5         | (0.3, 0.8)     | 1 384          | 2 196.4     | 25.4           | (23.5, 27.4)   | 2 324       | 3 405.8        | 39.4           | (37.1, 41.8) | 2 120 | 3 000.5  | 34.7 | (32.7, 36.8) |
| 40 a 49      | 17             | 23.7           | 0.3         | (0.2, 0.6)     | 754            | 1 297.7     | 18.0           | (16.3, 19.9)   | 1 536       | 2 719.0        | 37.8           | (35.3, 40.3) | 1 770 | 3 152.6  | 43.8 | (41.3, 46.4) |
| 50 a 59      | 14             | 41.0           | 0.9         | (0.4, 2.1)     | 399            | 699.5       | 15.4           | (13.3, 17.9)   | 907         | 1 780.8        | 39.3           | (36.2, 42.5) | 1 112 | 2 008.3  | 44.3 | (40.9, 47.8) |
| 60 a 69      | 26             | 46.8           | 1.5         | (0.9, 2.5)     | 345            | 557.3       | 18.0           | (15.5, 20.7)   | 625         | 1 181.5        | 38.1           | (33.7, 42.7) | 735   | 1 313.5  | 42.4 | (38.3, 46.5) |
| 70 a 79      | 23             | 20.8           | 1.1         | (0.7, 1.8)     | 342            | 528.2       | 27.3           | (22.9, 32.2)   | 454         | 762.6          | 39.4           | (34.4, 44.7) | 351   | 622.7    | 32.2 | (27.6, 37.1) |
| 80 o más     | 23             | 39.0           | 5.2         | (3.1, 8.6)     | 213            | 334.2       | 44.5           | (37.5, 51.7)   | 155         | 255.8          | 34.0           | (27.2, 41.7) | 90    | 122.5    | 16.3 | (12.1, 21.5) |
| Total        | 247            | 477.0          | 1.4         | (1.1, 1.8)     | 5 309          | 9 248.5     | 26.7           | (25.6, 27.8)   | 7 522       | 12 955.0       | 37.4           | (36.1, 38.7) | 7242  | 11 955.5 | 34.5 | (33.4, 35.7) |

Cuadro 3. Distribución porcentual del IMC (OMS) en población adulta, por sexo y grupos de edad. México, ENSANUT 2006

## 1.5. Factores que influyen en la aparición de la obesidad.

La obesidad es un problema multifactorial que abarca aspectos genéticos, metabólicos, psicológicos y ambientales. (4)

### 1.5.1. Genéticos

La magnitud de la contribución genética al desarrollo de la obesidad está bien documentada en múltiples estudios de familias, gemelos y personas en adopción. El grado de heredabilidad es la medición de la contribución relativa del factor genético a la variabilidad de cierto rasgo. Una porción sustancial de la variación en la adiposidad humana puede atribuirse a la transmisión genética. Como la obesidad es un proceso patológico complejo que se define por una serie de mediciones, como el IMC, la masa grasa corporal y las concentraciones de leptina entre otras, y puesto que estos fenotipos son rasgos clara y continuamente distribuidos un enfoque genético cuantitativo se antoja pertinente para analizar genéticamente la obesidad (7).

El gen se define como la unidad de transmisión de características fenotípicas. En los últimos 15 años el entendimiento de cómo es el funcionamiento de los genes ha derivado en el estudio de la genómica. El término genómica se refiere al estudio de las interacciones entre todos los genes del Genoma Humano.

El término “Genómica” fue acuñado hace aproximadamente 17 años y hace referencia al estudio no sólo de los genes, sino sus funciones, relaciones entre sí y con el ambiente. (35)

La genómica puede aplicarse a condiciones comunes como: cáncer de mama, cáncer colon-rectal, infección por virus de inmunodeficiencia humana, tuberculosis; enfermedades crónicas como obesidad y *Diabetes mellitus* tipo dos raras veces se asocian a herencia Mendeliana, explicada por la alteración de un solo gen. Lo más frecuente es que participen muchos genes, herencia poligénica, cuya expresión debe regularse por señales intracelulares, que también tienen interacción con el ambiente. (8)

### 1.5.2. Herencia monogénica

La obesidad relacionada con alteraciones en un solo *locus* es una prueba de la influencia fisiológica de algunos genes específicos, aunque la frecuencia es rara y los mecanismos son múltiples.

La zona de riesgo en el cromosoma 2 esta asociada al gen POMC, que podría estar mutado en sujetos con obesidad. Recientemente se ha descrito que el cromosoma 10 y el 20 muestran interacción entre *loci* que se asocian en la obesidad extrema. El cromosoma 11 contiene los genes de las proteínas desacopladora UCP2 y UCP3 que, en la actualidad, es controversial su papel etiopatogénico para la obesidad.

La herencia monogénica no es una explicación adecuada para la obesidad en la mayoría de las personas. La obesidad es una enfermedad compleja que debe estudiarse paso a paso: desde los genes, por ejemplo el síndrome de Prader-Willi (PWS: MIM 176270) es una forma relativamente común de herencia monogénica en la obesidad. Son varios los mecanismos de transmisión, uno de ellos es la impronta, que es debida a una delección en el intervalo 15q 11.2- q12. Lo notable de la impronta es que dependiendo de cual de los padres posee el defecto, la expresión fenotípica puede ser diferente. Cuando la delección proviene de la madre se observa una disomía uniparental y se expresa como síndrome de

Angelman (MIM 105830) que se asocia con retardo mental, convulsiones, facies y movimientos de marioneta. El fenotipo de PWS se asocia con retardo mental, hiperfagia, hipogonadismo hipogonadotrófico, saliva viscosa, trastorno obsesivo compulsivo y baja estatura. Estos síndromes tienen ocurrencia esporádica aunque el riesgo de presentar un hermano afectado es de 1:1,000 comparado con la población general que es 1:25,000. Un pequeño número de casos son alteraciones genéticas de *novo*. El síndrome de Bardet-Biedl (BBS MIM 209900, 600374, 603650, 600151) muestra herencia autosómica recesiva, que se caracteriza por obesidad, hipogonadismo (primario y terciario), retardo mental, polidactilia, alteración renal estructural (displasia quística) y retinopatía pigmentosa. La asociación de fibrosis hepática y diabetes mellitus es frecuente en el BBS.

La leptina es una hormona secretada principalmente por el tejido adiposo blanco, que ha sido investigada en los últimos años. La deficiencia de Leptina (LEP MIM 164160) en humanos se describió por primera vez en una familia consanguinea de origen paquistaní. Los padres, que eran primos de primer grado, no manifestaron obesidad, pero dos de sus hijos mostraron obesidad extrema. A través de una reacción de cadena polimerasa con transcriptasa inversa (RT-PCR) el ARNm de la leptina obtenido del tejido adiposo mostró una delección de guanina en el codón 133, lo que dio como resultado una señal de terminación. El gen de la leptina también puede estar determinado por el sexo genotípico, como se observa con la secreción de leptina por adipocitos estimulados con estrógenos (*in vitro*), fenómeno que se observa sólo en adipocitos de origen femenino y no en muestras tomadas de hombres. La testosterona tiene un efecto inhibitorio sobre ARNm pero no modifica la concentración circundante de leptina. **(7, 8)**

El receptor de la leptina tiene 18 exones cuyas mutaciones, relacionados a señales de terminación (LEPR MIM 601007) se ha descrito en muy pocas familias. Otras alteraciones de genes únicos muy raros, son los defectos en la prohormona convertasa (PCI MIM 162150) proopiomelanocortina (POMC) y el receptor 4 de la hormona estimulante de la melanina (MC4R). **(8)**

### **1.5.3. Herencia poligénica**

La herencia poligénica es el conjunto responsable de algunos caracteres que parecen sencillos desde la superficie. Muchos caracteres como el peso, forma, altura, color y metabolismo son gobernados por el efecto acumulativo de muchos genes. La herencia poligénica no se expresa en absoluto como caracteres discretos, como en el caso de los caracteres mendelianos. En vez de ello los caracteres poligénicos se reconocen por expresarse como graduaciones de pequeñas diferencias (una variación continua). El resultado forma una curva con un valor medio en el pico y valores extremos en ambas direcciones **(9)**

La investigación genética actual cuenta principalmente con la secuenciación completa del genoma humano para aplicarlo en la identificación de los genes causales de esta enfermedad. Con la premisa de que la obesidad es un complejo fenotipo multifactorial cuyas variantes interindividuales para tales fenotipos resultan de la acción de múltiples genes con factores del ambiente. El estudio de los genes de la obesidad humana común, se engloba en dos amplias categorías que incluyen el enfoque del gen candidato único y el escaneo genómico amplio.

Todos los diseños de investigación utilizados en escaneos amplios del genoma implican el uso de polimorfismos genéticos que se encuentran distribuidos equitativamente a través del genoma.

Los determinantes genéticos del grado de adiposidad y la distribución de grasa corporal se han demostrado en estudios con gemelos idénticos y estudios de adopción, encontrándose una heredabilidad entre 0.60 y 0.90. La tendencia actual es utilizar mediciones fenotípicas cuantitativas ya que las alteraciones metabólicas asociadas a la obesidad no se expresan “como todo o nada” más bien tienen muy variados grados de intensidad. La obesidad debe clasificarse como una medición cuantitativa como el índice de masa corporal, grasa corporal total y grasa visceral, tomando en cuenta también la participación con el ambiente. **(8)**

Tradicionalmente se ha presentado el análisis de ligamiento (linkage analysis) en forma de LOD score (logarithm of the likelihood ratio for linkage). La calificación de LOD por arriba de 3 es equivalente a un valor de  $p=0.0001$ , lo que es estadísticamente muy significativo, en cambio, el análisis de desequilibrio en el ligamiento (LD, linkage disequilibrium) puede tener suficiente poder para identificar riesgos menores de 1.5. **(8)**

La relación entre obesidad y diabetes mellitus tipo 2 es explicada con bases moleculares. Es conocida la relación entre obesidad y resistencia a la insulina, el páncreas debe aumentar la producción de insulina para evitar la hiperglucemia. La efectividad de la producción de insulina esta en relación con la expansión de células beta y el aumento de la actividad de la enzima glucolítica-exocinasa. Para ello, el factor  $B\alpha/Akt1$  debe estimular la producción de las células beta. El fallo subsecuente en estos mecanismos génicos, todavía poco comprendidos, conduce a diabetes tipo 2. **(8)**

Una forma novedosa de investigación son los SNPs (single-nucleotide polymorphism) que son diferencias de una sola base (polimorfismo); por ejemplo algunas personas pueden tener una citosina en un sitio específico de una cadena de DNA, pero otras pueden tener una guanina. Estas diferencias ocurren aproximadamente, una de cada 1000 bases. La frecuencia de estas modificaciones es la que determina si se trata de mutaciones o polimorfismos, en forma arbitraria frecuencia menor o mayor de 1% en la población, respectivamente. Estas modificaciones de bases únicas pueden estar asociadas a la función de los genes y a la subsecuente expresión de enfermedad. La investigación de los SNPs tomará largo tiempo para determinar cuales polimorfismos predominan en poblaciones específicas y así poder rastrear regiones de cromosomas que se asocian a susceptibilidad para enfermedades crónicas.

Entre los múltiples genes que se han vinculado con la obesidad son pocos los que se consideran como un fenotipo conductual. Es por esto que el estudio de genes que son importantes en la función del sistema nervioso podrían ser genes candidatos para el estudio de la obesidad, como es el caso de la vía de la serotonina.

#### **1.5.4. Ambiente y genes**

Nuestros genes están preparados para una guerra continua contra la inclemencia del ambiente y la escasez de alimentos. Ante los cambios modernos, la respuesta natural es el de continuar el programa de supervivencia de todas las generaciones previas.

La menor actividad física y la ingestión de grandes cantidades de alimentos con alta densidad energética forma parte de “un mundo en la abundancia”, que no ha tenido suficiente tiempo para suprimir la expresión de genes relacionados con la supervivencia de un mundo con escases de alimentos. Estos genes han sido considerados en la teoría del “gen ahorrador”. En época de escasez de alimentos aumenta la eficiencia energética; por lo que con poca ingestión de energía, se logran mantener las funciones del organismo. Sin embargo, en presencia de un ambiente de abundancia, la cantidad de

energía es excesiva y se almacena en forma de grasa. Algunos genes, como el de la leptina, cumplen con estas características, pero no explica el fenómeno de la obesidad en su totalidad. En algunos estudios, cerca de dos terceras partes del índice de masa corporal está determinado genéticamente. La tasa metabólica y el cociente respiratorio han mostrado un fuerte componente genético en las familias, lo que debe estar relacionado con la actividad del sistema simpático. También se ha descrito la teoría opuesta del “fenotipo ahorrador” que propone que la programación *in utero* explica la mayor parte del síndrome metabólico . Esta hipótesis sugiere que el bajo peso al nacer va a modificar la programación celular en cuanto a gasto energético y producción de insulina, asociándose a obesidad y diabetes mellitus en la edad adulta. **(8)**

### **1.5.5 Polimorfismo genético y obesidad.**

Cualquier cambio estructural de un alelo que lo diferencie del alelo normal, se le denomina polimorfismo genético. Un requisito estadístico del polimorfismo es que debe existir al menos en el 1% de la población general. Estos polimorfismos pueden estar asociados a una patología, o bien ser un factor de riesgo importante para la misma, se distribuyen en proporciones distintas en la población y en la mayor parte de los casos el cambio estructural consiste en la sustitución de una base.

Los alelos polimórficos poseen distintas mutaciones que alteran la función de una proteína, por lo que se producen cambios en el fenotipo. Si comparamos los mapas de restricción o las secuencias del ADN de estos alelos también serán polimorfos, en el sentido de que cada mapa o secuencia será diferente a las demás.

La forma alélica también puede ser polimorfa por sí misma, aunque no se traduzca en cambios fenotípicos. Pueden existir múltiples versiones de la forma normal de un gen con diferencias en sus secuencias que no alteran su función y por lo tanto no producen variantes fenotípicas. Una población puede presentar un amplio polimorfismo en lo que respecta a su genotipo. En un locus determinado pueden existir distintas variantes de secuencia, algunas de las cuales se harán patentes por provocar cambios en el fenotipo mientras que otras pasarán desapercibidas ya que no presentan efectos visibles.

Así, pueden existir cambios continuos en un locus como los que producen modificaciones en las secuencias del ADN pero no afectan la secuencia proteínica, los que alteran la secuencia proteínica sin provocar cambios en su función, los que generan proteínas con actividades distintas y los que originan proteínas carentes de función.

La identificación de marcadores genéticos asociados a la obesidad ha sido posible gracias al estudio de los polimorfismos, los cuales permiten conocer de manera temprana las posibilidades de aparición de la patología en estudio. **(9)**

Por ejemplo los sujetos portadores de la forma homocigota del polimorfismo – 1438G del receptor a la serotonina 5-HT<sub>2A</sub> y el Gln223Gln de la leptina, presentan obesidad predominantemente abdominal. Fisiopatológicamente se podría involucrar a la desestabilización del sistema serotonina –hipotálamo- hipófisis adrenal, secundaria a la exposición al estrés en aquellos sujetos con vulnerabilidad genética conferida por el polimorfismo 1438G del receptor a la serotonina 5-HT<sub>2A</sub>.

### **1.5.6. Transportador de la serotonina**

Murphy y col. se refieren al transportador de la serotonina (SERT) altamente evolucionado, el cual regula totalmente el sistema serotoninérgico y sus receptores a través de las concentraciones de serotonina en el líquido extracelular. Las diferencias en

la expresión del SERT y su función producida por tres genes y sus variantes (SLC6A4, SERT, 5HTT), muestran una asociación con múltiples desordenes humanos. En muestras de ADN de pacientes con autismo, trastorno por déficit de atención, trastorno bipolar y síndrome de la Tourette, se han encontrado relación en la región del cromosoma 17q donde se localiza el SERT. En investigaciones paralelas en ratones knock-out (bloqueo dirigido de genes, reemplazando un gen de interés por otro que sea inactivo, alterado o irrelevante) **(21)** se han descubierto múltiples fenotipos que identifican al SERT como un gen candidato para otros desórdenes humanos que van desde el síndrome de colon irritable hasta la obesidad. La replica de algunos estudios ha demostrado que una región del polimorfismo del SERT 5, genotipo SS, está asociada a una pobre respuesta terapéutica y más frecuentemente a serios efectos colaterales con tratamientos antagonistas de la recaptura de serotonina (SRIs). **(20)**

Existe evidencia de anormalidades cerebrales en el metabolismo de dopamina, norepinefrina y serotonina que pueden jugar un papel importante en la reducción de “ataques” Kuikka y col, (2001). Se estudiaron 11 pacientes obesas con trastorno por atracón y se compararon con 7 mujeres obesas control. El análisis se hizo utilizando una tomografía de emisión simple de fotones (SPECT por sus siglas en inglés) con radioligando ( $I^{123}$  marcada con 2 beta-Carbometoxi-3 beta-(4-iodofenil) nortropanona -nor- $\beta$ -CIT-). Las obesas con trastorno por atracón mostraron una reducción significativa del transportador 5-HTT unido en el cerebro medio comparado con las obesas controles ( $2.2 \pm 0.5$  contra  $2.9 \pm 0.5$  respectivamente) **(11)**

El transportador de serotonina es codificado por el gen *SLC6A4*, el promotor de este gen muestra alelos funcionales con inserción/delección : long (L) y short (S). Los individuos que tienen la versión corta muestran riesgo de tener altos niveles de ansiedad, Sookoian y colaboradores(12), en muestras de sangre colectadas de 172 adolescentes, encontraron que el alelo S se encontraba asociado con sobre peso, siendo un factor de riesgo, independientemente del sexo, edad e hipertensión

### 1.5.7. Metabólicos

El metabolismo y la utilización de energía son acciones endocrinas periféricas. Algunos hallazgos recientes han permitido observar como algunos componentes centrales y periféricos relacionados con el control del peso, están mediados por receptores de diferentes neurotransmisores y hormonas.

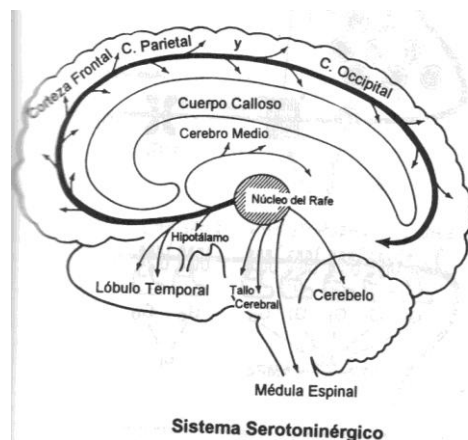
Dado que la obesidad es resultado de un desbalance entre la ingesta calórica y la energía gastada, esto sugiere que el tratamiento de la obesidad probablemente estará basado tanto en mecanismos centrales los cuales disminuyen la urgencia por comer y en mecanismos periféricos, los cuales aumentan la movilización de la energía.

La serotonina es el neurotransmisor más estudiado; se considera que tiene un papel muy importante en la saciedad inhibiendo selectivamente el consumo compulsivo de carbohidratos. **(4)**

Por muchos años los farmacólogos han sabido que el aumento de la disponibilidad de serotonina (5-HT) en la hendidura sináptica o la activación de los receptores del 5-HT reducen la compulsión hacia la comida mientras que la disminución de la activación del receptor del 5-HT da como resultado el efecto opuesto. Algunas investigaciones recientes más específicas señalan que el receptor 5-HT<sub>2C</sub> juega un papel importante en la regulación del apetito. Por ejemplo, a un ratón que le falta el receptor 5-HT<sub>2C</sub> es obeso. La activación de los receptores 5-HT<sub>2C</sub> disminuye el apetito en las ratas. El mecanismo de 5-HT<sub>2C</sub> puede también de manera indirecta favorecer la reducción de peso en humanos cuando se toman medicamentos. Los inhibidores selectivos de la recaptura de la serotonina (SSRIs) pueden reducir el apetito. **(8)**



La Serotonina, la Dopamina y la Norepinefrina son neurotransmisores sinápticos. En el cerebro se han localizado un total de 12 receptores distintos de Serotonina (5-HT). Con la excepción del receptor 5HT3 que pertenece al grupo de los receptores directamente acoplados a canales iónicos, los demás receptores están acoplados a proteínas G. Los receptores 5HT3 se encuentran localizados en neuronas de la corteza, el hipocampo, la amígdala y los núcleos dorsales del rafe. Los 5HT1b y los 5HT 1d están localizados en las terminales pre sinápticas y son responsables del control de la liberación de serotonina. Los cuerpos celulares de las neuronas que sintetizan serotonina se encuentran principalmente en dos núcleos localizados en el tallo cerebral: el núcleo dorsal y medio del rafe. El núcleo dorsal del rafe ubicado en la porción ventral de la sustancia gris periacueductal contiene el mayor número de neuronas serotoninérgicas. Prácticamente todo el cerebro recibe proyecciones del núcleo del rafe.



**Sistema Serotoninérgico**  
 Distribución neuroanatómica del Sistema Serotoninérgico  
 Tomado del libro "Biología de la mente" cap. 4,  
 De la Fuente, Ramón; Álvarez Leefmans, Francisco Javier.

Para llevar a cabo las funciones de la serotonina se debe tomar en cuenta la importancia del transportador de serotonina.

El transportador de serotonina en el cerebro como en los tejidos periféricos es el responsable activo del transporte de la serotonina a las neuronas, células enterocromafines, plaquetas y otras células. En el cerebro el transportador de la serotonina está localizado tanto en la membrana perisináptica de las terminales nerviosas como en las dendritas, muy cerca de los cuerpos de las células que contienen serotonina, en la parte media del tallo cerebral donde se encuentra el núcleo del rafe. El transportador de serotonina es un mediador rápido en la recaptura de la serotonina seguido de una estimulación neuronal. Por lo tanto este tiene un papel crítico en la regulación homeostática de la magnitud, duración y distribución espacial de las señales que alcanzan los receptores serotoninérgicos. **(9)**

Elina Suviolahti, Laura. Oksanen y cols. (2003) llevaron a cabo dos estudios: en el primero realizado en familias nucleares finlandesas, observaron que la obesidad podría estar asociada con el gen Xq24 (Gen de la familia 6, acarreador de solutos –transportados de neurotransmisores-); en el segundo se analizó la región 15 Mb por 9 marcadores de microsatélites y 36 polimorfismos simples para 11 genes candidatos en una muestra de 218 pacientes obesos. Los pares de hermanos que participaron en el estudio tenían un IMC >30 kg/m<sup>2</sup>. La evidencia de asociación surgió principalmente en pares de hermanos masculinos sugiriendo un efecto específico subyacente del gen estudiado. A través de la

construcción de haplotipos entre los pares de hermanos obesos masculinos pudieron restringir la región 15 Mb al 4 Mb del gen. En la región funcional de los genes candidatos se buscó por asociación en una muestra inicial de 117 casos y 182 controles. Se pudo observar una evidencia significativa de  $p=0.0002$  por asociación para polimorfismos simples en el gen SLC6A14 y también un haplotipo para polimorfismo simple en el mismo gen ( $p=0.0007-0.006$ ). Además una replica independiente en otra muestra de 837 casos y 968 controles con pacientes suecos y finlandeses también mostró diferencias significativas en la frecuencia de los alelos entre individuos obesos y no obesos ( $p=0.003$ ). El gen SLC6A14 es un candidato novedoso e interesante para el estudio de la obesidad porque codifica un transportador de aminoácidos el cual regula potencialmente al triptófano disponible para la síntesis de serotonina y los posibles efectos en el control del apetito. **(18)**

### 1.5.8. Psicológicos

Aunque la obesidad es fácil de identificar, es sumamente difícil de definir en el aspecto psicológico. Esto nos puede llevar a una inevitable controversia, ya que supone enfrentar y asumir el hecho de que no existe una definición única, sino múltiples definiciones, que a su vez responden a la existencia de muy diversas teorías etiológicas de la obesidad como son la teoría energética, la neuroquímica, la genética, la celular, la endocrina, la ambiental y finalmente las teorías psicológicas.

Wadden y Stunkard han propuesto tres mecanismos fisiopatológicos para este abordaje: 1) La obesidad puede ser un factor de riesgo de otros trastornos como el síndrome metabólico, 2) Puede ser un síntoma de otras condiciones patológicas como en el hipotiroidismo y 3) Puede estar asociada a respuestas emocionales como la impulsividad. (36) Gold (1976) clasificó en tres mecanismos el patrón alimentario asociado al ajuste emocional: a) la actividad oral funciona como un mecanismo de adaptación ante la presencia de signos de ansiedad, tensión, tristeza y frustración; b) el hambre reemplaza situaciones de excitación, melancolía o ira y c) la comida actúa como una droga para hacer frente a la carencia de ajuste social.

La consideración de que diferentes estados disforicos conducen a una conducta de sobre ingesta (y la consiguiente obesidad) se sitúa en todas las teorías psicosomáticas formuladas desde la publicación del ya clásico trabajo de Kaplan y Kaplan en 1957. La sobre ingesta sería, según esta teoría, una conducta aprendida por el paciente con finalidades ansiolíticas o, dicho de otra manera, que busca reducir la activación secundaria a estados emocionales internos. Sin embargo, Robbins y Fray señalan que si bien parecía claro que la sobre ingesta sería el resultado del estrés, la relación entre ansiedad e ingesta sería curvilínea, de manera que grados bajos de activación incrementarían la ingesta, mientras que los elevados tendrían una capacidad inhibitoria de la ingesta y que el obeso mantendría la alteración de la ingesta no por su capacidad ansiolítica, sino porque el alimento actuaría como un refuerzo positivo de esa conducta.

Las condiciones del ambiente en que se desenvuelve un paciente influirán en su percepción en cuanto a su funcionamiento, así como al propio bienestar psicológico, físico o social, especialmente por las características de una enfermedad estigmatizada por la sociedad como es la obesidad.

La sociedad es hostil con los individuos que tienen sobrepeso. Históricamente, la sociedad ha creído que la pérdida de peso es una cuestión de fuerza de voluntad. Los individuos obesos han sido considerados como débiles y poco motivados.

Rand y MacGregor encontraron que la mayoría de los candidatos a cirugía de derivación gástrica informaron que habían sido tratados irrespetuosamente por los médicos debido a su obesidad.

Es un hecho que, independientemente del grado de obesidad la preocupación por la comida se puede conectar con la insatisfacción de la imagen corporal y el desarrollo de prácticas riesgosas como son las dietas restrictivas, que pueden conducir al desarrollo de trastornos de la conducta alimentaria, situación que causa, favorece y mantiene el problema de obesidad.

Durante muchos años se ha mantenido la teoría de que los obesos son personas que tienen problemas afectivos o de personalidad que intentan aliviar mediante la conducta de comer. Esto, aunado a las condiciones ambientales, culturales y sociales en que se desenvuelve un paciente, influye en su funcionamiento y bienestar psicológico, físico y social. **(11)**

Tomando en cuenta los rasgos de personalidad y la conducta compulsiva hacia la comida, vale la pena mencionar el estudio llevado a cabo por MR. Munafo, T. Clark y J. Flint quienes investigaron acerca de que algunos instrumentos pueden moderar la asociación entre la serotonina y la ansiedad relacionada a los rasgos de personalidad llevando a cabo un meta-análisis. Un total de 24 estudios contribuyeron al meta-análisis de los cuales tres reportaron frecuencias de fenotipos que se desviaban de la escala "Hardy-Weinberg (HW) equilibrium". Se encontraron datos para considerar que los resultados dependen del tipo de cuestionarios realizados, aunque en una dirección opuesta a lo reportado previamente. Contrastes entre grupos **S/S y L/L** fueron significativos para los cuestionarios de TCI (Temperamental and Character Inventory) y TPQ harm avoidance (evitación al daño) (Tridimensional Personality Questionnaire) ( $p=0.0024$ ) pero no para NEO Neuroticism (Neuroticism Extroversion Openness Inventory) ( $p=0.9757$ ). Aun cuando los estudios no se les aplicó el Hardy-Weinberg (HW) equilibrium, los resultados del TCI/TPQ para el genotipo S/S continuaron excediendo el umbral en un 5%, aunque con una significancia reducida ( $p=0.0082$ ) y la escala NEO permaneció con un resultado no significativo ( $p=0.9109$ ). Mientras no se pueda excluir una asociación entre el gen 5HTT y rasgos relacionados a ansiedad, particularmente para TCI/TPQ harm avoidance, los hallazgos indican que si el efecto está presente es pequeño. Los hallazgos enfatizan la importancia de la completa certeza de los estudios y la identificación de fuentes relevantes de heterogeneidad. **(23)**

### **1.5.9. Ambientales**

El ambiente, la producción de alimentos y el tiempo de esparcimiento con menor actividad física son parte de nuestro estilo de vida. La ingestión de alimento promedio ha aumentado a través de los años. Antes muy pocas personas ingerían más de 2,000 kcal al día, pero en los últimos años esto ha sido una regla en la edad adulta, incluso en países en subdesarrollo **(12)**

### **1.5.10 Síntomas de depresión y ansiedad asociados con obesidad**

La relación entre obesidad, ansiedad y depresión es un tema recurrente y tiene muchas facetas. Mientras para algunos autores la relación es importante, para otros la obesidad no se asocia a trastornos de ansiedad y depresión con mayor frecuencia que en la población general. **(15)**

Un grupo de investigadores del Centro para el control y prevención de enfermedades de los Estados Unidos evaluó la asociación entre obesidad, ansiedad y depresión en un grupo de aproximadamente 200,000 personas. Además de incluir a un gran número de

sujetos, el estudio tuvo la virtud de considerar la posible comorbilidad asociada a la obesidad (por ejemplo diabetes mellitus tipo 2 o dolor articular), así como factores relacionados con el estilo de vida (hábito de fumar, consumo de alcohol, inactividad física) y factores psico-sociales (por ejemplo, el apoyo de la familia). (18)

Los resultados del estudio demuestran que efectivamente existe una asociación entre ansiedad, depresión y obesidad independientemente de los factores acompañantes ya sean enfermedades, hábitos de estilo de vida o factores psico-sociales. Esta asociación no es igual en hombres y en mujeres. En los varones, es la obesidad grave (aquella con un índice de masa corporal superior a 40 kg/m<sup>2</sup>) la que se asocia a ansiedad y depresión. Sin embargo, en las mujeres este aumento se observa ya a partir del diagnóstico de sobrepeso (esto es, a partir de un índice de masa corporal superior a 25 kg/m<sup>2</sup>). Obviamente, no todos los obesos presentan ansiedad y/o depresión. En este estudio la frecuencia varió en función del grado de obesidad y del género, pero no superó el 30%-40% de los casos.(18)

Sin embargo este estudio no permite establecer una relación de causalidad entre obesidad y trastornos emocionales. Ansiedad y depresión pueden distorsionar la conducta alimentaria y facilitar un patrón de sedentarismo. Ambas conductas favorecen que se gane peso. Por otra parte, el exceso de peso conlleva en muchos casos desventajas desde el punto de vista social o laboral y estas desventajas actúan como motor de la aparición de trastornos de ansiedad y depresión. Éste estudio demuestra que la obesidad va ligada frecuentemente a trastornos de ansiedad o depresión. (14)

El Group Health Cooperative, de Estados Unidos de América, realizó un estudio en más de 9.000 adultos, con una edad media de 45 años. Se tomó en cuenta el **índice de masa corporal** y si presentaban **depresión, ansiedad** o dependencia a sustancias como al alcohol o a drogas.

Los resultados mostraron una fuerte asociación entre **obesidad** y los trastornos antes mencionados: se encontró que padecer obesidad predispone en un 25 % más las probabilidades de sufrir o haber sufrido **depresión** o **ansiedad**.

Los investigadores no estuvieron totalmente de acuerdo con los resultados. Por un lado señalaron que la **obesidad** puede inducir a la **depresión** o la **ansiedad**, o por el contrario puede darse la relación inversa: un **trastorno del ánimo** podría llevar al aumento de peso. Incluso, podría esta relación ser cierta en ambos sentidos: o sea, en algunos individuos la **obesidad** puede llevar a la **depresión y/o la ansiedad**, y en otros individuos la **depresión y/o ansiedad** llevar a la **obesidad**. (15)

### 1.5.11 Impulsividad y obesidad

Científicos de la Universidad de Cambridge han demostrado por vez primera una relación entre la actitud impulsiva al tomar decisiones en entornos sociales y los niveles de serotonina en el cerebro. Ya se sabía que este neurotransmisor condiciona el comportamiento en sociedad, pero hasta la fecha no habían podido relacionarse directamente. Reduciendo el nivel de serotonina de voluntarios sanos mediante la dieta, se descubrió que los participantes con niveles bajos de serotonina en su organismo eran más reacios a aceptar injusticias, a pesar de que éstas le reportasen algunos beneficios, sin considerar la posible ganancia.

La Universidad de Cambridge explica al respecto en un comunicado que los resultados de esta investigación vierten luz sobre algunos trastornos clínicos, como la depresión, los desórdenes obsesivo-compulsivos y la ansiedad severa, en los que son frecuentes los niveles bajos de serotonina en el organismo. Estos trastornos suelen a su vez estar asociados con dificultades sociales. (38)

Se sabe que la serotonina juega un papel muy importante en el estado de ánimo, en la ansiedad, en el sueño, y en las *conductas alimenticias* y sexuales, además de regular las funciones neuroendocrinas y cognitivas de nuestro cuerpo. En el sistema nervioso central juega un papel importante en la inhibición del enojo o la impulsividad.

También se ha asociado la serotonina con ciertas actitudes en entornos sociales, pero su relación específica con la impulsividad había sido hasta ahora una cuestión controvertida. Aunque muchos especialistas han teorizado acerca de esta relación, el estudio de Crockett (2008) los científicos de la Universidad de Cambridge han demostrado que realmente existe un vínculo causal entre serotonina e impulsividad. (39)

## **JUSTIFICACIÓN**

La obesidad representa un grave problema médico con una importante carga emocional para la persona que la padece y gran repercusión de morbilidad y mortalidad. De los genes que se han estudiado en relación con la obesidad se ha observado que el gen del transportador de serotonina se encuentra asociado tanto a obesidad como a impulsividad. La serotonina es uno de los neurotransmisores más estudiados ya que se considera que tiene un papel muy importante en la saciedad inhibiendo selectivamente el consumo compulsivo de carbohidratos.

México ocupa el segundo lugar a nivel mundial en obesidad en adultos y el primer lugar en obesidad infantil. Su crecimiento ha sido más rápido que en otros países y se considera que requiere de un tratamiento que incida sobre los factores biológicos, socioculturales y psicológicos que la determinan y mantienen

## **HIPÓTESIS**

En los pacientes obesos existe variabilidad en la presencia de algunos de los alelos L y S del transportador de serotonina 5HTT.

La relación del alelo L y S está asociado a impulsividad.

Existe diferencia en la transmisión de los alelos L y S de 5HTT.

## **OBJETIVOS**

Describir la transmisión preferencial de los alelos de riesgo en los pacientes con obesidad por medio del método de riesgo relativo por haplotipo.

Identificar la posible correlación entre la presencia del alelo del sujeto en estudio e impulsividad.

## **2. Materiales y Métodos**

### **2.1 Tipo de estudio**

Se realizó un estudio observacional, comparativo, transversal utilizando el método de riesgo relativo por haplotipo, éste método consiste en utilizar a los padres de los sujetos casos como controles para la frecuencia de transmisión de los alelos.

Este es un estudio de asociación alélica en el cual se utilizan a los padres de los pacientes como controles de la transmisión de los alelos y lo que se estima es la frecuencia con que un alelo se trasmite o no se trasmite.

Los controles son los alelos no transmitidos de los padres y los pacientes son los alelos transmitidos.

## 2.2 Muestra

- Se reclutaron 50 pacientes hombres o mujeres y sus respectivos padres, calculando un error alfa de 0.05 y error beta de 0.20 considerando una  $r$  de 0.5 por lo que el número total de la muestra sería de 50 trios.
- El criterio de selección de los sujetos de estudio se basó en el Índice de masa corporal.
- Los pacientes se reclutaron de la consulta de la clínica de obesidad del Instituto Nacional de Nutrición Salvador Zubirán (INNSZ) posterior a la aprobación del comité de ética del INNSZ.
- Se les solicitó que acudieran al Departamento de Psicología Médica, Psiquiatría y Salud Mental de la Facultad de Medicina de la UNAM en donde se inició el estudio, ahí mismo se tomaron las muestras de sangre, previo consentimiento firmado por el paciente y sus padres.
- Aceptación del estudio (Carta de consentimiento)
- Examen físico

## 2.3 Criterios de inclusión

Los criterios de inclusión para este estudio fueron los siguientes:

1. Pacientes, hombres o mujeres de 16 años o más
2. Con un IMC mayor de 29.9. (Para hombres con una estatura menor de 1.60 m se tomó en cuenta un IMC de 27 y para mujeres con una estatura menor de 1.50 m un IMC de 25)

## 2.4 Criterios de exclusión

Se incluyeron tres criterios de exclusión en el presente estudio, que fueron los siguientes:

1. Aquellos que no fueron capaces de responder las preguntas de las entrevistas.
2. Ser hijos adoptivos.
3. No aceptación por parte del paciente o algunos de los padres.

## 2.5. Instrumentos aplicados

Se hizo una historia clínica-psiquiátrica, historia familiar y social. Además se aplicaron los siguientes instrumentos

1. Escala de Plutchik para impulsividad<sup>(21)</sup>
2. Ham-A para ansiedad
3. Ham-D para grado de severidad de depresión
4. AUDIT para Alcoholismo
5. SCL-90 (Tamizaje) (34)

## 2.5. DESCRIPCIÓN DE LAS ESCALAS UTILIZADAS EN EL ESTUDIO:

### 2.5.1. Escala de impulsividad de Plutchik

La impulsividad es un rasgo de la personalidad que ha sido asociado con diversos trastornos mentales; se han diseñado diversos instrumentos para medirla. Se utilizó la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik de Paez y cols (1996).

Para la Asociación psiquiátrica Americana, los trastornos en el control de los impulsos se caracterizan por la incapacidad para resistir los impulsos, deseos o tentaciones de

cometer un acto dañino para la propia persona o para los demás. En la mayor parte de este tipo de trastornos, el individuo siente una creciente tensión o excitación antes de cometer el acto y después al cometerlo tiene experiencias placenteras, de gratificación o de alivio.

Las definiciones generales de impulsividad se refieren únicamente a “una inclinación súbita a actuar” o bien, a “una fuerza súbita inmediatamente aplicada”. Las conductas impulsivas se han relacionado con una gran variedad de problemas psiquiátricos entre los que se incluyen el abuso y dependencia de sustancias, los trastornos de la alimentación, la conducta suicida y la criminalidad.

Plutchik y Van Praag, buscando estudiar los correlatos neurobiológicos de los trastornos mentales, desarrollaron instrumentos que miden la impulsividad y la agresividad para el estudio de la conducta suicida. (Paez y cols, 1996)

La Escala de Impulsividad de Plutchik (Anexo 1) consiste en quince reactivos contestados en una escala de frecuencia de tres puntos. Estos reactivos preguntan al paciente sobre su tendencia a involucrarse en conductas impulsivas, todas las cuales reflejan posibles pérdidas de control. Los reactivos se refieren a la planeación, a los gastos impulsivos, a la *sobrealimentación*, al control emocional y al control conductual. El autor indica que la escala discriminó adecuadamente entre un grupo de estudiantes universitarios y uno de pacientes psiquiátricos internados. Los reactivos se califican en una escala ordinal del 0 al 3 en la que cada número corresponde a “nunca”, “algunas veces”, “frecuentemente” y “muy frecuentemente” a excepción de los reactivos 4, 6, 11 y 15 que se califican en forma inversa.

El punto corte se hace a partir de 15 puntos, donde se considera caso.

CUADRO 1  
Estructura factorial de la Escala de Impulsividad de Plutchik

| Reactivo  | Factor 1 | Factor 2 | Factor 3 | Factor 4 |
|---|----------|----------|----------|----------|
| 1. ¿Le resulta difícil esperar en una fila?                     | 0.63     | -0.02    | 0.12     | 0.16     |
| 3. ¿Gasta dinero impulsivamente?                                | 0.49     | -0.06    | 0.08     | 0.27     |
| 5. ¿Pierde fácilmente los estribos?                             | 0.82     | 0.04     | -0.08    | -0.02    |
| 10. ¿Es usted impulsivo?  | 0.45     | 0.10     | 0.14     | 0.41     |
| 12. ¿Le resulta difícil controlar sus emociones?                | 0.61     | -0.15    | 0.14     | 0.18     |
| 14. ¿Encuentra difícil permanecer quieto mientras está sentado? | 0.46     | -0.12    | 0.23     | 0.18     |
| 4. ¿Usted planea con anticipación?                              | -0.14    | 0.50     | -0.24    | 0.03     |
| 6. ¿Le resulta fácil concentrarse?                              | -0.32    | 0.48     | -0.31    | 0.14     |
| 11. ¿Termina las cosas que empieza?                             | 0.08     | 0.66     | 0.48     | -0.15    |
| 15. ¿Es usted precavido?  | 0.05     | 0.79     | -0.07    | -0.02    |
| 7. ¿Le resulta difícil controlar sus impulsos sexuales?         | 0.17     | -0.04    | 0.49     | 0.22     |
| 9. ¿Usted come aunque no tenga hambre?                          | 0.05     | -0.20    | 0.80     | 0.05     |
| 2. ¿Hace cosas sin pensarlas?                                   | 0.40     | 0.22     | 0.35     | 0.41     |
| 8. ¿Dice lo primero que le viene a la mente?                    | 0.22     | -0.15    | 0.14     | 0.43     |
| 13. ¿Se distrae con facilidad?                                  | 0.06     | 0.04     | -0.01    | 0.82     |

## 2.5.2. Escala de ansiedad de Hamilton (HAM-A)

Los niveles de ansiedad pueden ser medidos empleando entrevistas semi estructuradas diseñadas para trastornos ansiosos en general o bien, empleando escalas basadas en entrevista. En este sentido la Escala de Evaluación de Ansiedad de Hamilton, abreviada con frecuencia como HAM-A es la más ampliamente usada y la más conocida. Este instrumento se encuentra traducido al español y ha sido usado en varias investigaciones (Nicolini y cols.; 1998; Berlanga y cols. 1993 Apiquian, 2000). Es importante señalar que



esta escala se ha empleado también para evaluar la ansiedad del trastorno de pánico. De hecho la escala no hace una clara diferencia de cuales son los síntomas producidos directamente por la ansiedad generalizada o bien por las crisis de pánico. En este mismo sentido es importante señalar que el diagnóstico diferencial de los trastornos por ansiedad todavía no se ha resuelto del todo desde perspectiva clinimétrica. La Escala de Ansiedad de Hamilton (HAM-A) ha sido muy utilizada para valorar la severidad de enfermedad, el intervalo de tiempo que debe de transcurrir entre una aplicación y la siguiente es de 72 horas de manera que sea sensible al cambio. Consta de 14 preguntas. Cada una de ellas se califica del 0 al 4. La confiabilidad de esta escala es del 80% entre observadores (31). La validez interna del instrumento indica que contiene dos dimensiones, la de ansiedad psíquica y la somática. Por otro lado, la validez del concepto, obtenida por medio del análisis factorial apoya la idea de un factor psiquiátrico y otro somático (Anexo 1).

### **2.5.3. Escala de depresión de Hamilton (HAM-D)**

La escala de valoración de Hamilton para la evaluación de la depresión (Hamilton depression rating scale (HDRS)) es una escala, heteroaplicada, diseñada para ser utilizada en pacientes con depresión, con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y valorar los cambios del paciente deprimido. Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica.

Cada cuestión tiene entre tres y cinco posibles respuestas, con una puntuación de 0-2 ó de 0-4 respectivamente. La puntuación total va de 0 a 52. Pueden usarse diferentes puntos de corte a la hora de clasificar el cuadro depresivo. En este estudio el punto de corte fue de mayor o igual a 14, que corresponde a depresión moderada. (40)

El campo de las escalas diagnósticas en la depresión ha progresado poco, y más bien se han tratado de emplear los instrumentos que evalúan severidad de los síntomas. A estos instrumentos se les han buscado puntos de corte a diferentes puntuaciones, para hacer el diagnóstico de la depresión. En español este estudio se ha llevado a cabo para la escala de Bech (Torres y cols. 1991), encontrando como resultado que, utilizando como punto de corte un puntaje mayor a 14 puntos, tanto la sensibilidad como la especificidad diagnóstica son de 0.86. Con el uso de este instrumento se han detectado cifras de prevalencia de la depresión en la población estudiantil mexicana de 11.8% (Manelic y cols. 1995).

### **2.5.4. Escala Sympton check list (SCL-90)**

La SCL-90, por sus siglas en inglés, "Symptom Check List", desarrollado por Derogatis, es un instrumento autoaplicable que evalúa 9 dimensiones de la psicopatología. Es un cuestionario diseñado para evaluar la presencia e intensidad de la sintomatología reportada por el paciente, valora síntomas referentes a diversas manifestaciones subjetivas que se experimentan durante el estrés, la enfermedad y la tensión emocional. Incluye 90 reactivos que a su vez se agrupan en 9 subescalas, cada una con un total de 6 a 13 ítems. La intensidad del síntoma es medido por el paciente en una escala de severidad, en donde 0=nada y 4=severo, tomando un tiempo de referencia de 7 días.

Esta escala esta diseñada para ser contestada por el propio paciente y también ha sido utilizada por los clínicos para describir el estado sintomático del paciente.

La SCL-90 ofrece las siguientes ventajas: provee un registro estandarizado detallado, permite la comparación para evaluar los cambios, ofrece administración rápida y eficiente,

ayuda en la entrevista del paciente, permite un alto grado de aceptación del paciente y provee una evaluación multidimensional.

Las variables del SCL-90 se agrupan en las siguientes subescalas:

1. Somatización (12 variables)
2. Obsesivo compulsivo (10 variables)
3. Sensibilidad interpersonal (9 variables)
4. Depresión (13 variables)
5. Ansiedad (10 variables)
6. Hostilidad (6 variables)
7. Ansiedad fóbica (7 variables)
8. Pensamiento de contenido paranoide (6 variables)
9. Síntomas psicóticos (10 variables)

La puntuación máxima para cada uno de ellos es de 4 a excepción de los síntomas adicionales.

Para calificar, se suma el total de los reactivos y se divide entre el número de los mismos. Para calificar el total se suma el resultado previamente obtenido y se divide entre 90.

El instrumento a demostrado su validez y una sensibilidad y especificidad entre el 80% al 90%. (43)

## **2.6 Extracción ADN**

Se extrajeron 5 ml de sangre la cual se centrifugó para separar los leucocitos, a partir de los cuales se extrajo el ADN.

El aislamiento comprende tres pasos esenciales: lisis celular, extracción y precipitación.

La *lisis celular* tiene como objetivo el de romper la pared y núcleo celular de los leucocitos, mediante el uso de soluciones de altas sales, que provocan un choque osmótico con la subsecuente liberación del ADN. Entre las sales que generalmente se emplean encontramos el tris, KCl, MgCl<sub>2</sub> y el NaCl. La solución de lisis además de contener sales, utiliza detergentes y un agente quelante.

### **2.6.1 Preparación de la muestra.**

Las muestras de sangre se colectaron en tubos vacutainer (Becton Dickinson), conteniendo como anticoagulante ACD (Citrato Acido dextrosa), en proporción de 1 ml de ACD por 6 ml de sangre. La muestra se almacenó a 0°C para su uso posterior.

### **2.6.2 Método utilizado en el presente estudio**

#### **MÉTODO LAHIRI MODIFICADO**

##### **1ª. Fase**

Tomar 5 ml de sangre en un tubo Falcon o de centrifuga. Agregar TKM-1 llevándolo a 20 ml, esto es 15 ml de TKM-1.

Agregar 125 de Nonidet P-40.

Homogeneizar por inversión suavemente.

Centrifugar a 1100 rpm durante 15 min. en centrifuga Eppendorf 5810 R a temperatura ambiente.

Decantar inmediatamente, (pero de preferencia utilizar pipetas de transferencia para no perder muestra), dejando 1/4 parte del total, esto es 5 ml para rescatar.

Agregar la misma cantidad de TKM-1.

Se homogeneiza por inversión.

Centrifugar a 900 rpm durante 10 min.

Se decanta todo el sobrenadante dejando solo el pellet con mucho cuidado.

Agregar 800  $\mu$ l de TKM-2 + 25  $\mu$ l de SDS al 20% + 10  $\mu$ l de proteinasa K (05  $\mu$ l = 5 mg/ml).

Se agita por inversión, no mover demasiado. Incubar 24hrs a 37°C.

## 2ª. Fase.

Campana de extracción.

Sacar el fenol 15  $\approx$  min antes de comenzar a trabajar.

Lavado y separación.

Se transfiere todo al tubo Eppendorf de 2 ml, con pipeta de transferencia.

Se agrega fenol aproximadamente 1 ml con pipeta de transferencia (o aprox. el mismo volumen de fenol que de muestra).

Con tiempo restringido en la centrifuga ya que degrada el ADN.

Centrifugar a 12500 rpm, durante 2 min en la microcentrifuga 5415C.

La muestra quedara en dos fases, la parte blanca es proteína y ahí esta el ADN, en la parte café de abajo están los eritrocitos.

Sacar el sobrenadante, con pipeta de transferencia y ponerlo en un nuevo tubo de 2 ml, agregar 500  $\mu$ l de fenol + 500  $\mu$ l de cloroformo alcohol isoamilico (24:1) (o mitad de fenol y la mitad de cloroformo, del volumen total de la sangre). Centrifugar a 12500 rpm, durante 2 min en la misma microcentrifuga.

Se saca el sobrenadante y se transfiere a otro tubo Eppendorf, con pipetas de transferencia.

Agregar aproximadamente 800  $\mu$ l de cloroformo alcohol isoamilico.

Centrifugar a 12500 rpm durante 2 min en la misma centrifuga.

Separar el sobrenadante y transferirlo, con pipetas de transferencia en un tubo de cultivo y agregar 25  $\mu$ l de NaCl 6 M + 2 ml de etanol absoluto frío a -20 °C, se precipitara y solubilizara el ADN.

Verter suavemente el tubo se vera una especie de algodón, que es ADN. Decantar el líquido, transferir el ADN a tubos de 2 ml con tapón de rosquilla. Centrifugar a 12000 rpm durante 2 min.

Decantar todo el etanol de tal forma que no quede nada de líquido en el tubo (es conveniente utilizar las puntas para quitar el exceso de líquido).

Centrifugar al vacio (centrifuga Hetovac) durante 5 min.

Dependiendo del tamaño del pellet se agrega entre 100 y 200  $\mu$ l de solución TE, preferentemente 200  $\mu$ l.

Rotular el tubo con todos los datos.

### 3. Resultados

#### 3.1 Examen físico de los sujetos de estudio y sus padres

Para el estudio se contó con 17 varones y 33 mujeres, con sus respectivos padres. Sus características físicas se resumen en los cuadros 3.1, 3.2 y 3.3y 3.4.

| <b>Variable</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> | <b>Media</b> | <b>DE<sup>1</sup></b> |
|-----------------|---------------|---------------|--------------|-----------------------|
| EDAD            | 38            | 74            | 57.14        | 9.56                  |
| PESO            | 53.50         | 125.00        | 79.76        | 17.56                 |
| TALLA           | 1.43          | 1.66          | 1.54         | .059                  |
| IMC             | 22.60         | 50.07         | 33.75        | 7.26                  |
| P-SIS           | 90            | 140           | 120.00       | 13.80                 |
| P.DIS           | 60            | 108           | 81.42        | 11.78                 |
| PULSO           | 60            | 90            | 74.57        | 7.69                  |

1: Desviación Estándar

Cuadro 3.1. Resultado general de Examen físico de madres de probandos

| <b>Variable</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> | <b>Media</b> | <b>DE<sup>1</sup></b> |
|-----------------|---------------|---------------|--------------|-----------------------|
| EDAD            | 37            | 82            | 61.88        | 11.51                 |
| PESO            | 59.00         | 115.00        | 84.00        | 10.49                 |
| TALLA           | 1.54          | 1.87          | 1.68         | .059                  |
| IMC             | 20.42         | 35.43         | 29.86        | 3.43                  |
| P-SIS           | 100           | 165           | 120.94       | 13.03                 |
| P.DIS           | 60            | 110           | 78.75        | 10.24                 |
| PULSO           | 64            | 96            | 76.32        | 6.66                  |

1: Desviación Estándar

Cuadro 3.2. Resultado general de Examen físico de padres de probandos

| <b>Variable</b> | <b>Mínimo</b> | <b>Máximo</b> | <b>Media</b> | <b>DE<sup>1</sup></b> |
|-----------------|---------------|---------------|--------------|-----------------------|
| Variable        | Mínimo        | Máximo        | Media        | Desv. típ.            |
| EDAD            | 16            | 55            | 33.24        | 9.71                  |
| PESO            | 76.00         | 131.90        | 97.32        | 14.84                 |
| TALLA           | 1.43          | 1.75          | 1.61         | .07                   |
| IMC             | 29.14         | 75.00         | 38.96        | 8.69                  |
| P-SIS           | 90            | 160           | 119.06       | 12.47                 |
| P.DIS           | 60            | 90            | 76.59        | 8.54                  |
| PULSO           | 66            | 88            | 77.03        | 5.49                  |

1: Desviación Estándar

Cuadro 3.3. Resultado general de Examen físico de los probandos (Mujeres)

| Variable | Mínimo | Máximo | Media  | DE <sup>1</sup> |
|----------|--------|--------|--------|-----------------|
| EDAD     | 17     | 48     | 28.88  | 8.74            |
| PESO     | 98.00  | 210.00 | 125.08 | 27.29           |
| TALLA    | 1.68   | 1.90   | 1.77   | .062            |
| IMC      | 32.65  | 65.54  | 39.94  | 7.38            |
| P-SIS    | 93     | 180    | 127.06 | 23.57           |
| P.DIS    | 70     | 120    | 83.13  | 13.02           |
| PULSO    | 60     | 92     | 75.88  | 6.90            |

1: Desviación Estándar

Cuadro 3.4. Resultado general de Examen físico de los probandos (Hombres)

Con respecto a la edad de inicio, se observó (Cuadro 3.5), que los probandos manifiestan una edad de inicio de los 12 años ( $\pm 10.32$  años)

| Estimado             | Valor |
|----------------------|-------|
| Media                | 12.07 |
| Desviación Estándar. | 10.32 |
| Mínimo               | 1.00  |
| Máximo               | 46.00 |

Cuadro 3.5 Edad de inicio de obesidad de los probandos

No obstante se puede observar claramente (Figura 3.1) que la edad de aparición de la obesidad en los probandos se observa más claramente en los grupos de 1 a 5 años y en el de 16 a 20 años, también se encontraron otros grupos cuya edad de aparición de la obesidad no fue tan relevante (6 a 10 y de 11 a 15 años), por esta razón la desviación estándar es tan grande.

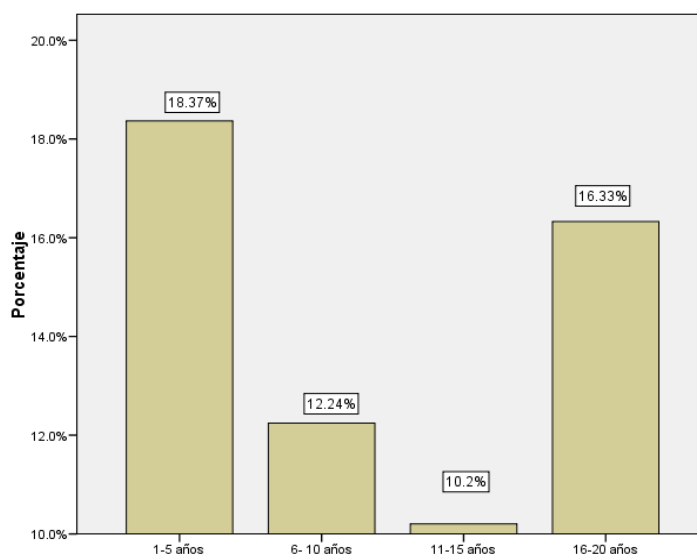


Figura 3.1. Edad de aparición de la obesidad de los probandos

### 3.2 Etnicidad de sujetos de estudio y sus padres

Con respecto a la etnicidad de probandos y sus padres, se observó que el 88.19 % eran mestizos y el 11.81 % blancos. Esta proporción de etnicidad no resulta relevante para el estudio, no obstante se pregunto para tener conocimiento de origen étnico del grupo de estudio.

### 3.3 Grado de estudio y ocupación de probandos y sus padres

Con respecto al grado de estudios se observó (cuadro 3.6), que la mayor parte del grupo de estudio tiene estudios de bachillerato a licenciatura, encontrándose que los niveles más bajos de estudio se encontraron entre el grupo de padres de los probandos, así mismo

| Grado de estudios       | Porcentaje observado |
|-------------------------|----------------------|
| No respondió            | 4.72%                |
| Posgrado                | 7.87%                |
| Licenciatura            | 14.96%               |
| Licenciatura incompleta | 6.30%                |
| Bachillerato            | 14.96%               |
| Bachillerato incompleto | 10.24%               |
| Secundaria              | 13.39%               |
| Primaria                | 17.32%               |
| Menos de 6 años         | 10.24%               |

Cuadro 3.6. Porcentajes de grado de estudios observados entre el grupo de estudio

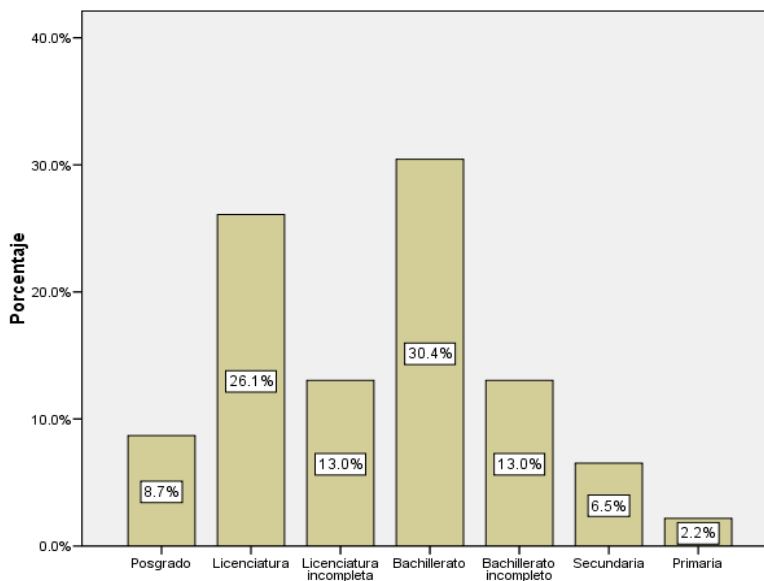


Figura 3.2. Grado de estudios de los probandos

Con respecto a la ocupación del grupo de estudio, llamó la atención que aproximadamente el 30 % de los participantes no contestaron la pregunta en relación a su ocupación. Debido a que las personas obesas, además de tener dificultad para desplazarse muchas veces son rechazadas en los trabajos por su obesidad, probablemente esta haya sido la razón por la cual no respondieron a esta pregunta.

Por otro lado, el resto de los probando tiene alguna actividad (cuadro 3.7), aun cuando no corresponda a las categorías del cuestionario aplicado.

| Ocupación                      | Porcentaje observado |
|--------------------------------|----------------------|
| No respondió                   | 29.13%               |
| Ejecutivo                      | 2.36%                |
| Director de firma              | 4.72%                |
| Personal administrativo        | 18.11%               |
| Personal de oficina o vendedor | 17.32%               |
| Obrero                         | 3.15%                |
| Operador de maquinaria         | 2.36%                |
| Empleo sin remuneración        | 4.72%                |
| No determinado                 | 18.11%               |

Cuadro 3.7. Porcentajes de ocupación observada entre el grupo de análisis

### 3.4 Estado civil de probandos

Los resultados mostraron que la mayor parte de los padres de los probandos tiene o ha tenido una relación, en tanto que aproximadamente el 27% de estos es soltero o no respondió a la pregunta.

| Estado civil | Porcentaje observado |
|--------------|----------------------|
| No contestó  | 1.57%                |
| Soltero      | 25.20%               |
| Casado       | 64.57%               |
| Divorciado   | 2.36%                |
| Separado     | 3.15%                |
| Viudo        | 0.79%                |
| Unión libre  | 2.36%                |

Cuadro 3.8. Porcentajes de estado civil observado entre el grupo de análisis

Con respecto a los probandos, lo relevante de este grupo es que el 66% del grupo son solteros. (Cuadro 3.9). Si se considera la distribución del estado civil por sexo de los probandos, (figura 3.3) se pudo ver que la mayor parte de solteros se encuentra en el sexo femenino.

| Estado civil | % observado |
|--------------|-------------|
| Soltero      | 66.67%      |
| Casado       | 20.83%      |
| Divorciado   | 6.25%       |
| Separad      | 2.08%       |
| Viudo        | 2.08%       |
| Unión libre  | 2.08%       |

Cuadro 3.9. Porcentajes de estado civil observado entre el grupo de análisis

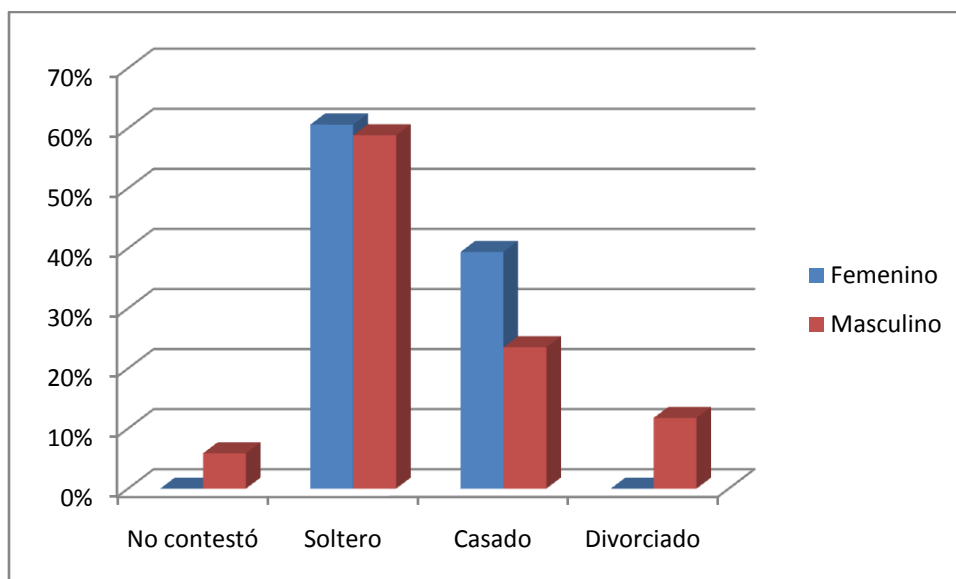


Figura 3.3. Distribución de estado civil por sexo en probandos.

Hecho que llama la atención si se considera que el promedio de edad en los probandos mujeres (cuadro 3.10) es mayor en casi el doble que el encontrado en los probandos varones. Esto puede deberse a que es más difícil encontrar pareja para las mujeres con sobrepeso que para los hombres

|                               | Mujeres          | Hombres          | Mínimo | Máximo |
|-------------------------------|------------------|------------------|--------|--------|
| <b>Edad (años)</b>            | <b>33.2 ±9.7</b> | <b>28.9±8.7</b>  | 16     | 55     |
| <b>IMC (kg/m<sup>2</sup>)</b> | <b>38.8 ±8.7</b> | <b>40.2 ±7.1</b> | 17     | 48     |

Cuadro 3.10. Promedio de edad e IMC de probandos.

### 3.5 Antecedentes personales y familiares de enfermedades en el grupo de estudio.

Un factor de riesgo es una circunstancia o situación que aumenta la probabilidad de presentar un cuadro clínico determinado. Por esto, es importante conocer si existen antecedentes personales o familiares que puedan ayudar a mostrar grupos de riesgo. El factor de riesgo aumenta cuando hay perturbaciones de la personalidad que se reflejan en trastornos que aparecen como una continuación de dificultades surgidas y no resueltas de la niñez y que se agravan en la adolescencia. De este modo, se realizaron una serie de cuestionamientos encaminados a conocer antecedentes personales y familiares que pudieran ser considerados como factores de riesgo (Cuadro 3.11 y 3.12).

| Afección                  | Madres | Padres | Probandos (H) | Probandos (M) |
|---------------------------|--------|--------|---------------|---------------|
| Diabetes mellitus         | 18%    | 25%    | 1%            | 9%            |
| Obesidad                  | 0%     | 0%     | 0%            | 3%            |
| Enf. Cardiovasculares     | 38%    | 35%    | 1%            | 12%           |
| Depresión                 | 5%     | 3%     | 1%            | 9%            |
| Colesterol y Triglicéidos | 15%    | 38%    | 1%            | 12%           |
| Enf. Mentales             | 3%     | 0%     | 0%            | 3%            |

Cuadro 3.11. Antecedentes familiares enfermedades del grupo de estudio.



| Afección              | Madres | Padres | Probandos (H) | Probandos (M) |
|-----------------------|--------|--------|---------------|---------------|
| Diabetes mellitus     | 58%    | 43%    | 48%           | 94%           |
| Obesidad              | 50%    | 33%    | 48%           | 100%          |
| Enf. Cardiovasculares | 30%    | 20%    | 24%           | 24%           |
| Depresión             | 33%    | 25%    | 36%           | 53%           |
| Enf. Mentales         | 18%    | 20%    | 30%           | 41%           |

Cuadro 3.12. Antecedentes personales enfermedades del grupo de estudio

Aunque se observó que la mayor parte del grupo de estudio (Padres y probandos) presentaba sobrepeso u obesidad, al contestar la pregunta de antecedentes familiares de obesidad, contestaban de manera negativa. En cuanto a enfermedades mentales se observó una diferencia en la respuesta dada a los antecedentes familiares.

### 3.6 Características psicológicas de probandos.

Para saber si existía alguna asociación entre el estado de ánimo, existencia de ansiedad y conductas impulsivas relacionadas a la obesidad se aplicaron diferentes escalas y se obtuvieron los siguientes resultados (Cuadro 3.13)

Únicamente se encontró un resultado significativo en todos los participantes en la escala de impulsividad de Plutchik, con un puntaje mayor a 15 (punto de corte).

| Medición de escala      | Mujeres   | Hombres   | Grupo     |
|-------------------------|-----------|-----------|-----------|
| Depresión (HAM D)       | 11.7 ±8.9 | 9.4 ±8.8  | 10.9 ±8.9 |
| Ansiedad (HAM A)        | 10.6 ±8.4 | 9.1 ±6.7  | 10.1 ±7.8 |
| Impulsividad (Plutchik) | 18.0 ±5.8 | 17.3 ±6.3 | 17.8 ±5.9 |

Cuadro 3.13. Características psicológicas de probandos

Los resultados de la escala de ansiedad y depresión no fueron significativos para el estudio.

## 3.7 Escalas aplicadas a todos los participantes

### 3.7.1 Symptom Check List (SCL 90)

La escala Symptom Check List (SCL 90), mide un grupo de rasgos de personalidad, es un inventario autoaplicado que consta de 90 preguntas y valora el nivel de distress experimentado recientemente por el sujeto. Las mujeres constituyen un grupo especialmente propenso a los trastornos de ansiedad y trastornos depresivos. Aunque se conocen diferentes instrumentos para la evaluación de estos estados, la lista de 90 síntomas (SCL90) posee la característica de ser multidimensional y permita la evaluación de factores como la somatización, que es frecuente entre las mujeres.

Los resultados obtenidos para esta escala en el grupo de análisis se muestran a continuación (Cuadro 3.14):

| <b>Tipo</b> | <b>Clasificación de síntomas</b> | <b>Media</b> | <b>DE</b> |
|-------------|----------------------------------|--------------|-----------|
| MADRE       | Somatización                     | 14.78        | 8.65      |
|             | Obsesivo Compulsivo              | 12.88        | 7.43      |
|             | Sensibilidad Interpersonal       | 7.02         | 6.09      |
|             | Depresión                        | 13.08        | 7.24      |
|             | Ansiedad                         | 9.24         | 6.73      |
|             | Hostilidad                       | 3.82         | 2.97      |
|             | Ansiedad Fóbica                  | 2.5          | 3.53      |
|             | Pensamiento Paranoide            | 4.6          | 3.39      |
|             | Síntomas Psicóticos              | 3.46         | 3.66      |
| PADRE       | Somatización                     | 8.38         | 6.97      |
|             | Obsesivo Compulsivo              | 8.34         | 5.71      |
|             | Sensibilidad Interpersonal       | 3.54         | 3.16      |
|             | Depresión                        | 9.12         | 5.72      |
|             | Ansiedad                         | 5.38         | 5.34      |
|             | Hostilidad                       | 3.64         | 3         |
|             | Ansiedad Fóbica                  | 1.76         | 2.24      |
|             | Pensamiento Paranoide            | 3.62         | 2.49      |
|             | Síntomas Psicóticos              | 3.08         | 3.24      |
| Mujeres     | Somatización                     | 14.12        | 9.17      |
|             | Obsesivo Compulsivo              | 13.27        | 7.68      |
|             | Sensibilidad Interpersonal       | 9.64         | 7.96      |
|             | Depresión                        | 17.24        | 10.39     |
|             | Ansiedad                         | 11.24        | 8.19      |
|             | Hostilidad                       | 6.06         | 4.56      |
|             | Ansiedad Fóbica                  | 4.09         | 4.96      |
|             | Pensamiento Paranoide            | 5.52         | 4.28      |
|             | Síntomas Psicóticos              | 5.30         | 6.70      |
| Hombres     | Somatización                     | 9.59         | 5.57      |
|             | Obsesivo Compulsivo              | 11.18        | 7.32      |
|             | Sensibilidad Interpersonal       | 7.06         | 6.72      |
|             | Depresión                        | 11.82        | 8.50      |
|             | Ansiedad                         | 7.53         | 5.34      |
|             | Hostilidad                       | 4.00         | 3.74      |
|             | Ansiedad Fóbica                  | 1.71         | 2.80      |
|             | Pensamiento Paranoide            | 5.18         | 3.84      |
|             | Síntomas Psicóticos              | 5.24         | 4.25      |

Cuadro 3.14. Resultados de la escala Symptom Check List (SCL 90),

Como se puede observar en las tablas de resultados antes mencionadas se encontraron diferencias entre los probandos masculinos y femeninos, por lo que se hizo un análisis de U Mann-Whitney para determinar si estas diferencias eran significativas. Los resultados (Cuadro 3.15)

|                           | Obsesivo     |            | Sensibilidad  |           | Ansiedad |            | Pensamiento | SintómaS  |            |
|---------------------------|--------------|------------|---------------|-----------|----------|------------|-------------|-----------|------------|
|                           | Somatización | Compulsivo | Interpersonal | Depresión | Ansiedad | Hostilidad | Fóbica      | Paranoide | Psicóticos |
| U de Mann-Whitney         | 199.50       | 248.50     | 220.50        | 196.50    | 209.00   | 203.50     | 189.00      | 274.00    | 243.50     |
| Sig. asintót. (bilateral) | 0.10         | 0.51       | 0.22          | 0.09      | 0.14     | 0.11       | 0.05        | 0.89      | 0.45       |

Cuadro 3.15. Resultados de análisis U de Mann-Whitney para probar diferencias entre probandos varones y mujeres para las subescalas del SCL90.

Los resultados mostraron que aunque existen diferencias entre los dos grupos de probandos, estas diferencias se deben al azar ( $p > 0.05$ ).

Por otro lado si se analizan estos resultados considerando a probandos mujeres, se pudo observar que los puntajes más altos para las diferentes subescalas de SCL90, están en las áreas de Somatización ( $14.12 \pm 9.17$ ), Obsesivo compulsivo ( $13.27 \pm 7.68$ ) y depresión ( $17.24 \pm 10.39$ ). Por otro lado el grupo de probandos varones obtuvo puntajes altos en las subescalas de obsesivo compulsivo ( $11.18 \pm 7.32$ ) y depresión ( $11.82 \pm 8.50$ ). Estos resultados nos orientan acerca de la sintomatología que puede presentarse en pacientes con obesidad.

### 3.7.2 Audit

Es una escala que mide si consumen bebidas alcohólicas y se presentan problemas con su manera de beber. Los resultados muestran que en general los participantes no presentan problemas con su manera de beber, como puede observarse en el cuadro 3.16

| MIEMBRO  | Consejo | No Problema | Problema | Terapia breve |
|----------|---------|-------------|----------|---------------|
| MADRE    | 4       | 46          |          |               |
| PACIENTE | 4       | 43          | 2        | 1             |
| PADRE    | 10      | 32          | 2        | 5             |

Cuadro 3.16. Resultados de escala de AUDIT

### 3.7.3 Escala de Hamilton para la depresión

Los resultados al aplicar esta escala mostraron que aunque hay probandos que dan un valor mayor de 18 (punto de corte), en general se puede decir que no están deprimidos (Cuadro 3.17).

| Escala de Hamilton para la depresión | Probandos (Mujeres) | Probandos (Hombres) |
|--------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Caso                                 | 7                   | 2                   |
| No Caso                              | 26                  | 15                  |
| Total                                | 33                  | 17                  |

Cuadro 3.17. Resultados de escala Hamilton para la depresión.

### 3.7.4 Escala de Hamilton para la ansiedad

Los resultados al aplicar esta escala mostraron que aunque hay probandos que dan un valor mayor de 23 (punto de corte), en general se puede decir que no están ansiosos. (Cuadro 3.18)

| Escala de Hamilton para la ansiedad | Probandos (Mujeres) | Probandos (Hombres) |
|-------------------------------------|---------------------|---------------------|
| Caso                                | 5                   | 1                   |
| No Caso                             | 28                  | 16                  |
| Total                               | 22                  | 17                  |

Cuadro 3.18. Resultados de escala Hamilton para la ansiedad.

La escala de Hamilton para depresión mide grado el grado de severidad de la misma, y SCL90 explora síntomas de depresión, en ambas escalas se encontró un porcentaje de pacientes con síntomas de depresión.

### 3.7.5 Escala de Plutchik

La escala de Plutchik mide la impulsividad, se muestran los resultados a continuación (Cuadro 3.19)

| MIEMBRO |         | Porcentaje |
|---------|---------|------------|
| MADRE   | Caso    | 44         |
|         | No caso | 56         |
| PADRE   | Caso    | 44         |
|         | No caso | 56         |
| Mujeres | Caso    | 53.6       |
|         | No caso | 46.4       |
| Hombres | Caso    | 75         |
|         | No caso | 25         |

Cuadro 3.19. Resultados de escala Plutchik.

Aunque se puede observar que existen diferencias entre probandos, se encontró que estas diferencias se deben al azar ( $\chi^2=2.29$ , Sig=0.131)

### 3.7.6 Test de transmisión del desequilibrio (TDT)

En la población Norteamericana y europea se manifiesta frecuencias de alelo largo del 57% y del corto 43% con una distribución de genotipo 5HTTLPR de 32%LL, 49% LS Y 19% SS, una distribución diferente de alelos y genotipos se han encontrado en otras poblaciones, particularmente en asiáticos quien duplican las frecuencias del genotipo SS, la variante S está asociada con una menor expresión del SERT. (10)

De 150 tríos que originalmente entraron al estudio, se eliminaron 16 tríos porque los padres resultaron ser homocigotos (Ver Speilman, *et al*, 1993) para cualquiera de los dos alelos (*s* y *l*), adicionalmente se eliminaron dos casos en el cual los probandos eran hermanas y al realizar el análisis del haplotipo no coincidía la paternidad.

Para el análisis de TDT se contó con 33 tríos de los cuales solo se consideraron los padres heterócigos.

El método que se utilizó para determinar los resultados fue el de Spielman et al (1993). Cuando se hizo la prueba para el análisis de todos los tríos se obtuvieron los resultados que se muestran a continuación (Cuadro 3.20)

|             | No transmitido |    |
|-------------|----------------|----|
| Transmitido | S              | L  |
| S           | 30             | 32 |
| L           | 13             | 11 |

Ji Cuadrada<sub>95%,1</sub>=8.02; P=0.005  
Cuadro 3.19. Análisis TDT en todos los probandos

Este resultado muestra que el alelo / está asociado a obesidad independientemente de los resultados de las demás escalas.

Por otro lado se consideraron aquellos tríos de probandos que fueron casos para la escala de Plutchik los resultados se muestran a continuación:

|             | No transmitido |    |
|-------------|----------------|----|
| Transmitido | S              | I  |
| S           | 17             | 14 |
| L           | 4              | 7  |

Ji Cuadrada<sub>95%,1</sub>=5.56; P=0.018  
Cuadro 3.20. Análisis TDT en probandos impulsivos

Este resultado muestra que el alelo / está asociado a obesidad y casos de Plutchik, independientemente del sexo del probando

## 4. CONCLUSIONES

Se encontró que el alelo largo del gen del transportador de serotonina está asociado a obesidad e impulsividad independientemente del sexo del probando

## 5. DISCUSION

Se puede confirmar a través de la presente investigación que sí existe relación entre impulsividad, obesidad y la presencia del alelo I del transportador de serotonina, sin embargo estos hallazgos no deben considerarse definitivos hasta que se repitan con una muestra de mayor tamaño

La posible contribución de la serotonina a la fisiopatología de la obesidad no está definitivamente establecida, dado que los resultados no indican diferencias por género en la función del sistema serotoninérgico, pero sí existe una asociación entre la presencia del alelo largo e impulsividad, independientemente del género del probando.

## 6. BIBLIOGRAFÍA

- (1) García García, Eduardo: Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, pags. S88-S90.
- (2) Godínez Gutiérrez, Sergio A. ¿Cuáles son las bases moleculares de la obesidad? "Endocrinología y Nutrición", Vol 12, No 4 Octubre-Diciembre 2004, pags. 102-108
- (3) Bastarrachea, Sosa, Raul A. ¿Cuál es el papel actual del tratamiento farmacológico de la obesidad en personas adultas? "Endocrinología y Nutrición", Vol 12, No 4 Octubre-Diciembre 2004, pags. 130-135
- (4) Castro, Guadalupe y Godínez Gutiérrez, Sergio A. Obesidad. Actualidades en medicina interna No. 1 Programa de actualización médica continua preparado por la Asociación de Medicina Interna de México (AMIM)
- (5) Castro, Guadalupe; Godínez Gutiérrez, Sergio Arturo: Suplemento de la revista de la Asociación de Medicina Interna de México "Actualidades en Medicina Interna. Obesidad" No. 1, pags. 2-5.
- (6) Instituto Nacional de Salud Pública de la Secretaría de Salud del Gobierno Federal: "Encuesta Nacional de Salud 2006", pags. 77-78, 94, 96, 98.
- (7) Bastarrachea, Raúl A., Cole, Shelley A. y Comuzzi, Anthony G. Genómica de la regulación del peso corporal: mecanismos moleculares que predisponen a la obesidad. Medicina Clínica (Barcelona) 2004. Vol 123, No. 3. Pag. 104-117.
- (8) López Alvarenga, Juan Carlos: Genética en la obesidad. Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, pags.s96-s101
- (9) Godínez Gutiérrez, Sergio Arturo. ¿Cuáles son las bases moleculares de la obesidad? Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, pags. s102-s108.
- (10) Murphy, Dennis L; Lerner, Alicja, et.al: "Serotonin Transporter: Gene, genetic disorders and pharmacogenetics"; Abril 2004, Vol. 4, Supl. 2, págs. 109-122
- (11) Kuikka, J. T., Tammela, L., Karhunen, L., Rissanen, A., Bergström, K. A., Naukkarinen, H., Vanninen, E., Karhu, J., Lappalainen, R., Repo-Tiihonen, E., Tiihonen, J. and Uusitupa, M. Reduced serotonin transporter binding in binge eating women Psychopharmacology (2001) 155:310–314
- (12) Sookoian, S., Gemma C., García, S. I., Fernández G. T., Dieuzeide, G., Roussos, A., Tonietti, M., Trifone, L., Kanevsky, D., González, C. D., and Pirola, C. J. Short Allele of Serotonin Transporter Gene Promoter Is a Risk Factor for Obesity in Adolescents. OBESITY Vol. 15 No. 2 February 2007. Pags 271-276
- (13) Sthal, Stephen M.: "Essential Psychopharmacology Neuroscientific Basis and Practical Applications." Chapter 13: Psychopharmacology of reward and drugs of abuse." Pags. 499-539

- (14) De la Fuente, Ramon; Álvarez Leefmans, Francisco Javier: "Biología de la Mente. Capitulo IV: Las células del sistema nervioso y sus sistemas de organización" págs. 73-104.
- (15) Vázquez Velázquez, Verónica: Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, págs.s136-s142.
- (16) López Alvarenga, Juan Carlos: Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, págs.s96-s101
- (17) Torres Tamayo, Margarita: Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, págs.s114-s116
- (18) Zhao G, Ford ES, Dhingra S, Li C, Strine TW, Mokdad AH. Depression and anxiety among US adults: associations with body mass index. *Int J Obes (Lond)*. 2009 Feb; 33(2): 257-266.
- (19) Gregory Simon; Group Health Cooperative: "Archivos de Psiquiatría General", edición julio 2006.
- (20) M.J. Crockett; L. Clark; T.W. Robbins; University of Cambridge, G. Tabibnia; M.D. Lieberman: University of California, Los Angeles: "Serotonin Modulates Behavioural Reactions to Unfairness", June 2008.
- (21) Paez, Francisco; Jiménez, Alejandro; López, Alberto; Jaime Paulo Rauil Ariza; Ortega Soto, Héctor; Nicolini, Humberto "Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik"; Revista "Salud Mental" v. 19, Suplemento octubre de 1996, págs. 10-12.
- (22) Suviolahti, Elina; Oksanen, Laura J.; cols. "The SLC6A14 gene shows evidence of association with obesity" *The Journal of Clinical Investigation*, Volume 112, Número 11, Diciembre 2003, págs. 1762-1772
- (23) Munafo, MR; Clark, T; Flint, J.; "Does measurement instrument moderate the association between the serotonin transporter gene and anxiety-related personality traits? A meta-analysis" *Molecular Psychiatry*, 2005, págs. 415-419
- (24) L. Murphy, Dennis; Lerner, Alicja et al "Serotonin Transporter: Gene, genetic disorders and pharmacogenetics." *Abril 2004*, vol. 4, No. 2, págs. 109-122
- (25) Nicolini Sánchez, Humberto; Cruz Fuentes, Carlos. "Bases genéticas de la mente: III. Las metodologías de la biología molecular más empleadas en la psiquiatría." págs. 47-70.
- (26) (6.1)  
<http://www.encolombia.com/medicina/materialdeconsulta/Tensiometro61-3.htm>
- (27) (6.2)  
[http://ejb.ucv.cl/gmunoz/genweb/genetica/frame/textos/8\\_6poligenes.htm](http://ejb.ucv.cl/gmunoz/genweb/genetica/frame/textos/8_6poligenes.htm)
- (28) [http://www.kalipedia.com/ecologia/tema/herencia-poligenica.html?x1=20070417klpcnavid\\_285.Kes&x=20070417klpcnavid\\_287.Kes](http://www.kalipedia.com/ecologia/tema/herencia-poligenica.html?x1=20070417klpcnavid_285.Kes&x=20070417klpcnavid_287.Kes)
- (29) Lara, M. C., Espinosa, S., Cárdenas, M.L., Fócil, M., Cavazos, M. *Revista de Salud Mental*. Vol. 28. No.3 Junio 2005, págs. 42-50.
- (30) (6.4) Godinez Gutiérrez, Sergio Arturo: Revista "Endocrinología y Nutrición", Vol. 12, No. 4, Supl. 3, Octubre-Diciembre 2004, págs. S97-s98.

- (31) Apiquian, R, Fresan, A y Nicolini, H. Evaluación de la Psicopatología. Escalas en español. J. G. H. editores. 2000
- (32) Lara, M. M. C. (2003) Evaluación Clínica en Psiquiatría. Libro 3. Asociación Psiquiátrica Mexicana. pp 165-169
- (33) Spielman, R. S., et al. (1993) Transmission test for linkage disequilibrium: the insuline gene región and insuline-dependent Diabetes mellitus (IDDM). *Am. J. Hum. Genet.* 52:506-516
- (34) Cruz-Fuentes C, Lopez L, Blas-Gracia C, Gonzalez L, Chavez R: Datos sobre a validez y la confiabilidad de la symptom check list (SCL90) en una muestra de sujetos mexicanos. *Salud Mental*, 28:72-81, 2005.
- (35) Montes Núñez E. Medicina genómica. *Rev Esp Med Quir* 2005; 10(1): 6-7
- (36) Wadden TA, Stunkard AJ. Psychopatology and obesity. *Annals NY Acad, Science.* 1987;499:55-65
- (37) Gold, D. Psychological factors associated with obesity. *American Family Physician* 1976; 13:87-91
- (38) Crockett MJ, Clark L, Tabibnia G, Lieberman MD, Robbins TW (2008), "Serotonin modulates behavioral reactions to unfairness." *Science* 320(5884):1739
- (39) Robbins TW, Crockett MJ. (2009), "The role of serotonin in impulsivity and compulsivity: Comparative studies in experimental animals and humans. *The behavioral neurobiology of serotonin.* University of Cambridge.
- (40) Purriños, M.J. (2008) ESCALA DE HAMILTON - Hamilton Depression Rating Scale (HDRS). *Medicina Interna de Galicia.* <http://www.meiga.info/Escalas/Depresion-Escala-Hamilton.pdf>
- (41) Lara, M. M. C. (2003) Evaluación Clínica en Psiquiatría. Libro 3. Asociación Psiquiátrica Mexicana. pp 165-169
- (42) Spielman, R. S., et al. (1993) Transmission test for linkage disequilibrium: the insuline gene región and insuline-dependent Diabetes mellitus (IDDM). *Am. J. Hum. Genet.* 52:506-516
- (43) Cruz, F. C. S., López, B. L., Blas, G. C., González, M. L. y Chávez, B. R. A. (2005) Datos sobre la validez y confiabilidad de la Symptom Check List 9 (SCL90) en un amuestra de sujetos mexicanos. *Salud Mental.* Vol. 28 No. 1. Febrero 2005, pag 72-81