



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS
MÉDICAS, ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD
FACULTAD DE MEDICINA
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA RAMÓN DE LA FUENTE

INTERACCIÓN ENTRE LOS ESTILOS DE APEGO Y LAS VARIANTES
ALÉLICAS DEL GEN *SLC6A4* Y SU ASOCIACIÓN CON LA IMPULSIVIDAD,
AGRESIVIDAD Y NEUROTICISMO EN PACIENTES CON SÍNDROME
BULÍMICO Y ANORÉXICO

MODALIDAD DE TESIS
QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE MAESTRO EN CIENCIAS MÉDICAS
PRESENTA
DAVID RICARDO LUNA DOMÍNGUEZ

TUTOR
DRA. EN C. BEATRIZ ELENA CAMARENA MEDELLÍN
INSTITUTO NACIONAL DE PSIQUIATRÍA, RAMÓN DE LA FUENTE

México, D.F. Junio 2015



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.



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

Índice General

Introducción	3
Marco Teórico.....	4
<i>Trastornos de la conducta alimentaria</i>	4
<i>Estudio dimensional de los Trastornos de la Conducta Alimentaria</i>	8
Psicopatología asociada a los Trastornos de las Conducta Alimentaria	10
Psicopatología asociada al gen del transportador de serotonina (SLC6A4)	12
La propuesta de un modelo de interacción Gen-Ambiente en los Trastornos de la Conducta Alimentaria: el papel del gen SLC6A4 y los estilos de crianza.....	14
<i>Teoría del Apego: el factor ambiental mediador</i>	15
<i>Los Trastornos de la conducta alimentaria y los estilos de apego</i>	17
<i>El método MDR (Multifactor Dimensionality Reduction) para el estudio de la interacción gen-ambiente</i>	18
Planteamiento del problema o la pregunta de investigación	21
Justificación	21
Hipótesis según el tipo de estudio	22
Objetivos	22
<i>Objetivo general</i>	22
Tipo de estudio.....	23
Materiales y métodos	23
<i>Universo de estudio, muestra, selección y tamaño</i>	23
<i>Criterios de inclusión y exclusión</i>	23
<i>Aplicación de instrumentos de medición</i>	24
<i>Material para la toma de muestra</i>	26
<i>Método de extracción del DNA</i>	27
<i>Método de genotipificación de los polimorfismos del gen SLC6A4</i>	27
<i>Análisis estadístico</i>	27
<i>Definición operativa de las variables</i>	28
Implicaciones éticas	29
Flujograma	31
Resultados	31
<i>Análisis de datos sociodemográficos</i>	32
<i>Análisis de datos clínicos</i>	34
<i>Análisis de interacción gen ambiente</i>	37
Discusión.....	42
Conclusión.....	47
Referencias bibliográficas	49

Introducción

Es bien sabido que hasta la fecha, en los trastornos psiquiátricos no se ha identificado una etiología definida. Históricamente el enfoque de estudio inicial de estos padecimientos había sido de tipo ambiental, enfocándose en la relación del sujeto y su cuidador primario. De manera más reciente, este enfoque se ha ido abandonando por explicar las enfermedades psiquiátricas desde un punto de vista biológico. Hoy día, aún es bien aceptado que la etiología es multifactorial.

El presente estudio pretende enfocarse en los trastornos de la conducta alimentaria, padecimientos que ameritan atención psiquiátrica de manera frecuente, no sólo por su impacto personal e interpersonal, sino también por su alto grado de disfunción familiar, social, laboral y de salud.

Marco Teórico

Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos alimentarios se caracterizan por alteraciones graves de la conducta alimentaria (TCA). El Manual Diagnóstico y Estadístico de las Enfermedades Mentales, en su 4ª edición y posterior revisión (DSMIV-TR) incluye dos trastornos específicos de la conducta alimentaria: la anorexia nervosa y la bulimia nervosa. La anorexia nervosa (AN) se caracteriza por el rechazo a mantener el peso corporal en los valores mínimos normales; en tanto que la bulimia nervosa (BN) se caracteriza por episodios recurrentes de voracidad seguidos por conductas compensatorias inapropiadas como el vómito provocado, el abuso de fármacos laxantes y diuréticos u otros medicamentos, el ayuno o el ejercicio excesivo. Una característica esencial de la anorexia nervosa y de la bulimia nervosa es la alteración de la percepción de la forma y el peso corporal.

Es importante el estudio de los TCA ya que los estudios sobre prevalencia reportados en el DSMIV-TR¹ realizados entre mujeres adolescentes y jóvenes adultas han revelado un porcentaje del 0,5-1% para los cuadros clínicos que cumplen todos los criterios diagnósticos de AN, presentado una prevalencia promedio entre todos los TCA del 14.5%²; en tanto que la prevalencia de la BN entre las adolescentes y jóvenes adultas es aún mayor, aproximadamente del 1-3%, presentado una prevalencia promedio entre todos los TCA del 25.5%²; por otro lado, la prevalencia es diez veces menor entre los varones; y finalmente, a pesar de estos datos, es aún más frecuente encontrar a individuos que no presentan el trastorno completo (Trastorno de la conducta alimentaria no especificado, TANE) para ambos casos.

Anorexia Nervosa

Las características esenciales de la anorexia nerviosa consisten en el rechazo a mantener un peso corporal mínimo normal, en un miedo intenso a ganar peso y en

una alteración significativa de la percepción de la forma o tamaño del cuerpo. Además, las mujeres afectas de este trastorno, aunque hayan pasado la menarquia, sufren amenorrea.

Así pues, los criterios generales propuestos por el DMSIV-TR¹ para la Anorexia nervosa son:

- A. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y la talla (p. ej., pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85 % del esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal inferior al 85 % del peso esperable).
- B. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.
- C. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.
- D. En las mujeres pospuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, p. ej., con la administración de estrógenos.)

Especificar el tipo:

Tipo restrictivo (ANR): durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas)

Tipo compulsivo/purgativo (ANCP): durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo recurre regularmente a atracones o purgas (p. ej., provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas)

Bulimia Nervosa

Las características esenciales de la bulimia nervosa consisten en atracones y en métodos compensatorios inapropiados para evitar la ganancia de peso. Además, la autoevaluación de los individuos con esta enfermedad se encuentra excesivamente influida por la silueta y el peso corporales. Para poder realizar el diagnóstico, los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas deben producirse al menos un promedio de dos veces a la semana durante un período de 3 meses.

Así pues, los criterios generales propuestos por el DSMIV-TR¹ para la Bulimia nervosa son:

- A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por:
 - a. Ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (p. ej., en un período de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias.
 - b. Sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (p. ej., sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo).
- B. Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno, y ejercicio excesivo.
- C. Los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un período de 3 meses.
- D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporales.
- E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.

Especificar tipo:

Tipo purgativo (BNP): durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Tipo no purgativo (BNNP): durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso.

Trastornos de la conducta alimentaria no especificados

El DSMIV-TR¹ también incluye la categoría de trastorno de la conducta alimentaria no especificado para codificar los trastornos que no cumplen los criterios para un trastorno de la conducta alimentaria específico. Como ya se mencionó anteriormente, es aún más frecuente encontrar a individuos que no presentan el trastorno completo (TANE, trastorno de la alimentación no especificado) para ambos casos. Tan sólo este grupo presenta una prevalencia promedio entre todos los TCA del 60%².

El DSMIV-TR reconoce actualmente 6 Trastornos de la conducta alimentaria no especificados, enumerados de la siguiente manera:

1. En mujeres se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa, pero las menstruaciones son regulares.
2. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa excepto que, a pesar de existir una pérdida de peso significativa, el peso del individuo se encuentra dentro de los límites de la normalidad.
3. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la bulimia nerviosa, con la excepción de que los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas aparecen menos de 2 veces por semana o durante menos de 3 meses.
4. Empleo regular de conductas compensatorias inapropiadas después de ingerir pequeñas cantidades de comida por parte de un individuo de peso normal (p. ej., provocación del vómito después de haber comido dos galletas).
5. Masticar y expulsar, pero no tragar, cantidades importantes de comida.
6. Trastorno por atracón: se caracteriza por atracones recurrentes en ausencia de la conducta compensatoria inapropiada típica de la bulimia nerviosa.

De estos 6 diagnósticos no especificados, el 1 y 2 corresponden al síndrome de la AN pero en una forma subumbral; el 3 y 4 corresponden al síndrome de la bulimia

nervosa pero en una forma subumbral; 5 y 6 corresponden a entidades distintas propuestas para su investigación.

La importancia de estudiar los TANE es que pueden ser expresiones premórbidas a un TCA específico, su prevalencia es aún mayor que la de cada TCA específico, la respuesta a tratamiento puede ser diferente, e incluso el grupo de investigación en TCA del DSM5 propone modificar los criterios de investigación para AN y BN con la finalidad de ampliar los criterios de inclusión para cada grupo específico y albergar a estas formas subumbrales en sus correspondientes síndromes.

Estudio dimensional de los Trastornos de la Conducta Alimentaria

A pesar de los esfuerzos por lograr una categorización precisa para los TCA, como se mostró anteriormente, al DSMIV-TR se le han hecho diversas críticas respecto al estudio categórico de los TCA:

1. La primera de estas críticas es la sobre-representación de los TANE, siendo bien aceptado que la prevalencia de este grupo, entre todos los TCA, es alrededor del 60% ².
2. En segundo término, los diagnósticos son inestables, de tal manera que en un estudio de seguimiento a 12 meses³, se reportó que el 56.4% de los individuos con AN, el 50.9% con BN, y el 8% con TANE, permanecieron estables con el diagnóstico; y a 30 meses la estabilidad fue del 49.1%, 37% y 9% respectivamente.
3. Algunos criterios diagnósticos parecen ser muy estrictos (como el criterio de tiempo en relación a la frecuencia de atracones y conductas compensatorias para BN o bien la frecuencia de atracones para TANE 6) o clínicamente irrelevantes (como la amenorrea para AN)⁴; esto favorece que el margen diagnóstico sea muy estrecho aumentando la especificidad, pero no la sensibilidad.

De manera reciente se realizó un estudio en 3,747 individuos (hombres y mujeres) con diagnóstico de ANR, ANCP y BN, con el propósito de determinar si el estudio

taxométrico (categórico) o dimensional eran el mejor modelo para explicar el fenómeno de los TCA según el DSMIV-TR⁵.

Estos datos apoyan la propuesta de estudiar los TCA por síndromes, como lo propone Steiger⁵⁻⁹, desde hace más de una década, en la que sugiere un síndrome bulímico, que incluye a individuos con BN, sus formas subsindromáticas TANE 3 y 4, y ANCP, todos compartiendo el fenotipo de “atracon/purga”, pero también la presencia de atracones objetivos y/o subjetivos, así como otros factores, destacando comorbilidad y dimensionalidad de la personalidad (impulsividad, agresividad, neuroticismo)

Definición operativa del Síndrome Bulímico y Síndrome Anoréxico

Como ya se expuso previamente, la importancia de integrar un Síndrome Anoréxico y uno Bulímico parte de la necesidad de estudiar la relación e interacción de diversas dimensiones de la psicopatología propia de la enfermedad. Es por esta razón que este estudio propone la evaluación de un Síndrome que englobe diferentes aspectos psicopatológicos, de suma importancia todos ellos, y que en suma gestan la aparición de los diferentes trastornos en el rango de la bulimia nervosa. Las dimensiones que propone esta investigación (y que se irán documentando en párrafos posteriores) para integrar cada síndrome son tres:

- A) El neuroticismo es una dimensión de la personalidad que hace referencia a una predisposición hacia la emocionalidad, hipersensibilidad, ansiedad, depresión y preocupación; esta dimensión ha resultado la más fuertemente asociada a los TCA, y que a su vez funciona como factor de riesgo para la formación de un TCA.
- B) El comportamiento impulsivo se define como la falta de reflexión y planeación, falta de cuidado y la acción rápida sin pensar en las consecuencias¹⁰. Incluye conductas como la toma rápida de decisiones, el actuar sin pensar, involucrarse en conductas riesgosas sin pensarlo, conductas alimentarias impulsivas, conductas autolesivas o abuso de sustancias.
- C) El comportamiento agresivo incluye una serie de conductas dirigidas a infligir daño físico a otras personas, a uno mismo o a las propiedades¹¹. Incluye

amenazas, manifestaciones encaminadas a la ofensa, provocación intensa o impetuosa, es decir, actitudes ajenas a lo socialmente establecido y esperado.

Así pues, con base en estas 3 dimensiones, se pueden caracterizar dos grandes Síndromes Alimentarios:

1. El Síndrome Bulímico, marcado por presentar un neuroticismo elevado, acompañado de conductas altamente impulsivas y agresivas; estos elementos sientan la base para la presentación de un fenotipo alimentario caracterizado por atracones seguidos de conductas compensatorias purgativas y no purgativas, en conjunto o por separado, que sitúan a la paciente en un peso normal o por arriba de lo normal; que de acuerdo a la frecuencia de aparición incluyen los diagnósticos categóricos de BNP y BNNP (BN subtipos purgativo y no purgativo), TANE 3 (BN subclínica) y TANE 4 (conductas compensatorias sin atracón).
2. El Síndrome Anoréxico marcado por presentar un neuroticismo elevado, aunque en menor grado que el grupo anterior, acompañado de conductas mínimamente impulsivas y agresivas; estos elementos sientan la base para la presentación de un fenotipo alimentario caracterizado por la restricción de la ingesta calórica, misma que lleva a una pérdida ponderal significativa por debajo del mínimo normal; que incluye los diagnósticos de ANR y ANCP (AN subtipo restrictivo y compulsivo purgativo), TANE 1 (AN con menstruación) y TANE 2 (AN con peso normal).

Psicopatología asociada a los Trastornos de las Conducta Alimentaria

Como ya se mencionó anteriormente, estos trastornos comprenden una amplia comorbilidad afectiva y ansiosa, pero también comportamiento impulsivo y agresivo altamente disfuncional¹²⁻¹⁴.

La importancia de estudiar la personalidad en relación a los TCA radica en que diversos modelos explicativos de la psicopatología sugieren que los rasgos de personalidad tienen una participación particular en la aparición y mantenimiento de

la sintomatología de la conducta alimentaria¹⁵, y pueden ser predictores de mala respuesta al tratamiento.

Por un lado, existen diversos instrumentos que evalúan la dimensionalidad de los rasgos de personalidad, entre ellos el NEO-PI (NEO Personality Inventory) que además de evaluar neuroticismo, también evalúa extraversión, conciencia, amabilidad y apertura a la experiencia¹⁶. El neuroticismo está caracterizado por una predisposición hacia la emocionalidad, hipersensibilidad, ansiedad, depresión y preocupación. Ya desde tiempo atrás se ha descrito que el neuroticismo correlaciona de manera positiva y significativa con el perfeccionismo, la pulsión por la delgadez, la bulimia, la insatisfacción corporal, la inefectividad, la desconfianza, el miedo a madurar, ascetismo, regulación de los impulsos e inseguridad social; estos rasgos resultan característicos de individuos que padecen un TCA, medidos a través del *Eating Disorders Inventory-2* (EDI-2)¹⁷. En diversos estudios, los individuos portadores de algún TCA han reportado puntuaciones más altas que los controles¹⁸, así como en poblaciones universitarias y de la comunidad que han presentado cualquier tipo de sintomatología de la conducta alimentaria.

En relación a la agresividad, los estudios en el campo clínico y en la comunidad demuestran que este fenómeno está específicamente relacionada con el comportamiento suicida en individuos portadores de una TCA, de ahí la importancia de su estudio¹⁹. Otro estudio²⁰ en el que se compararon individuos que presentaban el fenómeno de atracción (123 ANCP; 103 BN) contra individuos sin este fenómeno (214 ANR) arrojó diferencias significativas, siendo que para los primeros es más frecuente encontrar la expresión emocional de la agresión (medida como enojo hacia terceros o hacia objetos), en tanto que para los segundos es más frecuente encontrar la inhibición de dicha conducta. En otro estudio realizado recientemente por Zalar (2011)¹⁴, se compararon 63 individuos con TCA (26 AN; 30 BN) contra 31 controles y se encontró que después de 3 meses bajo tratamiento hospitalario, la agresividad era mayor que en los controles, principalmente determinada por puntajes altos en hostilidad, suspicacia y culpa; así mismo, aunque en menor medida, agresión física y verbal; los autores concluyen que la ANCP y la BN presentan similitudes en el patrón

de comportamiento agresivo e impulsivo; sin embargo, ambos trastornos se comportan de manera distinta comparado contra el puntaje los individuos con ANR, incluso a lo largo del tiempo. Miotto¹⁹ al comparar una muestra clínica de individuos con TCA (AN y BN) contra una población comunitaria, encuentra que el grupo clínico tiene una propensión hacia la agresividad, pero no dista mucho de la que presenta la población control; sin embargo los individuos con AN mostraron puntajes menores en agresividad física y verbal que la población control.

Finalmente al hablar de impulsividad, en el estudio realizado por Zalar (2011)¹⁴ resultó ser mayor que en los controles, principalmente lo relacionado a la impulsividad atencional, motora y no planeada. Al comparar la AN contra la BN también se encontró diferencias significativas. Además concluyen que la ANCP y la BN presentan similitudes en el patrón de comportamiento impulsivo, pero distintos al de ANR. También se ha reportado la correlación de la impulsividad y diversos constructos relacionados a la sobre-ingesta; como por ejemplo, el *craving* por los alimentos, la alimentación emocional, las ingestas nocturnas, el bajo éxito en regímenes dietéticos y otros fenómenos menos documentados como la adicción a los alimentos; encontrándolos principalmente asociados con la subescala de impulsividad atencional de la Escala de Impulsividad de Barrat (Barrat Impulsiveness Scale-15, BIS-15)²¹.

A pesar de que todos los TCA comparten los rasgos de impulsividad y agresividad, existen diferencias entre grupos, mostrando mayor agresión e impulsividad de tipo explícita entre individuos bulímicos y mayor agresión e impulsividad de tipo encubierta entre individuos anoréxicos²⁰.

Psicopatología asociada al gen del transportador de serotonina (SLC6A4)

El comportamiento impulsivo y agresivo son características clínicas serias en pacientes con TCA. Cada uno de ellos parece relacionarse a diferentes disfunciones biológicas, tales como alteraciones límbicas y frontales y alteraciones en la transmisión serotoninérgica asociadas al descontrol impulsivo, desregulación del

estado de ánimo asociada a la inestabilidad afectiva y alteraciones prefrontales asociadas a las distorsiones cognitivas²².

Aquéllos individuos que exhiben agresividad e impulsividad de manera constante muestran respuestas neuroendócrinas debilitadas frente a agentes que promueven las actividades serotoninérgicas²³. Se ha sugerido, que la impulsividad y la agresión auto y heterodirigida están asociadas con una disfunción del sistema serotoninérgico, a partir de los datos que muestran niveles bajos del ácido 5-hidroxi-indolacético (5-HIAA, por sus siglas en inglés) medido en el líquido cefalorraquídeo (LCR)²⁴.

El gen humano del transportador de serotonina, denominado *SLC6A4*, es el encargado de transcribir la proteína integral de membrana que transporta la serotonina del espacio sináptico al interior de la neurona presináptica. Esta proteína finiquita el efecto farmacológico de la serotonina y la recicla de una manera dependiente al sodio²⁵.

El gen *SLC6A4* se localiza en el cromosoma 17q11.2 y contiene 14 exones. El promotor presenta una caja TATA con varios sitios de unión para factores de transcripción tipo AP1, AP2 y SP1. En la región del promotor fue identificado un polimorfismo del tipo VNTR (Número Variable de Repeticiones en Tandem; *Variable Number Tandem Repeat*), conocido como 5-HTTLPR, localizado dentro de una región de repetidos 20-23 pb y caracterizado por la inserción/delección de un fragmento de 44 pb que define a un sistema dialélico conformado por el alelo corto (S, Short) o alelo largo (L, Large) ²⁵.

De las dos variantes alélicas descritas para el polimorfismo 5-HTTLPR, es la forma (S) la que está asociada a una menor actividad transcripcional y una reducción en la eficiencia de la recaptura de serotonina²⁶, comparada con la variante (L). Por ende, el alelo (S) ha sido relacionado con menor actividad serotoninérgica en el circuito fronto-límbico, con hiperactivación de la región amigdalina ante situaciones estresantes, traducándose en respuestas exacerbadas de ansiedad, impulsividad y agresividad²⁷.

Posteriormente fue identificado otro polimorfismo en el alelo L, caracterizado por un cambio de A por G (rs25531), introduciendo una región de unión a un factor de transcripción tipo AP1 y subdividiendo a la variante L en dos L_A y L_G, el primero

relacionado a una mayor actividad serotoninérgica, en tanto que el segundo se ha relacionado a una menor actividad serotoninérgica, similar a la actividad del alelo S.

En los seres humanos, el polimorfismo 5-HTTLPR se ha sido asociado con ansiedad, depresión, impulsividad, agresión, neuroticismo y trastornos afectivos; sin embargo, no todos los estudios han replicado estos hallazgos²⁸.

Se ha reportado asociación significativa entre el polimorfismo 5HTTLPR y la conducta impulsiva y agresiva²⁹. Así mismo, se ha descrito una mayor frecuencia de la variante corta (S) en individuos agresivos, sugiriendo que la variante larga (L) de dicho gen, presenta una baja prevalencia en sujetos con conductas violentas; estos resultados además se han replicado al analizar la asociación entre el alelo (S) y el suicidio violento^{30,31}, y con la conducta tanto impulsiva como violenta en alcohólicos³².

La propuesta de un modelo de interacción Gen-Ambiente en los Trastornos de la Conducta Alimentaria: el papel del gen SLC6A4 y los estilos de crianza

Es evidente que las tres características psicopatológicas propuestas (neuroticismo, impulsividad y agresividad) tienen una base biológica claramente documentada, pero los hallazgos de los diferentes estudios limitan sus resultados a la asociación con los diferentes fenotipos alimentarios. En este sentido los estudios realizados en gemelos³³, muestran una heredabilidad del 48-76% para la AN, y del 61-83% para la BN; es decir, una parte limitada de la varianza de la enfermedad se explica por factores biológicos, pero el restante lo explica el ambiente, y es el resultado de esta interacción lo que nos arroja mayor comprensión del fenómeno patológico.

Las interacciones gen-ambiente han sido estudiadas en los trastornos del Síndrome Bulímico, tales como el trastorno por atracón, BN, TANE de tipo bulímico y ANCP. Estos estudios muestran la interacción entre estrés (p.ej. maltrato infantil) y la presencia de al menos un alelo de riesgo (S) del gen *SLC6A4*, con estilos de paternaje inseguros. Sin embargo, hasta la fecha no se han reportado estudios en relación a los trastornos del Síndrome Anoréxico.

Teoría del Apego: el factor ambiental mediador

Continuando con la base teórica arriba propuesta, también resulta incuestionable cómo el ambiente juega un papel crucial en el desarrollo de cualquier TCA. La manera en que los estilos de paternaje interactúan con la predisposición biológica de un individuo, pueden favorecer la aparición de un TCA.

La teoría del apego, desarrollada por John Bowlby³⁴⁻³⁶ postula que a través de dichos estilos de paternaje, un ser humano universal forma lazos afectivos cercanos cuya meta es la seguridad. El eje de dicha teoría postula, que la reciprocidad entre las relaciones tempranas primarias es la condición del desarrollo normal, probablemente en todos los mamíferos, incluido el ser humano. Las conductas de apego de los niños son correspondidas por las conductas de apego de los adultos; es así como estas respuestas fortalecen el apego del niño hacia ese adulto en particular. La activación de este apego depende de la evaluación de una amplia gama de señales, que resultan en la sensación de seguridad e inseguridad. Así pues, la experiencia de seguridad es la meta del sistema de apego, que a su vez es un regulador de la experiencia emocional.

Subtipos de apego

La segunda gran pionera de la teoría del apego, Mary Ainsworth³⁷, desarrolló el procedimiento para observar los modelos de trabajo interno en los infantes, mejor conocido como “paradigma de situación frente al extraño”: éstos, al ser separados de sus cuidadores en una situación extraña para ellos, muestran diferentes patrones de comportamiento:

- (a) Apego seguro: niños que presentan conductas exploratorias ante la presencia del cuidador primario; se muestran ansiosos ante la presencia de un extraño y lo evitan; se estresan ante la ausencia del cuidador, en consecuencia rápidamente buscan contacto con éste último, regresando a su estado exploratorio.

Este comportamiento está basado en la experiencia de interacciones sensitivas bien coordinadas donde el cuidador raramente es sobre-estimulado y es capaz de re-estabilizar las respuestas emocionales desorganizadas; así pues, permanecen relativamente organizados en situaciones estresantes.

(b) Apego inseguro: que a su vez, puede subdividirse en:

a. Ansioso/evitativo: niños que se muestran menos ansiosos ante la separación de su cuidador y quizá no lo prefieren sobre los extraños.

Se ha propuesto que estos niños han tenido experiencias donde la estimulación emocional no fue establecida por el cuidador, o donde fueron sobre-estimulados a través de un paternaje intrusivo; así pues, sobre-regulan su afecto y evitan situaciones que puedan ser estresantes.

b. Ansioso/resistente: niños que muestran conductas de exploración y juego limitados; tienden a estresarse fuertemente ante la separación de su cuidador; muestran gran dificultad de resolución subsecuente, manifestando forcejeo, rigidez, llanto continuo o preocupación en un modo pasivo. La presencia del cuidador o los intentos de reconfortarlo fallan, y la ansiedad y enojo del niño parecen prevenirlo de obtener confort a través de la proximidad.

Al contrario, sobre-regulan, haciendo más intensa la expresión del estrés, posiblemente en un esfuerzo para solicitar la respuesta esperada del cuidador. Existe un bajo umbral para la amenaza, y el niño se muestra preocupado al tener contacto con el cuidador, sintiéndose frustrado incluso cuando éste se encuentra disponible.

c. Desorganizado: niños que muestran una respuesta sin dirección, como quedarse paralizados, aplaudir, balanceo o el deseo de escapar de la situación aún ante la presencia del cuidador. Este grupo también ha sido llamado desorganizado/desorientado por Main y Solomon³⁸.

En términos generales, ha sido aceptado que el cuidador sirve como fuente de consuelo y miedo; así pues, la estimulación del sistema de apego genera motivaciones conflictivas.

En síntesis, el primer estilo de apego corresponde únicamente al de tipo organizado, presente hasta en el 60% de los lactantes estudiados por Ainsworth en su trabajo original; en tanto que los tres restantes se pueden agrupar de manera general, como un estilo de apego inseguro.

Los Trastornos de la conducta alimentaria y los estilos de apego

Es poco lo que se ha descrito en relación a los diferentes estilos de apego y la aparición de sintomatología de la conducta alimentaria, o bien algún trastorno específico.

En un estudio reciente se examinó qué tan específico era un estilo de apego inseguro entre los diferentes TCA, además de su posible predicción de respuesta a tratamiento; de esta manera, se encontró que las mujeres con cualquier TCA presentaban con mucha mayor frecuencia un patrón de apego inseguro; los individuos con ANCP presentaron una mayor asociación al factor de “evitación del daño” en comparación con los individuos con ANR y BN, y mayor asociación al factor “ansiedad” que los individuos con BN. Éste último factor de “ansiedad” tuvo una asociación altamente significativa en relación a la gravedad de cualquier tipo de sintomatología alimentaria, además de una peor respuesta al tratamiento. De esta manera, los autores concluyen que la dimensionalidad de los estilos de apego contribuye al entendimiento de la presencia de sintomatología de la conducta alimentaria, así como su respuesta a tratamiento, y proponen que atender los diferentes patrones de apego inseguro durante el tratamiento puede promover una mejor respuesta³⁹.

El método MDR (*Multifactor Dimensionality Reduction*) para el estudio de la interacción gen-ambiente

La identificación y caracterización de factores de riesgo genético para enfermedades complejas es uno de los grandes retos para el estudio de la Genética humana en la actualidad; en parte, esta dificultad se debe a la limitación de los modelos estadísticos paramétricos (p. ej. aquéllos en los que se elabora una hipótesis en relación al valor de un parámetro estadístico) para detectar los efectos de un gen que son dependientes completa o parcialmente de su interacción con otros genes o con la exposición a ciertos atributos ambientales⁴⁰. Por ejemplo, el uso de la regresión logística es un método común para modelar la relación entre predictores específicos, como los son los genotipos, y desenlaces clínicos específicos; sin embargo, la regresión logística, como la mayoría de los métodos estadísticos paramétricos, es menos práctica a la hora de lidiar con datos de alta dimensionalidad⁴⁰ (cuando el número de parámetros desconocidos es mucho más grande que el tamaño de la muestra; o en modelos de regresión, cuando el número de covariables es mucho más grande que el tamaño de la muestra⁴¹); así pues, una solución a este problema sería la recolección de muestras con un gran número de individuos que permitan una estimación robusta de los efectos de la interacción.

Ante esta situación, el grupo de Ritchie y colaboradores (fecha) número de referencia, desarrolló un método de reducción de la dimensionalidad de factores (MDR, Multifactor-Dimensionality Reduction) para detectar y caracterizar las interacciones de alto orden dimensional entre gen-gen o gen-ambiente en estudios de casos y controles o bien pares de hermanos discordantes con muestras de tamaño menor⁴¹.

De esta manera, los genes ubicados en múltiples *loci* son combinados en grupos de alto y bajo riesgo, reduciendo el número de predictores genotípicos de n número de dimensiones a una sola. La nueva variable uni-dimensional es evaluada por su facultad de clasificar y predecir el estatus de enfermedad a través de una validación cruzada y prueba de permutación. El método MDR es libre de modelos; es decir, libre

de asumir cualquier modelo genético particular, y no paramétrico (dado que no estima ningún parámetro)⁴¹. La **Figura 1** muestra los diferentes pasos para su uso. Ejemplificando la interacción gen-gen, Collins⁴² al estudiar la interacción gen-gen de 5 SNPs (single nucleotide protein) de 6 genes diferentes (rs187084 (gen TLR9), rs4986790 (gen TLR4), rs11465421 (gen DC-SIGN), rs2305619 (gen PTX3), rs1840680 (gen PTX3), y rs2287886 (gen DC-SIGN)) en 321 individuos con tuberculosis pulmonar y 347 individuos sanos, no encontraron correlaciones significativas mediante el uso del método de regresión múltiple; sin embargo, mediante el uso del método MDR, los autores encontraron que el mejor modelo explicativo de interacción gen-gen que genera “riesgo para desarrollar tuberculosis pulmonar” fue el que incluyó los SNP’s rs2305619 (gen PTX3), rs187084 (gen TLR9), y rs1145421 (gen DC-DIGN) (p=0.008), sugiriendo un efecto epistásico entre los 3

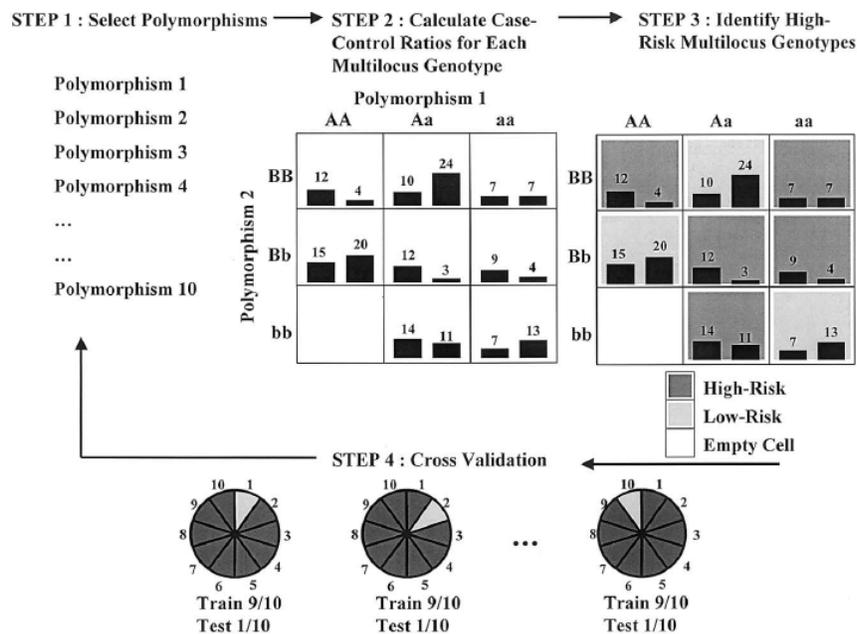


Figura 1. Resumen de los pasos involucrados en la implementación del método MDR: 1) una serie de n número de factores genéticos y/o ambientes específicos se seleccionan; 2) esta serie de n número de factores y sus posibles clases multifactoriales son representados en un espacio dimensional con n número de celdas; 3) cada celda multifactorial en un espacio dimensional- n es etiquetada como de “alto riesgo” o “bajo riesgo” (p. ej. que el ratio entre casos y controles sea ≥ 1 , correspondería a un patrón de “alto riesgo”, y si el umbral no se supera, correspondería a uno de “bajo riesgo”; 4) y el error de predicción de cada modelo es estimado. Para cada combinación multifactorial se muestra la distribución hipotética de casos (barra izquierda en las celdas) y controles (barra derecha en las celdas). Imagen obtenida de Ritchie et al, 2001.

SNPs y el desarrollo de tuberculosis pulmonar.

Por otro lado, siguiendo la misma línea, Cai⁴³ demuestra la susceptibilidad para desarrollar síntomas obsesivo-compulsivos en 144 individuos, de un total de 250, todos con diagnóstico de esquizofrenia expuestos al uso de clozapina, encontrando que el efecto combinado de los SNPs rs2228622 y rs890 de los genes SLC1A1 y GRIN2B, confieren riesgo para el desarrollo de síntomas obsesivo-compulsivos en individuos con esquizofrenia. Además, el análisis posterior mostró que los individuos portadores del genotipo A/A (SLC1A1/rs2228622) combinado con T/T (GRIN2B/rs890) mostraron de manera significativa mayores puntajes en la escala de síntomas obsesivo-compulsivos de Yale Brown que el resto de las combinaciones de genotipos.

Nuestro grupo realizó un análisis de interacción gen-ambiente usando el método MDR⁴⁴, evaluando los genotipos del 5-HTTLPR (SS, SL, LL) en 91 individuos con Trastorno Límite de la Personalidad (TLP), un trastorno psiquiátrico altamente discapacitante por su disfuncionalidad afectiva. Utilizamos como atributo ambiental los estilos de apego de acuerdo al instrumento desarrollado por Melero⁴⁵, quien los clasifica en 4 estilos diferentes: temeroso-hostil, preocupado, alejado y seguro (sólo los dos primeros fueron representativos de la población estudiada, ya que son los que reflejan mayor disfunción afectiva). El resultado mostró que el mejor modelo que explica la presencia de interacción gen-ambiente, es aquél en el que se toma en cuenta los 3 genotipos posibles del 5-HTTLPR (SS, SL, LL) en combinación con los dos estilos de apego más disfuncionales (temeroso-hostil, preocupado), demostrando un valor de consistencia 10/10 (CVC) con una $p=0.001$. Así pues, las variantes alélicas de dicho promotor presentan un alto riesgo en interacción con dos de los subtipos de apego inseguro analizados en individuos con TLP; pero en particular destaca el genotipo SL, que se presenta con mayor frecuencia en dicha población asociada a mayor agresividad y un estilo de apego inseguro temeroso-hostil (casilla 1/SL, de la **Figura 2**), sugiriendo que un estilo de apego temeroso-hostil (el más caótico e inseguro de los estilos de crianza) es un factor fuertemente asociado al desarrollo del TLP, resultando en conductas agresivas e impulsivas altamente desadaptativas ante la presencia del

alelo (L), pero mucho más ante la presencia del alelo de riesgo (S).

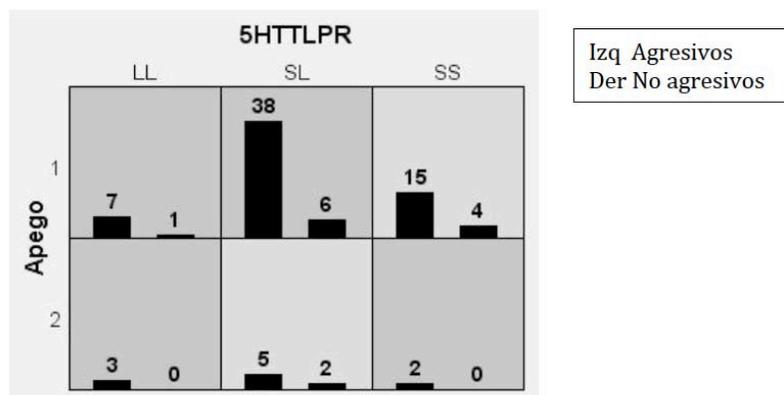


Figura 2. Distribución de los individuos con TLP agresivos y no agresivos para cada genotipo del polimorfismo 5-HTTLPR del gen del transportador de serotonina (SLC6A4) entre el tipo de apego inseguro temeroso-hostil y preocupado (codificados como 1 y 2, respectivamente). Las celdas en gris oscuro representan un "alto riesgo" y gris claro "bajo riesgo"

Planteamiento del problema o la pregunta de investigación

¿La interacción entre alelo (S) del promotor del gen *SLC6A4* y un estilo de apego inseguro se asocia con mayor impulsividad, agresividad y neuroticismo en individuos con Síndrome Bulímico comparado con individuos con Síndrome Anoréxico?

Justificación

Los estudios de prevalencia reportados en el DSMIV-TR¹ realizados entre adolescentes y jóvenes adultos han revelado un porcentaje del 0,5-1 % para la AN; en tanto que la prevalencia de la BN es del 1-3 %. La prevalencia es diez veces menor entre los varones. A pesar de estos datos, es más frecuente encontrar a individuos que no presentan el trastorno completo (p. ej., trastorno de la conducta alimentaria no especificado) para ambos casos.

La marcada impulsividad y agresividad que muestran los individuos con algún TCA son algunos de los principales factores que contribuyen al deterioro funcional, reportándose comúnmente inestabilidad de pareja, dinámica familiar disfuncional, inestabilidad en el rendimiento escolar y laboral, así como funcionamiento social y

relaciones interpersonales más pobres, aunado a la alta incidencia de intentos suicidas o suicido consumado.

Además, si un estilo de apego inseguro se asocia a la expresión de conductas impulsivas y agresivas en pacientes portadores del alelo (S) de riesgo, este hallazgo podría utilizarse para el entendimiento del fenómeno bidireccional gen-ambiente en el desarrollo de los TCA en asociación con los rasgos de la personalidad; de esta manera, resultaría importante que en un futuro el ejercicio clínico-terapéutico de este tipo de pacientes en edad reproductiva pueda modificar los estilos cognitivos, como un método de medicina preventiva a través de la modificación de estilos de apego para su descendencia.

Aunque la aplicación de la Teoría del apego al área de los TCA aún es limitada, un modelo de interacción Gen-Ambiente con los estilos de apego como el factor ambiental mediador podría proporcionarnos un mejor entendimiento de la compleja psicopatología con que cursan estos individuos y de manera secundaria, mejorar el pronóstico y la respuesta a tratamiento.

Hipótesis según el tipo de estudio

La interacción entre alelo (S) del promotor del gen *SLC6A4* y un apego inseguro se asociará con mayor impulsividad, agresividad y neuroticismo en individuos con Síndrome Bulímico comparado con individuos con Síndrome Anoréxico.

Objetivos

Objetivo general

Comparar si la interacción entre alelo (S) del promotor del gen *SLC6A4* y un apego inseguro se asocia con mayor impulsividad, agresividad y neuroticismo en individuos con Síndrome Bulímico comparado con individuos con Síndrome Anoréxico

Tipo de estudio

Según la clasificación de Feinstein⁴⁶:

Propósito: Comparativo

Asignación del agente: Observacional

Seguimiento: Transversal

Recolección de datos: Prolectivo

Población de estudio: Homodémico

Materiales y métodos

Universo de estudio, muestra, selección y tamaño

Individuos con Síndrome Bulímico: pacientes que cumplan con los diagnósticos de BNP, BNPP, TANE3 y TANE4 en los últimos 3 meses de acuerdo al DSMIV-TR; y Síndrome Anoréxico: pacientes que cumplan con los diagnósticos de ANR, ANCP, TANE1, TANE2 en los últimos 3 meses de acuerdo al DSMIV-TR. Además, que sean ambulatorios, que acudan a la cita de primera vez o subsecuente de la Clínica de Trastornos de la Conducta Alimentaria, del Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente Muñiz, en la ciudad de México.

Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de Inclusión:

- Hombres y mujeres con diagnóstico de algún TCA al momento de la aplicación de los instrumentos de medición, que acudan al Instituto Nacional de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz.
- Que los sujetos de estudios sepan leer y escribir.

- Que los sujetos de estudio den su consentimiento voluntario para la participación en el estudio, la aplicación de instrumentos de medición y toma de muestra sanguínea para un estudio genético.

Criterios de exclusión:

- Trastorno de la alimentación no especificado tipo 6 (Trastorno por atracón).
- La presencia de un trastorno psicótico, trastorno bipolar, trastorno obsesivo-compulsivo, algún trastorno demencial en el eje I.
- Pacientes analfabetas.
- Que no estén de acuerdo en participar.

Aplicación de instrumentos de medición

Por sujeto de estudio se requiere una copia de los siguientes instrumentos de medición:

Cuestionario de Apego Adulto (CAA)⁴⁵

Es un instrumento que evalúa los estilos de apego (estado afectivos) del adulto; su formato es autoaplicable y tiene correspondencia clínica a la tipología de 3 (Main, 1985) y 4 (Bartholomew, 1990) estilos de apego. Consta de 40 preguntas con posibilidad de 1 de 6 respuestas en escala tipo Likert: completamente desacuerdo – completamente de acuerdo. De acuerdo a su sensatez, es comprensible, replicable, y la escala de salida es pertinente. Para su validez de apariencia, se realizaron modificaciones para mejorar su comprensión (ítems 2, 3, 7, 19, 20, 31, 33, 36), evitando preguntas en negativo o bien con dos negaciones en el mismo enunciado; presenta adecuada validez de contenido; y respecto a la validez de constructo, el Screen test de Cattell, mostró como más adecuada la solución de 4 factores: (a) Factor 1: baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo, con una alfa de Cronbach de 0.86 (b) Factor 2: resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad, con una alfa de Cronbach de 0.80 (c) Factor 3: expresión de sentimientos y comodidad

con las relaciones, con una alfa de Cronbach de 0.77 (d) Factor 4: autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad, con una alfa de Cronbach de 0.68.

Para establecer tipologías se realizaron análisis de conglomerados. La solución de dos clusters clasificó a los sujetos en seguros e inseguros; en tanto la solución de cuatro en seguros, preocupados, alejados y temerosos-hostiles. Las diferencias obtenidas fueron acordes con la teoría del apego.

Escala de Impulsividad de Plutchik (EIP)^{47,48}

Es un instrumento que evalúa la impulsividad como rasgo. Consta de 15 preguntas con posibilidad de 1 de 4 respuestas en escala tipo Likert: Raramente – Siempre o casi siempre, aplicable a individuos desde los 12 años en adelante. De acuerdo a su sensatez, es comprensible, replicable, y la escala de salida es pertinente; presenta adecuada validez de contenido; y respecto a la validez de constructor. La solución factorial de la EIP propone 4 factores: (a) Autocontrol, (b) Planeación de las acciones en el futuro, (c) Control de las conductas fisiológicas (alimentaria y sexual), y (d) Actuación espontánea. Cuenta con una adecuada consistencia interna: alfa de Cronbach de 0.73⁴⁸ para su versión original en inglés, y de 0.66 para su adaptación a la población mexicana⁴⁷.

Cuestionario de Agresividad de Buss y Perry (BPAQ)⁴⁹⁻⁵²

Es un instrumento que evalúa la agresividad como rasgo. Consta de 29 preguntas con posibilidad de 1 de 5 respuestas en escala tipo Likert que van desde “completamente falso para mí” hasta “completamente verdadero para mí”, aplicable a individuos desde los 12 años en adelante. De acuerdo a su sensatez, es comprensible, replicable, y la escala de salida es pertinente. Para su validez de apariencia, se realizaron modificaciones para mejorar su comprensión (ítems 6, 7 y 8); presenta adecuada validez de contenido; y respecto a la validez de constructo, A través de un análisis factorial confirmatorio, se determinó una estructura tetradimensional⁴⁹: (a) agresividad física, (b) agresividad verbal, (c) ira, (d) hostilidad; las correlaciones más significativas las dan los factores de agresión verbal, ira y hostilidad, en tanto que el factor de agresión física destaca como un factor que guarda mayor independencia del

resto. El instrumento guarda congruencia con las diferentes adaptaciones a diferentes idiomas, así determinado a través de las guías propuestas por Tucker⁵⁰ (0.82-0.92 – limítrofe; 0.92-0.98 – adecuada) donde el promedio de esta congruencia fue de 0.89 (comparando el cuestionario original de Buss y Perry⁵² contra las adaptaciones al español y japonés⁵⁰).

Cuenta con una adecuada consistencia interna: alfa de Cronbach de 0.88⁴⁹ para su adaptación al español y de 0.91⁵¹ para su aplicación en adolescentes al mismo idioma.

Inventario de personalidad NEO Revisado (NEO PI-R)⁵³⁻⁵⁵

Es un instrumento que evalúa 5 dimensiones o factores de la personalidad. Consta de 240 preguntas (48 corresponden al factor de neuroticismo) con posibilidad de 1 de 5 respuestas en escala tipo Likert que van desde “total desacuerdo” hasta “totalmente de acuerdo”, aplicable a individuos desde los 12 años en adelante. De acuerdo a su sensatez, es comprensible, replicable, y la escala de salida es pertinente. Para su validez de apariencia, se realizaron modificaciones para mejorar su comprensión con base en la versión original norteamericana y la traducción española; presenta adecuada validez de contenido; y respecto a la validez de constructo, a través de un análisis factorial confirmatorio, se determinó una estructura de 5 factores: (a) neuroticismo, (b) extraversión, (c) apertura, (d) amabilidad, (e) responsabilidad; a su vez, el factor Neuroticismo se subdivide en 6 diferentes facetas: (a) ansiedad, (b) depresión, (c) hostilidad, (d) ansiedad social, (e) impulsividad, (f) vulnerabilidad. El instrumento guarda congruencia con las diferentes adaptaciones a diferentes idiomas.

Cuenta con una adecuada consistencia interna: alfa de Cronbach de 0.92⁵⁴, 0.90⁵³ y 0.88⁵⁵ para las validaciones norteamericana, española y mexicana respectivamente. El resultado de la evaluación test re-test a 6 años⁵⁴, oscila entre 0.68-0.83 en las diferentes facetas

Material para la toma de muestra

Por sujeto de estudio se requiere:

- Tubos vacutainer de 5 ml con EDTA
- Torunda alcoholada

Método de extracción del DNA

Se obtendrá el ADN mediante el uso del kit de extracción Genomic DNA purification de Fermentas a partir de 5 ml de sangre periférica.

Método de genotipificación de los polimorfismos del gen *SLC6A4*.

1- Análisis del polimorfismo 5-HTTLPR.

Mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR), se llevará a cabo la amplificación del polimorfismo *SLC6A4* en un volumen de reacción de 15 μ l conteniendo 1.8 mM MgCl₂, 200mM de dATP, dCTP y dTTP, 100mM de dGTP y 7-deaza-dGTP, 1 unidad de AmpliTaq Gold polimerase (AmpliTaq Gold, Perkin Elmer, Norwalk, CT, USA), 0.25 μ M de cada primer (sense: 5-GGC GTT GCC GCT CTG AAT TGC y antisense: 5'GAG GGA CTG AGC TGG ACA ACC CAC) (Heils et al 1996) y 100 ng de DNA genómico.

El método consiste de un paso inicial de desnaturalización de 12 minutos a 95°C, seguido por 40 ciclos constituidos por 30 s a 95°C, 30 s a 62°C y 1 minuto a 72°C con un paso final de 7 min. A 72°C. Los productos de PCR serán separados por electroforesis en geles de agarosa al 2% y visualizados con luz UV después de su tinción con bromuro de etidio.

Análisis estadístico

Para la descripción de características clínicas y demográficas entre grupos diagnósticos, se utilizarán frecuencias y porcentajes para las variables categóricas, y medias y desviación estándar (D.E.) para las variables continuas.

Como pruebas de hipótesis en la comparación de los distintos grupos se utilizó la Chi Cuadrada (X^2) para contrastes categóricos y la t de Student para contrastes continuos.

Los genotipos serán analizados mediante la prueba de X² en tablas de contingencia de 2x2 y 2x3, utilizando el programa estadístico Tadpole versión 1.2.

Análisis de interacción GxA

Para el análisis de interacción gen-ambiente se llevará mediante el uso del programa MDR (Multifactor Dimensionality Reduction), modelo genético no paramétrico libre de datos alternativos, para regresiones logísticas, destinado a detectar y caracterizar interacciones no lineales entre genes discretos y atributos ambientales.

Definición operativa de las variables

- Variables sociodemográficas: variables descriptivas
 - Edad - ordinal
 - Género - nominal
 - Ocupación - nominal
 - Estado civil - nominal
 - Religión - nominal
- Variabilidad sindromática: variable independiente, nominal
 - Síndrome Bulímico
 - Síndrome Anoréxico
- Variabilidad alélica del *SLC6A4*: variable independiente, nominal
 - Presencia del alelo (S, L_G) del *SLC6A4*
 - Presencia del alelo (L_A) del *SLC6A4*
- Apego
 - Estilo de apego: variable independiente, nominal
 - Apego seguro
 - Apego inseguro
 - Apego temeroso/hostil
 - Apego preocupado/alejado
 - Factores componentes del Cuestionario de Apego Adulto: variables dependientes, dimensional

- Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo
 - Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad
 - Expresión de sentimientos y comodidad con las relaciones
 - Autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad
- Agresividad
 - Factores componentes del cuestionario de agresión de Bussy-Perry: variable dependientes, dimensionales
 - Agresividad física
 - Agresividad verbal
 - Ira
 - Hostilidad
- Impulsividad
 - Factores componentes de la escala de impulsividad de Plutchik: variable dependientes, dimensionales
 - Autocontrol
 - Planeación de las acciones en el futuro
 - Conductas fisiológicas (alimentaria, sexual)
 - Actuación espontánea

Implicaciones éticas

El presente estudio solicitó la colaboración voluntaria de los individuos para su participación. En caso de aceptar, los sujetos fueron entrevistados por psiquiatras. Una vez establecido el diagnóstico, se les realizó una entrevista en donde se evaluó el nivel agresividad, impulsividad y neuroticismo.

Además, de cada individuos se obtuvo una cantidad de sangre de aproximadamente 5 ml, cuyo riesgo por la extracción de sangre fue mínimo y pudo relacionarse con la aparición de un hematoma. Todos los materiales que se utilizaron para la toma de las muestras de sangre fueron nuevos, estériles y abiertos en presencia del paciente. En

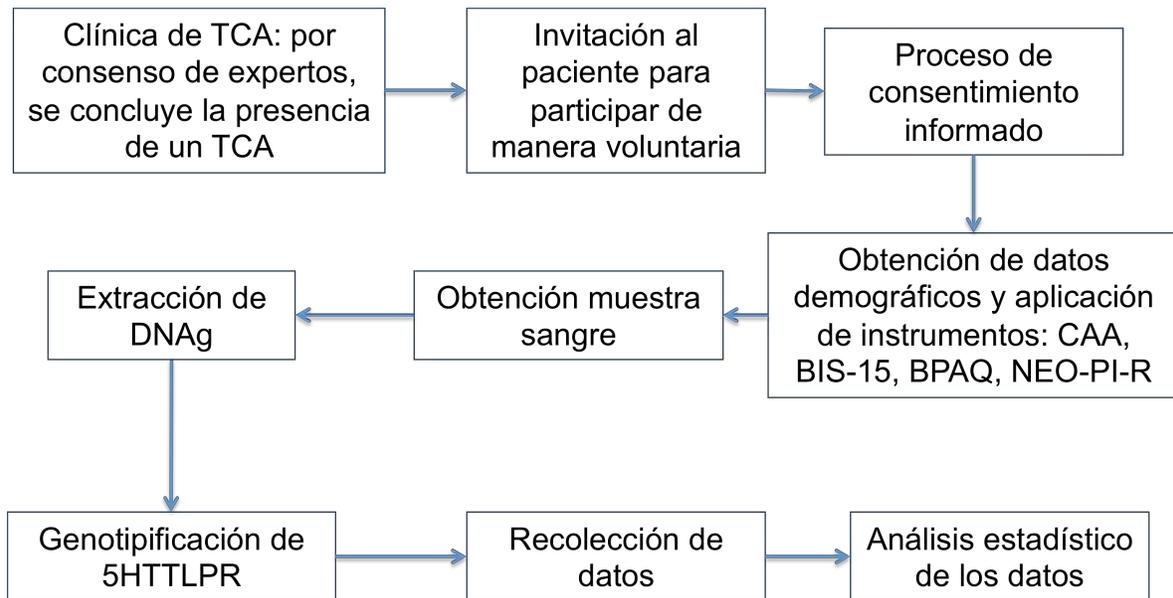
caso de que este procedimiento provocara una lesión, recibiría la atención médica necesaria por parte de los médicos involucrados en el estudio. Los investigadores involucrados en el estudio fueron responsables de los gastos originados únicamente por lesiones secundarias a los procedimientos que se llevaron a cabo durante la investigación. En el caso de que no aceptara que su muestra sea empleada en futuros estudios, ésta sería destruida una vez que se terminara con los análisis de esta investigación.

Los datos obtenidos a partir de estas entrevistas son confidenciales. Se asignó un código alfanumérico a los expedientes de los pacientes por lo que su nombre no aparecerán en ninguno de los reportes o artículos científicos que se elaboren con la información obtenida.

Dado que la participación es voluntaria los individuos pudieron retirarse en el momento que lo deseaban sin inconvenientes para su futuro tratamiento. Así pues, se anexa una carta de consentimiento informado dirigida hacia el paciente con las especificaciones del objetivo, procedimiento, consignas, ventajas, confidencialidad, y disposiciones generales, en un lenguaje libre de tecnicismos médicos y claro para el paciente.

Finalmente, el presente estudio fue aprobado por el Comité de Ética del Instituto Nacional de Psiquiatría, Ramón de la Fuente, para su realización.

Flujograma



Resultados

Se reclutaron 160 individuos de los cuales 23 fueron eliminados debido a que 15 individuos dejaron inconclusa la información solicitada, 7 individuos fueron excluidos

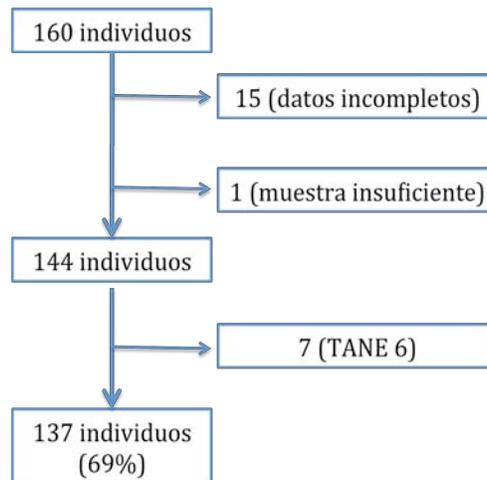


Figura 1. Flujograma en el que se esquematiza el proceso de inclusión, exclusión y eliminación de los 160 individuos recolectados

por contar con diagnóstico de Trastorno de la alimentación no especificado tipo 6, y la muestra sanguínea de 1 individuo no pudo ser procesada por la obtención de una cantidad insuficiente de sangre, dejando una población total de 137 individuos **Figura 1**. El cálculo del poder de la muestra para 137 sujetos, tomando en cuenta una frecuencia del alelo de riesgo de 0.52, un modelo de herencia aditivo y una prevalencia de la enfermedad del 1% fue de 0.97, mediante el uso del programa Quanto, versión 1.2⁵⁶.

Análisis de datos sociodemográficos

De los 137 individuos reclutados, 39 (28.46%) pertenecen a la definición operativa de Síndrome Anoréxico y 98 (71.53%) al Síndrome Bulímico.

Dentro del Síndrome Anoréxico, 12 (8.76%) individuos cumplieron diagnóstico de Anorexia Nervosa de tipo Restrictiva, 10 (7.3%) Anorexia Nervosa de tipo Compulsivo-Purgativa, 8 (5.84%) TANE-1, y 9 (6.57%) TANE-2.

Dentro del síndrome Bulímico, 62 (45.26%) individuos cumplieron diagnóstico de Bulimia Nervosa Purgativa, 7 (5.11%) Bulimia Nervosa No Purgativa, 6 (4.38%) TANE-3, y 23 (12%) TANE-4.

En la **Tabla 1**, se muestran las diferencias por grupo sindromático para las variables sociodemográficas. El análisis de las medias para edad no mostró una diferencia significativa entre ambos grupos. El análisis por χ^2 para las variables categóricas arrojó diferencias en relación al género, con un total de 6 hombres (4.4%) y 33 mujeres (24.1%) dentro el Síndrome Anoréxico y 2 hombres (1.5%) y 96 mujeres (70.1%) dentro del Síndrome Anoréxico ($\chi^2=9.03$, $p=0.003$). Del mismo modo, las diferencias entre ambos grupos fueron estadísticamente significativas para la variable del máximo grado de estudios ($\chi^2=16.49$, $p=0.006$). El análisis para el resto de las variables categóricas (religión, estado civil, ocupación y nivel socioeconómico) no arrojó diferencias estadísticamente significativas.

Tabla 1. Descripción de los datos sociodemográficos entre Síndrome Anoréxico y Bulímico

	Síndrome Anoréxico n=39		Síndrome Bulímico n=98				
	Media	DE	Media	DE	t		p
Edad							
	20.59	7.17	22.67	8.4	-1.30		0.17
	Total	%	Total	%	x2	gl	p
Género							
Masculino	6	4.40	2	1.50	9.03	1	0.003
Femenino	33	24.10	96	70.10			
Total	39	28.50	98	71.50			
Religión							
Ninguno	4	2.90	29	21.20	8.44	4	0.07
Católica	33	24.10	59	43.10			
Cristiana	2	1.50	6	4.40			
Testigo de Jehová	0	0	1	0.70			
Otra	0	0	3	2.20			
Estado civil							
Soltero	36	26.3	83	60.60	2.27	3	0.51
Casado	1	0.70	10	7.30			
Unión Libre	1	0.70	3	2.20			
Divorciado/Separado	1	0.70	2	1.50			
Estado civil							
Soltero	37	27	85	62	1.89	1	0.16
Casado/Unión Libre	2	1.50	13	9.50			
Máximo grado de estudios							
Ninguno	0	0	1	0.70	16.49	5	0.006
Primaria	1	0.70	0	0			
Secundaria	20	14.60	34	24.8			
Medio Superior	6	4.40	44	32.10			
Superior	12	8.8	15	10.90			
Posgrado	0	0	4	2.90			
Ocupación							
Estudiante	25	18.20	59	43.10	4.48	3	0.21
Empleo no remunerado	6	4.40	7	5.10			
Empleo remunerado	5	3.60	26	19.0			
Desempleado	3	2.20	6	4.40			
Nivel Socioeconómico							
13 - 24	7	5.10	11	8.0	8.90	5	0.11
25 - 36	16	11.70	30	21.90			
37 - 52	10	7.30	49	35.80			
53 - 68	4	2.90	6	4.40			
69 - 84	1	0.70	2	1.50			
85 - 100	1	0.70	0	0			

Análisis de datos clínicos

Para el análisis de los contrastes entre variables continuas se realizó la prueba t de student (**Tabla 2**). Las diferencias entre los individuos del Síndrome Anoréxico y Síndrome Bulímico fueron estadísticamente significativas, mostrando una diferencia de medias respecto al peso (42.5 ± 6.19 y 62.94 ± 13.63 , respectivamente) ($t = -8.96$, $p < 0.000$), y una diferencia de medias de 16.79 ± 1.89 y 24.86 ± 5.01 , respectivamente, respecto al índice de masa corporal ($t = -9.76$, $p < 0.000$).

Agresividad

El análisis de agresividad mostró diferencias entre grupos; el factor “ira”, componente del cuestionario de agresividad de Buss y Perry, mostró una media de 21 (± 5.8) para el Síndrome Anoréxico y 23.12 (± 5.87) para el Síndrome Bulímico ($t = -1.91$, $p = 0.05$) y el puntaje total del cuestionario mostró medias de 80 (± 20.91) y 87.84 (± 20.68) respectivamente ($t = -1.99$, $p = 0.04$). El resto de los factores componentes del cuestionario, no mostraron diferencias estadísticamente significativas.

Impulsividad

En el análisis de impulsividad todos los factores, a excepción del factor “autocontrol” de la escala de impulsividad de Plutchik, mostraron diferencias entre ambos grupos. El factor “Planeación de las acciones en el futuro”, mostró una media de 4.77 (± 2.91) para el Síndrome Anoréxico, en tanto que para el Síndrome Bulímico fue de 6.08 (± 2.41), con una diferencia estadísticamente significativa ($t = -2.7$, $p < 0.008$); del mismo modo, el factor “Conductas fisiológicas” arrojó medias de 1.23 (± 1.34) y 2.4 (± 1.52) para ambos síndromes respectivamente, con diferencias significativas ($t = -4.5$, $p < 0.000$); y finalmente el factor “Actuación espontánea” mostró medias de 4.8 (± 2.06) y 5.36 (± 1.97) para ambos síndromes respectivamente, con diferencias significativas ($t = -2.57$, $p = 0.01$); arrojando una media total en dicha escala de 19.95 (± 8.17) para el Síndrome Anoréxico y 24.87 (± 7.25) para el Síndrome Bulímico, diferencias que mostraron ser estadísticamente significativas ($t = -3.54$, $p = 0.001$).

Neuroticismo

La variable neuroticismo mostró diferencias significativas entre grupos para sus 6 diferentes facetas componentes, excepto las de “Ansiedad” y “Autocimiento”. La faceta “Hostilidad y enojo”, mostró medias de 14.08 (± 4.55) y 16.51 (± 4.18) para el Síndrome Anoréxico y Bulímico respectivamente, con una diferencia estadísticamente significativa ($t=-2.99$, $p=0.003$). La faceta “Depresión” presentó medias de 17.36 (± 5.87) y 19.91 (± 5.05) para ambos grupos respectivamente, con una diferencia significativa entre grupos ($t=-2.54$, $p=0.01$). La faceta “Impulsividad” arroja medias de 14.64 (± 3.71) y 17.39 (± 3.81), con diferencias significativas entre grupos ($t=-3.82$, $p<0.000$). Por último la faceta “Vulnerabilidad” mostró diferencias entre grupos, con una media de 15.56 (± 5.25) para el Síndrome Anoréxico y 17.36 (± 4.55) para el Síndrome Bulímico ($t=-1.99$; $p=0.04$). El total del factor neuroticismo del Inventario de Personalidad NEO PI-R arrojó una media de 95.92 (± 22.23) para los individuos del Síndrome Anoréxico y 107.93 (± 18.76) para aquellos del Síndrome Bulímico, con una diferencia estadísticamente significativa entre ambos grupos ($t=-3.20$, $p=0.002$)

Estilos de apego

El análisis de los diferentes factores componentes de la Escala de Apego Adulto, muestra que dentro del factor “Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo” los individuos agrupados dentro del Síndrome Anoréxico presentan una media de 49.54 (± 13.42) y los del Síndrome Bulímico 57.24 (± 11.5), con una diferencia estadísticamente significativa ($t=-3.37$, $p=0.001$) entre ambos grupos; el factor “Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad” mostró medias de 35.9 (± 9.77) y 40.6 (± 10.47) respectivamente, con diferencias significativas ($t=-2.41$, $p=0.01$) entre grupos; el factor “Expresión de sentimientos, comodidad con las relaciones” no mostró diferencias significativas entre grupos; y por último el factor “Autosuficiencia emocional, incomodidad con la intimidad” mostró medias de 20.59 (± 6.18) y 23.62 (± 6.96) respectivamente, con diferencias estadísticamente significativas ($t=-2.37$, $p=0.01$) entre los grupos ya citados.

Tabla 2. Comparación de las características clínicas entre el Síndrome Anoréxico y el Bulímico

	Síndrome Anoréxico		Síndrome Bulímico				
	n=39		n=98				
	Media	DE	Media	DE	t		p
Peso	42.54	6.19	62.94	13.63	-8.96		<0.000
IMC	16.79	1.89	24.86	5.01	-9.76		<0.000
Agresividad							
Agresividad física	20.44	6.72	23.08	7.85	-1.85		0.06
Hostilidad	25.1	6.6	27.21	6.23	-1.76		0.08
Ira	21	5.8	23.12	5.87	-1.91		0.05
Agresividad verbal	13.46	4.58	14.42	4.89	-1.05		0.29
Total	80	20.91	87.84	20.68	-1.99		0.04
Impulsividad							
Autocontrol	9.56	4.04	10.93	3.69	-1.89		0.06
Planeación de las acciones en el futuro	4.77	2.91	6.08	2.41	-2.70		0.008
Conductas fisiológicas (alimentaria y sexual)	1.23	1.34	2.5	1.52	-4.50		<0.000
Actuación espontánea	4.38	2.06	5.36	1.97	-2.57		0.01
Total	19.95	8.17	24.87	7.25	-3.54		0.001
Neuroticismo							
Ansiedad	18.05	4.53	19.3	4.15	-1.54		0.12
Hostilidad y enojo	14.08	4.55	16.51	4.18	-2.99		0.003
Depresión	17.36	5.87	19.91	5.05	-2.54		0.01
Ansiedad social	16.23	4.31	17.47	4.42	-1.48		0.13
Impulsividad	14.64	3.71	17.39	3.81	-3.82		<0.000
Vulnerabilidad	15.56	5.25	17.36	4.55	-1.99		0.04
Total	95.92	22.23	107.93	18.76	-3.20		0.002
Apego							
Baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo	49.54	13.42	57.24	11.5	-3.37		0.001
Resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad	35.9	9.77	40.6	10.47	-2.41		0.01
Expresión de sentimientos, comodidad con las relaciones	35.92	7.2	35.05	8.62	0.55		0.57
Autosuficiencia emocional, incomodidad con la intimidad	20.59	6.18	23.62	6.96	-2.37		0.01
Estilo de Apego							
	Total	%	Total	%	x2	gl	p
Apego Temeroso/Hostil	17	12.4	67	48.9	7.22	1	0.007
Apego Preocupado/Alejado	22	16.1	31	22.6			

Análisis de interacción gen ambiente

El análisis de interacción gen ambiente fue realizado mediante el programa Multifactor Dimensionality Reduction (MDR). Para la realización del análisis, a las variables a analizar les fueron asignados un código categórico de 0 ó 1 de la siguiente manera: (a) Variabilidad alélicas: (0) alelo largo, (1) alelo corto; (b) Estilos de apego: (0) apego Preocupado/Alejado, (1) apego Temeroso/Hostil; (c) Impulsividad: según lo descrito por Páez⁴⁷, determinó un punto de corte de 20 para dividir a la población en (0) baja impulsividad, (1) alta impulsividad; (d) Agresividad: se utilizó una mediana de 80 para dividir a la población en (0) baja agresividad, (1) alta agresividad; (e) Neuroticismo: se utilizó una mediana de 95 para dividir a la población en (0) bajo neuroticismo, (1) alto neuroticismo; (f) Diagnóstico sindromático: (0) Síndrome Anoréxico, (1) Síndrome Bulímico.

Asociación con agresividad

Se realizó el análisis de un primer modelo que incluyera los estilos de apego de manera aislada como variables asociada al desarrollo de la conducta agresiva en individuos con Síndrome Anoréxico, el cual no resultó ser significativo. Al realizar el análisis de interacción entre un estilo de apego Temeroso/Hostil y las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR como variables asociadas al desarrollo de la conducta agresiva, nos arroja un riesgo estadísticamente significativo, OR=5.14 (IC 95% 1.3-20.4, $p=0.02$) (**Tabla 3**); este segundo modelo muestra que la interacción gen-ambiente estima un riesgo mayor que la variable ambiental aislada. En la **Figura 2** podemos observar de manera gráfica la estimación sinérgica entre el componente genético de las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR y un estilo de apego Temeroso/Hostil como variable ambiental (ilustrado por una línea conectora de color rojo entre la variable genética y la ambiental)

Tabla 3. Estimación del riesgo resultado de la interacción entre el gen 5-HTTLPR y un Apego Temeroso/Hostil asociado al desarrollo de alta agresividad en individuos con Síndrome Anoréxico

Model	Training Bal Acc	Testing Bal Acc	Testing OR (95% IC)	p	CVC
Apego 1 (Temeroso/Hostil)	0.6944	0.6667	-	-	10/10
5HTTLPR + Apego 1 (Temeroso/Hostil)	0.6974	0.6350	5.14 (1.3-20.4)	0.020	10/10

Figura 2. Representación gráfica del efecto sinérgico entre el gen 5-HTTLPR y un Apego Temeroso/Hostil asociado a alta agresividad en individuos con Síndrome Anoréxico



Al observar las diferentes combinaciones entre los estilos de apego y las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR de acuerdo a la **Tabla 4** observamos una mayor relación de individuos con alta expresión de agresividad ante la combinación del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR y un estilo de apego Temeroso/Hostil y una menor relación de individuos con alta agresividad cuando la combinación resulta ser del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR con un el estilo de apego Preocupado/Alejado. Según lo señalado en la **Figura 3**, nos muestra nuevamente que la combinación del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR con un el estilo de apego Preocupado/Alejado representa gráficamente un menor riesgo (ilustrado por una celda en color gris tenue), en tanto el resto de las combinaciones representan gráficamente mayor riesgo (ilustrado por celdas de color gris oscuro).

Tabla 4. Predicción de la conducta de agresividad por la interacción gen-ambiente

Combinación	Alta Agresividad	Baja Agresividad	Radio Alta/Baja Agresividad	Predicción Agresividad
(L) + Apego Preocupado/Alejado	1	1	1	1
(S) + Apego Preocupado/Alejado	5	15	0.33	0
(L) + Apego Temeroso/Hostil	2	2	1	1
(S) + Apego Temeroso/Hostil	9	4	2.25	1

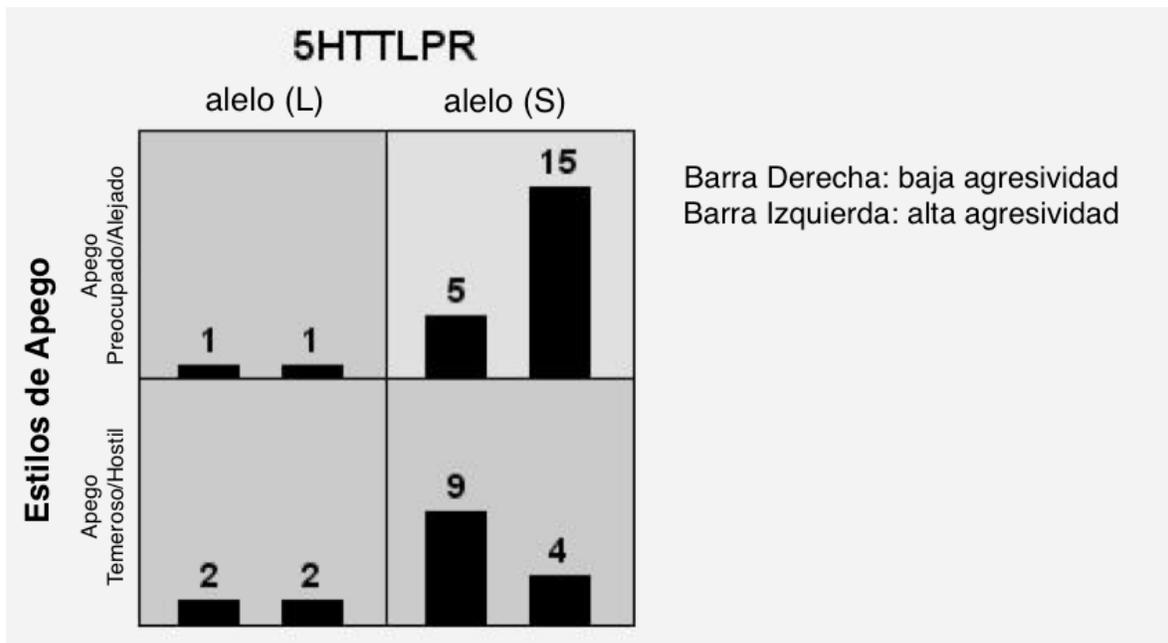


Figura 3. Distribución de las combinaciones entre los diferentes alelos del polimorfismo 5-HTTLPR y los diferentes estilos de apego en relación a alta y baja agresividad

El análisis del modelo de interacción gen-ambiente como medida de asociación al desarrollo de la conducta agresiva en individuos con Síndrome Bulímico no resultó ser significativo.

Asociación con impulsividad

El análisis del modelo de interacción gen-ambiente como medida de asociación al desarrollo de la conducta impulsiva tanto en individuos con Síndrome Anoréxico como Síndrome Bulímico no resultó ser significativo. Asociación con neuroticismo

El análisis del modelo de interacción gen ambiente como medida de asociación al desarrollo de neuroticismo tanto en individuos con Síndrome Anoréxico como Síndrome Bulímico no resultó ser significativo.

Asociación con neuroticismo

El análisis del modelo de interacción gen-ambiente como medida de asociación al desarrollo de neuroticismo tanto en individuos con Síndrome Anoréxico como Síndrome Bulímico no resultó ser significativo.

Asociación con el diagnóstico sindromático

Finalmente se realizó un último modelo que incluyera los estilos de apego de manera aislada como variable asociada al desarrollo de alguno de los dos síndromes estudiados entre el total de individuos evaluados, el cual no resultó ser significativo (OR=2.67, IC95% 0.1-57.6, p=0.52). Al realizar el análisis de interacción entre los estilos de apego y las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR como variables asociadas al desarrollo de alguno de los dos síndromes estudiados, nos arroja un riesgo estadísticamente significativo, OR=3.43 (IC 95% 1.6-7.5, p=0.01) (**Tabla 5**); este segundo modelo muestra que la interacción gen-ambiente estima un riesgo mayor que la variable ambiental aislada. En la **Figura 4** podemos observar de manera gráfica la estimación sinérgica entre el componente genético de las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR y un estilo de apego Temeroso/Hostil como variable ambiental (ilustrado por una línea conectora de color rojo entre la variable genética y la ambiental)

Tabla 5. Estimación del riesgo resultado de la interacción entre el gen 5-HTTLPR y un Apego Temeroso/Hostil asociado al desarrollo del Síndrome Bulímico

Model	Training Bal Acc	Testing Bal Acc	Testing OR (95% IC)	p	CVC
Apego 1 (Temeroso/Hostil)	0.6239	0.6239	2.67 (0.1-57.6)	0.5218	10/10
5HTTLPR + Apego 1 (Temeroso/Hostil)	0.6391	0.6391	3.43 (1.6-7.5)	0.0150	10/10

Figura 4. Representación gráfica del efecto sinérgico entre el gen 5-HTTLPR y un Apego Temeroso/Hostil asociado al Síndrome Bulímico





Al observar las diferentes combinaciones entre los estilos de apego y las variantes alélicas del gen 5-HTTLPR de acuerdo a la **Tabla 5** observamos una mayor relación de individuos con Síndrome Bulímico/Anoréxico ante la combinación de cualquiera de los dos alelos (S o L) del gen 5-HTTLPR y un estilo de apego Temeroso/Hostil y una menor relación de individuos con Síndrome Bulímico/Anoréxico cuando encontramos la combinación resulta ser del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR con un el estilo de apego Preocupado/Alejado. Según lo señalado en la **Figura 5**, nos muestra nuevamente que la combinación de cualquiera de los dos alelos (S, L) del gen 5-HTTLPR y un estilo de apego Preocupado/Alejado representa gráficamente un menor riesgo (ilustrado por una celda en color gris tenue), en tanto el resto de las combinaciones representan gráficamente mayor riesgo (ilustrado por celdas de color gris oscuro).

Tabla 5. Predicción de diagnóstico sindromático por la interacción gen-ambiente

Combinación	Síndrome Bulímico	Síndrome Anoréxico	Relación Síndrome Anoréxico/Bulímico	Predicción Diagnóstica*
L + Apego Preocupado/Alejado	8	2	4	1
S + Apego Preocupado/Alejado	23	20	1.15	0
L + Apego Temeroso/Hostil	17	4	4.25	1
S + Apego Temeroso/Hostil	50	13	3.85	1

*1=Síndrome bulímico, 0=Síndrome Anoréxico

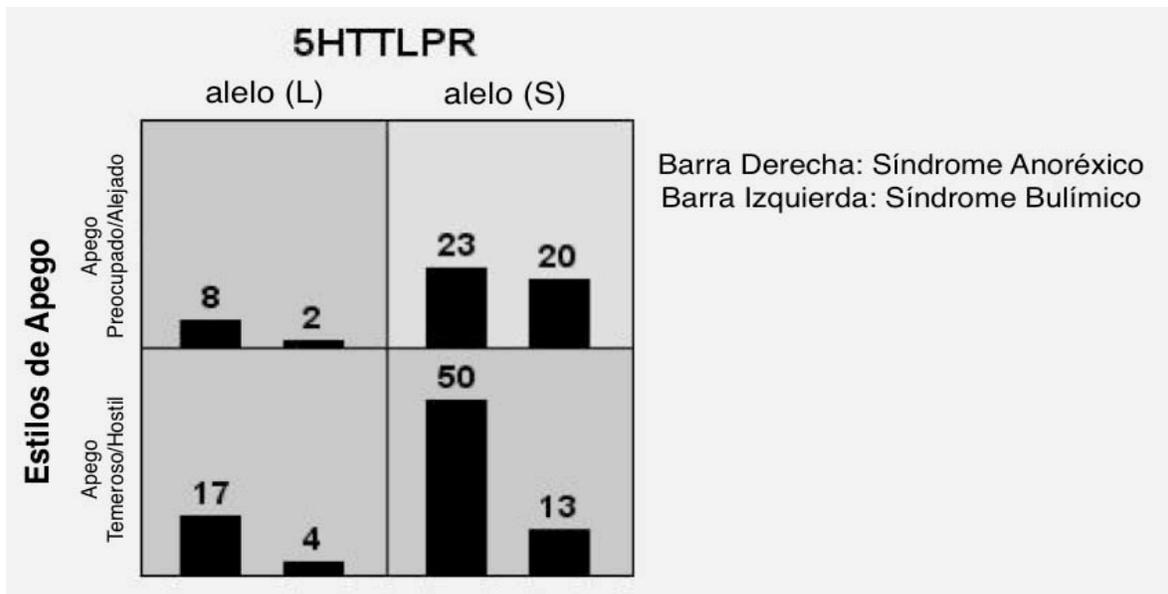


Figura 5. Distribución de las combinaciones entre los diferentes alelos del polimorfismo 5-HTTLPR y los diferentes estilos de apego en relación a alta y baja agresividad

Discusión

Para la muestra del presente estudio se encontró una mayor representación de individuos dentro del Síndrome Bulímico (71.53%, n=98) que dentro del Síndrome Anoréxico (28.46%, n=28.46).

La media etárea entre ambos grupos no mostró diferencia, lo que refleja similitud entre ambas poblaciones; no así el género, y como la literatura lo describe, para esta población existen una proporción de 0.6 hombres por cada 10 mujeres diagnosticadas con un trastorno de la conducta alimentaria. El máximo grado de estudios reportado también mostró diferencias significativas entre grupos, con mayores porcentajes en los distintos niveles de estudio para individuos con Síndrome Bulímico.

Al explorar las variables clínicas de somatometría, era de esperarse que tanto la media del peso como del IMC reportados fueran menores para el Síndrome Anoréxico que para el Bulímico.

Al explorar las variables clínicas psicopatológicas, observamos lo siguiente:

Agresividad: los factores “agresividad física” y “agresividad verbal” hacen referencia a los componente conductuales de la agresividad, es decir, los elementos proactivos, que entre ambos grupos no hubo diferencias significativas, poniendo de manifiesto un

comportamiento similar entre las dos poblaciones reclutadas respecto a dicha manifestación conductual; lo mismo sucede con el factor “hostilidad” que hace referencia al componente cognitivo de la agresión, a través del cual se activan los procesos intencionales de atribución de significados. Sólo el factor “ira” y el resultado total del Cuestionario de Agresividad de Buss y Perry mostraron diferencias significativas entre ambos grupos. La “ira” es el componente afectivo de la agresión que impulsa las conductas y sentimientos, y que una vez activada alimenta y sostiene la conducta incluso más allá del control voluntario; ésta mostró ser mucho más elevada en la población del Síndrome Bulímico que la del Síndrome Anoréxico, marcando una mayor desinhibición al manifestarse en el grupo Bulímico y al contrario, mayor inhibición para los individuos del grupo Anoréxico. Así pues, del mismo modo, el puntaje total del reporte de agresividad pudiera obedecer a este mismo esquema de desinhibición/inhibición entre los grupos respectivamente.

Impulsividad: Al momento de estudiar el componente conductual de la impulsividad, observamos que los factores de “actuación espontánea (que hace referencia a la conducta irreflexiva y descontrolada), y “conductas fisiológicas (referente a la impulsividad sobre la conducta alimentaria y sexual)” muestran puntajes mayores en individuos con Síndrome Bulímico; éstos resultados podrían tener una relación con el factor “planeación de las acciones a futuro”, que incluye la posibilidad cognitiva de darse cuenta de las consecuencias de sus actos y aún así perseverar en las ideas, como sucede con los individuos del Síndrome Bulímico cuyo puntaje es mayor; caso contrario, los individuos del Síndrome Anoréxico cuyo puntaje es menor, denotan mayor capacidad para retrasar el acto impulsivo. Así pues observamos nuevamente cómo la conducta impulsiva obedece al paradigma ya descrito de desinhibición/inhibición entre grupos; y aunque el factor “autocontrol” no muestra diferencias significativas entre ambos grupos, deja entrever que ambas poblaciones ejercen el mismo esfuerzo cognitivo para retrasar las acciones, pero aquéllos con Síndrome Bulímico no logran frenar el acto y perseveran en la impulsividad, en tanto que aquéllos con Síndrome Anoréxico sí logran retrasarlo con mayor capacidad.

Neuroticismo: Como se comentó, el neuroticismo es un constructo psicológico que

hace referencia a la predisposición a experimentar sentimientos negativos tales como tristeza, miedo, melancolía, ira, culpa y repugnancia. Este constructor lo integran seis facetas (hostilidad, impulsividad, depresión, vulnerabilidad, ansiedad y ansiedad social), de las cuales tras el análisis de los instrumentos anteriores, era esperado encontrar diferencias significativas al menos en aquéllas de “hostilidad y enojo” e “impulsividad” en una proporción mayor para individuos con Síndrome Bulímico que para Síndrome Anoréxico. Otras dos facetas que mostraron mayores diferencias significativas entre grupos fueron “depresión (que hace referencia a los sentimientos de culpa, melancolía, desesperanza y soledad)” y “vulnerabilidad (que hace referencia a la sensación de incapacidad de luchar contra el estrés, convirtiéndose el individuo en dependiente, desesperanzado y aterrorizado cuando se enfrenta a situaciones de emergencia)”; ambos reportes fueron mayores en individuos del Síndrome Bulímico lo que pudiera relacionarse con una mayor apertura a la expresión afectiva de tipo negativo, no así los individuos con Síndrome Anoréxico, cuyos puntajes fueron menores y que pudiera traducirse en una mayor restricción y menor expresión afectiva. Finalmente, las facetas de “ansiedad (referente a la aprehensividad, temerosidad, nerviosismo, tensión y volubilidad)” y “ansiedad social (referente a la emociones de vergüenza, turbación, timidez y ansiedad pública)” denotan ser características comunes entre ambos grupos, como si fueran una base constitutiva de la personalidad de individuos que han desarrollado cualquier trastorno alimentario lejos de ser un marcador diferencial entre los grupos analizados.

Estilos de apego: Como se ha mencionado anteriormente, la teoría del apego postula que el tipo de vínculo afectivo que establece una persona es expresión de los modelos mentales de relación formados como consecuencia de las experiencias de interacción vividas, principalmente, en la infancia. Es en estas experiencias donde el sujeto aprende a generar expectativas y modelos de actuación que le guiarán en sus relaciones interpersonales posteriores. Desde este esquema y bajo la evaluación propuesta por Melero y Cantero⁴⁵ para poder calificar los diferentes estilos de apego, podemos apreciar que tanto los individuos con Síndrome Bulímico como aquéllos con Síndrome Anoréxico no muestran diferencias en relación al factor “expresión de

sentimientos y comodidad con las relaciones”, lo que lo convertiría en un factor común para la expresión de ambos síndromes; no obstante, la evaluación de los 3 factores restantes “baja autoestima, necesidad de aprobación y miedo al rechazo”, “resolución hostil de conflictos, rencor y posesividad” y “autosuficiencia emocional e incomodidad con la intimidad” muestran medias significativamente más altas para el Síndrome Bulímico (**Tabla 2**). Observamos también que un estilo de apego Temeroso/Hostil se asocia principalmente con el síndrome bulímico, en tanto que un estilo de apego Preocupado/Alejado con el síndrome anoréxico.

El análisis del primer modelo de interacción gen-ambiente para agresividad en individuos con Síndrome Anoréxico muestra 4 diferentes combinaciones (**Tabla 4**). De estas 4 combinaciones, 1 representa bajo riesgo y el resto alto riesgo (**Figura 2**). La interacción entre un estilo de apego Temeroso/Hostil y la presencia del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR resultó ser la combinación de mayor riesgo para el desarrollo de agresividad entre individuos con Síndrome Anoréxico; es decir, un individuo con carga genética de riesgo como el alelo (S) del gen 5-HTTLPR, expuesto a un ambiente inseguro, caótico y hostil desde la infancia, tendrá un mayor riesgo para el desarrollo de conductas agresivas, comparado con un apego preocupado/alejado. Es observable también que el resto de las combinaciones reportan riesgo, resultando poco concluyentes. Aún más interesante es observar que la interacción entre un estilo de apego Preocupado/Alejado y la presencia del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR resultó ser una combinación de menor riesgo para el desarrollo de agresividad entre dicha población. Esto deja entrever cómo el ambiente cumple una función moduladora a pesar de la carga genética del individuo; es decir, mientras más caótico y hostil sea el ambiente, la posibilidad de potenciar la predisposición genética a la agresividad se torna mayor, en cambio, si el ambiente resulta ser más favorable, aunque no totalmente seguro, la posibilidad de potencia el desarrollo de agresividad es menor.

El segundo análisis de interacción gen-ambiente para el desarrollo de un Síndrome de la Conducta Alimentaria no dista mucho de lo ya expresado en el párrafo anterior. Dicho análisis arroja 4 diferentes combinaciones (**Tabla 5**). De estas 4 combinaciones, 1 representa bajo riesgo y el resto alto riesgo (**Figura 4**). De primera instancia, la sola

presencia del alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR ilustra una mayor frecuencia de individuos que han desarrollado un Síndrome de la Conducta Alimentaria; del mismo modo, la sola exposición a un estilo de apego Temeroso/Hostil ilustra una mayor frecuencia de individuos que han desarrollado cualquiera de los dos Síndromes Alimentarios. La interacción entre el alelo de riesgo (S) del gen 5-HTTLPR y un estilo de apego Temeroso/Hostil resultó ser la combinación de mayor riesgo para el desarrollo de un Síndrome Bulímico más que de un Síndrome Anoréxico (**Figura 4**, celda inferior derecha, gris oscuro); nuevamente podemos observar que estas dos variables al ser las de mayor riesgo, tanto genético como ambiental, ilustran la forma en que un individuo con carga genética de riesgo como el alelo (S) del gen 5-HTTLPR, expuesto a un ambiente inseguro, caótico y hostil desde la infancia, tendrá un mayor riesgo para el desarrollo de síndrome bulímico. No obstante, las combinaciones del alelo (L) + Apego Temeroso/Hostil y del alelo (L) + Apego Preocupado/Alejado también reportan una frecuencia regular del desarrollo de un Síndrome Alimentario (con mayor riesgo para el de tipo bulímico), aunque en menor frecuencia que la combinación antes mencionada. Finalmente, con respecto a la interacción entre el alelo de riesgo (S) y un estilo de Apego Preocupado/Alejado, encontramos un menor riesgo para el desarrollo de un Síndrome Alimentario (**Figura 4**, celda gris claro). Nuevamente este hallazgo deja entrever cómo el ambiente cumple una función moduladora a pesar de la carga genética del individuo; en este caso, un estilo de apego Preocupado/Alejado sí representa un menor riesgo para el desarrollo de un Síndrome Bulímico, pero no para el desarrollo del Síndrome Anoréxico, incluso podría funcionar como un potenciador ambiental para el desarrollo de éste último. Esto termina por concordar con lo discutido en el apartado anterior, mostrando que el comportamiento de las medias para los factores del CAA marcan predominantemente un estilo de apego Temeroso/Hostil entre los individuos del Síndrome Bulímico y el de tipo Preocupado/Alejado entre aquéllos con Síndrome Anoréxico

En resumen, estos datos describen dos estilos ambientales, cada uno pareciera ser característico de cada uno de los Síndromes estudiados: el Síndrome Bulímico se relaciona con un apego Temeroso/Hostil en tanto que el Síndrome Anoréxico se

relaciona con el de tipo Preocupado/Alejado. Estos estilos ambientales, al combinarse con un factor genético como el alelo (S) del gen 5-HTTLPR promueven con mayor riesgo y certeza la aparición de determinada psicopatología de la conducta alimentaria hacia una u otra dirección sindromática que cada uno de sus componentes por separado.

Conclusión

Hasta donde se tiene conocimiento, este es el primer estudio realizado con el fin de estimar el riesgo de desarrollar las conductas impulsiva y agresiva de forma patológica, y el constructor psicológico de neuroticismo, en individuos portadores de un trastorno de la conducta alimentaria, utilizando como variable ambiental mediadora los diferentes estilos de apego en un modelo de interacción gen-ambiente.

Se ha documentado la heredabilidad para los diferentes Trastornos Alimentarios, estimándose que en estudios de gemelos para AN, la ésta oscila entre el 48-76%^{33,57}, porcentaje de la varianza de la enfermedad que resulta representativo para explicar la enfermedad desde el factor genético; del mismo modo, la heredabilidad para BN ha sido calculada entre el 61-83%^{33,58}; estos datos ponen sobre la mesa el gran peso que tiene el factor genético en el desarrollo de un trastorno alimentario, sin embargo, no explica por completo el fenómeno

El riesgo para desarrollar impulsividad y neuroticismo no pudo ser estimado entre los Síndromes Alimentarios propuestos, y el riesgo de agresividad no pudo ser estimado únicamente en individuos con Síndrome Bulímico. Esto pone de manifiesto la complejidad de los fenómenos estudiados, así como la posible participación gen-gen para predecir el desarrollo de impulsividad y agresividad, principalmente en individuos con Síndrome Bulímico cuya heredabilidad se ha reportado es más alta.

De entre todos los estilos de apego, el más caótico es el de tipo inseguro Temeroso/Hostil (como ya se ha mencionado, de entre todos los estilos de apego es que se caracteriza por presentar mayor baja autoestima, mayor hostilidad en la resolución de conflictos, menor capacidad de expresión de sentimientos y comodidad

con las relaciones y peor autosuficiencia emocional). Al menos para el desarrollo de agresividad entre individuos con Síndrome Anoréxico, éste estilo de apego pareciera interactuar de manera potenciadora con ambas variantes alélicas del gen 5-HTTLPR, pero sobre todo cuando del alelo (S) se trata, sugiriendo un efecto potenciador entre gen y ambiente. Llama la atención que un estilo de apego Preocupado/Alejado no deja de representar un riesgo para el desarrollo de agresividad (al final no deja de ser un estilo de apego inseguro); pero cuando la interacción es con el alelo (S) sugiere un posible efecto protector ante la carga genética. En estudios posteriores, valdrá la pena evaluar otros genes candidatos que también se han vinculado con la conducta agresiva e impulsiva, como las variantes alélicas del gen *MAOAu-VNTR* y analizar las interacciones gen-gen, gen-ambiente o incluso gen-gen-ambiente.

Finalmente es de destacar que un estilo de apego de tipo inseguro Temeroso/Hostil también interactúa de manera significativa con el alelo (S) del gen 5-HTTLPR para el desarrollo de un Síndrome Bulímico, sugiriendo un efecto potenciador de esta interacción. Por otro lado, llama la atención que un estilo de apego Preocupado/Alejado también representa un riesgo para el desarrollo de un Síndrome Bulímico (que nuevamente no deja de ser un estilo de apego inseguro) pero el riesgo es menor, sugiriendo un posible efecto protector para esta entidad diagnóstica. Sin embargo, al estudiar el estilo de apego Preocupado/Alejado en combinación el alelo de riesgo (S) (cuyo radio disminuyó a expensas de un mayor número de individuos con Síndrome Anoréxico, **Figura 5**), lejos de representar un factor protector, puede interpretarse como un factor de riesgo ambiental, que termina por favorecer la aparición del Síndrome Anoréxico. Aunque este último resultado no es concluyente, deja entrever una posible distinción ambiental, sugiriendo que un apego Temeroso/Hostil podría relacionarse más con Anorexia Nervosa de tipo Compulsivo/Purgativa y es más bien el apego Preocupado/Alejado el que se vincula con el fenotipo restrictivo de la Anorexia Nervosa.

Referencias bibliográficas

1. Association AP. Diagnostic and Statistical Manual of Psychiatric Disorders IV, Text Revised. Washington DC: American Psychiatric Publishing; 2000.
2. Fairburn C. Eating disorder NOS (EDNOS): an example of the troublesome “not otherwise specified” (NOS) category in DSM-IV. *Behaviour Research and Therapy* 2005;46:691-701.
3. Milos G. Instability of eating disorder diagnoses: prospective study. *British Journal of Psychiatry* 2005;187:573-8.
4. Birgegard A. DSM-IV Versus DSM-5: Implementation of Proposed DSM-5 Criteria in a Large Naturalistic Database. *Int J Eat Disord* 2012;45:353-61.
5. Steiger H. The 5HTTLPR Polymorphism, Psychopathologic Symptoms, and Platelet [3H-] Paroxetine Binding in Bulimic Syndromes. *Int J Eat Disord* 2005;37:57-60.
6. Steiger H. The 5HTTLPR polymorphism, prior maltreatment and dramatic-erratic personality manifestations in women with bulimic syndromes. *Rev Psychiatr Neurosci* 2007;32.
7. Steiger H. Phenotypes, Endophenotypes, and Genotypes in Bulimia Spectrum Eating Disorders. *Can J Psychiatry* 2007;52:220-7.
8. Steiger H. Association of trait-defined, eating-disorder sub-phenotypes with (biallelic and triallelic) 5HTTLPR variations. *Journal of Psychiatric Research* 2009;2009.
9. Steiger H. Molecular-genetic correlates of self-harming behaviors in eating-disordered women: Findings from a combined Canadian-German sample. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* 2011;35:102-6.
10. Páez F. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. *Salud Mental* 1996;19.
11. Páez F. Estudio de validez y confiabilidad de la escala de agresividad explícita en pacientes psiquiátricos. *Salud Mental* 2002;25.
12. Blinder J. Psychiatric comorbidities of female inpatients with eating disorders. *Psychosom Med* 2006;68:454-62.
13. Treasure J. Eating disorders. *Lancet* 2010;375:583-93.
14. Zalar B. Aggression and impulsivity with impulsive behaviours in patients with purgative anorexia and bulimia nervosa. *Psychiatria Danubina* 2011;23:27-33.
15. Jonge Pd. The prevalence of DSM-IV personality pathology among individuals with bulimia nervosa, binge eating disorder and obesity. *Psychological Medicine* 2003;33:1311-7.
16. Costa P. The NEO Personality Inventory manual. Psychological Assessment Resources: Odessa; 1985.
17. Podar I. Personality and Affectivity Characteristics Associated With Eating Disorders: A comparison of Eating Disordered, Weight Preoccupied, and Normal Samples. *Journal of Personality Assessment* 1999;73:133-47.
18. Diaz-Marsa M. A study of temperament and personality in anorexia nervosa and bulimia nervosa. *Journal of Personality Disorders* 2000;14:352-9.

19. Miotto P. Aggressiveness, anger, and hostility in eating disorders. *Comprehensive Psychiatry* 2008;49:364-73.
20. Abbate-Daga G. Eating Disorders and Major Depression: Role of ANger and Personality. *Depression Research and Treatment* 2011;2011:1-7.
21. Meule A. Impulsivity and overeating: a closer look at the subscales of the Barratt Impulsiveness Scale. *Frontiers in Psychology* 2013;4:1-4.
22. Bateman A. Psicoerapia para el trastorno límite de la personalidad: Tratamiento basado en la mentalización. México, DF: Editorial Universitaria, Asociación Psicoanalítica Mexicana; 2005.
23. Coccaro E. Relationship of prolactin response to d-fenfluramine to behavioral and questionnaire assessments of aggression in personality-disordered men. *Biological Psychiatry* 1996;40:157-64.
24. Linnoila V. Aggression, suicidality, and serotonin. *The Journal Of Clinical Psychiatry* 1992;53:46-51.
25. Heils A. Allelic variation of human serotonin transporter gene expression. *J Neurochem* 1996;66:2621-4.
26. Greenberg B. Genetic variation in the serotonin transporter promoter region affects serotonin uptake in human blood platelets. *Am J Med Genet* 1999;88.
27. Goldman D. The serotonin transporter: new alleles, function and phenotype. . New York: Third annual pharmacogenetics in psychiatry meeting; 2004.
28. Bennett A. Early experience and serotonin transporter gene variation interact to influence primate CNS function. *Molecular Psychiatry* 2002;7.
29. Coccaro E. Self- and other-directed human aggression: The role of the central serotonergic system. *International Clinical Psychopharmacology* 1992;6:70-83.
30. Bondy B. Possible association of the short allele of the serotonin transporter promoter gene polymorphism (5-HTTLPR) with violent suicide. *Molecular Psychiatry* 2005;5.
31. Courtet P. Association between violent suicidal behavior and the low activity allele of the serotonin transporter gene. *Molecular Psychiatry* 2001;6.
32. Hallikainen T. Association between low activity serotonin transporter promoter genotype and early onset alcoholism with habitual impulsive violent behavior. *Molecular Psychiatry* 1999;4.
33. Bulik C. Twin Studies of Eating Disorders: A Review. *Int J Eat Disord* 2000;27:1-20.
34. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 1. Attachment*. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1969.
35. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 2. Separation: Anxiety and Anger*. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1973.
36. Bowlby J. *Attachment and Loss, Vol 3. Loss: Sadness and Depression*. London: Hogarth Press and the Institute of Psycho-Analysis; 1980.
37. Ainsworth M. *Patterns of attachment: A psychological Study of the Strange Situation*. New Jersey: Lawrence Erlbaum; 1978.
38. Main M. *Procedures for identifying infants as disorganized/disoriented during the Ainsworth Strange Situation*. Chicago, IL: University of Chicago Press; 1990.

39. Illing V. Attachment insecurity predicts eating disorder symptoms and treatment outcomes in a clinical sample of women. *J Nerv Ment Dis* 2010;198:653-9.
40. Ritchie M. Multifactor-Dimensionality Reduction Reveals High-Order Interactions among Estrogen-Metabolism Genes in Sporadic Breast Cancer. *Am J Hum Genet* 2001;69:138-47.
41. Bühlmann P. *Statistics for High Dimensional Data*. 1st edition ed. London New York 2011.
42. Collins R. Multifactor dimensionality reduction reveals a three-locus epistatic interaction associated with susceptibility to pulmonary tuberculosis. *BioData* 2013;6:1-5.
43. Cain J. Influence of polymorphisms in genes SLC1A1, GRIN2B, and GRIK2 on clozapine-induced obsessive-compulsive symptoms. *Pharmacology* 2013; Published online.
44. D Luna BC. Asociación de impulsividad y agresividad con estilos de apego en pacientes con trastorno límite de personalidad y su relación con el gen del transportador de serotonina. México, D.f.: Universidad Nacional Autónoma de México; 2012.
45. Melero R. Los estilos afectivos en la población española: un cuestionario de evaluación del apego adulto. *Clínica y Salud* 2008;9:83-100.
46. Feinstein A. *Clinical Epidemiology*. Philadelphia, USA: W B Saunders Company; 1985.
47. Páez F. Estudio de validez de la traducción al castellano de la Escala de Impulsividad de Plutchik. *Salud Mental* 1996;19:10-2.
48. Plutchik R. The measurement of suicidality, aggressivity and impulsivity. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiat* 1993;13:23-4.
49. Andreu J. Adaptación psicométrica de la versión española del cuestionario de agresión. *Psicothema* 2002;14:476-82.
50. Andreu V. Factor Structure of the Buss-Perry Aggression Questionnaire in Different Samples and Languages. *Aggressive Behavior* 2005;31:601-8.
51. López M. Propiedades Psicométricas del Cuestionario AQ Aplicado a Población Adolescente. *Revista de Psicología y Educación* 2009;8:79-94.
52. Buss A. The aggression questionnaire. *Personality and Social Psychology* 1992;63:452-9.
53. Costa P. *Inventario de Personalidad NEO Revisado (NEO PI-R) Manual Profesional*. 2a edición ed: TEA Ediciones, S.A. Publicaciones de Psicología Aplicada; 2002.
54. Costa P. Facet scales for agreeableness and conscientiousness: A revision of the NEO personality inventory. *Personality and Individual Differences* 1991;12:887-98.
55. Ortiz F. Replicabilidad del Modelo Factorial de los 5 Grandes y la Asertividad en México. *Revista Electrónica de Psicología de Iztacala* 2006;9:126-52.
56. Gauderman W. *Quanto 1.1 A computer program for power and sample size for genetic epidemiology studies*. 1.1 ed 2006.

57. Bulik C. Prevalence, Heritability, and Prospective Risk Factors for Anorexia Nervosa. *Archives of General Psychiatry* 2006;63:305-12.
58. Bulik C. Heritability of Binge-Eating and Broadly Defined Bulimia Nervosa. *Biological Psychiatry* 1998;44:1210-8.