

# Relación de la nutrigenómica con el comportamiento alimentario

CLAUDIA PATRICIA BELTRÁN-MIRANDA<sup>1</sup>, MONICA LÓPEZ ANAYA<sup>3</sup>, MÓNICA NAVARRO MEZA<sup>1</sup>,  
MARÍA LUISA RAMOS IBARRA<sup>3</sup>, LUCÍA STELLA TAMAYO ACEVEDO<sup>4</sup>, MA. CLAUDIA CASTAÑEDA-SAUCEDO<sup>1</sup>  
Y MARIA LEONOR VALDERRAMA CHAÍREZ<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Centro Universitario del Sur. Universidad de Guadalajara. México

<sup>2</sup>Centro de Investigaciones en Comportamiento Alimentario y Nutrición.  
Universidad de Guadalajara. México

<sup>3</sup>Centro Universitario de Ciencias Biológicas y Agropecuarias.  
Universidad de Guadalajara. México

<sup>4</sup>Universidad de Antioquia. Colombia

## Resumen

La nutrigenómica estudia la variabilidad entre los individuos y la influencia que los nutrientes tienen sobre el grado de expresión de los genes. Con este nuevo enfoque se pretende mejorar la salud y prevenir el desarrollo de enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación y los estilos de vida. El comportamiento alimentario involucra acciones que se empiezan a establecer en el ser humano desde el nacimiento y que se relacionan con los alimentos, el entorno social y familiar, generando conductas de imitación de modelos de acuerdo con la disponibilidad de alimentos, el estatus social, los símbolos afectivos y las tradiciones culturales que tienen que ver con el desarrollo del comportamiento alimentario. Aunque asociación de la nutrigenómica con el comportamiento alimentario es relativamente reciente, en este artículo se presenta una revisión del estado actual de la nutrigenómica en aquellos estudios relacionados con el comportamiento ali-

mentario y en algunos trastornos de la conducta alimentaria como la asociación de los polimorfismos en un solo nucleótido (SNP) con enfermedades relacionadas al metabolismo de algunos nutrientes adquiridos en la dieta, así como también aquellos cambios epigenéticos que pueden afectar la respuesta del organismo a la dieta, los cuales son transmitidos de generación en generación o que son adquiridos por los alimentos ingeridos.

**Palabras clave:** nutrigenómica, comportamiento alimentario, alimentación.

## Relationship of nutrigenomics with eating behavior

### Abstract

Nutrigenomics studies the variability between individuals and the influence that nutrients have on the level of gene expression. This new approach aims to improve health and prevent the development of chronic disease related to diet and lifestyle. The feeding behavior involves actions that are beginning to establish in humans from birth and that relate to food, and to social and family environments, generating imitation of behavior according to food availability, social status, the emotional symbols and cultural traditions that have to do with the development of eating behavior. Although nutrigenomics association with eating behavior is relatively recent, this

---

Dirigir toda correspondencia sobre este artículo a: Claudia Patricia Beltrán Miranda, Centro Universitario del Sur, Universidad de Guadalajara, Av. Enrique Arreola Silva No. 883, Colonia Centro C.P. 49000, Ciudad Guzmán, municipio de Zapotlán el Grande, Jalisco. México.  
Correo electrónico: claudia.beltran@cusur.udg.mx  
RMIP 2012, número monográfico, vol. 4. pp. 22-33.  
ISSN-impresión: 2007-0926  
www.revistamexicanadeinvestigacionenpsicologia.com  
Derechos reservados ©RMIP

article presents a review of the current state of nutrigenomics in studies related to feeding behavior and some eating disorders and the association of polymorphisms in a single nucleotide (SNP) with diseases related to the metabolism of some nutrients acquired in the diet, as well as those epigenetic change that can affect the body's response to the diet, which are transmitted from generation to generation or are acquired by food ingested.

**Key words:** *Nutrigenomics, feeding behavior, eating.*

## INTRODUCCIÓN

Con el advenimiento del estudio del genoma humano y los avances tecnológicos en biología molecular, hoy en día se pueden predecir las interacciones entre el genoma y los componentes alimentarios con el objetivo de obtener información acerca del papel de la dieta en el mantenimiento de la salud, así como en la prevención, inicio, desarrollo y evolución o gravedad de una enfermedad. Actualmente estas interacciones se estudian en diferentes niveles debido al desarrollo de nuevas especialidades clasificadas dentro de las ciencias ómicas, entre las cuales se encuentran la genómica, que estudia el genoma; la proteómica, dedicada a las proteínas; la epigenómica, que aborda las modificaciones del genoma; la transcriptómica, encargada del proceso de transcripción y postraducción; la metabolómica, centrada en las vías metabólicas y sus metabolitos; la farmagenómica, cuyo objeto de estudio es la interacción de los fármacos con el genoma; la nutrigenómica, que profundiza en los efectos de los nutrientes sobre el genoma; la fisiómica, que analiza la dinámica fisiológica y el comportamiento funcional de un organismo; y, por último, la populómica, la cual se encarga de caracterizar completamente un grupo poblacional después de estudiarlo por las diversas ciencias mencionadas anteriormente (Martínez, 2007).

La genómica nutricional o nutrigenómica estudia los siguientes aspectos: a) la influencia de los componentes alimentarios o de los nutrientes en la expresión de los genes; b) la influencia

de la nutrición en las diversas vías metabólicas y en el control de la homeostasis; c) la forma de regular e interrumpir enfermedades en etapas tempranas relacionadas con la dieta; y d) identificar en qué proporción los genotipos individuales contribuyen al desarrollo de enfermedades. Por lo tanto, el conocimiento derivado de ella podría ser una estrategia de intervención para recuperar la homeostasis normal y prevenir enfermedades crónicas relacionadas con la alimentación y estilos de vida (Müller & Kersten, 2003).

Al revisar la literatura científica sobre la relación de la nutrigenética y el comportamiento alimentario, son pocos los estudios que se encuentran debido a que existe una relación del comportamiento alimentario con la presentación de los trastornos de la conducta alimentaria (TCA). Por lo anterior, sobresalen los estudios de asociación de la nutrigenómica con los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), como la anorexia (AN), la bulimia nerviosa (BN), los trastornos de la conducta alimentaria no especificados (TANE), el síndrome del atracón y el síndrome del consumidor nocturno (Méndez, Vázquez, & García, 2008), aunque actualmente los estudios realizados en nutrición-genética y comportamiento alimentario o alimenticio se basan en tratar de entender por qué unos individuos responden a una dieta y otros no, y cuál es el mecanismo molecular que subyace en esta respuesta en relación con las enfermedades de la civilización moderna: obesidad, osteoporosis, cáncer, arterioesclerosis, diabetes y cáncer, etc. (Mathew, 2001). Los estudios de «asociación genética» buscan establecer la relación estadística entre variables genéticas poblacionales y un fenotipo determinado, por ejemplo: rasgo, riesgo de enfermedad, etc. Se trata, generalmente, de estudios de cohortes prospectivos o de tipo casos-controles, en los cuales se establece el peso relativo del componente genómico con respecto a otros factores como el ambiente, los nutrientes y los alimentos con el riesgo a desarrollar la enfermedad (Sevilla, 2007).

## NUTRIGENÓMICA

Desde el inicio de la era de secuenciación del genoma humano, se han reportado varias secuencias que han sido identificadas gracias a la técnica de microarreglos de ADN. Esta técnica permite conocer la expresión génica en una única célula y hacer comparaciones de los niveles de expresión génica entre una célula sana y una enferma, así como también, estudiar la expresión génica entre diferentes tejidos. A pesar de su reciente introducción, esta tecnología ha experimentado un gran auge en la comunidad científica al proveer una herramienta que permite realizar avances rápidos en el conocimiento de diversas patologías desde el punto de vista de la biología molecular. Debido a esto, los investigadores actualmente cuentan con más herramientas para entender cómo los nutrientes interactúan a nivel molecular y así poder escanear rápidamente miles de genes, a la vez de identificar cuáles genes que difieren de una persona a otra están siendo expresados (Lastra & Manrique, 2005). El estudio de estos microarreglos en las diferentes disciplinas ómicas, ofrece una gran variedad de recursos para entender la respuesta de las células a los nutrientes y cómo estas respuestas son diferentes entre los individuos (Healy, 2007).

La nutrigenómica estudia cómo la alimentación afecta la expresión de la información genética en un individuo, es decir, cómo responden los individuos a los nutrientes y metabolizan los compuestos bioactivos (Kaput & Rodríguez, 2004).

En 2004, Kaput y Rodríguez publicaron cinco razones que explican la importancia de realizar estudios en nutrigenómica: 1) los químicos de la dieta actúan en el ADN directa o indirectamente, alterando la expresión o la estructura del genoma humano; 2) la dieta en algunos individuos, en ciertas circunstancias puede ser un factor de riesgo para numerosas enfermedades; 3) algunos genes regulados por la dieta participan en la aparición, incidencia, progresión y/o severidad de enfermedades crónicas; 4) el grado por el cual la dieta influye en el balance entre

salud y enfermedad depende de la constitución genética de un individuo; y 5) la intervención dietética basada en el conocimiento de los requerimientos, el estatus nutricional y el genotipo (nutrición personalizada) es importante para prevenir, mitigar o curar enfermedades crónicas-degenerativas.

Por las razones anteriormente expuestas se deduce el objetivo de la nutrigenómica: conocer el impacto de los nutrientes en el proceso de transcripción (obtención de ácido ribonucleico mensajero-ARNm) del ADN (ácido desoxirribonucleico), en la traducción y postraducción del ARNm (síntesis y maduración de proteínas), en la regulación de la expresión de los genes (modificaciones epigenéticas) y en la homeostasis metabólica. En otras palabras, los genes del ser humano responden o se modifican de acuerdo con la dieta, siendo la nutrición el factor ambiental más importante al que estamos expuestos diariamente (Martínez, 2007).

El ejemplo más común de la interacción dieta-enfermedad es el estudio realizado por Spaapen y Rubio-Gozalbo en 2003, el cual fue realizado con niños que presentan fenilcetonuria, razón por la cual son incapaces de metabolizar el aminoácido fenilalanina en tirosina, y si no son tratados a tiempo desarrollan retraso mental. Esta enfermedad resulta de una mutación genética que tiene un tratamiento reversible cuando los padres de estos niños reciben asesoría genética y nutricional para eliminar de la dieta de sus hijos los productos ricos en fenilalanina (lácteos, carnes, nueces y almidones) y así disminuir el riesgo de desarrollar retraso mental (Spaapen & Rubio-Gozalbo, 2003).

Esta reversión del fenotipo –las características que se manifiestan en un individuo ya sean físicas o bioquímicas– es posible, en caso de condiciones mendelianas o entidades monogénicas, en las que se asocia al gen con la enfermedad, mientras que las enfermedades poligénicas (cardíacas, diabetes, obesidad, cáncer, etc.) se presentan por la interacción de varios

genes que contribuyen con la manifestación de la enfermedad o del fenotipo, en combinación con los componentes ambientales tales como la dieta, factor más importante al que se está expuesto. Los factores nutricionales se consideran como la causa del 30 al 60% de los cánceres, y del origen de las enfermedades nutricionales metabólicas como cáncer, diabetes, colesterol, obesidad y enfermedad cardiovascular (Scarborough, Morgan, Webster, & Rayner, 2011).

Con el auge de los estudios nutricionales se identificaron los perfiles químicos de los antioxidantes y los compuestos bioactivos de los nutrientes para generar o renombrar a los alimentos como funcionales, es decir, aquellos que promueven la salud o tienen propiedades de prevención y regresión de enfermedades de acuerdo a los valores nutricionales encontrados (Healy, 2007). Con la identificación de estos alimentos funcionales y la realización de estudios en humanos, en 2007, Healy concluyó que los sujetos estudiados presentaban diferentes respuestas en relación con los componentes bioactivos encontrados, debido a la interacción de estos compuestos con el componente genético, el cual es el responsable de la variabilidad en la respuesta. Esta variabilidad se presenta por la existencia de al menos ocho millones de polimorfismos de un solo nucleótido que pueden contribuir a la variación genética individual en la respuesta genética a los componentes bioactivos de los nutrientes (Healy, 2007).

La variación de los genes afecta a cientos o miles de pequeñas moléculas del metabolismo y, por ende, la respuesta a los requerimientos de nutrientes. Esta variación genética se presenta en 1 de 1000 pares de bases (pb) de la secuencia de los humanos y ocurre en un solo par de bases o en una letra del código genético. Por ejemplo, la variación en citosina (C) en lugar de guanina (G): a esta variación o cambio se le llama polimorfismo de un solo nucleótido (SNP), el cual se puede asociar al riesgo incrementando de desarrollar una enfermedad (Carguill et al., 1999).

La lista actual de variaciones genéticas, particularmente de SNP que causan deficiencias metabólicas, es pequeña. Además, la mayoría de la literatura considera que los SNP actúan individualmente, más que examinar los efectos sistémicos de combinaciones de SNP. Estas combinaciones conforman los haplotipos, los cuales conforman un grupo de genes que se heredan y contienen de 30 a 40 SNP. Los estudios de asociación se realizan también con estos haplotipos, entre los cuales deben existir miles de SNP que alteren el metabolismo, pero solo pocos se relacionan con los requerimientos de nutrientes en una porción significativa de la población. Como ejemplo de lo anterior están el SNP rs1801133 en el gen MTHFR (metilentetrahidrofolato reductasa) y el requerimiento de folatos en el 15 al 30% de la población (Paré, et al., 2009), y el SNP rs12325817 en el gen PEMT (fosfatidiletanolamina metiltransferasa) y el requerimiento de colina en el 20 al 45% de la población (da Costa et al., 2006). Algunos SNP alteran directamente la respuesta metabólica a un nutrimento, más que cambiar su requerimiento, como por ejemplo, el SNP rs3135506 en el gen APOA5 (apolipoproteína 5), el cual modifica los efectos de una dieta alta en grasa sobre la presión arterial (Ken-Dror, Goldbourt, & Dankner, 2010).

La desventaja de estudiar genes candidatos, es decir, genes que parecen estar involucrados con rasgos identificados previamente que son seleccionados en los sujetos portadores del rasgo y no se encuentran en los controles no portadores, es la evaluación de varios genes candidatos al mismo tiempo para establecer una asociación con la enfermedad. El ejemplo más común es la identificación de genes que determinan la producción de lipoproteínas de alta densidad HDL (colesterol bueno), los cuales se asocian al riesgo cardiovascular. Para este ejemplo existen varios genes candidatos que podrían explicar la variación en los niveles de HDL entre los individuos, los cuales fueron seleccionados

para un estudio genético, pero solamente uno de estos genes, el alpha-1 HDL, se asoció significativamente (Asztalos et al., 2004).

Ordovás y colegas (2002) estudiaron dos grupos de individuos clasificados de acuerdo con la cantidad de grasa poliinsaturada que adquirirían de la dieta. El gen APOA1 se relacionó con los niveles de HDL; este gen presenta un nucleótido de guanina (G) o adenina (A) en una posición en particular y su secuencia depende de cuál versión se heredó; por tanto, una persona tiene dos copias del gen y puede presentar tres genotipos GG (homocigoto normal), GA (heterocigoto) o AA (homocigoto mutado). Ordovás y colegas encontraron que las personas con el genotipo GG tenían menos niveles de lipoproteínas de alta densidad (HDL) al consumir más grasas poliinsaturadas, pero el patrón que hallaron fue exactamente opuesto en los individuos con los genotipos GA y AA, cuyos niveles de HDL resultaron altos al consumir altos niveles de grasa poliinsaturada.

Por lo anterior, Ordovás y colegas recomiendan con este estudio, la importancia de que las personas conozcan su genotipo, especialmente los que son GG, para que minimicen el consumo de grasas poliinsaturadas y puedan mantener los niveles altos de HDL; y para que las personas con los genotipos GA y AA aumenten los niveles de colesterol bueno, al incrementar en sus dietas la ingesta de grasas poliinsaturadas. Lo anterior es de gran relevancia para entender y predecir los efectos de la dieta en la salud (Ordovás et al., 2002).

Además, existen varios estudios se presentan inconsistencias en cuanto a los resultados con respecto al efecto relacionado con la dieta y la salud. Un ejemplo es un estudio publicado en el *Journal of the American Medical Association* (JAMA) en 2006, realizado con 48 835 mujeres postmenopáusicas sanas; el objetivo era conocer la incidencia del desarrollo de cáncer de ovario y útero de acuerdo con un régimen dietético bajo en grasas. En este estudio se concluye que la

dieta baja en grasas disminuye la incidencia de cáncer de ovario (Prentice et al., 2006). En otro estudio realizado en 2005 con 39 876 mujeres sanas de Estados Unidos, por el contrario, no se encontró efecto preventivo de la vitamina E y la aspirina sobre la incidencia del desarrollo de cáncer de mama (Cook et al., 2005).

Aparte de las técnicas moleculares mencionadas anteriormente y los estudios realizados en relación genes-nutrientes-enfermedad, dentro de los estudios genómicos se pueden identificar los genes específicos involucrados en la respuesta del cuerpo a los nutrientes y a las variaciones genéticas que son responsables de las diferencias en una respuesta dada entre los individuos. Sin embargo, estos estudios no explican cabalmente cómo las moléculas de los nutrientes pueden afectar la expresión genética después de que la interacción ha ocurrido. Para descifrar esta respuesta genética a los nutrientes, se requiere desentrañar los mecanismos moleculares. Entre estos mecanismos se encuentra la epigenética, la cual se define como el estado de expresión génica que involucra el marcaje físico del ADN y sus proteínas asociadas, como son la metilación y la modificación de histonas. Estos cambios epigenéticos se transmiten de generación en generación en función del ambiente nutricional materno originando la programación metabólica en la descendencia y repercutiendo así en la salud del adulto (Jaenisch & Bird, 2003).

Cuando ocurren interacciones gen-medioambiente, estas pueden alterar el estado epigenético del genoma e inducir la aparición de enfermedades tardíamente, tales como el cáncer o enfermedades neurodegenerativas. Aunque poco se conoce de las herramientas epigenéticas en la nutrigenómica, estos estudios están en crecimiento debido al aumento en el conocimiento de las secuencias del genoma humano. Un mecanismo de expresión de la regulación génica es la metilación, la cual ocurre cuando un grupo metil (CH<sub>3</sub>) se une a los sitios CpG (sitios ricos en citosinas y guaninas en la secuencia nu-

cleotídica) en una hebra de ADN, lo cual es muy raro en humanos, pero es muy frecuente encontrarlos en las regiones promotoras de los genes. La metilación puede estar asociada con el aumento o la disminución de la expresión génica, es decir, cuando un promotor es hipometilado puede expresarse, mientras que cuando es hipermetilado su expresión se suprime o se apaga (Jaenisch & Bird, 2003). Este proceso de metilación en la dieta se da por el consumo de vitamina B12, ácido fólico y otros suplementos, los cuales afectan la expresión génica a nivel de la replicación de ADN y modificación de la cromatina, afectando negativamente la vía metabólica de los folatos. Esta mutación se encuentra en el gen metilentetrahidrofolato reductasa (MTHFR); quienes portan esta mutación tienen un riesgo aumentado de desarrollar defectos del tubo neural (Deb et al., 2011).

Sin embargo, el área donde la epigenética ha sido más estudiada es en el cáncer, en el que la metilación tiene varios efectos sobre el desarrollo de tumores, aumentando la inestabilidad genómica e incrementando la probabilidad de mutaciones. Otro evento epigenético común es la impronta genómica, que es mediada por la metilación de un gen o de una secuencia regulatoria que se hereda a la descendencia, ya que tenemos una copia paterna y una materna, en la que solo una copia es la activa transcripcionalmente y la pérdida de esta impronta está asociada con el desarrollo de varios tipos de cáncer (Laird & Jaenisch, 1996). Existe otra hipótesis sobre el origen de las enfermedades crónico-degenerativas, las cuales se deben a la privación nutricional en la etapa fetal (Barker & Osmond, 1986). En 2007 Strover propone el refuerzo de esta teoría, en el cual explica que el entorno medioambiental en el útero puede ser un programa de riesgo fenotípico que tiene manifestaciones tardías con el aumento de enfermedades, y que el resultado de estas interacciones con los genes pueden ocurrir por el efecto materno, que se refiere a la influencia de la madre

sobre el fenotipo de la progenie. Los ejemplos de esta interacción incluyen los nutrientes de la leche, los factores uterinos y el estatus de salud materno (Storver, 2007). Para complementar lo anterior, existe un estudio en modelos de roedores con el que se demostró que el genotipo materno puede afectar el crecimiento y el desarrollo de la obesidad en los descendientes (Reifsnnyder, Churchill & Leiter, 2000).

De acuerdo a todo lo expuesto anteriormente y con una base sólida en investigación de cómo los genes y la dieta interactúan sobre la influencia en el riesgo de enfermedad, se abre la posibilidad de desarrollar una ciencia personalizada de la nutrición, la cual podría proporcionar el conocimiento de las diferentes respuestas ante una misma dieta debido a la gran variabilidad genética. Con este conocimiento se pretende realizar en el futuro las recomendaciones nutricionales individuales de acuerdo a las bases de la herencia genética.

## **NUTRIGENÓMICA Y COMPORTAMIENTO ALIMENTARIO**

Los mecanismos moleculares de las diferentes manifestaciones del comportamiento alimentario que se reportan son muy escasos. La mayoría de estos mecanismos se describen en la regulación del sistema nervioso central a nivel del hipotálamo (Johansen et al, 2007), teniendo en cuenta la influencia de los neurotransmisores o neuromoduladores que se relacionan genéticamente (Klump, Miller, Keel, McGue, & Lacono, 2001; Strober, Freeman, Lampert, Diamond, & Kaye, 2000).

En 2006, Bulik y colegas reportaron la asociación de la influencia genética con el peso corporal, e identificaron los genes y las moléculas que participan en la homeostasis energética, el control del peso, el apetito y la saciedad (Bulik et al., 2006).

El sistema que controla el consumo de alimentos regula las señales implicadas en la ingesta y en la homeostasia energética. La región

que controla las señales en el consumo de los alimentos es el hipotálamo. La leptina, la insulina y la ghrelina modulan la actividad hipotalámica; la insulina y la leptina se liberan en respuesta a la ingesta de alimento, y actúan a nivel central inhibiendo la ingesta y activando el gasto energético; por otra parte, la ghrelina induce la ingesta cuando los niveles de esta hormona aumentan en ayuno (Morton, Cummings, Baskin, Barsh, & Schwartz, 2000). El consumo de alimentos aumenta también la actividad de dopamina, la cual es un sistema de recompensa y satisfacción que está relacionado con las alteraciones en la alimentación (Comings & Blum, 2000; Volkow & Wise, 2005). Por tanto, las concentraciones disminuidas de dopamina en el cerebro predicen la sobrealimentación (Liu, Li, Yang, & Wang, 2008).

Los estudios moleculares relacionados con la fisiología del sistema nervioso central y los TCA se han realizado en pacientes con AN y BN, y se han centrado en la relación de los genes que influyen en la alimentación, el apetito y el estado de ánimo (Bulik, Slof-Op't Landt, Van Furth, & Sullivan, 2007). En 2005 se estableció la asociación de múltiples polimorfismos del gen receptor 2 de la dopamina con la AN (Bergen et al., 2005). En 2007 se propuso el polimorfismo Taq1a como un marcador genético-psicológico en aquellas personas con alto riesgo de desarrollar un comportamiento patológico en el comer (Nisoli, et al., 2007). En 2007 también se reportó la asociación de ciertos polimorfismos en el gen receptor 4 de la dopamina con la AN (Bachner-Melman et al., 2007).

Otro gen importante en el crecimiento y mantenimiento de diversos sistemas neuronales, además de servir como neurotransmisor y participar en los mecanismos de plasticidad como el aprendizaje y la memoria, es el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro o BDNF (Kuipers & Bramham, 2006), pues se demostró asociación de algunos polimorfismos de este gen con AN, BN y TPA (Koizumi et al., 2004; Mer-

cader et al., 2007. Ribasés et al., 2005). En 2008 se publicó un estudio en el que se reporta que el alelo 7R del receptor 4 de la dopamina contribuye al aumento de peso en mujeres con BN, y se observó que el gen BDNF interactúa con el gen del receptor 4 de la dopamina, para así influir en la regulación del peso (Kaplan, Levitan, Yilmaz, Davis, Tharmalingam, & Kennedy, 2008).

Aunque hay indicios de algunas interacciones moleculares que facilitan algunas conductas alimentarias, la mayoría de estudios realizados a nivel molecular se ha realizado en los trastornos como son la AN y la BN, en las que se han reportado polimorfismos asociados en la regulación del comportamiento alimentario o las vías metabólicas, como los polimorfismos en la serotonina, ghrelina, catecol-metil-transferasa, neuropéptido Y y en las adipokinas (Sulek, Lacinová, Dolinková, & Haluzik, 2007).

En resumen, las alteraciones moleculares que llevan a las distintas expresiones de los TCA se encuentran fundamentalmente en el sistema nervioso central y en la regulación de la secreción hormonal en los diferentes tejidos. Además, se realizan a nivel de la transcripción de los genes implicados que permiten la disponibilidad de cada hormona en el tejido diana y que determinan las alteraciones de la conducta alimentaria, como son los patrones adictivos, la tendencia a la depresión, las conductas obsesivas, el hambre y la saciedad, etc.

Debido a lo anterior, la expresión fenotípica de la conducta alimentaria es compleja por la variabilidad genética, cuyo comportamiento se define por la interacción de la condición genética (características innatas) con la experiencia ambiental y el aprendizaje (características adquiridas), los cuales estructuran la conducta alimentaria. Además, el comportamiento también se determina por características y parámetros personales, como son la capacidad adaptativa, la satisfacción de necesidades, la obtención de placer y los procesos cognitivos, etc. En general, las

preferencias alimentarias están dadas por las características genéticas básicas en cuanto a la percepción gustativa. Las primeras percepciones en relación con las preferencias están asociadas con el sabor dulce, el amargo, el ácido y el salado (Coward, 1981), pues existe una importante preferencia por el sabor dulce y salado, así como un rechazo a lo amargo y a lo ácido.

Las anteriores preferencias son condicionantes para la aceptación de alimentos con sabor, que al combinarse con la textura del propio alimento origina uno nuevo en el que se define una determinada aceptación o aversión alimentaria. Por lo tanto, una de las explicaciones radica en que los problemas en la conducta alimentaria se basan en la capacidad de aprendizaje y en la presión social, además de las circunstancias que determinan las nuevas aceptaciones alimentarias guiadas por el entorno, la imitación, exposición de alimentos y, sobre todo, por las indicaciones de padres y educadores (Harper & Sanders, 1975).

La conducta del apetito se origina cuando se percibe un estímulo del alimento (olor, sabor, textura, aroma y presentación) y se produce un aumento en los niveles de dopamina. Cuando se percibe el alimento como estímulo, se origina instantáneamente la liberación de insulina, la cual disminuye los niveles de glucosa circulantes, proporcionando el estímulo de saciedad por medio de la activación del mecanismo opiáceo en el cerebro, el cual libera las encefalinas responsables para producir esta sensación (Jarabo & Fernández, 2001). De lo anterior se deduce que la adicción alimentaria presenta la misma base neurobiológica que la adicción a las drogas. También existen estudios genéticos de asociación con el gen que codifica la producción de receptores dopaminérgicos.

Un grupo de investigadores (Blum et al., 1990) observó la correlación que existe entre la adicción y la presencia del alelo A1 del gen de la dopamina, por lo que una buena parte de la vulnerabilidad a la adicción está ligada a la codi-

ficación genética del individuo para estos receptores. Además, es relevante la participación del ambiente en la selección y preferencia de la ingesta de ciertos alimentos, a la vez que se evitan o se rechazan otros. Estos mecanismos de asociación e interacción ambiental, así como las condiciones personales y psicológicas que configuran la personalidad también desempeñan un papel muy importante en la expresión de la adicción alimentaria. Los alimentos que originan estos mecanismos son los dulces, en especial el chocolate, porque es uno de los alimentos con mayor efecto adictivo, aunque la presión social y el gusto por el sabor amargo como el café o por lo ácido como el alcohol, o por lo picante y abrasivo como la pimienta, pueden adquirir el rango de adictivos cuando el aprendizaje y el condicionamiento ha llevado a ellos. Además, el sustrato neurobiológico no establece diferencias entre el adicto al chocolate, al café, al alcohol o a la pimienta. (Jarabo, Fernández et al., 2001).

Los TCA relacionados con la preferencia por los dulces se han asociado al síndrome premenstrual y este es un factor de riesgo para el desarrollo de obesidad (Wurtman, 1983). Por otro lado, la sensibilidad a los compuestos de sabor amargo es un rasgo genético que ha sido reconocido últimamente; la variabilidad genética para la percepción de este sabor se corrobora por las diferencias individuales en las preferencias alimentarias y en factores como la edad, la etnia y el sexo, que modifican la respuesta a los compuestos de sabor amargo, como son la feniltiocarbamida (PTC) y su derivado 6-n-propiltiocarbamilo (PROP).

Existe un gen que codifica al receptor para el sabor amargo TAS2R; el polimorfismo genético que se ha asociado con la percepción de estos dos compuestos (PTC y PROP) es el TAS2R38. Este polimorfismo se ha encontrado en niños muy sensibles al sabor amargo, quienes rechazan los alimentos que para otros no son amargos; sin embargo, en adultos mayores no es tan fuerte esta asociación, debido a que con la edad



se disminuye la percepción de este sabor (El-Sohemy et al., 2007).

Otro punto importante en la conducta adictiva se relaciona con los aspectos psicopatológicos en los que la persona que presenta ansiedad hiperfágica obtiene una obesidad psicósomática característica de la ingestión desmesurada de productos lácteos y cereales. Lo mismo se reporta en los casos de BN, en los cuales se presenta una adicción selectiva a los hidratos de carbono de rápida metabolización y de liberación de glucosa, como el azúcar, las galletas, los panes etc. (Jarabo et al., 2001).

En relación con lo anterior, también se encuentran adicciones específicas como por ejemplo, la adicción por los alimentos salados, común en la anemia microcítica, causada por la deficiencia de hierro (Crosby, 1976). Otro ejemplo es la adicción a la zanahoria (Kaplan, 1984), muy similar a la del tabaco, que en caso de abstinencia se manifiestan con irritabilidad, nerviosismo, ansiedad e insomnio (Cerny & Cerny, 1992). La ingestión exacerbada de jitomate se ha asociado con la anemia ferropénica (Marinella, 1999), y la de chocolate, con la deficiencia de magnesio (Rodin, Mancuso, Granger, & Nelbach, 1991).

La predisposición genética en los TCA usualmente se presenta en familias, aunque no se puede generalizar que todos los casos tengan esta predisposición debido a que existen otros factores que se relacionan con la conducta alimentaria, como se mencionó anteriormente. En una familia se puede encontrar una transmisión negativa de un modelo estético delgado y una preocupación excesiva por la apariencia física, la cual es originada por la convivencia. Además de las influencias familiares, estudios en gemelos han descrito una importante influencia genética relacionada con la conducta, como son las preferencias alimentarias y el IMC o índice de masa corporal (Breen, Plomin, & Wardle, 2006; Carnell, Haworth, Semmler, & Wardle, 2007; Park, Yim, & Cho, 2004; Tholin, Rasmussen, Tynelius, & Karlsson, 2005).

Parece existir una base genética común no solo para el TCA como enfermedad, sino de manera especial para AN, los rasgos obsesivos y de perfeccionamiento. La importancia de los factores genéticos en la susceptibilidad a padecer AN puede evaluarse indirectamente a través de estudios de gemelos y de asociación. Por lo tanto, cualquier tipo de TCA, combinado con depresión y trastorno obsesivo-compulsivo en parientes, está también asociado con un incremento en el riesgo de desarrollar AN. Un polimorfismo del tipo SNP del gen BDNF se ha asociado con presentar susceptibilidad para los TCA en general, y con AN en particular (Losada-Lizcano, 2005).

En el servicio de salud mental del servicio de psiquiatría infantil y juvenil del Hospital Clínico de Barcelona, se enfatiza que en psiquiatría, cuando se habla de «heredabilidad de un trastorno del comportamiento» no se dice que el trastorno esté determinado genéticamente, sino que lo que se determina genéticamente es la susceptibilidad al trastorno, es decir, la vulnerabilidad. En los estudios de genética familiar se sitúa la heredabilidad de la vulnerabilidad entre el 50 y el 70 por ciento, lo que significa que entre estos porcentajes la vulnerabilidad se debe a factores de riesgo adquiridos (ambientales). Por lo anterior, la vulnerabilidad genética a padecer TCA es muy elevada y la heredabilidad resulta del efecto acumulativo de múltiples genes individuales (efecto aditivo), cada uno de efecto pequeño; además, la heredabilidad varía según la población y de acuerdo con el tiempo. Esto significa, simplemente, que los genes desempeñan un papel en determinar el grado en el cual es vulnerable frente a un rasgo o enfermedad (Toro-Trallero, 1988).

Debido a lo anterior y a las relaciones existentes entre los factores genes-medioambiente en los TCA, existe un interés cada vez más creciente por definir cómo los genes interactúan con elementos de la dieta humana, modificando el metabolismo celular y generando cambi-

os en los perfiles metabólicos que puedan estar asociados con la susceptibilidad y el riesgo a desarrollar enfermedades comunes en las sociedades (Mathew, 2001). De ahí la importancia, en la actualidad, de estudiar la influencia de los nutrientes sobre la expresión de los genes (nutrigenómica) y de conocer la influencia de las variaciones genéticas en la respuesta del organismo a los nutrientes (nutrigenética). Estas dos nuevas ciencias podrían ayudar a dilucidar en un futuro la interacción de los genes-nutrientes-ambiente en los TCA.

## CONCLUSIÓN

Aunque el estudio de la nutrigenómica se encuentra en pleno desarrollo, se requiere que los nutriólogos aprendan genética y los genetistas se perfeccionen en los sistemas complejos del metabolismo, los cuales, junto con los bioinformáticos, en un futuro cercano, permitirán predecir y comprender las interacciones entre nutrientes-gen para realizar las recomendaciones nutricionales individuales o poder modificar los riesgos de enfermedad. En la actualidad, en las investigaciones en nutrición se necesitan métodos para valorar la ingesta de comida y poder cuantificar qué comen las personas actualmente en vez de cuáles de ellas recuerdan comer. Por lo tanto, la nutrigenómica tiene un tremendo potencial de revolucionar el entendimiento de la nutrición, particularmente la nutrición individual, y ayudar a mover la medicina desde el tratamiento hasta la prevención.

En el caso de los desórdenes metabólicos mejor caracterizados, como la obesidad, la diabetes tipo II y el síndrome metabólico, se requiere rediseñar la naturaleza entera de este sistema porque no solamente la insulina puede regular directamente el metabolismo y la expresión génica en los tejidos blancos, sino que la acción de la insulina también resulta afectada significativamente por los nutrientes, el fondo genético y el estado nutricional al tiempo de estudio del individuo. De ahí la importancia de estudiar los

componentes individuales a nivel de expresión génica en respuesta a las hormonas y a los nutrientes adquiridos. Por lo tanto, las interacciones entre nutrientes, ambiente y genoma son muy importantes.

Dentro del comportamiento alimentario, la nutrigenómica tiene un gran reto frente a la pandemia de la obesidad y la ganancia de peso que se da en respuesta a la dieta, en la pérdida de peso en relación al ejercicio y en el desarrollo de diabetes mellitus tipo II y otras enfermedades crónico-degenerativas, evidencia que se ha encontrado en pocos genes y en reducido número de personas. Así, los genes aportan la vulnerabilidad a la conducta alimentaria y su expresión está relacionada con las influencias ambientales. Además, el origen de los TCA se debe entonces a la interacción de los factores ambientales y genéticos, cuyo ambiente favorece la expresión de los genes de riesgo. Sin embargo, los hábitos alimentarios son los factores más importantes que modulan la expresión génica durante los diferentes estadios de la vida.

Una de las dificultades de los estudios nutrigenómicos es que son costosos cuando se aplican a grandes poblaciones y, con frecuencia, no se realizan mediciones genéticas y metabólicas en conjunto. Con los resultados que se obtengan de estos estudios podría desarrollarse la alimentación individualizada o personalizada, debido a que los genes aportan la vulnerabilidad a la conducta alimentaria y su expresión está relacionada con las influencias ambientales.

## REFERENCIAS

- Asztalos, B. F., Cupples, L. A., Demissie, S., Horvath, K. V., Cox, C. E., Batista, M. C., et al. (2004). High-density lipoprotein subpopulation profile and coronary heart disease prevalence in male participants of the Framingham Offspring Study. *Arteriosclerosis Thrombosis and Vascular Biology*, 24, 2181-2187.
- Bachner-Melman, R., Lerer, E., Zohar, A. H., Kremer, I., Elizur, Y., Nemanov, L., et al. (2007). Anorexia nervosa, perfectionism, and dopamine D4 receptor (DRD4). *American Journal of Medical Genetics Part B: Neuropsychiatric Genetics*, 144, 748-756.
- Barker, D. J. & Osmond, C. (1986). La mortalidad infantil, nu-

- trición infantil, y la enfermedad isquémica del corazón en Inglaterra y Gales. *Lancet*, 10, 1077-1081.
- Bergen, A. W., Yeager, M., Welch, R. A., Haque, K., Ganjei, J. K., Van de Bree, M. B., et al. (2005). Association of multiple DRD2 polymorphism with anorexia nervosa. *Neuropsychopharmacology*, 30, 1703-1710.
- Blum, K., Noble, E. P., Sheridan, P. I., Montgomery, A., Ritchie, T., Jagadeeswaran, P., et al. (1990). Allelic association of human dopamine D2 receptor gene in alcoholism. *Journal of the American Medical Association*, 263, 2055-2060.
- Breen, F. M., Plomin, R., & Wardle, J. (2006). Heritability of food preferences in young children. *Physiology & Behavior*, 88, 443-447.
- Bulik, C., Sullivan, P., Tozzi, F., Furberg, H., Lichtenstein, P., & Pedersen, N. (2006). Prevalence, heritability and prospective risk factors for anorexia nervosa. *Archives of General Psychiatry*, 63, 305-12.
- Bulik, C. M., Slob-O'p't Landt, M., Van Furth, E., & Sullivan, P. F. (2007). The genetics of anorexia nervosa. *Annual Review of Nutrition*, 27, 263-275.
- Carguill, M., Altschuler, D., Ireland, J., Sklar, P., Ardlie, K., Patil, N., et al. (1999). Characterization of single-nucleotide polymorphism in codin regions of human genes. *Nature Genetics*, 22, 231-238.
- Carnell, S., Haworth, C., Semmler, C., & Wardle, J. (2007). Heritability of obesogenic eating styles in 9-11 years old. *International Journal of Obesity*, 31, 137.
- Cerny, L. & Cerny, K. (1992). Can carrots be addictive? An extraordinary form of drug dependence. *British Journal of Addiction*, 87, 1195-1197.
- Cook, N. R., Lee, I. M., Gaziano, J. M., Gordon, D., Ridker, P. M., Manson, J. E., et al. (2005). Low-dose aspirin in the primary prevention of cancer: the Women's Health Study: a randomized controlled trial. *Journal of the American Medical Association*, 294, 47-55.
- Comings, D. E. & Blum, K. (2000). Reward Deficiency syndrome: genetic aspects of behavioral disorders, Progress in brain research, 126, 325-341.
- Cowart, B. (1981). Development of taste perception in humans: sensitivity and preference throughout the lifespan. *Psychological Bulletin*, 90, 43-73.
- Crosby, W. H. (1976). Pica. *Journal of the American Medical Association*, 235, 2765.
- Da Costa, K. A., Kozyreva, O. G., Song, J., Galanko, J. A., Fischer, L. M., & Zeisel, S. H. (2006). Common genetic polymorphisms affect the human requirement for the nutrient choline. *Journal of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 20, 1336-1344.
- Deb R., Arora J., Meitei S.Y., Gupta S., Verma V., Saraswathy K. N., et al. (2011). Folate supplementation, MTHFR gene polymorphism and neural tube defects: a community based case control study in North India. *Metabolic Brain Disease*, 26, 241-246.
- El-Sohemy, A., Stewart, L., Khataan, N., Fontaine-Bisson, B., Kwong, P. Oszungur, S., et al. (2007). Nutrigenomics of taste - impact on food preferences and food production. *Forum of Nutrition*, 60, 176-182.
- Harper, L. V. & Sanders, K. M. (1975). The effects of adult's eating on young children's acceptance of unfamiliar foods. *Journal of Experimental Child Psychology*, 20, 206-214.
- Healy, B. (2007). The promise of nutrigenomics. En A. L. Yaktine & R. Pool (Eds.), *Nutrigenomics and beyond: informing the future* (pp.3-6). Washington, DC, EUA: The National Academies Press.
- Jaenisch, R. & Bird, A. (2003). Epigenetic regulation of gene expression: how the genome integrates intrinsic and environmental signals. *Nature Genetics*, 33, 245-54.
- Jarabo, G. G. & Fernández, F. A. (2001). Consideraciones psicobiológicas sobre las adiciones alimentarias. *Salud Mental*, 24, 6-24.
- Johansen, J. E., Fetissov, S. O., Bergström, U., Nilsson, I., Faj, C., & Ranscht, B. (2007). Evidence for hypothalamic dysregulation in mouse models of anorexia as well as in humans. *Physiology & Behavior*, 92, 278-82.
- Kaplan, A. S., Levitan, R. D., Yilmaz, Z., Davis, C., Tharalingam, S., & Kennedy, J. L. (2008). A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, 41, 22-28.
- Kaplan, R. (1984). Carrot addiction. *Australian and New Zealand Journal of Psychiatry*, 30, 698-700.
- Kaput, J. & Rodriguez, R. L. (2004) Nutritional genomics: The next frontier in the postgenomic era. *Physiological Genomics*, 16, 166-177.
- Ken-Dror, G., Goldbourt, U., & Dankner, R. (2010). Different effects of apolipoprotein A5 SNPs and haplotypes on triglyceride concentration in three ethnic origins. *The American Journal of Human Genetics*, 55, 300-307.
- Klump, K. L., Miller, K. B., Keel, P. K., McGue, M., & Lacono, W. G. (2001). Genetic and environmental influences on anorexia nervosa syndromes in a population-based twin sample. *Psychological Medicine*, 31, 737-740.
- Koizumi, H., Hashimoto, K., Itoh, K., Nakazato, M., Shimizu, E., Ohgake, S., et al. (2004). Association between the brain-derived neurotrophic factor 196G/A polymorphism and eating disorders. *American Journal of Human Genetics*, 127B, 125-127.
- Kuipers, S. & Bramham, C. (2006). Brain-derived neurotrophic factor mechanisms and function in adult synaptic plasticity: New insights and implications for therapy. *Current Opinion in Drug Discovery & Development*, 9, 580-586.
- Laird P. W. & Jaenisch, R. (1996). The role of DNA methylation in cancer genetic and epigenetics. *Annual Review of Genetics*, 30, 441-464.
- Lastra, L. G. & Manrique, C. A. (2005). Microarreglos: Herramienta para el conocimiento de las enfermedades. *Revista Colombiana de Reumatología*, 12, 263-267.
- Liu, L.L., Li, B.M., Yang, J., & Wang, Y.W. (2008). Does dopaminergic reward system contribute to explain comorbidity obesity and ADHD? *Medical Hypotheses*, 70, 1118-1120.
- Losada-Lizcano, F. (2005). Genética de los trastornos de la

- conducta alimentaria. En Universidad de La Sabana (Eds). *Fundamentos moleculares en medicina*. (pp. 289). Bogotá, Colombia: Universidad de La Sabana.
- Mathew, C. (2001). Science Medicine and the future: Postgenomic technologies: hunting the genes for common disorders. *British Medical Journal*, *322*, 1031-1034.
- Marinella, M. A. (1999). Tomatophagia and iron deficiency anemia. *The New England Journal of Medicine*, *341*, 60-61.
- Martinez, E. (2007). Genómica nutricional. La nueva nutrición. *Nutrición Clínica en Medicina*, *1*, 73-86.
- Müller, M. & Kersten, S. (2003). Nutrigenomics: goals and strategies. *Nature Reviews Genetics*, *4*, 315-322.
- Mercader, J. M., Ribasés, M., Gratacós, M., González, J. R., Bayés, M., de Cid, et al. (2007). Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes, Brain and Behavior*, *6*, 706-716.
- Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. M. (2000). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, *403*, 289-295.
- Méndez, J. P., Vázquez-Velázquez, V., & García-García, E. (2008). Los trastornos de la conducta alimentaria. *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, *65*, 579-591.
- Nisoli, E., Brunani, A., Borgomainerio, E., Tonello, C., Dioni, L., Briscini, L., et al. (2007). D2 dopamine receptor (DRD2) Gene TaqIA polymorphism and the eating-related psychological traits in eating disorders (anorexia nervosa and bulimia) and obesity. *Eating and Weight Disorders*, *12*, 91-96.
- Ordovas, J. M., Corella, D., Cupples, L. A., Demissie, S., Kelleher, A., Coltell, O., et al. (2002). Polyunsaturated fatty acids modulate the effects of the APOA1 G-A polymorphism on HDL-cholesterol concentrations in a sex-specific manner: the Framingham Study. *American Journal of Clinical Nutrition*, *75*, 38-46.
- Paré, G., Chasman, D. I., Parker, A. N., Zee, R. R., Mälarstig, A., Seedorf, U., et al. (2009) Novel associations of CPS1, MUT, NOX4, and DPEP1 with plasma homocysteine in a healthy population: a genome-wide evaluation of 13 974 participants in the Women's Genome Health Study. *Circulation Cardiovascular Genetics*, *2*, 142-50.
- Park, H. S., Yim, K. S., & Cho, S. (2004). Gender differences in familial aggregation of obesity-related phenotypes and dietary intake patterns in Korean families. *Annals of Epidemiology*, *14*, 486-491.
- Prentice, R. L., Thomson, C. A., Caan B., Hubbell, F. A., Anderson, G. L., Beresford, S. A., et al. (2006). Low-fat dietary pattern and cancer incidence in the Women's Health Initiative Dietary Modification Randomized Controlled Trial. *Journal of the American Medical Association*, *295*, 629-42.
- Reifsnnyder, P.C., Churchill, G., & Leiter, E.H., (2000). Maternal Environment and genotype interact to establish diabetes in mice. *Genome Research*, *10*, 1568-1578.
- Ribasés, M., Gratacós, M., Fernández-Aranda, F., Bellodi, L., Boni, C., Anderlueh, M., et al. (2005). Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body mass index: a family-based association study of eight European populations. *European Journal of Human Genetics*, *13*, 428-434.
- Rodin, J., Mancuso, J., Granger, J., & Nelbache, E. (1991). Food craving in relation to body mass index, restraint and estradiol levels: a repeated measures study in healthy women. *Appetite*, *17*, 177-185.
- Scarborough, P., Morgan, R. D., Webster, P., & Rayner, M. (2011). Differences in coronary heart disease, stroke and cancer mortality rates between England, Wales, Scotland and Northern Ireland: the role of diet and nutrition. *BMJ Open*, *1*, 1-7.
- Sevilla, S. (2007). Metodología de los estudios de asociación genética. *Insuficiencia cardíaca*, *2*, 111-114.
- Spaapen, L. J. & Rubio-Gozalbo, M. E. (2003) Tetrahydrobiopterin-responsive phenylalanine hydroxylase deficiency, state of the art. *Molecular Genetics Metabolism*, *78*, 93-99.
- Stover, P. (2007). Folate metabolism and the fetal origins of adult disease. Nutrigenomics and beyond: informing the future. En A. L. Yaktine & R. Pool. (Eds.), *Nutrigenomics and beyond: informing the future. Workshop Summary in Institute of Medicine* (pp 23-27). Washington, DC, EUA: The national Academies Press.
- Strober, M., Freeman, R., Lampert, C., Diamond, J., & Kaye, W. (2000). Controlled family study of anorexia nervosa and bulimia nervosa: evidence of shared liability and transmission of partial syndromes. *American Journal of Psychiatry*, *157*, 393-401.
- Sulek, S., Lacinová, Z., Dolinková, M., & Haluzik, M. (2007). Genetic polymorphisms as a risk factor for anorexia nervosa. *Prague Medical Report*, *108*, 215-225.
- Toro-Trallero, J. (1988). Factores socioculturales en los trastornos de la ingesta. *Anuario de Psicología*, *38*, 23-48.
- Tholin, S., Rasmussen, F., Tynelius, P., & Karlsson, J. (2005). Genetic and environmental influences on eating behaviour: the Swedish young male twins study. *American Journal of Clinical Nutrition*, *81*, 564-569.
- Wurtman, R. J. (1983). Behavioural effects of nutrients. *Lancet*, *1*, 1145-1147.

Recibido el 12 de septiembre de 2011

Revisión final 23 de octubre de 2011

Aceptado el 15 de diciembre de 2011