

UNIVERSIDAD DE LOS ANDES
FACULTAD DE CIENCIAS ECONÓMICAS Y SOCIALES
INSTITUTO DE ESTADÍSTICA APLICADA Y COMPUTACIÓN
PROGRAMA DE MAESTRÍA EN ESTADÍSTICA



**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS
ASOCIADAS A LA LEPTINA Y EL SÍNDROME METABÓLICO.
CASO DE UN GRUPO FAMILIAR CON EVIDENCIAS DE TRASTORNO
BIPOLAR**

ING. LUCILEIMA ROSALES MORA
TUTORA: PhD. ELIZABETH TORRES RIVAS

Trabajo de Grado presentado ante la Ilustre Universidad de Los Andes
como requisito final para optar al Grado Académico de
Magíster Scientiae en Estadística

Julio, 2014

**ESTUDIO DE LA RELACIÓN ENTRE LAS CARACTERÍSTICAS GENÉTICAS
ASOCIADAS A LA LEPTINA Y EL SÍNDROME METABÓLICO.
CASO DE UN GRUPO FAMILIAR CON EVIDENCIAS DE TRASTORNO
BIPOLAR**

Ing. Lucileima Rosales M.

Resumen: El síndrome metabólico se ha convertido en un problema de salud pública, siendo una de las principales causas de morbimortalidad, ya que aumenta el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y diabetes mellitus 2. Uno de los factores de riesgo que conforman este síndrome es la obesidad. La leptina es la hormona asociada con los procesos de deposición de grasa y comorbilidades relacionadas a la obesidad. Diversos estudios indican una correlación positiva entre la concentración de leptina y los factores asociados al síndrome metabólico. Este trabajo tiene como objetivo estudiar la relación entre las características genéticas asociadas a la leptina y el síndrome metabólico en un grupo familiar constituido por niños mayores de 9 años, adolescentes, adultos y ancianos de ambos sexos con evidencias de trastorno pertenecientes a una familia de la población de Bailadores, municipio Rivas Dávila del estado Mérida. La muestra analizada se refiere a 96 sujetos. El género femenino presentó el mayor número de sujetos con valores anormales en casi todas las variables constituyentes del síndrome metabólico. Por otra parte, para ambos géneros se obtuvo que la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal presentan alta correlación con la leptina. El análisis de componentes principales arrojó que las mujeres de la muestra se caracterizan por padecer problemas de trastorno bipolar o del humor, síndrome metabólico, gen receptor Q/Q para la leptina y parentesco hijo. El género masculino no presenta problemas mentales ni síndrome metabólico; el gen receptor asociado para la leptina es Q/R y el parentesco bisnieto. Los tipos de trastornos están asociados a los factores de riesgo parentesco y edad mientras que el factor determinante del trastorno bipolar es la edad.

Palabras Claves: Síndrome Metabólico, Trastorno Bipolar, Leptina.

AGRADECIMIENTOS

A Dios Todopoderoso, a quien doy gracias por haberme dado la vida y llenarla cada día de bendiciones. Infinitamente agradecida por tantas cosas maravillosas que ha puesto en mi vida.

A Tía Arminda, quien a pesar de no estar presente físicamente siempre sentí su compañía y recordé sus consejos.

A mi Tutora Profesora Elizabeth Torres, mujer ejemplar, con vocación y amor al trabajo. Gracias por su apoyo y dedicación.

Al Doctor Trino Baptista, por facilitarme la data para poder realizar mi tesis. Agradecida por su apoyo y colaboración.

A la Profesora Sonia Pineda, excelente ser humano y profesora. Gracias por estar siempre cuando la necesité.

A mis Padres Ruperto y Lucila, seres extraordinarios que dedicaron su vida a llenarme de amor, cuidarme, guiarme, orientarme. Hoy, dedico este triunfo, gracias a su formación soy quien soy. A mi hermano Adalberto, quien siempre ha estado a mi lado brindándome su apoyo y colaboración. Los obstáculos siempre estarán, lo importante es ganarles la pelea.

A Francisco Hidrobo, un ser maravilloso y valioso que dios puso en mi camino para llenar mi vida de alegría y amor. Gracias por tanto apoyo.

A la Ilustre Universidad de Los Andes y sus profesores, quienes a lo largo de esta maestría me aportaron conocimientos que me ayudaron a llegar al final del camino y cumplir otra de mis metas.

ÍNDICE

Índice de Tablas.....	vii
Índice de Gráficos.....	ix
Índice de Anexos.....	xi
Capítulo 1. El Problema.....	1
1.1 Introducción	1
1.2 Formulación y Delimitación del Problema	2
1.3 Antecedentes	4
1.4 Justificación	8
1.5 Objetivos	9
1.5.1 Objetivo General.....	9
1.5.2 Objetivos Específicos	9
Capítulo 2. Marco Teórico.....	10
2.1 Introducción	10
2.2 Síndrome Metabólico	10
2.3 Componentes del Síndrome X.....	11
2.4 Criterios Diagnósticos del Síndrome Metabólico.....	13
2.5 Variables relacionadas con la definición del Síndrome Metabólico.....	15
2.5.1 Síndrome Metabólico y Perfil Lipídico	16
2.5.2 Síndrome Metabólico y Medidas Antropométricas	17
2.6 Términos Médicos Básicos	18
2.7 Trastorno Bipolar	19
2.8 Leptina	19
2.8.1 La Leptina, su origen y función.....	19
2.8.2 Receptores de la Leptina.....	21
Capítulo 3. Metodología	22
3.1 Introducción	22
3.2 Materiales y Métodos.....	22

3.2.1	Diseño y Población de estudio	22
3.2.2	Criterios	23
3.2.3	Diseño de Variables	23
3.2.4	Procedimiento.....	24
3.2.5	Análisis Estadístico.....	24
3.2.6	Regresión Logística.....	25
Capítulo 4.	Análisis de Resultados	27
4.1	Introducción	27
4.2	Análisis Descriptivo	27
4.3	Análisis Bivariado.....	36
4.4	Regresión Lineal	54
4.4.1	Relación entre la Leptina y Componentes del Síndrome Metabólico según Género Femenino	54
4.4.2	Relación entre la Leptina y Componentes del Síndrome Metabólico según Género Masculino	57
4.5	Regresión Lineal Múltiple.....	60
4.5.1	Regresión Lineal Múltiple según Género Femenino.....	60
4.6	Análisis de Componentes Principales.....	61
4.6.1	Diseño del Análisis. Elección de las Variables	62
4.6.2	Obtención de la Matriz de Correlación	64
4.6.3	Obtención de los Componentes	65
4.6.4	Selección de los Factores	67
4.6.5	Interpretación de los componentes principales	68
4.6.6	Representaciones Gráficas	72
4.7	Factores Asociados a los tipos de trastorno	82
4.7.1	Relación entre los tipos de trastorno y las variables cualitativas	83
4.7.2	Relación entre los tipos de trastorno y las variables cuantitativas.....	86
4.8	Modelo de Regresión Logística Multinomial.....	88
4.8.1	Selección del modelo	88
4.8.2	Odds ratios e Intervalos de Confianza.....	91
4.8.3	Contraste sobre los parámetros	92
4.8.4	Interpretación del Modelo	94
4.8.5	Ajuste Global del Modelo.....	95
4.8.6	Validación del Modelo	96

4.9	Modelo de Regresión Logística Binomial	97
4.9.1	Selección del modelo	97
4.9.2	Odds Ratios e Intervalos de Confianza	101
4.9.3	Contraste sobre los Parámetros	101
4.9.4	Interpretación del Modelo	102
4.9.5	Bondad de Ajuste	103
4.9.6	Validación	103
Capítulo 5. Conclusiones y Recomendaciones		105
5.1	Conclusiones	105
5.2	Recomendaciones	108
Referencias.....		109

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Variables Cualitativas.....	28
Tabla 2. Variables Cuantitativas.....	30
Tabla 3. Síndrome Metabólico según Edad	41
Tabla 4. Regresión Lineal Simple Género Femenino.....	56
Tabla 5. Modelos Significativos Género Femenino	57
Tabla 6. Modelos no Significativos Género Femenino	57
Tabla 7. Regresión Lineal Simple Género Masculino	59
Tabla 8. Modelos Significativos Género Masculino.....	59
Tabla 9. Modelos no Significativos.....	59
Tabla 10. Modelo Final - Género Femenino.....	60
Tabla 11. Modelo Final - Género Masculino.....	61
Tabla 12. Variables Continuas	63
Tabla 13. Variables Ilustrativas	64
Tabla 14. Matriz de Correlación	65
Tabla 15. Correlación de las Variables Activas	66
Tabla 16. Coordenadas de las variables Ilustrativas.....	66
Tabla 17. Valores Propios.....	68
Tabla 18. Pautas para la Interpretación del Primer Factor.....	70
Tabla 19. Pautas para la Interpretación del Segundo Factor	71
Tabla 20. Correlación de las Variables Activas	72
Tabla 21. Diagnóstico según Sexo.....	83
Tabla 22. Diagnóstico según Síndrome Metabólico	84
Tabla 23. Diagnóstico según Gen Leptina	85
Tabla 24. Diagnóstico según Receptor Leptina.....	85
Tabla 25. Diagnóstico según Parentesco.....	86
Tabla 26. Prueba de Normalidad Edad	87
Tabla 27. Prueba Kruskal Wallis	87

Tabla 30. Modelo de Regresión Logística Multinomial con la constante	89
Tabla 31. Modelo Final.....	91
Tabla 32. Exponenciales de los coeficientes	92
Tabla 33. Intervalos de Confianza (IC 95%).....	92
Tabla 34. Resumen Modelo de Regresión Logística Multinomial.....	94
Tabla 35. Test de Verosimilitud Paso 1	98
Tabla 36. Test de Verosimilitud Paso 2.....	99
Tabla 37. Test de Verosimilitud Paso 3.....	100
Tabla 40. Intervalo de Confianza (IC 95%)	101
Tabla 41. Contraste Condicional Efecto de Variables	102
Tabla 42. Resumen Modelo de Regresión Logística Binomial.....	102
Tabla 43. Test Hosmer y Lemeshow.....	103
Tabla 44. Frecuencia de Residuos.....	104
Tabla 45. Distancia de Cook	104

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. IMC Género Masculino	36
Gráfico 2. IMC Género Femenino	37
Gráfico 3. Obesidad Género Masculino	38
Gráfico 4. Obesidad Género Femenino	38
Gráfico 5. Cintura Género Masculino	39
Gráfico 6. Cintura Género Femenino	40
Gráfico 7. Síndrome Metabólico.....	40
Gráfico 8. Glicemia Género Masculino.....	42
Gráfico 9. Glicemia Género Femenino.....	42
Gráfico 10. Triglicéridos Género Masculino	43
Gráfico 11. Triglicéridos Género Femenino.....	43
Gráfico 12. Colesterol Género Masculino	44
Gráfico 13. Colesterol Género Femenino.....	44
Gráfico 14. LDL Género Masculino	45
Gráfico 15. LDL Género Femenino	45
Gráfico 16. HDL Género Masculino	46
Gráfico 17. HDL Género Femenino.....	46
Gráfico 18. Presión Género Masculino	47
Gráfico 19. Presión Género Femenino.....	47
Gráfico 20. Leptina Género Masculino.....	48
Gráfico 21. Leptina Género Femenino	48
Gráfico 22. Receptor Leptina Género Masculino	49
Gráfico 23. Receptor Leptina Género Femenino.....	49
Gráfico 24. Grado de Instrucción Género Masculino	50
Gráfico 25. Grado de Instrucción Género Femenino.....	51
Gráfico 26. Parentesco Género Masculino	51
Gráfico 27. Parentesco Género Femenino.....	52

Gráfico 28. Diagnóstico Género Masculino	53
Gráfico 29. Diagnóstico Género Femenino	53
Gráfico 30. Matriz de Dispersión Género Femenino vs. Componentes SM	55
Gráfico 31. Matriz de Dispersión Género Masculino vs. Componentes SM	58
Gráfico 32. Representación de las Variables	74
Gráfico 33. Representación de los Individuos	75
Gráfico 34. Representación de variables continuas e ilustrativas	77
Gráfico 35. Individuos según Género	78
Gráfico 36. Individuos según Gen Receptor Leptina	79
Gráfico 37. Individuos según Gen Leptina	79
Gráfico 38. Individuos según Diagnóstico	80
Gráfico 39. Individuos según Síndrome Metabólico	81
Gráfico 40. Individuos según Parentesco	82
Gráfico A.41. Dispersión Leptina vs. Glicemia	119

www.bdigital.ula.ve

ÍNDICE DE ANEXOS

Anexo A. Análisis de Regresión Simple y Múltiple

Tabla A. 1. Prueba de Normalidad Leptina	120
Tabla A. 2. Prueba de Normalidad Glicemia	120
Tabla A. 3. Coeficiente de Correlación Leptina/Glicemia	120
Tabla A. 4. Resumen del Modelo Leptina/Glicemia	121
Tabla A. 5. ANOVA Leptina vs. Glicemia	121
Tabla A. 6. Coeficientes del Modelo de Regresión Leptina/Glicemia.....	122
Tabla A. 7. Modelo de Regresión Múltiple Género Femenino.....	122
Tabla A. 8. Modelo de Regresión Múltiple Género Masculino.....	123

Anexo B. Análisis de Componentes Principales

Gráfico B. 1. Variables Factor 3 vs. Factor 4	125
Gráfico B. 2. Individuos Factor 3 vs. Factor 4	126
Gráfico B. 3. Variables Continuas e Ilustrativas	126

Anexo C: Análisis Bidimensional

Tabla C. 1. Análisis Bidimensional	128
Tabla C. 2. Diagnóstico vs. Sexo	128
Tabla C. 3. Diagnóstico vs. Síndrome Metabólico.....	129
Tabla C. 4. Diagnóstico vs. Gen Leptina.....	129
Tabla C. 5. Diagnóstico vs. Receptor Leptina	129
Tabla C. 6. Diagnóstico vs. Parentesco	130
Tabla C. 7. Test Shapiro Diagnóstico vs. Edad.....	130
Tabla C. 8. Test Kruskal Diagnóstico vs. Edad	130
Tabla C. 9. Anova Diagnóstico vs. Edad.....	131
Tabla C. 10. Anova Diagnóstico vs. Leptina	131

Anexo D: Modelo Multinomial

Tabla D.1. Modelo Inicial con solo la constante	133
Tabla D.2. Modelo con la variable edad	134
Tabla D.3. Modelo con la variable sexo	134
Tabla D.4. Modelo con la variable Leptina	135
Tabla D.5. Modelo con la variable Parentesco.....	135
Tabla D.6. Anova modelo inicial vs. Modelo 1.....	136
Tabla D.7. Anova modelo inicial vs. Modelo 2	136
Tabla D.8. Anova modelo inicial vs. Modelo 3.....	136
Tabla D.9. Anova modelo inicial vs. Modelo 4.....	136
Tabla D.10. Parentesco vs. Edad.....	137
Tabla D.11. Parentesco vs. Sexo	137
Tabla D.12. Parentesco vs. Leptina	138
Tabla D.13. Anova modelo 1 vs. modelo 2	138
Tabla D.14. Anova modelo 1 vs. modelo 3	138
Tabla D.15. Anova modelo 1 vs. modelo 4	139
Tabla D.16. Modelo Parentesco/Edad/Sexo	139
Tabla D.17. Modelo Parentesco/Edad/Leptina.....	140
Tabla D.18. Anova modelo 1 vs. modelo 2	140
Tabla D.19. Anova modelo 1 vs. modelo 3	140
Tabla D.20. Matriz para contraste de Wald	141
Tabla D.21. Probabilidades Wald Primera Fila	141
Tabla D.22. Probabilidades de Wald demás filas.....	142
Tabla D.23. Contraste Condicional Efecto de Variables	142
Tabla D.24. Estadístico de los efectos	142
Tabla D.25. Observaciones.....	143
Tabla D.26. Observaciones Predichas.....	144
Tabla D.27. Tasa de calificaciones correctas.....	144
Tabla D.28. Coeficiente Mc-Fadden.....	145
Tabla D.29. Coeficiente Cox-Snell	145

Tabla D.30. Coeficiente Nagelkerke.....	145
Tabla D.31. Residuos.....	146

Anexo E: Modelo Binomial

Tabla E. 1. Modelo Lineal Generalizado	148
Tabla E. 2. Modelo sin Variables.....	149
Tabla E. 3. Modelo con la variable Edad.....	150
Tabla E. 4. Modelo con la variable Sexo.....	150
Tabla E. 5. Modelo con la variable Leptina	151
Tabla E. 6. Modelo con la variable Parentesco	151
Tabla E. 7. Modelo con la variable Síndrome Metabólico	152
Tabla E. 8. Modelo con la variable Gen Leptina.....	152
Tabla E. 9. Modelo con la variable Receptor Leptina.....	153
Tabla E. 10. Modelo Edad vs. Sexo	153
Tabla E. 11. Modelo Edad vs. Leptina	154
Tabla E. 12. Modelo Edad vs. Parentesco	154
Tabla E. 13. Modelo Edad vs. Síndrome Metabólico	155
Tabla E. 14. Modelo Edad vs. Gen Leptina.....	155
Tabla E. 15. Modelo Edad vs. Receptor Leptina	156
Tabla E. 16. Modelo Edad vs. Sexo y Leptina	156
Tabla E. 17. Modelo Edad vs. Sexo y Parentesco	157
Tabla E. 18. Modelo Edad vs. Sexo y Síndrome Metabólico	157
Tabla E. 19. Modelo Edad vs. Sexo y Gen Leptina.....	158
Tabla E. 20. Modelo Edad vs. Sexo y Receptor Leptina	158
Tabla E. 21. Test de Hosmer y Lemeshow	159

Capítulo 1. El Problema

1.1 Introducción

El síndrome metabólico se ha convertido, recientemente, en un tema de debate en la comunidad médica; su enfoque es esencial, puesto que se relaciona con las enfermedades que causan mayor mortalidad en la población general, como son las enfermedades cardiovasculares (ECV) y de diabetes mellitus tipo 2 (Serrano et al., 2008).

Según Molina y Velázquez (2009) desde el punto de vista médico, dicho síndrome se considera como una patología que engloba un conjunto de factores de riesgo interrelacionados, como la obesidad, la dislipidemia, la resistencia a la insulina, la hipertensión arterial, entre otros.

De manera particular, en el caso de la obesidad, es sabido que el tejido adiposo secreta varias moléculas bioactivas, denominadas adipocitocinas, que tienen un papel primordial en la homeostasis de varios procesos fisiológicos. Estos procesos incluyen el consumo de alimentos, la regulación del equilibrio energético, la acción de la insulina, el metabolismo de la glucosa, la remodelación de la vascularización, la regulación de la presión arterial y la coagulación (Baptista y Uzcátegui, 2008).

De estas adipocitocinas, la leptina es la hormona que más se ha asociado con los procesos de deposición de grasa y con comorbilidades asociadas a la obesidad, debido a que su función principal es el control del apetito. En diversos estudios se ha encontrado evidencias de una correlación positiva entre la concentración de leptina y factores asociados al síndrome metabólico, entre éstos: circunferencia de cintura, hiperlipidemia, diabetes mellitus e hipertensión arterial; sugiriendo el

uso de la concentración de dicha hormona como predictor del síndrome metabólico (Baptista y Uzcátegui, 2008).

Por otra parte, diversos estudios a nivel mundial (McIntyre, Danilewitz, Taylor et al., 2010; Barcelona, 2012) han dado indicios de la existencia de una relación directa entre el síndrome metabólico (SM) y los trastornos mentales, específicamente, con el trastorno bipolar (TB). Estos estudios indican que el diagnóstico de TB implica un aumento de la probabilidad de SM, debido a que dicho trastorno se ha relacionado con alteraciones del metabolismo de la glucosa, hipertensión, adiposidad central y dislipidemias.

El trastorno bipolar es una enfermedad mental que se manifiesta a través de cambios frecuentes del estado de ánimo, alternándose episodios de manía con estados depresivos (Pousada, 2009).

En este trabajo se estudiará la relación entre las características genéticas asociadas a la hormona leptina con el trastorno bipolar, para esto se usará un conjunto de datos tomados de un grupo familiar, de los cuales han sido diagnosticados algunos casos de diabetes y tendencias depresivas.

1.2 Formulación y Delimitación del Problema

Hoy día, el síndrome metabólico se ha convertido en uno de los principales problemas de salud pública, siendo una de las causas de morbimortalidad. La presencia de este síndrome ocasiona diversas alteraciones en los individuos; aumentando el riesgo de enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus 2 (Mazzota, 2011). Además, el síndrome metabólico ha sido relacionado a la aparición del trastorno bipolar. Diversos estudios, a nivel mundial, indican que el diagnóstico de trastorno bipolar implica un aumento de la probabilidad de síndrome metabólico debido a que dicho trastorno se ha relacionado con

alteraciones del metabolismo de la glucosa, hipertensión, adiposidad central y dislipidemias, factores que constituyen el llamado síndrome metabólico.

El trastorno bipolar se caracteriza por la alternancia brusca, y sin justificación, del estado de ánimo y el nivel de actividad de los sujetos enfermos. Habitualmente, se observan dos escenarios; uno en el cual los pacientes presentan exaltación del estado de ánimo e hiperactividad; y otro donde se observa depresión, decaimiento y aislamiento. Cuando estos cambios se producen con alta frecuencia, pueden ocasionar un deterioro psicosocial elevado y aumentar el riesgo de suicidio (Sánchez et al., 2012).

En su investigación (Barcelona, 2012) asocia el trastorno bipolar con factores biológicos, entre éstos las alteraciones genéticas, moleculares, neuroquímicas, inmuno-hematológicas y ambientales.

En Venezuela y en el estado Mérida se han realizado diversos estudios (Molina, Vera, Quiñonez y Rivas, 2005, Baptista y Uzcátegui, 2008; Molina y Velázquez, 2009; Becerra, Torres, Bellabarbara y Velázquez, 2009; Bermúdez et al., 2010; Paoli et al., 2012; Alvarez y Baptista, 2012) sobre la prevalencia del síndrome metabólico; en algunos de ellos se ha relacionado el trastorno bipolar con el componente genético; pero no se han realizado estudios que vinculen el síndrome metabólico con el gen para la leptina en familias con evidencias de trastornos mentales en diferentes generaciones.

Este trabajo tiene como objetivo evaluar si la concentración de leptina y sus genes se encuentran asociados a ciertos componentes del síndrome metabólico y en especial, determinar si estos genes presentan características particulares en sujetos con evidencia de trastorno bipolar. Para esto se dispone de un conjunto de datos recolectados en un grupo familiar en cual se ha detectado una frecuencia elevada de diabetes mellitus y tendencia a la depresión.

1.3 Antecedentes

Molina et al. (2005) estudiaron el síndrome metabólico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular, definido éste por los criterios del NCEP (Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol) y del ATP III (Panel III en Tratamiento en Adultos) en pacientes del Servicio de Medicina Interna del Hospital Universitario de Los Andes. La muestra estuvo constituida por 164 sujetos, de los cuales: 82 eran sujetos hospitalizados por enfermedad cardiovascular (caso) y 82 eran sujetos ambulatorios sin enfermedad cardiovascular (controles). Recopilaron y analizaron la información relacionada con los datos demográficos, criterios para identificar síndrome metabólico y variables relacionadas. El promedio de edad fue de 54,76 años. Un 59,8 % correspondió al sexo femenino y 40,2 % masculino. La frecuencia de síndrome metabólico fue de 72 (43,9 %), 56,09 % en el grupo de casos y 31,7 % en el grupo control. Los resultados arrojaron que existe asociación estadística y epidemiológica entre la presencia de enfermedad cardiovascular y síndrome metabólico con ($p=0,003$) y $OR=2,75$ ($IC95\%= 1,39 - 5,49$). No encontraron asociación con género, diabetes y obesidad. Hubo diferencia significativa en los valores de C-HDL ($p<0,001$), glicemia basal ($p<0,001$), y tensión arterial diastólica ($p=0,02$) en relación con la presencia de enfermedad cardiovascular.

Baptista et al. (2008) realizaron un estudio descriptivo observacional, transversal de prevalencia para conocer la frecuencia del Síndrome Metabólico (SM) en la población general del área metropolitana, Municipio Libertador del Estado Mérida de acuerdo a los criterios del ATP-III y de la International Diabetes Federation (IDF). La muestra calculada fue de 292 individuos de la población adulta (> 18 años) de ambos sexos. El estudio se realizó en 275 sujetos (93.1% de la muestra calculada). El análisis incluyó estadística descriptiva e inferencial (prueba de chi-cuadrado y regresión logística). La significancia con una $p < 0.05$. Los resultados obtenidos indican que la prevalencia encontrada con la definición de ATP-III fue de 27,6 % (76 sujetos positivos), y de 40,4% (111 sujetos positivos) aplicando la

definición de la IDF. El grupo etario de 50 y 59 años presentó la mayor prevalencia de SM de acuerdo a los criterios del ATP-III (52.7%) y el grupo etario de 60 y 69 años presentó los mayores valores con los criterios de la IDF (69.6%). El sexo femenino presentó la mayor frecuencia con ambas definiciones: 61.84 % vs. 38.16 % (ATPIII) y 59.46 % vs. 40.54 % (IDF). El grupo étnico de mayor frecuencia con SM fue el de blancos, seguido de blancos indígenas. El análisis de regresión logística para la evaluación de las variables intervinientes demostró para ambas definiciones que la edad, el índice de masa corporal (IMC) y los antecedentes personales de hipertensión arterial y obesidad fueron covariables estadísticamente significativas. Por otra parte, la frecuencia del síndrome metabólico aumentó con la edad y con el IMC. Se estudiaron 109 sujetos mestizos, de ambos sexos, con edad entre 20 y 65 años. La prevalencia de SM fue definida de acuerdo a los criterios del Programa Nacional de Educación sobre Colesterol (NECP), Panel III de Tratamiento en Adulto (ATP III) y de la International Diabetes Federation (IDF). Los resultados indican que la prevalencia del SM fue del 38% y 43% según los criterios ATPIII e IDF respectivamente. El 80% de la población mostró anormalidad en el peso corporal y más del 50% tenía valores anormales de la circunferencia abdominal (CA). La dislipidemia fue muy frecuente, con una alta frecuencia de hipertrigliceridemia (56%) y valores bajos de c-HDL (76%). La hipertensión arterial fue significativamente más alta ($p < 0,05$) en los hombres y la glucosa alterada en ayunas sólo se observó en el 6% de la población sin variaciones significativas entre el sexo. La frecuencia del SM fue del 24% en los individuos con normopeso y aumentó significativamente en función del IMC, con una frecuencia máxima de 73% en los sujetos obesos. La circunferencia abdominal, la presión arterial sistólica y el índice TG/c-HDL fueron los factores de riesgo que se asociaron fuertemente con el diagnóstico de SM.

Serrano et al. (2008) realizaron en Mérida un estudio transversal de prevalencia (estudio multicéntrico, naturalístico, con una muestra no probabilística) para evaluar la frecuencia de obesidad y otros componentes del síndrome metabólico. La muestra estuvo constituida por 941 sujetos (57 % mujeres, 43 % hombres). Se

estudiaron seis grupos de pacientes psiquiátricos tratados con: 1) APs atípicos clozapina (n=61), 2) olanzapina (n=159), 3) otros APs atípicos (n=41), 4) Otros APs convencionales o típicos (n=116), 5), otros psicofármacos (n=231), y 6) sin fármacos (n=313). Aplicaron los criterios del ATP III (Panel III en Tratamiento en Adultos) y de IDF (Federación Internacional de Diabetes). Los resultados indican que la frecuencia del síndrome metabólico es mayor cuando los sujetos son sometidos a los criterios de la Federación de Diabetes (28,4% vs. 18,3% en la totalidad de los sujetos). En el caso del Programa Nacional del Colesterol no se detectaron diferencias estadísticamente significativas, sin embargo, la distribución fue de la siguiente forma: clozapina > olanzapina = otros fármacos > APs típicos > otros atípicos > sin fármacos. Con los criterios de la Federación de Diabetes, la frecuencia es significativamente distinta y sigue la siguiente jerarquía: otros atípicos > clozapina > otros fármacos > olanzapina > APs típicos > sin fármacos.

Molina y Velázquez (2009) estudiaron la prevalencia del síndrome metabólico (SM) en dos poblaciones (urbana y rural) del Estado Mérida. La muestra estuvo constituida por 285 sujetos seleccionados aleatoriamente, de los cuales 221 son de Montalbán (Urbana) y 64 de Jají (rural). Aplicaron los criterios de TPIII y de IDF. Las variables medidas fueron: circunferencia abdominal, presión arterial, glucemia en ayunas, triglicéridos, colesterol total y C-HDL. Se calculó la prevalencia de SM global y específica para edad, género y condiciones demográficas. Los resultados arrojaron que la prevalencia global fue más alta en la población urbana que en la rural (IDF: 37,56% vs 9,38%; ATPIII: 28,96 vs 9,38). El género femenino tuvo una mayor prevalencia (IDF: urbana 53,63% vs rural: 43,37%; ATPIII: urbano: 32,14% vs 26,61%; rural: 15,15% vs 3,22%). El sedentarismo se asoció significativamente con el síndrome metabólico mientras que el tabaquismo y la ocupación no se asociaron. La edad 19-29 años y la ruralidad fueron protectores para el SM. El riesgo de SM aumentó 3,94 veces para $tg > 150$ mg/dl; 3,75 veces para hipertensión y 3,66 veces para C-HDL bajo. Los estudios arrojaron para ambos criterios que la prevalencia es mayor en el área

urbana, en individuos mayores de 50 años, género femenino y con la condición de sedentarismo.

Otro estudio fue el realizado por Becerra et al. (2009) en el cual evaluaron la prevalencia de obesidad y su relación con los diversos componentes del síndrome metabólico (SM) en la población de Mucuchíes del Estado Mérida. Se seleccionaron aleatoriamente ciento siete (107) sujetos de ambos sexos (20-64 años) en una muestra representativa y estratificada. Las variables registradas fueron: índice de masa corporal (IMC), circunferencia abdominal (CA), presión arterial sistólica (PAS) y diastólica (PAD). Se cuantificó la glicemia, insulina en ayunas, triglicéridos, colesterol total, C-HDL y C-LDL. Los resultados obtenidos indican que la prevalencia de obesidad fue 27% y sobrepeso de 54%. La obesidad visceral fue observada en el 28% de los hombres y 60% de las mujeres. Por otro lado, la Diabetes mellitus tipo 2 fue observada en el 6% de la población mientras que glicemia en ayunas alterada se observó solo en un 2%. La hipertensión arterial tuvo una prevalencia de 30%. La dislipidemia fue observada con una frecuencia elevada, con hipertrigliceridemia (55%); hipercolesterolemia (32%) y C-HDL disminuido (H: 48%; M: 77%); valores altos de C-LDL de observaron en el 45% de la población total. El valor del índice de resistencia a la insulina HOMA-IR en la población con normopeso fue $0,955 \pm 0,69$ y aumentó en función del aumento de la masa corporal, alcanzando un valor máximo de $2,438 \pm 1,99$ en los obesos. Según los criterios diagnósticos del NCEP - ATP III, la prevalencia global de SM fue de 45%, con un predominio en el sexo femenino (H: 42,6% F: 47,2%). El valor promedio de HOMA-IR en los individuos con SM fue de $2,024 \pm 1,681$. Los resultados demuestran que la obesidad visceral y demás componentes del SM están presentes en una alta proporción de la población urbana de Mucuchíes aumentando considerablemente el riesgo de padecer DM2 y enfermedad cardiovascular.

1.4 Justificación

En el siglo XXI, a nivel mundial, se ha dado énfasis especial a estudios relacionados con el síndrome metabólico, el trastorno bipolar y el genoma humano, esto debido al aumento del número de personas que padecen problemas cardiovasculares y diabetes mellitus 2 (Vieta, 2000).

Por otra parte, se ha asociado el desarrollo del trastorno bipolar a diversos factores biológicos, entre los cuales resalta el componente genético. Hasta ahora no se han realizado estudios que encuentren la asociación del gen para la leptina en individuos que padecen del síndrome metabólico y presentan antecedentes de problemas mentales severos, como el trastorno bipolar.

Considerando la importancia que ha adquirido el síndrome metabólico en los últimos años, como principal causa de enfermedades cardiovasculares, diabetes tipo 2 y obesidad, es menester profundizar en nuevas técnicas para estudiar dicho síndrome y su relación con el gen para la leptina.

La presente investigación se basa en un estudio de casos, debido al interés que ha generado para la parte médica el problema que viene presentando el grupo familiar en cuestión en vista de que por generaciones, se ha observado evidencias de trastornos mentales, frecuencias elevadas de diabetes y obesidad. Un análisis importante para continuar con lo planteado en Alviarez y Baptista (2012) sería estudiar el componente genético para poder entender lo que sucede en este grupo familiar. Por ello, en este trabajo, se busca ampliar la investigación a través del gen para la leptina, la cual es una hormona que se encuentra correlacionada con el marcador bioquímico de la obesidad.

Por lo previamente mencionado, los resultados que se obtengan con el análisis estadístico serán un aporte para los médicos, especialmente para los psiquiatras. Este estudio puede proponer índices que ayuden en el diagnóstico temprano para prevenir complicaciones en sujetos que padecen dichas enfermedades.

1.5 Objetivos

1.5.1 Objetivo General

Estudiar la relación entre las características genéticas asociadas a la leptina y el Síndrome Metabólico en un grupo familiar con evidencias de trastorno bipolar.

1.5.2 Objetivos Específicos

1. Analizar descriptivamente el comportamiento de las variables en estudio.
2. Estudiar el comportamiento de las variables según edad y género mediante un Análisis Bivariado.
3. Estudiar la relación existente entre la leptina y cada uno de los componentes asociados al Síndrome Metabólico.
4. Analizar el conjunto de datos mediante un Análisis de Componentes Principales para hallar las causas de la variabilidad de los mismos.
5. Analizar los factores determinantes que inciden en el diagnóstico del trastorno bipolar.

Capítulo 2. Marco Teórico

2.1 Introducción

Actualmente, el síndrome metabólico se ha convertido en un problema grave de salud pública, afectando tanto a jóvenes como adultos e incrementando el riesgo de padecer enfermedades cardiovasculares y de diabetes mellitus 2. Dentro de los criterios diagnósticos para este síndrome, uno de los factores de riesgo es la obesidad. La leptina es la hormona que más se ha asociado con los procesos de obesidad, debido a que su función principal es el control del apetito. Además, el síndrome metabólico ha sido relacionado a la aparición del trastorno bipolar. Diversos estudios, a nivel mundial (García et al., 2008) indican que el diagnóstico de trastorno bipolar implica un aumento de la probabilidad de síndrome metabólico, debido a que dicho trastorno se ha relacionado con alteraciones del metabolismo de la glucosa, hipertensión, adiposidad central y dislipidemias, factores que constituyen el llamado síndrome metabólico.

En este capítulo se describe el síndrome metabólico, sus componentes, sus variables y los diferentes criterios para su diagnóstico. Además, se explica brevemente la definición del trastorno bipolar, la leptina, su origen y función; así como el papel de los receptores de dicha hormona.

2.2 Síndrome Metabólico

Según Aguayo (2001), el síndrome metabólico denominado por Reaven en 1988 como “Síndrome X” es un conjunto de factores de riesgo que pueden aparecer de forma simultánea en un mismo individuo, causados por la combinación de factores genéticos y ambientales, en donde la resistencia insulínica (RI) es el componente patogénico fundamental. Reaven propuso cinco componentes más, que aunados con las RI son los responsables de altos índices de mortalidad en la población

general, ya que predisponen al desarrollo de enfermedades cardiovasculares (ECV) y de diabetes mellitus 2 (DM2).

2.3 Componentes del Síndrome X

Los componentes presentes en el síndrome metabólico (SM) según Grundy, Brewer, Cleeman, Smith y Leufant (2004) son: obesidad abdominal, resistencia a la insulina, dislipemia aterogénica, elevación de la presión sanguínea, estado protrombótico y estado proinflamatorio.

1. **Obesidad Abdominal:** la obesidad es el aumento del tejido adiposo en el organismo como consecuencia de dietas ricas en calorías y del bajo consumo energético asociado al sedentarismo (La Porta, Delgado y Ricci, 2010). Este incremento medido como índice de masa corporal (IMC) está relacionado con un aumento en el riesgo para el desarrollo de enfermedades crónicas. La obesidad afecta al metabolismo de los lípidos y la glucosa, a la regulación de la presión sanguínea, a los procesos trombóticos y fibrinolíticos, y a las reacciones inflamatorias. Todo esto conlleva al desarrollo de: hipertensión, elevación de los niveles séricos de triglicéridos, disminución de HDL-colesterol e intolerancia a la glucosa (Klein et al., 2007).
2. **Resistencia a la insulina:** se define como un defecto en la acción de la insulina que provoca aumento de la insulina basal para mantener la glicemia en un rango normal. **Intolerancia a la glucosa:** Los defectos de la acción de la insulina provocan incapacidad de la hormona para suprimir la producción de glucosa por el hígado y riñón, además de alteraciones en el metabolismo de la glucosa en tejidos sensibles a la insulina (La Porta et al., 2010). Está presente en la mayoría de individuos con SM. La presencia de resistencia a la insulina ocasiona desarrollo de diabetes tipo 2 y de enfermedades cardiovasculares.

- 3. Dislipemia Aterogénica:** enfermedad caracterizada por aumento de los triglicéridos, disminución del colesterol-HDL y preponderancia de las LDL pequeñas y densas, defectos que contribuyen de manera significativa al incremento de riesgo de enfermedad cardiovascular en individuos con resistencia a la insulina (Porto, León y Valdés, 2002). Por otra parte, ocasiona incremento de Apo B (principal apolipoproteína de las lipoproteínas de baja densidad (LDL) encargada de llevar el colesterol a los tejidos) y una disminución de la Apo AI. Todas estas alteraciones promueven el desarrollo de aterosclerosis (Fernández, 2009).
- 4. Elevación de la presión sanguínea:** se asocia con la obesidad y con la intolerancia a la glucosa, y aparece frecuentemente en los individuos con resistencia a la insulina. La elevación de la presión sanguínea es un factor de riesgo para las enfermedades cardiovasculares (Fernández, 2009).
- 5. Estado protrombótico:** se refiere a varias alteraciones del endotelio, de la coagulación y de la fibronólisis, y activación plaquetaria (Palomo et al., 2009). Los individuos con síndrome metabólico presentan los siguientes defectos protrombóticos: elevación de los niveles del factor inhibidor de la activación del plasminógeno-1 (PAI-1) y el fibrinógeno. Un estado protrombótico podría estar asociado con las enfermedades cardiovasculares de varias formas: en el desarrollo de aterosclerosis, en la erosión de la placa de ateroma y/o en la respuesta trombótica a la ruptura aguda de la placa (Fernández, 2009).
- 6. Estado proinflamatorio:** los individuos con síndrome metabólico presentan un estado proinflamatorio caracterizado por elevaciones de la proteína C reactiva. El exceso de tejido adiposo libera citosinas proinflamatorias (TNF- α , IL-6) que, a su vez, van a inducir una respuesta inflamatoria. Por otro lado, muchos de los factores de riesgo metabólicos, como alteraciones lípidas, hipertensión, hiperglucemia y factores trombóticos, podrían producir directamente daño sobre la pared arterial (Fernández, 2009).

2.4 Criterios Diagnósticos del Síndrome Metabólico

Existen diversos criterios para el diagnóstico del Síndrome Metabólico. Se citan los siguientes según Contreras y García (2011) y Alvarez y Baptista (2012):

1. Organización Mundial de la Salud (OMS)

La Organización Mundial de la Salud (OMS) en 1998 publicó su primera definición sobre el síndrome metabólico (SM). Esta primera definición consideró como diagnóstico del SM la resistencia a la insulina, identificada por medio de los siguientes parámetros:

- ✓ Diabetes Tipo 2.
- ✓ Intolerancia a la glucosa.
- ✓ Glucosa en ayuno alterada.
- ✓ Resistencia a la insulina, es decir, captura de glucosa por debajo del cuartil más bajo de la población.

Más alguno de los siguientes factores de riesgo:

- ✓ Obesidad: Índice cintura/cadera > 0.85 (Mujer) o 0.9 (Hombre) y/o IMC > 30 kg/m².
- ✓ Dislipidemia: Triglicéridos > 150 mg/dl y/o HDL-col <35 mg/dl (mujer) o <40 mg/dl (hombre).
- ✓ Hipertensión: presión arterial \geq 140/90 mm/hg.
- ✓ Micro-albuminuria: excreción urinaria de albúmina \geq 20 mg/min o relación albúmina/creatinina >30 mg/g.

2. Grupo Europeo para el Estudio de la Resistencia a la Insulina (EGIR)

En 1999 este grupo propone una modificación al criterio definido por la Organización Mundial de la Salud (OMS), manteniendo como principal factor del SM la resistencia a la insulina, pero ahora, tomada como niveles de insulina en plasma superiores al percentil 75. Asimismo, son necesarios 2 criterios más para realizar el diagnóstico del síndrome metabólico (Contreras y García, 2011):

- ✓ Dislipemia: triglicéridos > 180 mg/dl y/o un HDL-c < 40 mg/dl en ambos sexos.
- ✓ Glucemia en ayunas \geq 110 mg/dl.
- ✓ Obesidad se determina por un IMC > 30 kg/m² y/o un perímetro abdominal \geq 102 cms en varones y \geq 88 cms en mujeres.
- ✓ Hipertensión arterial se considera un criterio y el umbral patológico, de igual forma que la definición de la OMS, se encuentra en \geq 140/90 mmHg o recibir tratamiento antihipertensivo.

3. Programa Nacional de Educación en Colesterol Panel III en Tratamiento en Adultos ATP III (NCEP-ATP III)

El siguiente diagnóstico sobre el síndrome metabólico fue publicado en el año 2001 con la finalidad de proponer una orientación clínica para mejorar la detección de pacientes que pudieran desarrollar enfermedad cardiovascular (PubMed, 2001). Esta organización indica que se deben considerar tres de los siguientes cinco factores de riesgo:

- ✓ Obesidad abdominal: dado por la circunferencia de la cintura \geq 88 cms (Mujer) / \geq 102 cms (Hombre).
- ✓ Triglicéridos >150 mg/dl.
- ✓ HDL-col < 50 mg/dl (Mujer) o < 40 mg/dl (Hombre).
- ✓ Tensión arterial \geq 130/ \geq 85 mm/hg.
- ✓ Niveles de Glucosa en ayunas \geq 100 mg/dl.

4. Federación Internacional de la Diabetes (IDF)

La Federación Internacional de Diabetes en el año 2005 propuso nuevos criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico, en el que consideró la obesidad abdominal (\geq 80 cm en mujeres y \geq 94 cm en hombres) como uno de los factores de riesgos necesarios, aunado a dos de los siguientes factores:

- ✓ Triglicéridos: ≥ 150 mg/dl.
- ✓ HDL-col: < 50 mg/dl (Mujer) o < 40 mg/dl (Hombre).
- ✓ Presión Arterial: ≥ 130 mmhg (Sistólica) / ≥ 85 mmhg (Diastólica).
- ✓ Glucemia en ayunas alterada (≥ 100 mg/dl) o diagnóstico previo de diabetes tipo 2.

5. Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD)

Mientras, esta asociación considera los siguientes criterios para el diagnóstico del síndrome metabólico:

- ✓ Obesidad abdominal Perímetro de cintura ≥ 94 cm en hombres y ≥ 88 cm en mujeres.
- ✓ Triglicéridos altos > 150 mg/dl.
- ✓ HDL-col bajo < 40 mg/dl (Hombres) o < 50 mg/dl (Mujeres).
- ✓ Presión Arterial elevada PAS ≥ 130 mm Hg y/o PAD ≥ 85 mm Hg.
- ✓ Alteración en la regulación de la glucosa Glucemia Anormal Ayunas, Intolerancia a la glucosa o Diabetes.
- ✓ Diagnóstico de Obesidad abdominal más dos de los cuatro factores restantes.

6. Enmienda a la definición de la NCEP ATPIII

La última definición publicada sobre el síndrome metabólico, en el año 2004, fue una enmienda de los criterios de la ATPIII en la que reducen el umbral de la glucemia basal hasta 100 mg/dl (Grundy et al., 2004).

2.5 Variables relacionadas con la definición del Síndrome Metabólico

Cada uno de los criterios diagnósticos utilizados para evaluar la prevalencia del síndrome metabólico consideran dentro de los factores de riesgo un conjunto de variables tanto lipídicas como antropométricas.

2.5.1 Síndrome Metabólico y Perfil Lipídico

Un perfil lipídico está formado por un grupo de exámenes de sangre que indican la forma como el cuerpo utiliza, cambia o almacena los lípidos. Éstos se refieren a la grasa que no puede disolverse en la sangre y que se adhiere a las proteínas en la sangre recibiendo así el nombre de lipoproteínas. La cantidad de lipoproteínas en su sangre puede cambiar dependiendo de lo que un individuo come, de una enfermedad o por herencia (Canal y Gómez, 2008). Entre los lípidos que se examinan para diagnosticar el SM están: colesterol, colesterol HDL, colesterol LDL y triglicéridos.

1. **Colesterol:** es una sustancia lipídica que está presente en las membranas celulares y es precursor de los ácidos biliares y las hormonas esteroideas. El colesterol circula en la sangre en partículas distintas que contienen tanto los lípidos y las proteínas. Tres clases principales de lipoproteínas son las que se encuentran en el suero de un individuo en ayunas: Lipoproteínas de Alta Densidad (HDL), Lipoproteínas de Baja Densidad (LDL), Lipoproteínas de Densidad Intermedia (IDL), Lipoproteínas de Muy Baja Densidad (VLDL).
2. **Colesterol LDL (Lipoproteínas de Baja Densidad):** este tipo de colesterol constituye un 60-70 % del colesterol sérico total. Estas contienen una sola apolipoproteína, llamada apoB-100 (Apo B). Es la lipoproteína terogénica más importante (Arévalo y Yenchong, 2012). El LDL es el tipo de colesterol que se adhiere a las paredes arteriales, es por ello que se le conoce como el colesterol malo. La meta para todas las personas es tener de <100 mg/dl.
3. **Colesterol HDL (Lipoproteínas de Alta Densidad):** representa el 20-30 % del colesterol sérico total. Las apolipoproteínas principales son la ApoA-I y la ApoA-II. Este tipo de colesterol protege contra el desarrollo de la aterosclerosis, aunque una baja nivel de HDL a menudo refleja la presencia de otros factores aterogénicos. (Arévalo y Yenchong, 2012). Su principal función es remover el colesterol de los tejidos y llevarlo al hígado donde es removido. Se le conoce como el colesterol bueno.

- 4. Triglicéridos:** pertenecen a los lípidos, son un tipo de grasa que se encuentra en el torrente sanguíneo y en el tejido adiposo. Este tipo de grasa proviene de los alimentos que los individuos consumen diariamente, cuando se consumen más calorías que las que requiere el cuerpo, los niveles de triglicéridos aumentan. Ese aumento puede contribuir al endurecimiento y el estrechamiento de las arterias produciendo aterosclerosis (PubMed, 2001).

2.5.2 Síndrome Metabólico y Medidas Antropométricas

La utilización de parámetros antropométricos es un método sencillo para detectar la agrupación de factores de riesgo que conforman el síndrome metabólico que ha ofrecido resultados fiables. En efecto, aquellos indicadores antropométricos de adiposidad visceral, como el IMC y más específicamente el perímetro de la cintura abdominal han presentado correlación tanto con los factores de riesgo tradicionales como con los factores emergentes (Ascaso et al., 2006).

Las variables antropométricas consideradas para el diagnóstico del síndrome metabólico son:

- 1. Índice de Masa Corporal:** es un parámetro que relaciona el peso con la estatura, definido como el peso en kilogramos dividido entre la estatura en metros (kg/m^2). Este índice ha sido utilizado comúnmente en clasificaciones de obesidad y sobrepeso en las poblaciones adulta. Inicialmente fue descrito por Adolphe Quetelet en el siglo XIX y fue redescubierto en los años 50 del siglo XX por A. Key quien lo denominó “Índice de masa corporal” (Aguayo, 2011; Arellano, 2009).
- 2. Circunferencia de Cintura:** es una medición indirecta de la obesidad central. Su realización es fácil y reproducible aunque existe el inconveniente del punto exacto donde se debe realizar la medición. Los perímetros más utilizados son los que se realizan a nivel umbilical y a nivel del punto medio

de la distancia entre el borde inferior de la última costilla y la cresta iliaca (Aguayo, 2011).

3. **Presión Arterial:** según Gazitúa (2007) se refiere a la presión que ejerce la sangre sobre la pared de las arterias, se distinguen una presión sistólica y otra diastólica que se detalla a continuación:

- 3.1. **Presión Sistólica:** es la presión máxima que se alcanza en el sístole (contracción de los músculos de las extremidades) depende fundamentalmente del débito sistólico, la volemia y la distensibilidad de la aorta y las grandes arterias.

- 3.2. **Presión Diastólica:** es la mínima presión de la sangre contra las arterias y ocurre durante la diástole (relajación muscular en el cual ocurre el relleno venoso). Depende básicamente de la resistencia vascular periférica.

2.6 Términos Médicos Básicos

1. **Aterosclerosis:** es una enfermedad inflamatoria de la capa interna arterial, causada por diversas alteraciones en el organismo como son: obesidad, diabetes, hipertensión y otras. Dicha enfermedad puede comenzar a temprana edad e irse desarrollando hasta manifestarse en complicaciones cardiovasculares que pueden ocasionar la muerte (Contreras y García, 2011).
2. **Diabetes Mellitus (DM):** es una enfermedad que consiste en un trastorno metabólico complejo, de patogenia multifactorial y poligénica. Se asocia frecuentemente con obesidad, alteraciones del metabolismo lipídico y proteínico, así como con hipertensión arterial y otros factores de riesgo cardiovascular. Por otra parte, existe un componente hereditario sobre el cual influyen diversos factores ambientales, como la alimentación, el sedentarismo, el tabaco y el alcohol (Sarmiento, Calleja, Gimeno y Lenguas, 2005).

3. **Hipertensión Arterial:** se refiere a valores elevados de presión arterial. Las personas que sufren de hipertensión tienen mayor probabilidad de sufrir un accidente cerebrovascular, un ataque cardíaco, insuficiencia cardíaca, enfermedad renal y muerte temprana (MedlinePlus, 2014).
4. **Obesidad:** consiste en un aumento del tejido adiposo (grasa corporal total por encima de un valor estándar) en el organismo como consecuencia del consumo excesivo de alimentos ricos en calorías y del bajo consumo energético asociado al sedentarismo. Cualquier aumento del depósito de grasa se asocia con un mayor riesgo de síndrome metabólico y enfermedad cardiovascular (Canal y Gómez, 2008; La Porta et al., 2010).

2.7 Trastorno Bipolar

El trastorno bipolar (TB) también conocido como Psicosis Maníaco Depresiva (PMD) se caracteriza por la alternancia brusca, y sin justificación, del estado de ánimo y el nivel de actividad de los sujetos enfermos. Habitualmente, se observan dos escenarios, uno en el cual los pacientes presentan exaltación del estado de ánimo e hiperactividad; y otro donde se observa depresión, decaimiento y aislamiento. Cuando estos cambios se producen con alta frecuencia, pueden ocasionar un deterioro psicosocial elevado y aumentar el riesgo de suicidio (Pousada, 2009).

2.8 Leptina

A continuación se explica brevemente el concepto, origen, función y receptores de la leptina.

2.8.1 La Leptina, su origen y función

La leptina deriva del griego leptos que significa delgado, fue descubierta en el año 1994, es una hormona anorexigénica (estimula la saciedad y favorece el gasto energético) producida por el tejido adiposo, requiere de un receptor en nuestro cerebro y juega un papel importante en la regulación del peso corporal. Es una

proteína de 16 kDa (KiloDalton) producto del gen *ob* (gen relacionado con la obesidad). Es secretada fundamentalmente por el adipocito, aunque se ha demostrado su producción en otros tejidos, como estómago, músculo esquelético, hígado o placenta (Arellano 2009; Fernández, 2009).

Al referirse a la función principal de la leptina, Fernández (2009) sostiene lo siguiente:

La Leptina actúa a nivel del sistema nervioso central, en el hipotálamo. Su principal función está relacionada con la homeostasis energética. Actúa como señal metabólica, desde el tejido adiposo hacia el sistema nervioso central, activada ante una cantidad suficiente de energía, suprimiendo la ingesta de alimento, así como acciones implicadas en el gasto energético. Por otro lado, se ha encontrado un importante papel de la Leptina en la regulación de la función neuroendocrina. Se ha estudiado su implicación con los ejes adrenal, gonadal y tiroideo. Otras importantes acciones están relacionadas con la regulación de la función inmune, la hematopoyesis, la angiogenesis y el desarrollo óseo (p.36).

En algunos estudios realizados en ratas y ratones se identificó un gen responsable de la obesidad (gen *ob*) y que además, de esto todos los portadores de este gen tenían un "péptido" conocido como aminoácido 167 que posteriormente fue bautizado como leptina. Los estudios continuaron en humanos y se demostró que dicha hormona tiene participación activa e induce la baja de peso. Por otra parte, se comprobó una estrecha correlación entre la leptina, el peso y la grasa corporal. Todo esto conduce a ver que esta hormona es regulada por el balance energético de nuestro cuerpo más que por comer muchísimo o por ayunar (Arellano, 2009).

2.8.2 Receptores de la Leptina

En cuanto a los receptores de la leptina Fernández (2009) señala que:

Dichos receptores se encuentran ubicados en todo el organismo, pertenecen a la familia de receptores de citoquinas de clase I. Se ha identificado una forma soluble del receptor leptina (sOb-R), que interviene en la regulación de la actividad de dicha hormona. Se comporta como proteína de transporte, facilitando el paso de la leptina a través de la barrera hematoencefálica. (p. 35)

Más detalles sobre estos estudios relacionados con la leptina y su receptor se pueden encontrar en: (1) (Pisabarro et al., 1999), (2) (Gómez, 2003), (3) (Vela, 2006), (4) (Méndez, Montero y Alvarado, 2009) (5) (Mendoza, 2010), (6) (Santiani, 2010) (7) (López, 2010).

www.bdigital.ula.ve

Capítulo 3. Metodología

3.1 Introducción

En este capítulo se describe la metodología usada para resolver el problema planteado. Como se mencionó previamente, los análisis se enfocaron para dar solución al estudio de la relación entre las características genéticas asociadas a la leptina y el síndrome metabólico, caso de un grupo familiar con evidencias de trastorno bipolar. La muestra bajo estudio estuvo constituida por 96 sujetos de una población estimada en 150. Para incluir o excluir a los sujetos se consideraron algunos criterios que se mencionan dentro del capítulo. Por otra parte, se presenta el diseño de variables y el análisis estadístico empleado.

3.2 Materiales y Métodos

3.2.1 Diseño y Población de estudio

Según Alviarez y Baptista (2012) la base de datos suministrada fue recolectada de la siguiente manera:

3.2.1.1 Tipo y diseño de investigación

1. Se trató de una investigación observacional descriptiva transversal de prevalencia.
2. Se realizó una ficha de recolección de datos socio demográficos, antecedentes patológicos, psiquiátricos y datos antropométricos con la finalidad de obtener información sobre la prevalencia de síndrome metabólico en esta familia. Dicho instrumento fue diseñado por la psiquiatra Dra. Euderruh Uzcátegui.

3. Todos los sujetos incluidos en el estudio llenaron previamente el consentimiento informado y fueron sometidos a criterios de inclusión.

3.2.1.2 Muestra

La muestra quedó constituida por 96 individuos que incluyen escolares mayores de 9 años, adolescentes, adultos y ancianos de ambos sexos de una familia extendida de una población de Bailadores, municipio Rivas Dávila, del estado Mérida. El estudio se realizó en una población estimada de 150 sujetos.

3.2.2 Criterios

3.2.2.1 Criterios de inclusión

- a. Formar parte de la familia extendida residente en Bailadores, Municipio Rivas Dávila, del estado Mérida.
- b. Sujetos de ambos sexos y mayores de 9 años de edad.
- c. Firma de consentimiento informado para participar en el estudio.

3.2.2.2 Criterios de exclusión

- a. No Formar parte de la familia extendida residente en Bailadores, Municipio Rivas Dávila, del estado Mérida.
- b. No aceptar ser incluido en el estudio o no ser autorizado por los padres o representantes en caso de ser menor de edad.

3.2.3 Diseño de Variables

- a. Índice de masa corporal : variable continua de razón
- b. Tensión arterial: variable continua de razón
- c. Niveles de colesterol, triglicéridos, glicemia: variables continuas de razón.
- d. Circunferencia abdominal: variable continua de razón.

- e. Síndrome metabólico: variable discreta nominal.
- f. Edad: Variable cuantitativa continua de razón determinada por grupos etarios.
- g. Sexo: Variable cualitativa dicotómica.

3.2.4 Procedimiento

El universo quedó constituido por todos los sujetos mayores de 9 años, adolescentes, adultos y ancianos de ambos sexos de esta familia extendida de una población de Bailadores, municipio Rivas Dávila del estado Mérida.

3.2.5 Análisis Estadístico

En primer lugar, se realizó un análisis descriptivo para cada una de las variables involucradas en el estudio, determinándose la frecuencia de valores normales y anormales (criterio ALAD, para los puntos de referencia), los porcentajes de sujetos con valores anormales según sexo, gráficos de barras y estadísticas descriptivas. En segundo lugar, se efectuó un análisis bivariado de cada una de las variables que conforman el síndrome metabólico con la edad y el género. Para el análisis multivariante, en la parte descriptiva se aplicó análisis de componentes principales para identificar las posibles relaciones entre variables, y con ello identificar grupos para ser usados en futuros estudios. Además, se realizó un análisis de regresión logística binomial y multinomial para conocer la relación o asociación de los trastornos con el resto de variables involucradas en el estudio. Las variables cualitativas se analizaron mediante prueba Chi-cuadrado. En el caso de las variables cuantitativas como la edad y la leptina, se utiliza ANOVA. Para obtener ambos modelos se utilizó el método Stepwise. Los contrastes se realizaron con el contraste de razón de verosimilitud, seleccionando en cada paso el modelo cuyo test fuera significativo. El nivel de significación se estableció con una $p \leq 0.05$. Para los diversos análisis realizados se usaron los siguientes software: SPSS, SPAD y R.

3.2.6 Regresión Logística

La regresión logística es una técnica estadística multivariante de uso tanto explicativo como predictivo. Básicamente busca explicar una variable (denominada variable dependiente) en función de otras que se conocen a priori (llamadas variables independientes o explicativas).

El objetivo principal de dicha técnica es modelar la influencia de las variables explicativas en la probabilidad de ocurrencia de cierto suceso.

3.2.6.1 Regresión Logística Binomial

Una variable binaria o dicotómica es aquella que puede tomar dos posibles valores (Si-No, 0-1, Verdadero-Falso, entre otros).

Los modelos de regresión logística binaria son aquellos en los que la variable dependiente es dicotómica, la cual se codificará como 0 (ausencia) o 1 (presencia). Dichos modelos han sido aplicados ampliamente por las ciencias médicas a la hora de identificar presencia o ausencia de una determinada enfermedad.

3.2.6.2 Regresión Logística Multinomial

Según Dueñas s.f.:

Los modelos de regresión logística multinomial son modelos estadísticos en los que se pretende conocer la relación entre una variable dependiente cualitativa con más de dos categorías (politómica) y variables explicativas independientes, que pueden ser cualitativas (factores) o cuantitativas (covariables). Este tipo de regresión es una extensión multivariante de la regresión logística binaria clásica. (p. 7).

En el modelo se tiene que la variable dependiente es el diagnóstico, la cual consta de cinco categorías: (1) sin diagnóstico en el eje I (sujetos que no presentaron ningún trastorno), (2) trastorno bipolar, (3) otro trastorno del humor, (4) trastorno de ansiedad y (5) otro diagnóstico (enfermedades cerebrales, abuso y dependencia de sustancias). Se considera como categoría de referencia “Sin diagnóstico en el eje I” y se introduce en el modelo como un factor. Las variables independientes candidatas que se introducirán en el modelo son aquellas que resultaron significativas al aplicar los diferentes test en el análisis bidimensional. Éstas variables son:

- ✓ Sexo, como categoría de referencia las mujeres.
- ✓ Parentesco, como categoría de referencia los hijos.
- ✓ Edad, como continua
- ✓ Leptina, como continua

Para la **selección** del modelo básicamente se utilizará el método stepwise, el cual combina los métodos adelante y atrás. Puede empezarse por el modelo vacío o por el completo, pero en cada paso se exploran las variables incluidas, por si deben salir y las no seleccionadas, por si deben entrar. Para **contrastar** los modelos iniciales con los nuevos se realizará mediante contrastes condicionales de razón de verosimilitudes, comparando las varianzas de cada modelo. Una vez seleccionado el modelo final, se contrastará los parámetros de dicho modelo mediante el contraste de Wald, calculándose además, las Odds Ratio de los coeficientes, sus intervalos de confianza, los p-valores y finalmente se interpreta el modelo final. Por otra parte, la **bondad del ajuste global** del modelo se medirá mediante el test Chi-cuadrado de razón de verosimilitudes y la tasa de clasificaciones correctas. La **calidad del ajuste** se realizó mediante los parámetros R^2 de Cox-Snell, de Nagelkerke y de McFadden. Por último, se realizó una **validación del modelo** mediante los residuos de la varianza.

Capítulo 4. Análisis de Resultados

4.1 Introducción

En este capítulo se presentan los diversos análisis realizados para cumplir con los objetivos planteados. Se realiza un análisis descriptivo (univariado) para conocer el comportamiento de cada una de las variables: frecuencias, medidas de tendencia central y estadísticos descriptivos. Además, se efectúa un análisis estadístico bivariado considerando todas las variables bajo estudio vs. edad y género.

Para el análisis multivariante, en la parte descriptiva se aplicó análisis de componentes principales para identificar las posibles relaciones entre variables, y con ello identificar grupos para ser usados en futuros estudios. Finalmente, se realizó un análisis de regresión logística binomial y multinomial para conocer la relación o asociación de los trastornos con el resto de variables involucradas en el estudio.

4.2 Análisis Descriptivo

En todo análisis estadístico se comienza con una fase descriptiva de los datos, con la finalidad de sintetizar o resumir la información bajo estudio mediante la elaboración de distribuciones de frecuencia, gráficos y estadísticos descriptivos. A continuación se presenta para cada variable los resultados obtenidos en el análisis descriptivo (ver tabla 1).

Tabla 1. Variables Cualitativas

VARIABLES CUALITATIVAS		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)
Género	Femenino	67	69.8
	Masculino	29	30.2
Síndrome Metabólico	Negativo	83	86.5
	Positivo	13	13.5
Gen Leptina	GG	46	47.9
	GA	39	40.6
	AA	5	5.2
Receptor Leptina	QQ	62	64.6
	QR	26	27.1
	RR	2	2.1
Diagnóstico	Sin diagnóstico Eje I	67	69.8
	Trastorno Bipolar	3	3.1
	Otro Trastorno del Humor	9	9.4
	Trastorno de Ansiedad	10	10.4
	Otro Diagnóstico	7	7.3
Grado de Instrucción	Primaria	28	29.2
	Secundaria	25	26
	Universitaria	43	44.8
Parentesco	Hijo	14	14.6
	Nieto	36	37.5
	Bisnieto	31	32.3
	Otro	15	15.6

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 1 se presentan cada una de las variables cualitativas consideradas en la muestra bajo estudio con sus respectivas frecuencias y porcentajes.

En cuanto al género se observa que dicha muestra está representada mayormente por el género femenino por un 69,8%, mientras que el género masculino representa el 30,2%. Además, el porcentaje de sujetos con presencia de síndrome metabólico según ALAD (Asociación Latinoamericana de Diabetes) es de 13.5 %.

El gen para la leptina fue estudiado a través de los siguientes genotipos: GG, GA y AA. La distribución de frecuencia para dichos genotipos se presenta en la tabla 1; observándose que la muestra bajo estudio está conformada principalmente por los genotipos: homocigoto GG (46 sujetos, 47,9 %) y heterocigotos GA (39 sujetos, 40,6 %). El genotipo homocigoto AA presenta la frecuencia más baja (5 sujetos, 5,2 %).

Para el gen receptor de leptina se estudiaron los siguientes genotipos: QQ, QR y RR, observándose que la muestra bajo estudio está conformada principalmente por el genotipo: homocigoto QQ (62 sujetos, equivalente al 64,6 %). El siguiente genotipo con mayor frecuencia es el QR (26 sujetos, equivalente al 27,1 %). El genotipo homocigoto RR presenta la frecuencia más baja (2 sujetos, equivalente al 2,1 %).

En cuanto al diagnóstico se observa que el mayor número de sujetos se ubican en la primera clasificación “Sin diagnóstico del Eje I (sin enfermedad mental mayor)” con 67 sujetos, equivalente al 69,8 %. Las siguientes clasificaciones con mayor número de sujetos son: “Trastorno de Ansiedad” y “Otros trastornos del humor” con 10 (10,4 %) y 9 (9,4 %) sujetos, respectivamente. De esta manera, la muestra bajo estudio se caracteriza por padecer trastornos de ansiedad y de humor. Además, solo 3 personas presentan trastorno bipolar (3,1%), que son de género femenino.

Finalmente, para la variable parentesco se consideró la siguiente clasificación: Hijo (a), Nieto (a), Bisnieto (a) y Otro (a), observándose que de los 96 sujetos, 36 (37,5 %) son nietos, 31 (32,3 %) bisnietos, 15 (15,6 %) otros y 14 (14,6 %) hijos. La relación de parentesco (con el ascendiente inicial) que predomina en la muestra bajo estudio es: nietos y bisnietos.

Tabla 2. Variables Cuantitativas

VARIABLES CUANTITATIVAS		FRECUENCIA	PORCENTAJE (%)	MEDIA ± DESVIACIÓN
Edad (años)	<20	36	37.5	29.51 ± 17.19 / 6 (mín) - 76 (máx)
	21-40	36	37.5	
	41-60	17	17.7	
	>60	7	7.3	
Índice de Masa Corporal (IMC) (kg/m ²)	<19.9	25	26	24.75 ± 5.85 / 13.22(mín) - 41.64(máx)
	20-24.9	26	27.1	
	25-29.9	25	26	
	30-34.5	16	16.7	
	≥ 35	4	4.2	
Obesidad (kg/m ²)	<30	76	79.2	www.bdigital.ula.ve
	>30	20	20.8	
Circunferencia de Cintura (CC) (cm)	<88/<94	55	57.3	83.79 ± 18.60 / 48 (mín) - 137(máx)
	≥88/≥94	40	41.7	
Triglicéridos (mg/dL)	<150	91	94.2	90.42 ± 36.05 / 38(mín) - 230(máx)
	>150	5	5.2	
Colesterol LDL (mg/dL)	<100	27	28.1	133.6 ± 43.02/ 54.6(mín) - 262.40(máx)
	>100	69	71.9	
Colesterol HDL (mg/dL)	<40/<50	29	30.2	51.16 ± 11.65/ 31(mín) - 84 (máx)
	>40/>50	67	69.8	
Presión Arterial (mmHg)	Sistólica (130mmHg)	88	91.7	105.47± 14.18/ 76(mín) - 153(máx)
	Diastólica (85 mmHg)	8	8.3	66.53 ± 9.84/ 40(mín) - 88.3(máx)
Glicemia (mg/dL)	<100	74	77.1	94.84 ± 12.73/ 72(mín) - 190(máx)
	>100	22	22.9	

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 2 se presenta cada una de las variables cuantitativas con su respectiva frecuencia, porcentaje, mínimo, máximo, media y desviación estándar.

Edad

El grupo etario con mayor número de sujetos es el que corresponde a edades: <20 y 21-40 años de edad con 36 (37,5 %) sujetos. El siguiente grupo con alto porcentaje de sujetos corresponde a edades entre 41 y 60 años, con 17 (17,7 %) sujetos. El grupo >60 años presenta el menor número de sujetos (7 sujetos, equivalente a 7,3%). Los sujetos de la muestra tienen una edad promedio de 29,51 años, con una desviación típica de 17,19 años. Los valores mínimo y máximo son 6 y 76 años, respectivamente. La edad que más se repite es 17 años. El 50% de los sujetos tienen una edad por debajo de 27 años.

Índice de Masa Corporal

La variable índice de masa corporal se clasificó en cinco grupos para el análisis (<19,9 Kg/m², 20-24,9 Kg/m², 25-29,9 Kg/m², 30-34,5 Kg/m² y >=35 Kg/m²). Para dicha agrupación se consideró el criterio de la Organización Mundial de la Salud (OMS) y la Organización de las Naciones Unidas para la Alimentación y la Agricultura (FAO). Según los criterios considerados, 51 (53,1%) sujetos presentan valores normales, 25 (26%) presentan sobrepeso, 16 (16,7%) obesidad de segundo grado y 4 (4,2%) obesidad de tercer grado. Los sujetos de la muestra tienen un valor promedio de 24,75 kg/m² en índice de masa corporal, con una desviación típica de 5,85 kg/m². Los valores mínimo y máximo son 13,22 kg/m² y 41,64 kg/m², respectivamente. El valor que más se repite es 22,84 kg/m².

Obesidad

Esta variable contiene el número de sujetos obesos según el IMC. Se considera obeso un sujeto cuyo índice de masa corporal (IMC) sea mayor o igual a 30 kg/m², por tanto, se etiquetó como: negativa (<30) sujetos no obesos y positiva (≥30) sujetos obesos, observándose un total de 20 (20,8%) sujetos con obesidad.

Circunferencia de Cintura (CC)

Para adultos, la variable circunferencia de la cintura se consideró como normal un valor $<88/<94$ cm y como anormal un valor $\geq 88/\geq 94$, siendo 88 cms el valor de referencia para las mujeres y 94 cms para los hombres. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Para niños (de 6 a 9 años), esta variable se analizó tomando como referencia el estudio realizado por Paoli et al. (2012) donde se considera la tabla de percentiles según género para clasificar un sujeto como normal o anormal, observándose que existen 40 (41,7%) sujetos con valores anormales. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 83,7916 cms en cintura, con una desviación típica de 18,60 cms. Los valores mínimo y máximo son 48 cms y 137 cms, respectivamente. El valor que más se repite es 70 cms.

Glicemia

Para la variable Glicemia se considera el mismo criterio para adultos y niños. Se clasificó en dos grupos para el análisis (<100 mg/dl y ≥ 100 mg/dl). Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), la cual establece que aquellos valores por debajo de 100 mg/dl son normales, mientras que los mayores e iguales a 100 mg/dl son anormales.

Se observa una frecuencia de 74 sujetos dentro del rango normal, equivalente a un 77,1% del porcentaje total. Por otra parte, se observa a 22 sujetos con valores por encima del rango, representando un 22,9% del porcentaje total. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 94,84 mg/dl en glicemia, con una desviación típica de 12,73 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 72 mg/dl y 190 mg/dl, respectivamente. El valor que más se repite es 93 mg/dl.

Triglicéridos

Para adultos, la variable Triglicéridos se consideró como normal con un valor <150 mg/dl y como anormal un valor >150 mg/dl. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Para niños (de 6 a 9 años), esta variable se analizó tomando como referencia el estudio realizado por Paoli et al. (2012) donde se considera la tabla de percentiles según género para clasificar un sujeto como normal o anormal.

Para esta variable se observa que existen 5 (5,2%) sujetos con valores anormales. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 90,43 mg/dl para dicha variable, con una desviación típica de 36,05 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 38 mg/dl y 230 mg/dl, respectivamente. Existen varias modas, el menor de los valores es 65 mg/dl.

Colesterol

Para adultos, la variable colesterol se consideró como normal un valor <200 mg/dl y como anormal un valor >200 mg/dl. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Para niños (de 6 a 9 años), esta variable se analizó tomando como referencia el estudio realizado por Paoli et al. (2012) donde se considera la tabla de percentiles según género (se colocará en anexos) para clasificar un sujeto como normal o anormal.

Se tienen 47 (49 %) sujetos con valores anormales. Para esta variable se tiene un alto número de sujetos (la mitad de la muestra bajo estudio) con valores por encima del rango. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 202,83 mg/dl para dicha variable, con una desviación típica de 49,34 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 109 mg/dl y 366 mg/dl, respectivamente. Existen varias modas, el menor de los valores es 152 mg/dl.

Colesterol LDL

Para adultos, la variable colesterol LDL se consideró como normal un valor <100 mg/dl y como anormal un valor >100 mg/dl. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Para niños (de 6 a 9 años), esta variable se analizó tomando como referencia el estudio realizado por Paoli et al. (2012) donde se considera la tabla de percentiles según género para clasificar un sujeto como normal o anormal.

Observándose que existen 69 (71,9 %) sujetos con valores anormales. Para esta variable se tiene un alto número de sujetos con valores por encima del rango. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 133,60 mg/dl para dicha variable, con una desviación típica de 43,02 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son 54,60 mg/dl y 262,40 mg/dl, respectivamente. Existen varias modas, el menor de los valores es 90,40 mg/dl.

www.bdigital.ula.ve

Colesterol HDL

Para adultos, la variable colesterol HDL se consideró como normal un valor >40 (hombres) y >50 (mujeres) y como anormal un valor $<40/<50$ mg/dl. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD). Para niños (de 6 a 9 años), esta variable se analizó tomando como referencia el estudio realizado por Paoli et al. (2012), el cual considera la tabla de percentiles según género para clasificar un sujeto como normal o anormal.

Observándose que existen 29 (30,2 %) sujetos con valores anormales. En promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 51,16 mg/dl en colesterol HDL, con una desviación típica de 11,65 mg/dl. Los valores mínimo y máximo son

31 mg/dl y 84 mg/dl, respectivamente. El valor que más se repite en la muestra bajo estudio es 42 mg/dl.

Presión Arterial

- ✓ **Presión Sistólica:** para adultos, la variable Presión Sistólica se consideró como normal un valor <130 mmHg y como anormal un valor ≥ 130 mmHg. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).
- ✓ **Presión Diastólica:** para adultos, la variable Presión Diastólica se consideró como normal un valor <85 mmHg y como anormal un valor ≥ 85 mmHg. Los valores considerados para la clasificación son los establecidos según los criterios de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD).

En ambos casos, para niños (de 6 a 9 años), estas variables se analizaron tomando como referencia el estudio realizado por Paoli et al. (2012), el cual considera la tabla de percentiles según género para clasificar un sujeto como normal o anormal. Observándose que en promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 105,47 mmHg en dicha variable, con una desviación típica de 14,18 mmHg. Los valores mínimo y máximo son 76 mmHg y 153 mmHg, respectivamente. El valor que más se repite en la muestra bajo estudio es 120 mmHg.

Los estadísticos descriptivos para la presión diastólica indican que en promedio los sujetos de la muestra tienen un valor de 66,53 mmHg en dicha variable, con una desviación típica de 9,84 mmHg. El valor mínimo y máximo para esta variable es 40 mmHg y 88,30 mmHg, respectivamente. El valor que más se repite en la muestra bajo estudio es 70 mmHg.

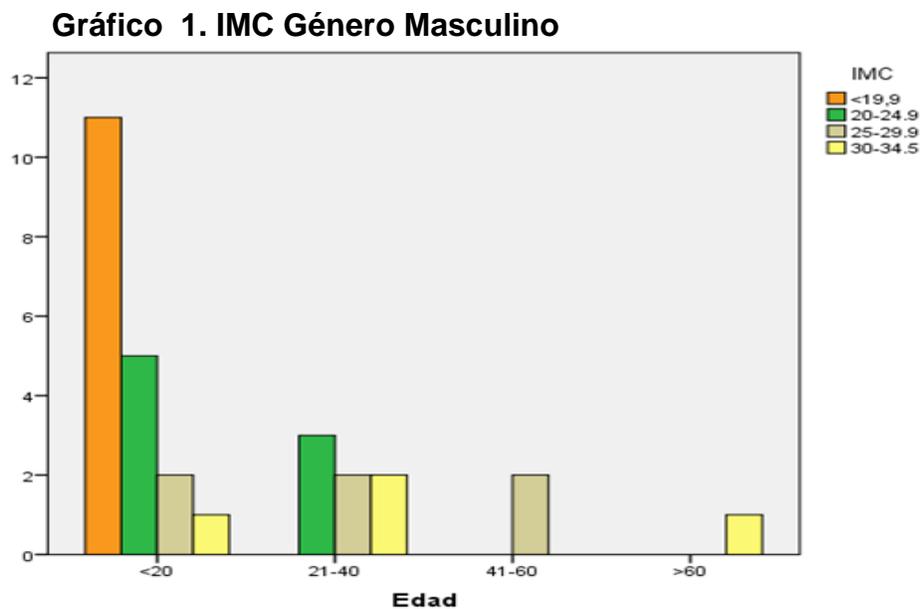
La presión arterial se resumió en una variable, la cual se consideró positiva si una de las dos: sistólica o diastólica (o ambas) era anormal, observándose que existen muy pocos sujetos con valores anormales (8 sujetos, equivalente a 8,3 %).

4.3 Análisis Bivariado

Se efectuó un análisis bivariado de cada una de las variables que conforman el síndrome metabólico con la edad y el género. A continuación se detallan las pruebas realizadas.

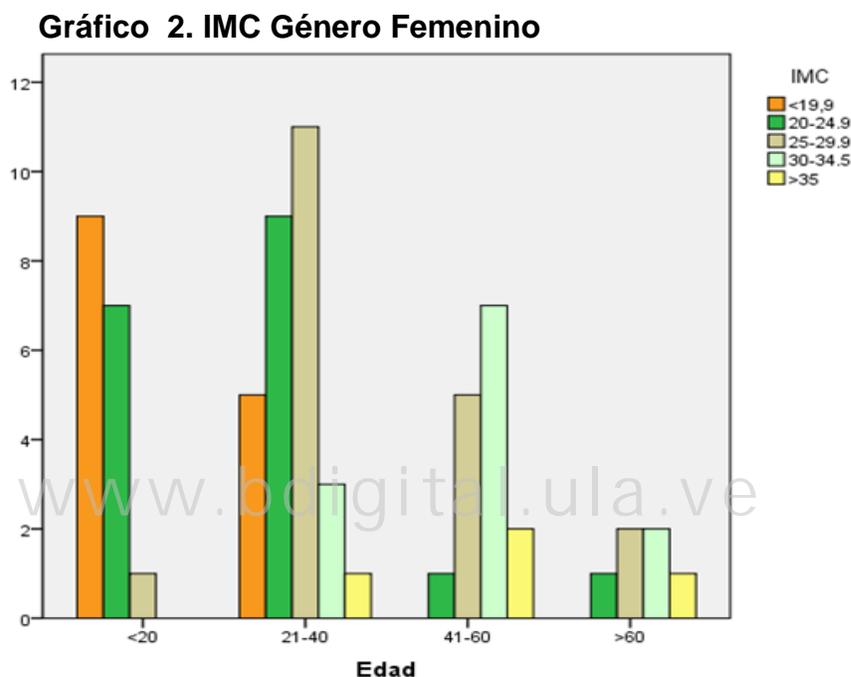
Índice de Masa Corporal vs. Género y Edad

En el gráfico 1 se presenta el índice de masa corporal según la edad y el género masculino, se observa que el grupo IMC normal (<19,9 kg/m²) está formado solo por sujetos con edad menor a 20 años. Por otra parte, los sujetos con sobrepeso son aquellos cuyas edades corresponden a los grupos: <20, 21-40 y 41-60 años. En los sujetos con obesidad de segundo grado predomina la edad 21-40 años. Este género no tiene sujetos con obesidad de tercer grado.



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 2 se presenta el índice de masa corporal según la edad y el género femenino, se observa que el grupo IMC normal (<19,9 kg/m²) está formado por sujetos con edad menor a 20 años y de 21-40 años. Por otra parte, el mayor número de sujetos con sobrepeso se encuentran en el grupo de edades de 21 a 40 años. En los sujetos con obesidad de segundo y tercer grado predominan aquellos de 41 a 60 años.

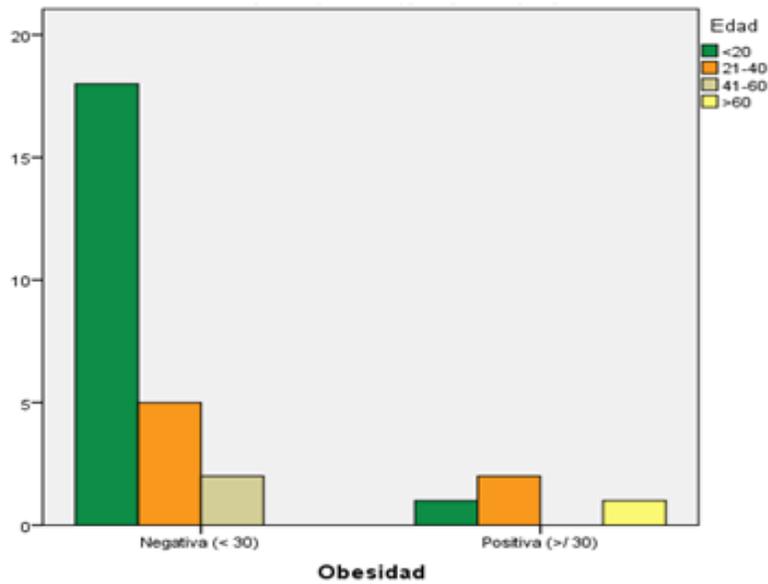


Fuente: Elaboración propia

Obesidad vs. Género y Edad

En el gráfico 3 se presenta la cantidad de sujetos obesos según género (masculino) y edad, observándose que para este género el mayor número de sujetos obesos se encuentra en el grupo de edades de 21 a 40 años. Por otra parte, los sujetos con edades de 41 a 60 años no presentan obesidad. Además, existe un adolescente con obesidad en el grupo <20 años.

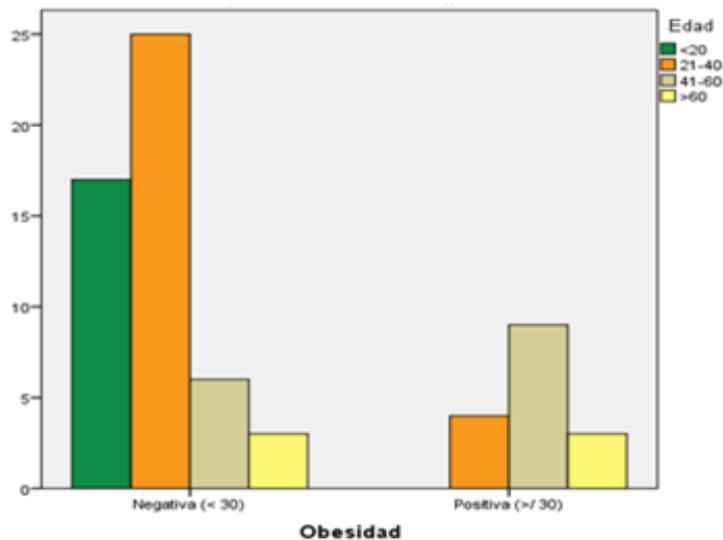
Gráfico 3. Obesidad Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 4 se presenta la cantidad de sujetos obesos según género (femenino) y edad, observándose que para este género los sujetos obesos se encuentra en los últimos tres grupos de edades de: 21-40, 41-60 y >60 años, siendo el grupo 21-40 años donde predominan el número de sujetos obesos. Los sujetos con edad menor a 20 años no presentan obesidad.

Gráfico 4. Obesidad Género Femenino

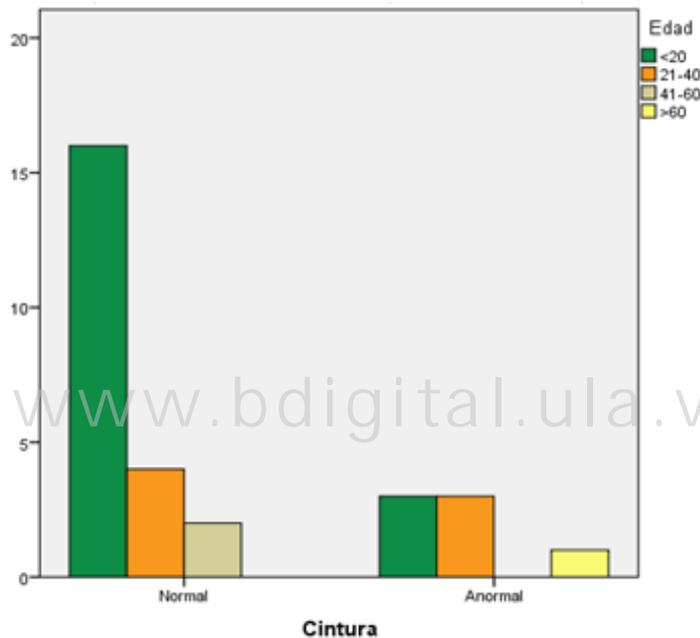


Fuente: Elaboración propia

Circunferencia de Cintura (CC) vs. Edad y Género

En el gráfico 5 se presenta la variable circunferencia de cintura (CC) según género (masculino) y edad, observándose que para este género los sujetos con valores anormales en dicha variable se encuentran en los grupos de edades <20, 21-40 y >60 años, siendo los dos primeros grupos donde predominan el número de sujetos con una circunferencia de cintura por encima del rango establecido.

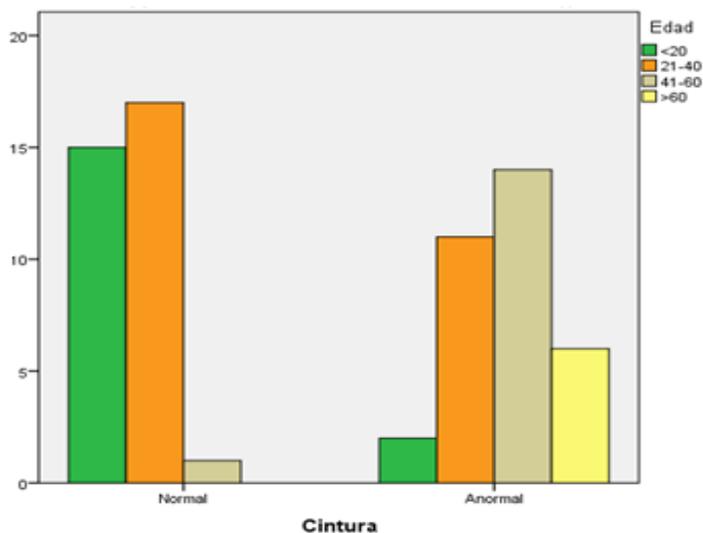
Gráfico 5. Cintura Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 6 se presenta la variable circunferencia de cintura (CC) según género (femenino) y edad, observándose que para este género existe un elevado número de sujetos con valores anormales para todas las edades, siendo los grupos intermedios (21-40 y 41-60 años) los que predominan.

Gráfico 6. Cintura Género Femenino

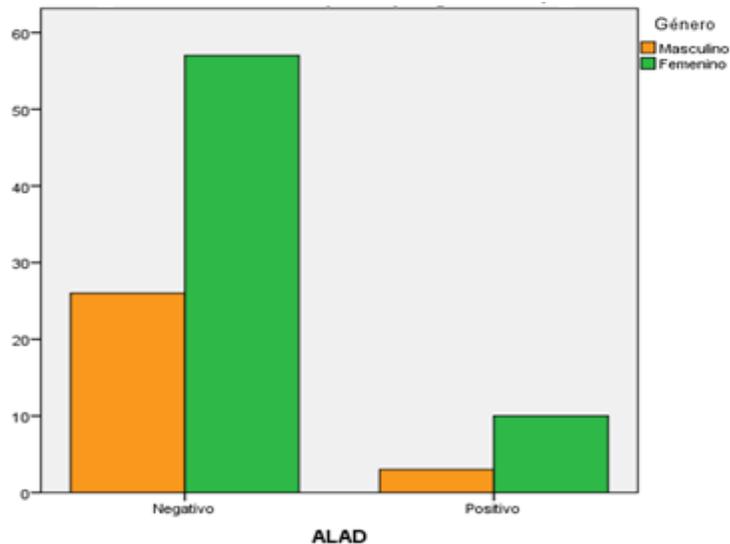


Fuente: Elaboración propia

Síndrome Metabólico ALAD

En el gráfico 7 se muestra la variable síndrome metabólico según género, observándose claramente que en el género femenino predominan los sujetos con síndrome metabólico positivo según ALAD.

Gráfico 7. Síndrome Metabólico



Fuente: Elaboración propia

Por otra parte, se observó que el mayor porcentaje de sujetos con síndrome metabólico (ALAD positivo), se encuentra en edades comprendidas entre 40 y 59 años, los resultados se presentan en la tabla 3.

Tabla 3. Síndrome Metabólico según Edad

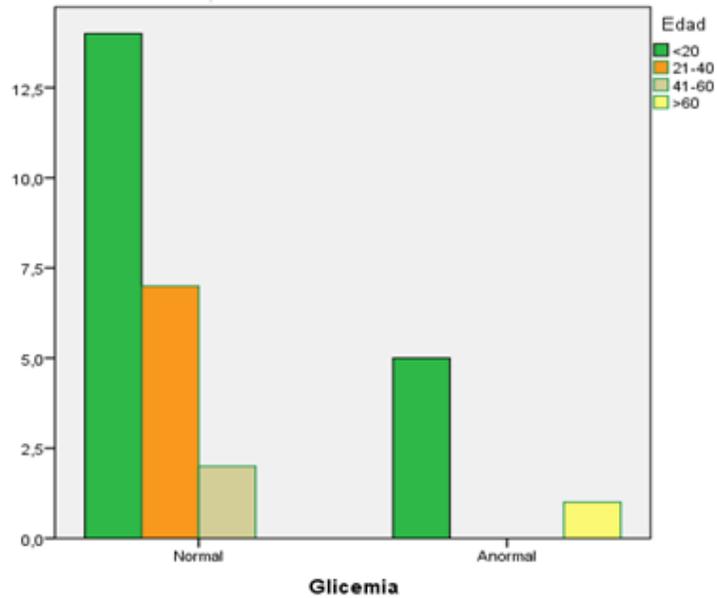
Edad		ALAD		Total	
		Negativo	Positivo		
Edad	<20	n	32	1	33
		%	97,0%	3,0%	100,0%
	20-39	n	36	2	38
		%	94,7%	5,3%	100,0%
	40-59	n	10	7	17
		%	58,8%	41,2%	100,0%
	≥60	n	5	3	8
		%	62,5%	37,5%	100,0%
Total	n	83	13	96	
	%	86,5%	13,5%	100,0%	

Fuente: Elaboración propia

Glicemia vs. Edad y Género

En el gráfico 8 se presenta la variable glicemia según género (masculino) y edad, observándose que para este género los sujetos con valores anormales se encuentran en los grupos de edades <20 y >60 años, respectivamente. Para este género, todos los adultos que conforman la población bajo estudio tienen los valores de glicemia por encima del rango establecido. Existe un alto porcentaje de adolescentes con valores altos de glicemia.

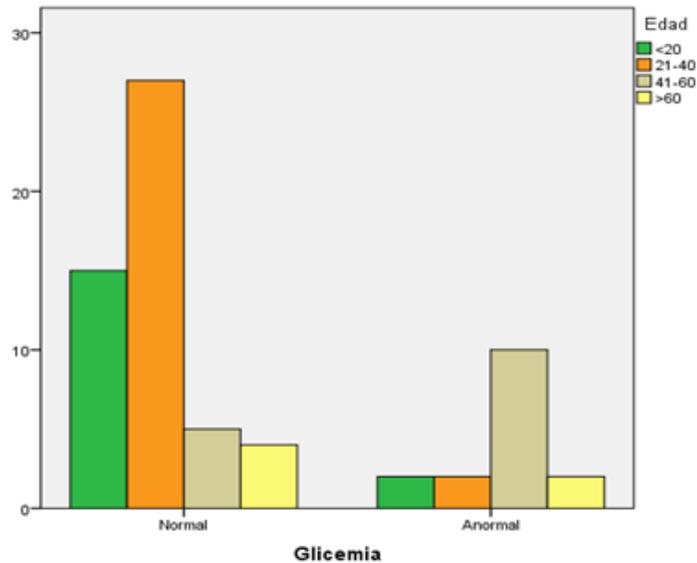
Gráfico 8. Glicemia Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 9 se presenta la variable glicemia según género (femenino) y edad, observándose que para este género el mayor número de sujetos con valores anormales de glicemia se encuentra en el grupo de edad 41-60 años.

Gráfico 9. Glicemia Género Femenino

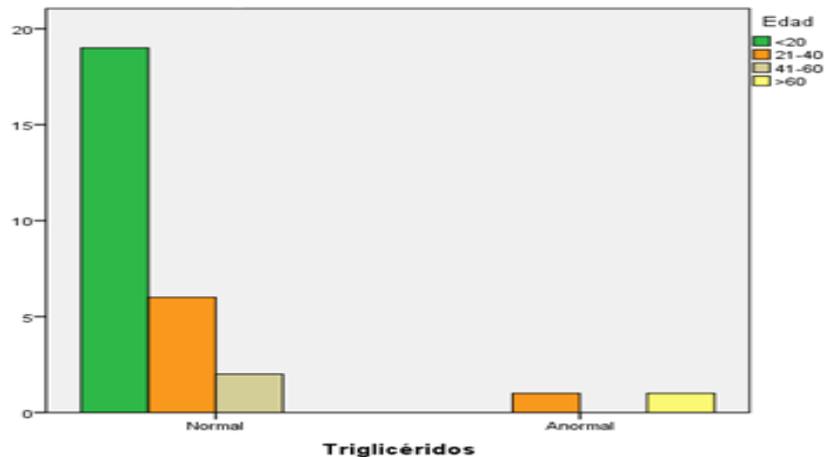


Fuente: Elaboración propia

Triglicéridos vs. Género y Edad

En el gráfico 10 se presenta la variable triglicéridos según género (masculino) y edad, observándose que para este género los sujetos con valores anormales se encuentran en los grupos de edades 21-40 y >60 años.

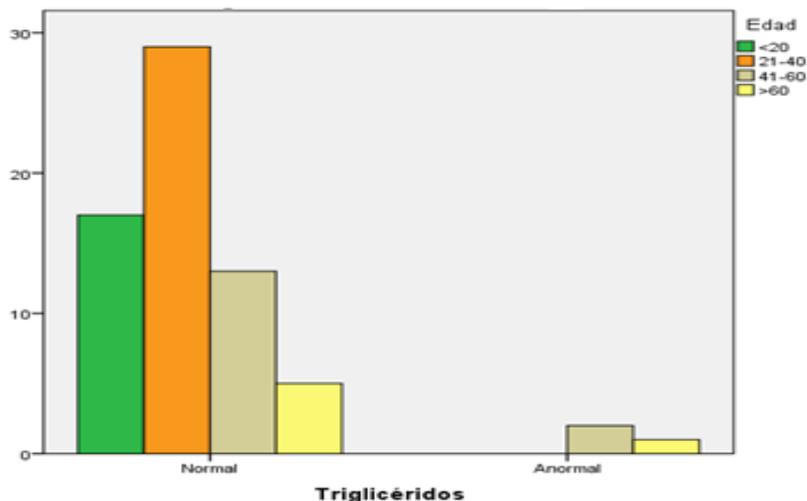
Gráfico 10. Triglicéridos Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 11 se presenta la variable triglicéridos según género (femenino) y edad, observándose que para este género el mayor número de sujetos con valores anormales se encuentra en el grupo de edad 41-60 y >60 años.

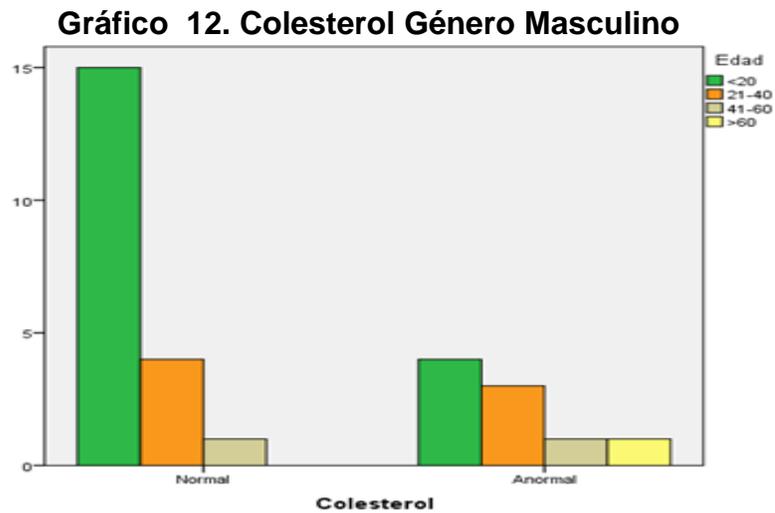
Gráfico 11. Triglicéridos Género Femenino



Fuente: Elaboración propia

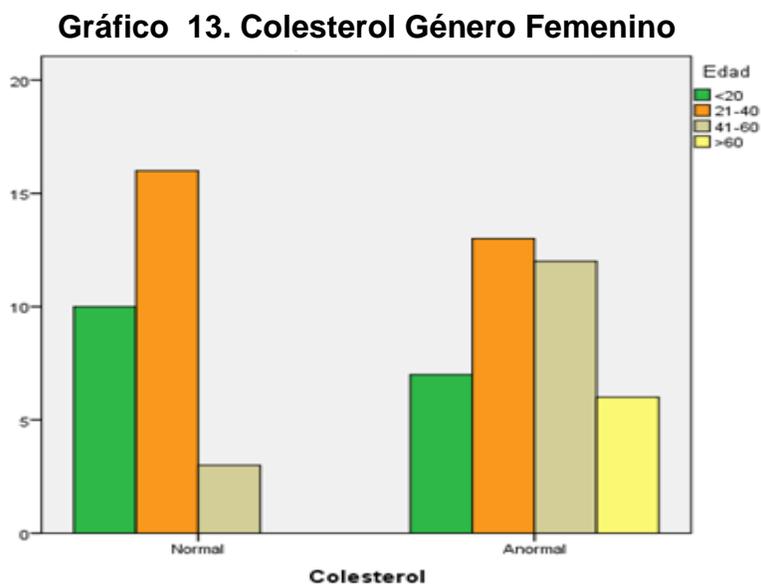
Colesterol vs. Género y Edad

En el gráfico 12 se presenta la variable colesterol según género (masculino) y edad, observándose que para este género existen sujetos con valores anormales en todos los grupos de edades, predominando el grupo formado por adolescentes (<20 años).



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 13 se observa que para este género existen sujetos con valores anormales en todos los grupos de edades, predominando el grupo de edad de 21-40 años, seguido del grupo de 41 a 60 años.

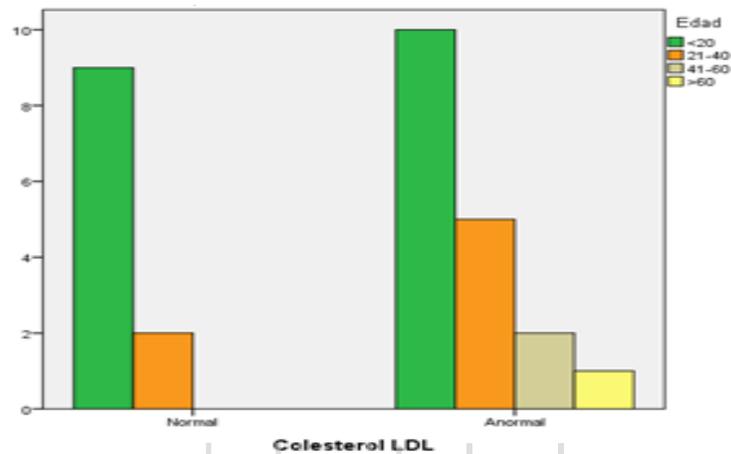


Fuente: Elaboración propia

Colesterol LDL vs. Género y Edad

En el gráfico 14 se presenta la variable colesterol LDL según género (masculino) y edad, observándose que para este género existen sujetos con valores anormales en todos los grupos de edades, predominando el grupo formado por adolescentes (<20 años) seguido del grupo de 21 a 40 años.

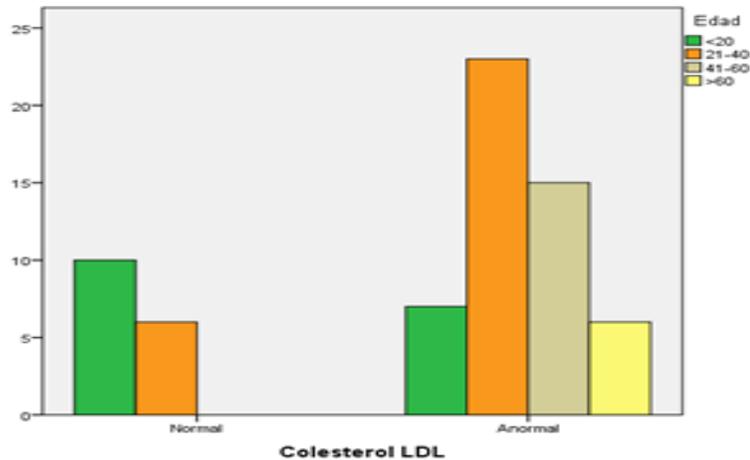
Gráfico 14. LDL Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 15 se observa que para este género existen sujetos con valores anormales en todos los grupos de edades, predominando el grupo de edad de 21-40 años, seguido del de 41 a 60 años.

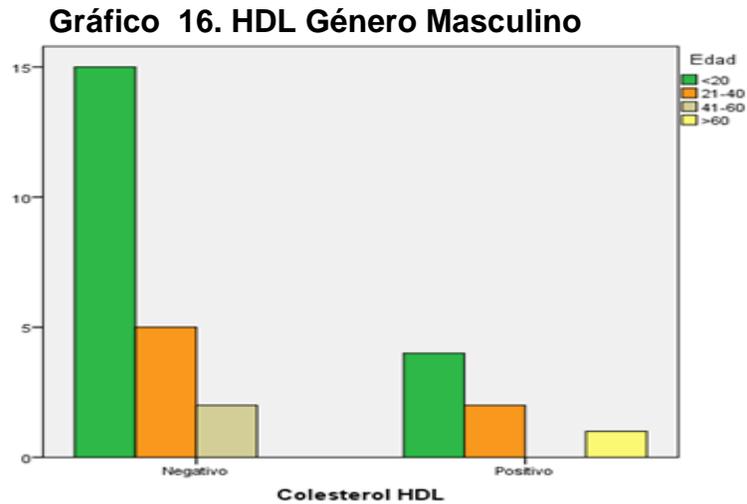
Gráfico 15. LDL Género Femenino



Fuente: Elaboración propia

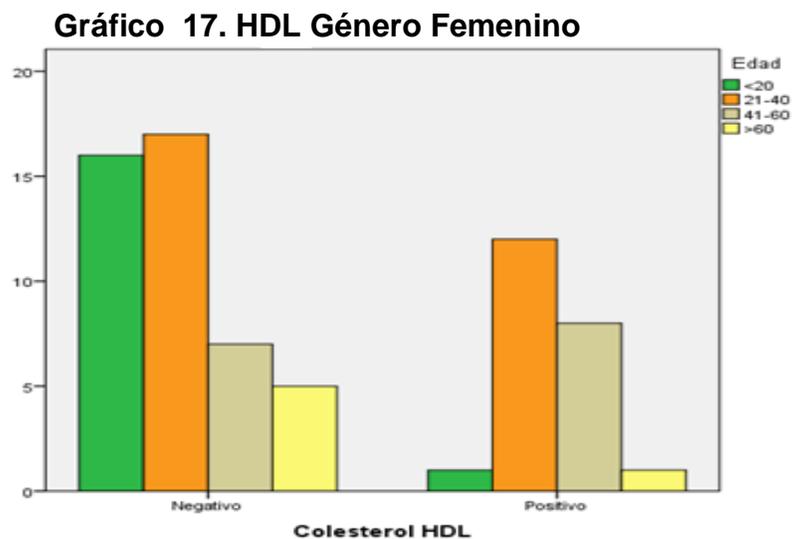
Colesterol HDL vs. Género y Edad

En el gráfico 16 se presenta la variable colesterol HDL según género (masculino) y edad, observándose que el grupo formado por adolescentes es el que presenta mayor número de sujetos con valores anormales.



Fuente: Elaboración propia

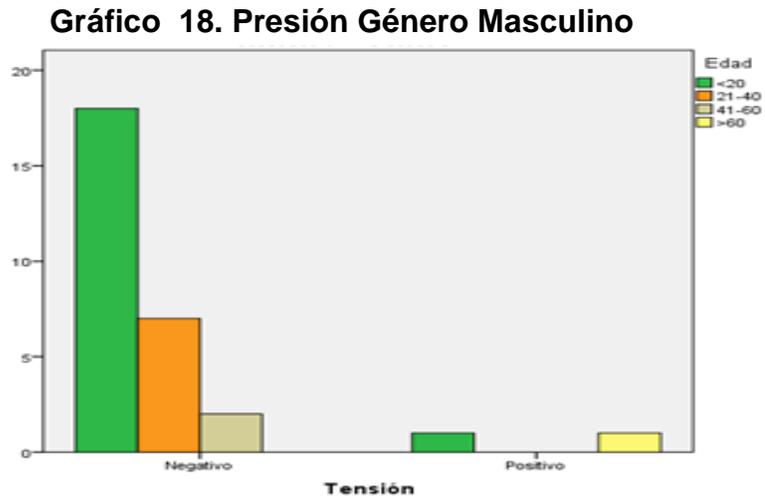
En el gráfico 17 se observa que para el género femenino existen sujetos con valores anormales en todos los grupos de edades, predominando el grupo de edad de 21-40 años, seguido del de 41 a 60 años.



Fuente: Elaboración propia

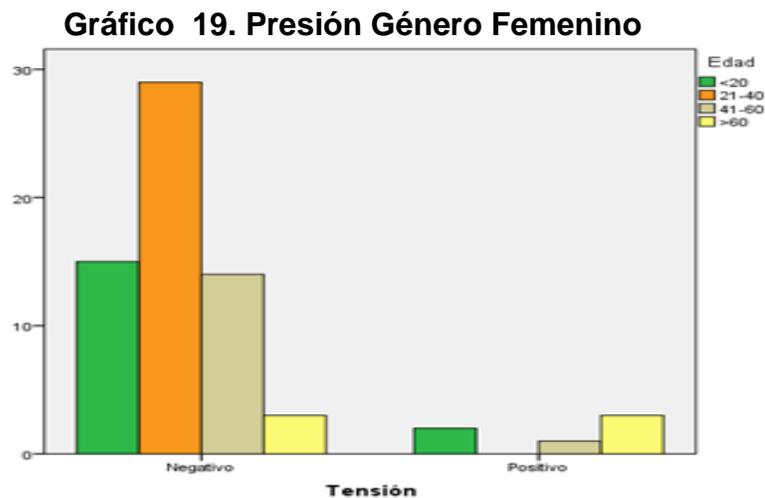
Tensión vs. Género y Edad

En el gráfico 18 se presenta la variable tensión según género (masculino) y edad, observándose que los adolescentes (<20 años) y adultos (>60 años) son los que tienen valores de tensión alta.



Fuente: Elaboración propia

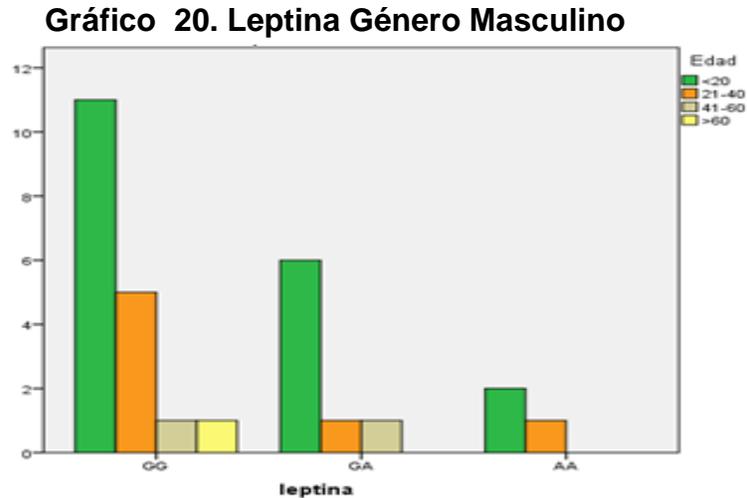
En el gráfico 19 se presenta la variable tensión según género (femenino) y edad, observándose que los grupos: adolescentes (<20 años), de 41 a 60 años y adultos (>60 años) son los que tienen tensión alta. Predominando el grupo correspondiente a los adultos.



Fuente: Elaboración propia

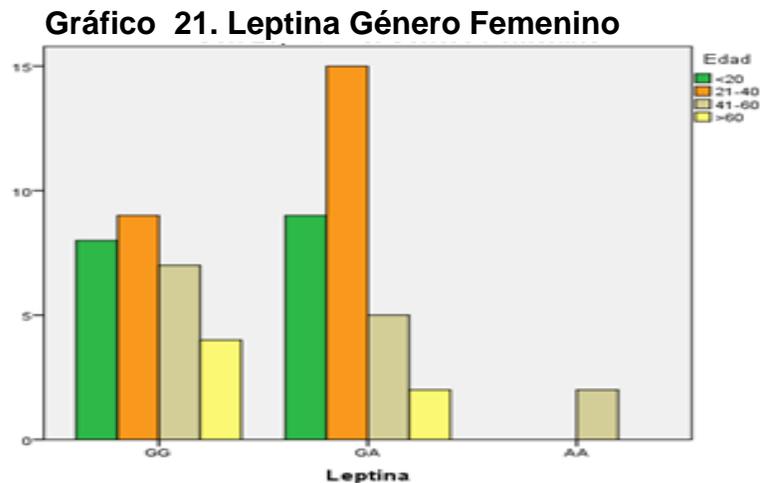
Gen Leptina vs. Género y Edad

En el gráfico 20 se observa que para el género masculino predominan aquellos sujetos con edades menores a 20 años en los diversos genotipos (GG, GA y AA) del gen para la leptina.



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 21 se observa que para el género femenino predominan aquellos sujetos con edades de 21 a 40 años en los genotipos homocigoto GG y heterocigoto GA del gen para la leptina. El genotipo homocigoto AA solo está presente en algunos sujetos de 41 a 60 años de edad.

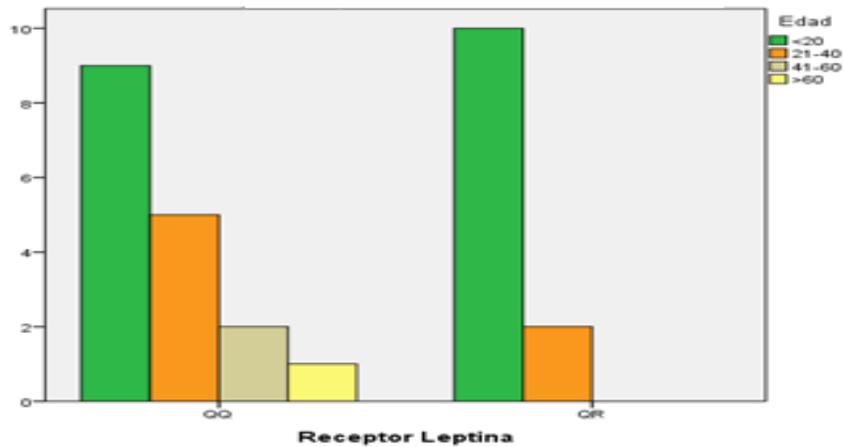


Fuente: Elaboración propia

Gen Receptor Leptina vs. Género y Edad

En el gráfico 22 se observa que para el género masculino predominan aquellos sujetos con edades menores a 20 años para los genotipos receptores QQ y QR. El genotipo receptor RR no está presente en ningún sujeto del género masculino.

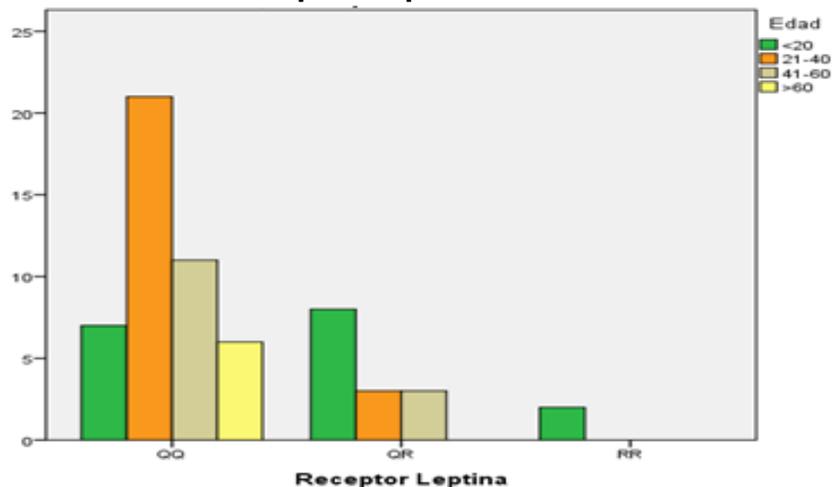
Gráfico 22. Receptor Leptina Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 23 se observa que para el género femenino predominan aquellos sujetos con edades de 21 a 40 años para el genotipo receptor QQ y menores a 20 años para los genotipos receptores QR y RR. El genotipo RR solo está presente en algunos sujetos menores a 20 años de edad.

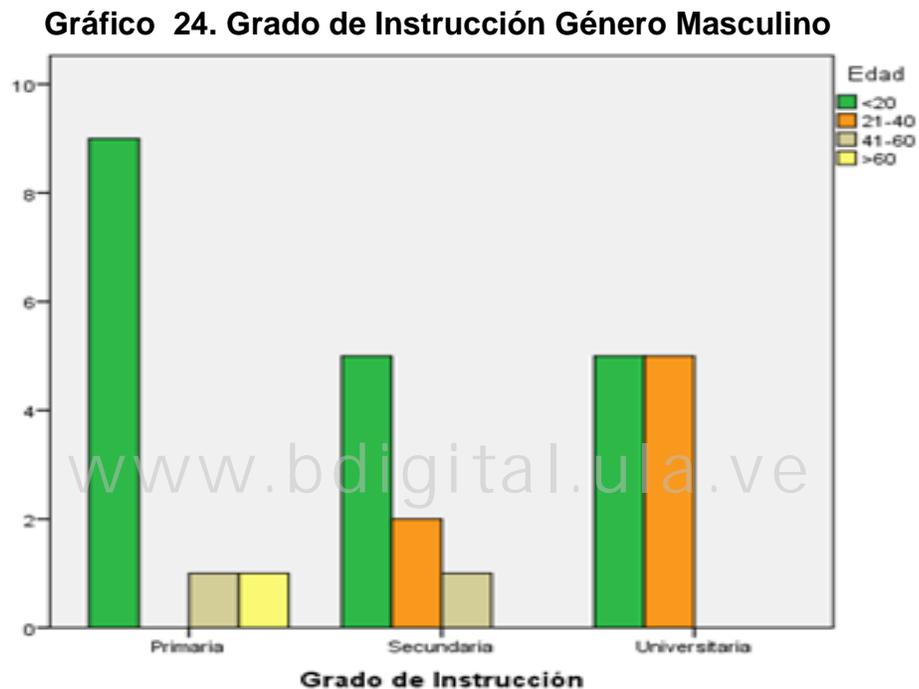
Gráfico 23. Receptor Leptina Género Femenino



Fuente: Elaboración propia

Grado de Instrucción vs. Género y Edad

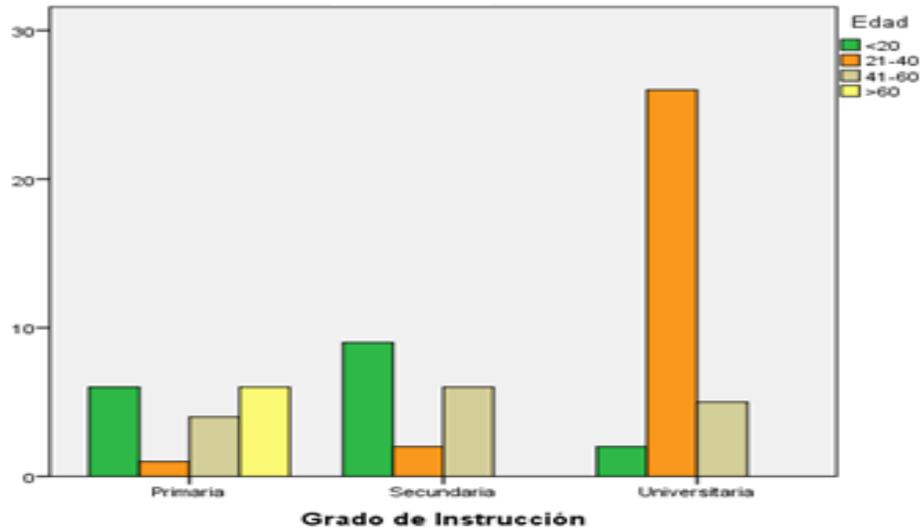
En el gráfico 24 se observa que existe un gran número de sujetos menores de 20 años con estudios de primaria, secundaria y universitarios. Se tienen pocos sujetos de 21 a 60 años con estudios a nivel de secundaria. El grado de instrucción universitario está conformado por sujetos con edades <20 años (aun estudiando) y 21 a 40 años.



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 25 se observa que para el género femenino todos los grupos de edades cuentan con un nivel de estudios primarios. Existen pocos sujetos de 21 a 60 años con grado de instrucción secundaria, predominan los adolescentes (<20 años). El grado de instrucción universitario está conformado por sujetos con edades <20 años (muy pocos, aun estudiando), de 21 a 40 (grupo con mayor número de sujetos con estudios a nivel universitario) años y 41 a 60 años. Los adultos (>60 años) solo realizaron estudios a nivel de primaria.

Gráfico 25. Grado de Instrucción Género Femenino

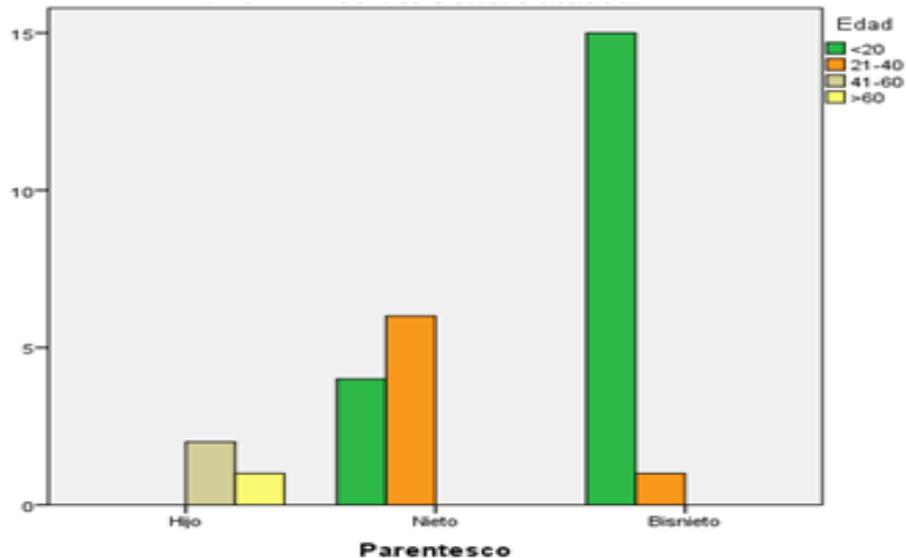


Fuente: Elaboración propia

Parentesco vs. Género y Edad

En el gráfico 26 se observa que los sujetos del género masculino tienen relación de parentesco hijo, nieto y bisnieto con el ascendente inicial. Predomina la relación hijo, nieto y bisnieto para los grupos de edades de 41 a 60 años, de 21 a 40 años y <20 años, respectivamente.

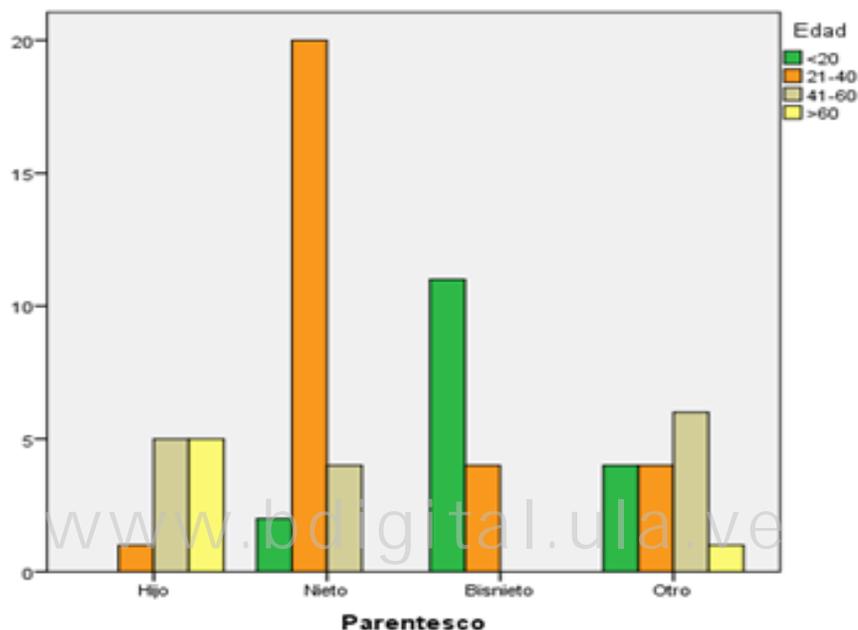
Gráfico 26. Parentesco Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 27 se observa que los sujetos del género femenino tienen relación de parentesco hijo, nieto, bisnieto y otro con el ascendiente inicial. Predomina la relación nieto, bisnieto y otro (tataranietos) para los grupos de edades de 21 a 40 años, <20 años y de 41 a 60 años, respectivamente.

Gráfico 27. Parentesco Género Femenino

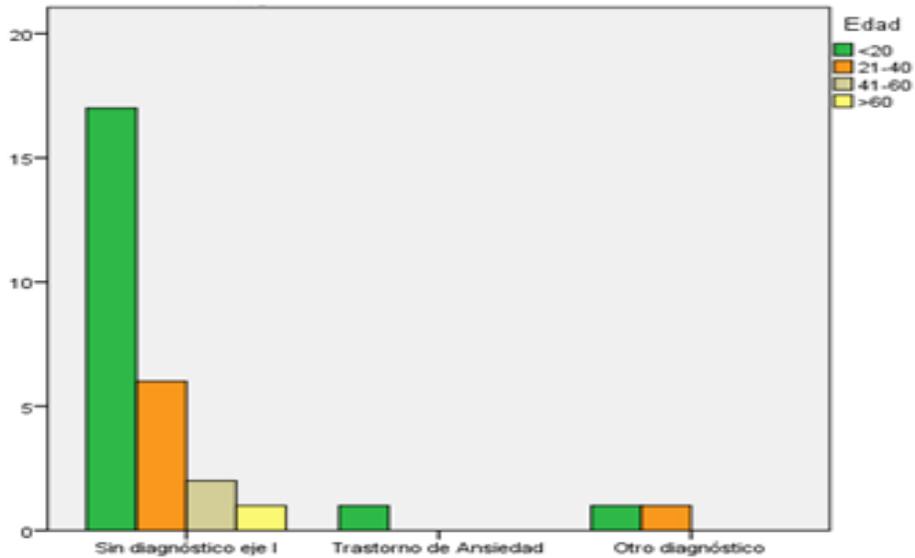


Fuente: Elaboración propia

Diagnóstico vs. Género y Edad

En el gráfico 28 se observa que los sujetos del género masculino con edad menor a 20 años son los que presentan trastornos de ansiedad. En cuanto a la clasificación "Otro diagnóstico", se observa que las edades que tienden a padecerlo son aquellos sujetos <20 años y de 21 a 40 años.

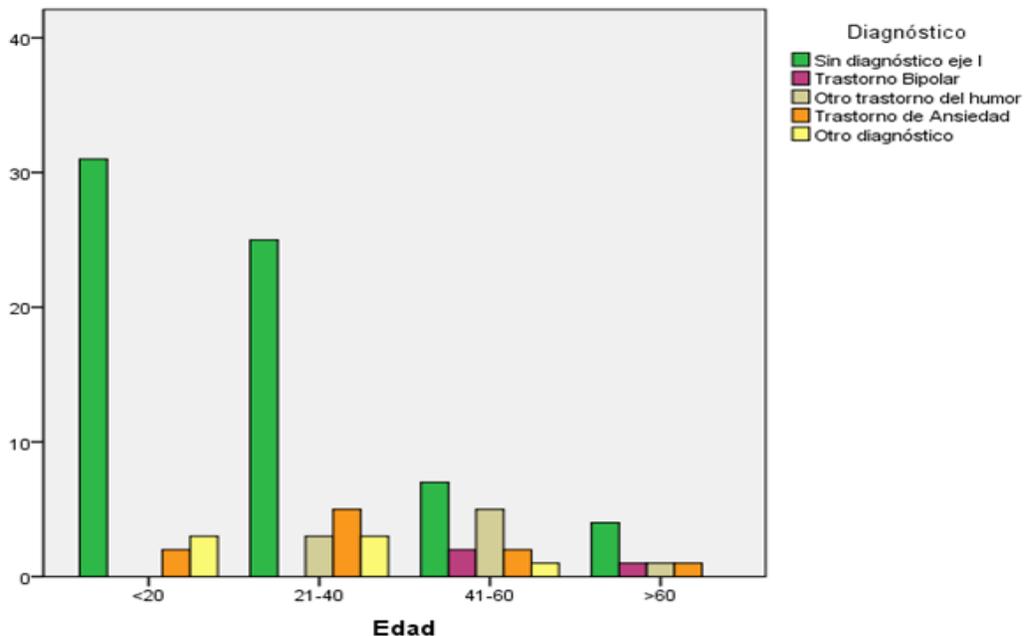
Gráfico 28. Diagnóstico Género Masculino



Fuente: Elaboración propia

En el gráfico 29 se observa que para los sujetos del género femenino predomina el grupo de edad de 41 a 60 años en los diagnósticos: “Trastorno Bipolar” y “Trastorno del Humor”. En cuanto a “Trastorno de Ansiedad” tienden a padecerlo en mayor proporción los sujetos de 21 a 40 años.

Gráfico 29. Diagnóstico Género Femenino



Fuente: Elaboración propia

4.4 Regresión Lineal

Los componentes que conforma el síndrome metabólico según el Criterio de la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD) son: glicemia, presión arterial (sistólica / diastólica), colesterol (LDL / HDL), triglicéridos y obesidad abdominal (IMC \geq 30). A continuación se presenta la asociación de cada una de estas variables (variables explicativas) con la leptina (variable dependiente) mediante el uso de la técnica análisis de regresión simple.

Para el uso de la técnica regresión lineal se estudió cada género por separado en vista de que la Literatura indica que existen diferencias significativas en las concentraciones séricas de leptina en función del sexo (Fernández, 2009; Galván, Lares, Quintanar, Carrera y Torres, 2014).

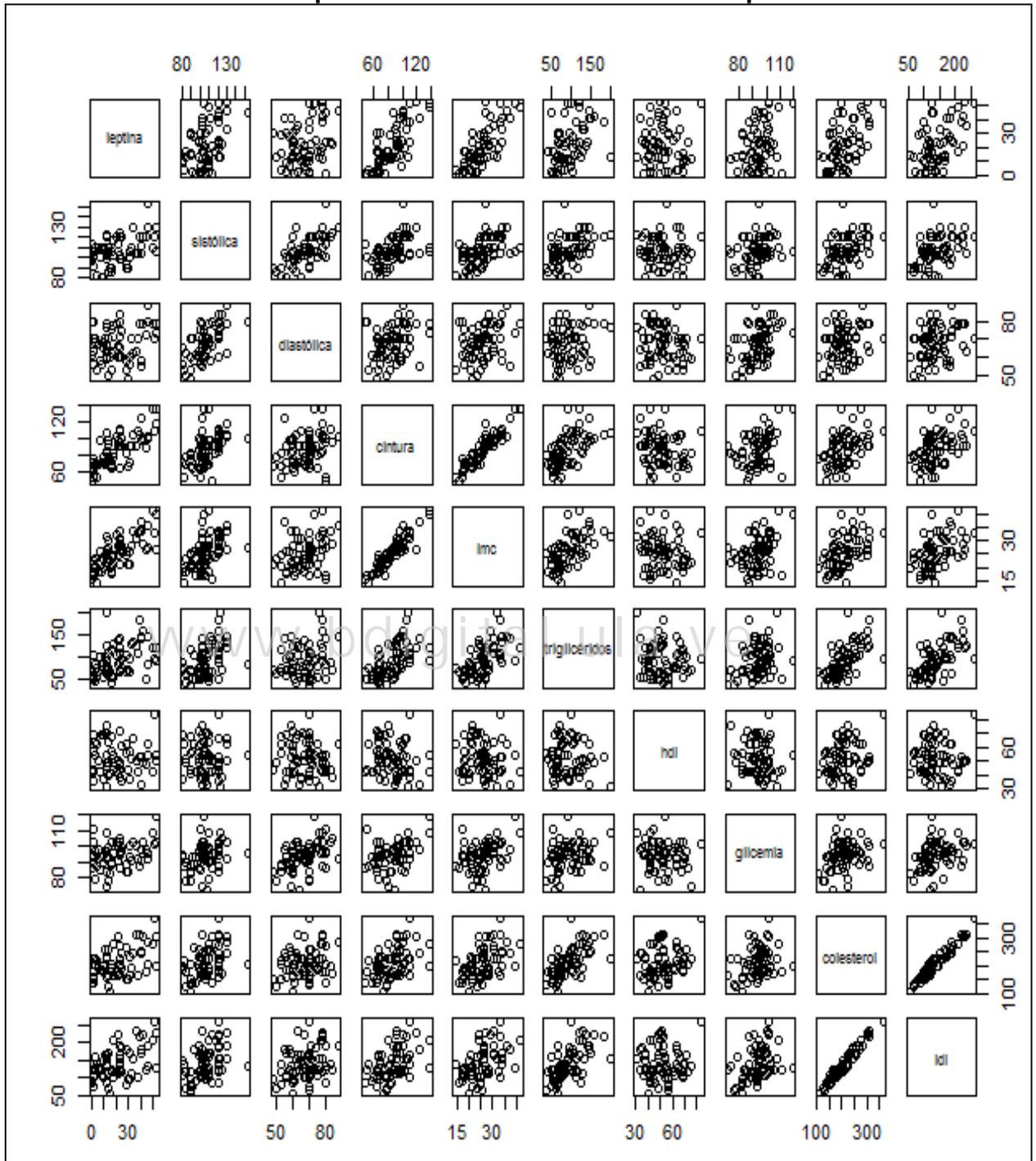
4.4.1 Relación entre la Leptina y Componentes del Síndrome Metabólico según Género Femenino

A continuación se presenta la matriz de dispersión, los modelos significativos y no significativos obtenidos en el análisis de regresión. Las pruebas realizadas para verificar los supuestos de la técnica se muestran en el anexo A.

En el gráfico 30 se presenta la matriz de dispersión para la leptina con cada una de las variables constituyentes del síndrome metabólico, observándose que:

- 1.- Las variables glicemia, triglicéridos, colesterol y colesterol LDL muestran baja correlación lineal con la leptina ya que los puntos están muy dispersos (existen puntos en todos los cuadrantes).
- 2.- La presión diastólica y el colesterol HDL no están correlacionadas con la leptina.
- 3.- La presión sistólica, la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal están correlacionadas con la leptina, siendo mayor dicha correlación para las dos últimas variables.

Gráfico 30. Matriz de Dispersión Género Femenino vs. Componentes SM



Fuente: Elaboración propia

En la tabla 4 se presenta un resumen con las variables significativas resultantes del análisis de regresión lineal simple para el género femenino, observándose que:

- 1.- Las variables: glicemia, triglicéridos, colesterol, colesterol LDL, presión sistólica, circunferencia de cintura e índice de masa corporal fueron las que resultaron significativas.
- 2.- Los niveles de leptina se correlacionan positivamente con la circunferencia de cintura ($r=0.753$) y el índice de masa corporal ($r=0.743$). Dichas variables explican el 56,6% y 55%, respectivamente de la variabilidad de la leptina.
- 3.- La glicemia presenta el coeficiente de correlación más bajo ($r=0.316$), explicando solo el 10% de la variabilidad de la leptina.

Tabla 4. Regresión Lineal Simple Género Femenino

VARIABLE	COEF. CORRELACIÓN	R ²	B	p_value	IC95%
GLICEMIA	0.316	0.100	0.578	0.012	0.130 - 1.027
TRIGLICÉRIDOS	0.458	0.210	0.199	0.00	0.099 - 0.299
COLESTEROL	0.499	0.249	0.143	0.00	0.079 - 0.207
COLESTEROL LDL	0.479	0.229	0.168	0.00	0.102 - 0.234
PRESIÓN SISTÓLICA	0.455	0.207	0.499	0.00	0.246 - 0.751
CIRCUNFERENCIA CINTURA	0.753	0.566	0.569	0.00	0.440 - 0.699
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	0.743	0.550	1.806	0.00	1.384 - 2.227

Fuente: Elaboración propia

De esta manera, en la tabla 5 se presentan los modelos significativos, observándose que los niveles de leptina para el género femenino se ven afectados por todas las variables mencionadas en el punto 1, dependiendo mayormente de los valores del índice de masa corporal y la circunferencia de cintura.

Tabla 5. Modelos Significativos Género Femenino

Modelos	Variables
Modelo 1.	$leptina = -33,268 + 0.578 * glicemia$
Modelo 2.	$leptina = 2,612 + 0.199 * triglicéridos$
Modelo 3.	$leptina = -9,007 + 0.143 * Colesterol$
Modelo 4.	$leptina = -5,834 + 0,168 * Colesterol LDL$
Modelo 5.	$leptina = -32,074 + 0,499 * presión sistólica$
Modelo 6.	$leptina = -27,786 + 0.569 * circunferencia de cintura$
Modelo 7.	$leptina = -24,954 + 1.806 * indice de masa corporal$

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 6 se presentan los modelos no significativos, observándose que las variables colesterol HDL y la presión diastólica resultan no significativas, por tanto, no es adecuado el uso de una recta para describir los niveles de leptina en función de éstas dos variables.

Tabla 6. Modelos no Significativos Género Femenino

Modelos	Variables
Modelo 1.	$leptina = 19.999 + 0.880 * HDL$
Modelo 2.	$leptina = -1,290 + 0.335 * presión diastólica$

Fuente: Elaboración propia

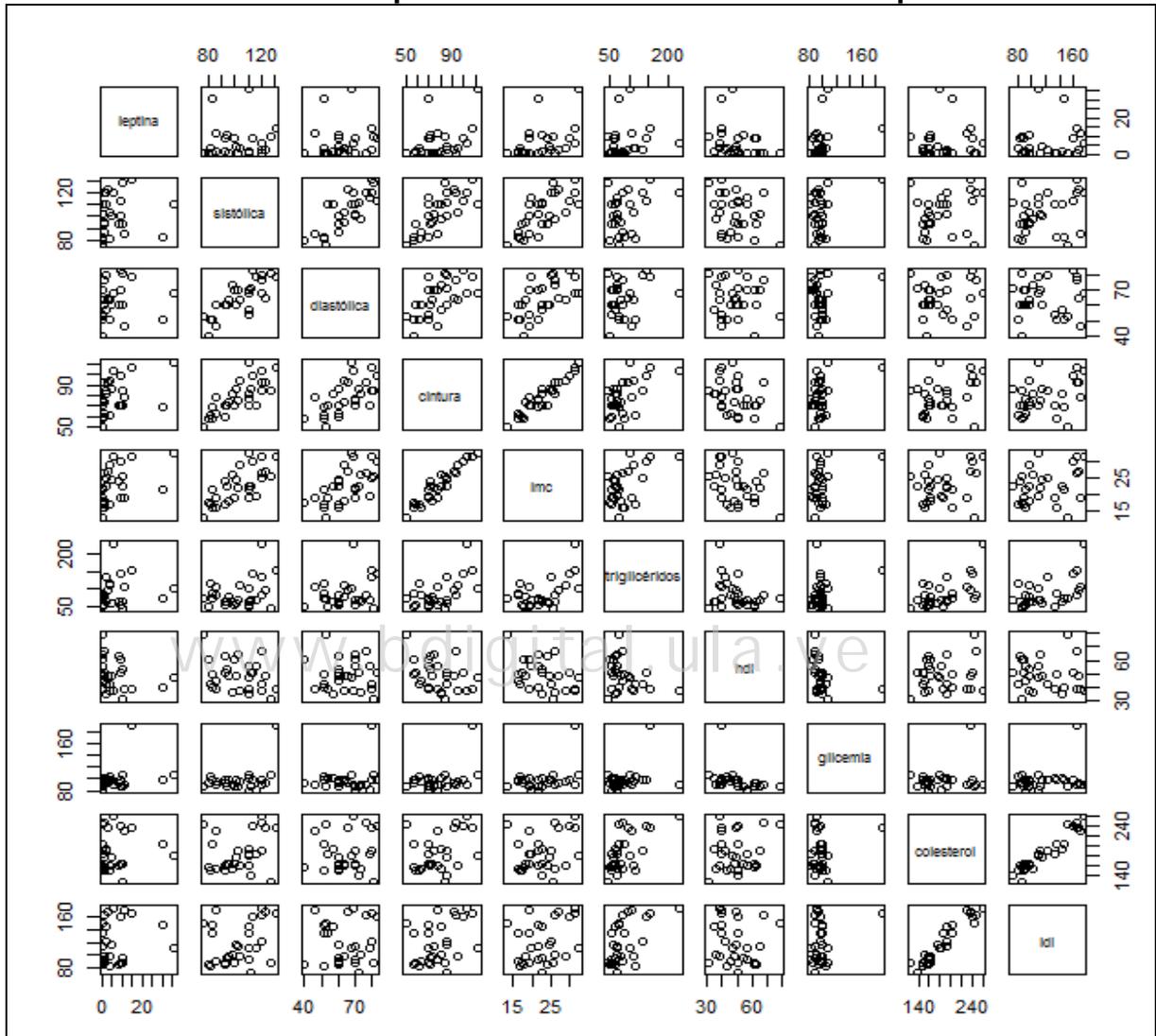
4.4.2 Relación entre la Leptina y Componentes del Síndrome Metabólico según Género Masculino

En el gráfico 31 se presenta la matriz de dispersión para la leptina con cada una de las variables constituyentes del síndrome metabólico correspondiente al género masculino, observándose que:

- 1.- La circunferencia de cintura e índice de masa corporal están correlacionadas con la leptina.

2.- El resto de variables no presentan correlación con la variable dependiente (leptina).

Gráfico 31. Matriz de Dispersión Género Masculino vs. Componentes SM



Fuente: Elaboración propia

En la tabla 7 se muestran las variables que resultaron significativas en el análisis de regresión lineal simple para el género masculino, observándose que los niveles de leptina están correlacionados con la circunferencia de cintura y el índice de masa corporal, $r=0.410$ y $r=0.443$, respectivamente. Dichas variables explican el 16,8% y 19,6% de la variabilidad de la leptina.

Tabla 7. Regresión Lineal Simple Género Masculino

VARIABLE	COEF. CORRELACIÓN	R ²	B	p_value	IC95%
CIRCUNFERENCIA CINTURA	0.410	0.168	0.222	0.037	0.014 - 0.430
ÍNDICE DE MASA CORPORAL	0.443	0.196	0.733	0.023	0.108 - 1.358

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 8 se presentan los modelos significativos, observándose que los niveles de leptina para este género dependen únicamente del índice de masa corporal y la circunferencia de cintura.

Tabla 8. Modelos Significativos Género Masculino

Modelos	Variables
Modelo 1.	$leptina = -10.987 + 0.222 * circunferencia\ de\ cintura$
Modelo 2.	$leptina = -10.278 + 0.733 * indice\ de\ masa\ corporal$

Fuente: Elaboración propia

La tabla 9 contiene los modelos no significativos, observándose que la mayoría de variables resultan no significativas, lo cual indica que no es adecuado el uso de una recta para describir los niveles de leptina en función de éstas variables.

Tabla 9. Modelos no Significativos

Modelos	Variables
Modelo 1.	$leptina = -5.890 + 0.125 * glicemia$
Modelo 2.	$leptina = 3.905 + 0.028 * triglicéridos$
Modelo 3.	$leptina = 4.460 + 0.010 * colesterol$
Modelo 4.	$leptina = 2.892 + 0.029 * colesterol\ LDL$
Modelo 5.	$leptina = 16.190 - 0.198 * colesterol\ HDL$
Modelo 6.	$leptina = 3.266 + 0.031 * presion\ sistolica$
Modelo 7.	$leptina = 2.607 + 0.060 * presion\ diastolica$

Fuente: Elaboración propia

4.5 Regresión Lineal Múltiple

En este apartado se procede a estudiar la relación conjunta de las variables constituyentes del síndrome metabólico con la variable dependiente (leptina). Se usa el método paso a paso (hacia atrás), considerando $\alpha = 0,10$.

4.5.1 Regresión Lineal Múltiple según Género Femenino

En la tabla 10, se presenta el modelo final para el género femenino, observándose que las variables LDL, IMC, Sistólica y Diastólica son significativas.

Tabla 10. Modelo Final - Género Femenino

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 90% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite Inferior	Límite Superior
(Constante)	-30,425	10,431		-2,917	,005	-47,877	-12,974
Triglicéridos	-,095	,054	-,220	-1,768	,083	-,186	-,005
LDL	,086	,037	,261	2,346	,023	,025	,148
IMC	1,721	,275	,708	6,249	,000	1,260	2,182
Sistólica	,298	,139	,270	2,136	,037	,065	,531
Diastólica	-,409	,186	-,254	-2,193	,033	-,721	,097

Fuente: Elaboración propia

De esta manera el modelo queda expresado:

$$leptina = -30.425 - 0.95 * trigliceridos + 0.86 * LDL + 1.721 * IMC + 0.298 * sistolica - 0.409 * diastolica$$

4.5.2 Regresión Lineal Múltiple según Género Masculino

En la tabla 11, se presenta el modelo final para el género masculino, observándose que las variables que resultan significativas son: índice de masa corporal (IMC) y Sistólica.

Tabla 11. Modelo Final - Género Masculino

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 90% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite Inferior	Límite Superior
(Constante)	9,654	9,329		1,035	,312	-6,336	25,643
IMC	1,674	,423	1,012	3,962	,001	,950	2,399
Sistólica	-,406	,142	-,731	-2,864	,009	-,649	-,163

Fuente: Elaboración propia

Otro análisis considerando el método introducir y $\alpha = 0.05$ puede verse en las tablas A.7 y A.8 del Anexo A.

Cabe resaltar que en este estudio de regresión, se obtienen resultados que ya han sido demostrados en la literatura, ejemplo de ello puede ser revisado en: La Porta (2010) y Pisabarro et al. (1999).

4.6 Análisis de Componentes Principales

El análisis de componentes principales (ACP) es una técnica estadística que permite sintetizar la información o reducir la dimensión de los datos (simplificar el número de variables) fue inicialmente desarrollada por Pearson a finales del siglo XIX. Posteriormente estudiada por Hotelling en los años 30 del siglo XX (Fernández, 2011).

Según Abascal y Grande (2005) un estudio basado en análisis de componentes principales se realiza en las siguientes fases:

4.6.1 Diseño del Análisis. Elección de las Variables

El análisis de componentes principales (ACP) es usado para estudiar las relaciones que se presentan entre p variables correlacionadas (que miden información común). El conjunto original de variables se transforma en otro conjunto de nuevas variables incorrelacionadas entre sí (que no tenga repetición o redundancia en la información) llamado conjunto de componentes principales. Las nuevas variables son combinaciones lineales de las anteriores y se van construyendo según el orden de importancia en cuanto a la variabilidad total que recogen de la muestra (Marín, 2013).

De modo ideal, se buscan $m < p$ componentes que sean combinaciones lineales de las p variables originales y que estén incorrelacionadas, recogiendo la mayor parte de la información o variabilidad de los datos. Por otra parte, el ACP no requiere la suposición de normalidad multivariante de los datos, aunque si esto último se cumple se puede dar una interpretación más profunda de dichos componentes (Fernández, 2011).

El objetivo principal del ACP es comparar los individuos según los valores de las variables continuas que se parecen. Un segundo objetivo es identificar relaciones entre las variables que están describiendo a los individuos; derivándose un tercer objetivo (útil cuando se requieren otros análisis posteriores) que es el de reducir la dimensionalidad del problema. Una alta correlación entre las variables dará como resultado que unas pocas variables sintéticas resuman lo importante de la información de las variables originales (Marín, 2013).

En resumen, el ACP busca obtener una representación gráfica simplificada de los datos que facilite el estudio de relaciones entre variables, entre observaciones (individuos), y de la caracterización de las observaciones por las variables, es decir:

- ✓ Estudio de las tipologías de observaciones o individuos basadas en sus semejanzas en las respuestas y caracterizarlos por sus respuestas tipo.
- ✓ Estudio de las relaciones entre las variables y componentes o variables sintéticas, combinación lineal de las categorías para detectar los principales factores de diferenciación entre las observaciones.
- ✓ Estudio de las relaciones entre las variables para saber si los encuestados que responden con valores altos a una pregunta le conceden valoraciones altas o bajas en las restantes.

En este estudio se utiliza el análisis de componentes principales para hacer un bosquejo del comportamiento de 18 variables, de las cuales: 11 son variables continuas activas y 7 variables ilustrativas (24 modalidades en total). En las tablas 12 y 13 se presentan en detalle el conjunto de variables incluidas en el análisis.

Tabla 12. Variables Continuas

VARIABLES CONTINUAS ACTIVAS	
1. EDAD	(CONTINUE)
5. LEPTINA	(CONTINUE)
6. SISTÓLICA	(CONTINUE)
7. DIASTÓLICA	(CONTINUE)
8. CINTURA	(CONTINUE)
9. IMC	(CONTINUE)
11. TRIGLICÉRIDOS	(CONTINUE)
12. HDL	(CONTINUE)
13. GLICEMIA	(CONTINUE)
15. COLESTEROL	(CONTINUE)
16. LDL	(CONTINUE)

Fuente: Elaboración propia

Tabla 13. Variables Ilustrativas

VARIABLES NOMINALES ILUSTRATIVAS		
2. SEXO	[AA]	(2 MODALITES)
3. GENOTIPO RECEPTOR LEPTINA	[AB]	(4 MODALITES)
4. GENOTIPO GEN LEPTINA	[AC]	(4 MODALITES)
10. DIÁGNOSTICO	[AD]	(5 MODALITES)
14. SÍNDROME METABÓLICO	[AE]	(2 MODALITES)
17. GRADO DE INSTRUCCIÓN	[AF]	(3 MODALITES)
18. PARENTESCO	[AG]	(4 MODALITES)

Fuente: Elaboración propia

Como el objetivo consiste en encontrar la asociación entre las variables constituyentes del síndrome metabólico y la leptina, se trata a todos los individuos conjuntamente sin distinción de: sexo, parentesco, grado de instrucción, diagnóstico, genotipo receptor y gen leptina y se emplean estas variables únicamente como ilustrativas.

4.6.2 Obtención de la Matriz de Correlación

A partir de las variables activas se obtiene la estructura de correlaciones recogida en la matriz de correlaciones. En la tabla 14 se presenta la información de la matriz de correlaciones para las variables bajo estudio, observándose que en general las correlaciones son altas. La correlación de la leptina con las variables constituyentes del síndrome metabólico son todas positivas, siendo las más altas cintura e índice de masa corporal (corroborando los resultados obtenidos en la regresión lineal).

Tabla 14. Matriz de Correlación

VARIABLES	EDAD	LEPT	SIS	DIAS	CINT	IMC	TRIG	HDL	GLIC	COLE	LDL
EDAD	1.00										
LEPT	0.50	1.00									
SIS	0.68	0.37	1.00								
DIAS	0.48	0.23	0.72	1.00							
CINT	0.71	0.68	0.58	0.41	1.00						
IMC	0.71	0.69	0.57	0.43	0.93	1.00					
TRIG	0.57	0.35	0.42	0.24	0.57	0.59	1.00				
HDL	0.02	0.02	-0.11	-0.09	-0.20	-0.14	-0.14	1.00			
GLIC	0.30	0.14	0.28	0.27	0.31	0.29	0.27	-0.22	1.00		
COLE	0.57	0.45	0.37	0.25	0.45	0.46	0.62	0.27	0.19	1.00	
LDL	0.56	0.46	0.39	0.27	0.47	0.47	0.58	0.06	0.24	0.97	1.00

Fuente: Elaboración propia

4.6.3 Obtención de los Componentes

En esta fase se obtiene una transformación de las variables originales en otras nuevas variables que son combinación lineal de las originales y que no están correlacionadas entre sí. Estas variables se denominan componentes principales.

El método forma los componentes de manera tal que mantengan la máxima cantidad de variabilidad posible de la nube original de datos. Los componentes se ordenan de mayor a menor de acuerdo a su varianza, así que se pueden despreciar los últimos sin mayor pérdida de información.

Los componentes se generan a partir de la matriz de correlación (diagonalización de la matriz de correlación) realizada mediante un programa de ordenador, en este caso el SPAD (Système Protablepur 1`Analyses des Données).

Las coordenadas de las variables, activas e ilustrativas sobre los ejes son las correlaciones de éstas con los componentes. Cuanto mayor es su correlación, mayor es la contribución de la variable a la varianza de ese componente. El componente principal se interpreta en función de las variables más correlacionadas con él.

En la tabla 15 se presentan las correlaciones de las variables activas sobre los componentes.

Tabla 15. Correlación de las Variables Activas

Variable/Eje	Eje 1	Eje 2	Eje 3
EDAD	-0.85	-0.01	0.15
LEPT	-0.69	0.09	-0.18
SIST	-0.74	-0.30	0.44
DIAS	-0.57	-0.38	0.61
CINT	-0.87	-0.20	-0.19
IMC	-0.87	-0.17	-0.16
TRIG	-0.73	0.11	-0.29
HDL	0.08	0.70	0.50
GLIC	-0.40	-0.34	-0.13
COLE	-0.74	0.61	0.00
LDL	-0.75	0.49	-0.09

Fuente: Elaboración propia

En la tabla 16 se presentan el valor test de las variables ilustrativas sobre cada componente.

Tabla 16. Coordenadas de las variables Ilustrativas

VALOR - TEST			
MODALIDAD	Eje 1	Eje 2	Eje 3
SEXO			
F	-2.6	1.6	0.8
M	2.6	-1.6	-0.8
GENOTIPO RECEPTOR LEPTINA			
Q/Q	-3.0	1.8	-0.6
Q/R	3.0	-1.2	-0.2
R/R	0.3	-0.6	1.1
PERDIDOS	0.3	-0.9	0.9
GENOTIPO GEN LEPTINA			
A/A	0.9	-0.9	0.4
G/A	0.1	-1.6	0.6
G/G	0.2	-0.7	-1.2
PERDIDOS	0.3	-0.9	0.9

DIAGNOSTICO			
OTRO DIAGNOSTICO	0.6	0.1	1.1
OTRO TRASTORNO DEL HUMOR	-3.2	0.8	-1.7
SIN DIAGNOSTICO EJE I	3.0	-1.7	-0.5
TRASTORNO BIPOLAR	-3.5	2.8	1.2
TRASTORNO DE ANSIEDAD	0.0	0.2	0.8
SÍNDROME METABÓLICO			
NEGATIVO	4.6	3.1	0.9
POSITIVO	-4.6	-3.1	-0.9
GRADO DE INSTRUCCIÓN			
PRIMARIA	0.0	1.4	0.7
SECUNDARIA	0.4	-1.0	-1.2
UNIVERSITARIA	-0.3	-0.3	0.4
PARENTESCO			
BISNIETO	5.8	0.3	-0.3
HIJO	-6.2	1.4	0.6
NIETO	0.2	0.6	-0.2
OTRO	-1.8	-2.5	0.1

Fuente: Elaboración propia

4.6.4 Selección de los Factores

Se seleccionan los componentes a ser conservados de acuerdo a cualquiera de los siguientes criterios: mantener un porcentaje de variabilidad específico, se conserva la componente con varianza mayor que 1 o que los factores tengan una interpretación con sentido e interés.

En la tabla 17 presenta la cantidad de información de cada componente o eje (valor propio) para las 11 variables continuas bajo estudio. El primer factor explica el 48,89% de la variabilidad total, el segundo resume el 13,97% y el tercer factor 9,50%. Por tanto, la combinación lineal de las variables originales con los dos primeros componentes sintetiza el 62,86 % de la variabilidad total del conjunto de

datos. El resto de factores se desprecia porque no aportan un porcentaje alto de información, además recogen muy poca variabilidad.

Tabla 17. Valores Propios

N°	Valor Propio	Porcentaje	Porcentaje Acumulado
1	5.3777	48.89	48.89
2	1.5371	13.97	62.86
3	1.0447	9.50	72.36
4	0.9973	9.07	81.43
5	0.6905	6.28	87.70
6	0.5116	4.65	92.35
7	0.3130	2.85	95.20
8	0.2676	2.43	97.63
9	0.1975	1.80	99.43
10	0.0629	0.57	100.00
11	0.0000	0.00	100.00

Fuente: Elaboración propia

4.6.5 Interpretación de los componentes principales

Se interpretan los resultados eje por eje, en orden decreciente de importancia. Se identifica cada dimensión, dándole una interpretación a esta nueva variable sintética en función de sus relaciones con las originales, en función de sus correlaciones con las variables activas y posteriormente con las ilustrativas.

Para llevar a cabo la interpretación se seleccionan las variables que tienen correlación alta con el factor (cercano a 1), se separan por un lado las de coordenada negativa y por otro las que tienen coordenadas positivas. Se pueden dar dos situaciones: (1) Si todas las variables están del mismo lado es un factor de talla, síntesis de las variables. (2) Si se sitúan un grupo a cada lado del factor es necesario buscar un denominador común que relacione las de un lado y las opongá a las del otro.

Las contribuciones de los individuos dan información de si es un factor común o por el contrario está creado únicamente por una o unas pocas observaciones muy diferentes de las demás.

La interpretación de cada componente principal se obtiene seleccionando las variables que presentan alta correlación con el mismo (cercana a 1). Las variables ilustrativas complementan la interpretación. Para las variables ilustrativas SPAD realiza el contraste y normaliza los resultados, obteniendo un valor test. Si ese valor test es mayor que 2 (en valor absoluto) la coordenada es significativa ($\alpha=5,5\%$). Para las ilustrativas continuas se consideran significativas aquellas cuyas coordenadas estén próximas a 1.

Primer Componente: recoge el 48,89% de la información (tabla 18). Presenta alta correlación con las variables edad, leptina, sistólica, cintura, índice de masa corporal, triglicéridos, colesterol, LDL. La correlación es menos fuerte con la variable glicemia. Por otra parte, todas las variables se encuentran situadas del lado izquierdo del eje. Este componente agrupa el mayor número de variables, tanto aquellas relacionadas con medidas físicas como con estudios de laboratorio. Constituye un factor de talla (medidas de valores). Este componente se denominó “**Factores de Riesgo Metabólico**” (agrupa las variables que en el análisis descriptivo arrojaron mayor número de sujetos con valores anormales) (Tabla 18).

En lo que se refiere a las variables ilustrativas (Tabla 18) se observa que las más relacionadas con este componente son: género, genotipo receptor leptina, diagnóstico, síndrome metabólico y parentesco.

En general, las mujeres de la muestra estudiada se caracterizan por poseer problemas de trastorno bipolar o trastornos del humor y síndrome metabólico positivo. En las mujeres con problemas mentales severos o SM predomina el gen receptor para la leptina Q/Q y parentesco hijo, así como también poseen mayor número de sujetos con valores anormales en las variables continuas medidas.

Además, los niveles de leptina tienden a ser mayor en mujeres que en los hombres. El género masculino no presenta problemas mentales severos ni síndrome metabólico, el gen receptor asociado para la leptina es Q/R y parentesco bisnieto.

Tabla 18. Pautas para la Interpretación del Primer Factor

VARIABLES CONTINUAS	
CAMPO NEGATIVO	CAMPO POSITIVO
Edad = -0.85	
Leptina = -0.69	
Presión Sistólica = -0.74	
Cintura = -0.87	
Índice de Masa Corporal = -0.87	
Triglicéridos = -0.73	
Glicemia = -0.40	
Colesterol = -0.74	
Colesterol LDL = -0.75	
VARIABLES ILUSTRATIVAS	
CAMPO NEGATIVO	CAMPO POSITIVO
Género: Femenino	Género: Masculino
Genotipo Receptor Leptina : (Q/Q)	Genotipo Receptor Leptina (Q/R)
Diagnóstico: Trastorno Bipolar; Otro Trastorno del Humor.	Diagnóstico: Sin diagnóstico Eje I
Síndrome Metabólico: Positivo	Síndrome Metabólico: Negativo
Parentesco: Hijo	Parentesco: Bisnieto

Fuente: Elaboración propia

Segundo Componente: explica el 13,97% de la información, presenta correlación positiva alta (cercana a 1) con la variable HDL (lipoproteínas de alta densidad), por tanto, se denominó dicho factor como: “**Nivel de lipoproteínas en sangre**”.

En lo que se refiere a variables ilustrativas (Tabla 19), este componente no presenta relación con el género. Indica que los sujetos con niveles altos de lipoproteínas en la sangre no tienen riesgo de padecer síndrome metabólico (SM negativo) pero pueden padecer problemas mentales severos. Por otra parte, arroja que los sujetos cuyo parentesco es “otro” con niveles bajos de lipoproteínas en la sangre (valores anormales de HDL) tienden a presentar problemas metabólicos.

Tabla 19. Pautas para la Interpretación del Segundo Factor

VARIABLES CONTINUAS	
CAMPO NEGATIVO	CAMPO POSITIVO
	HDL = 0.70
VARIABLES ILUSTRATIVAS	
CAMPO NEGATIVO	CAMPO POSITIVO
Síndrome Metabólico: Positivo	Diagnóstico: Trastorno Bipolar
Parentesco: Otro	Síndrome Metabólico: Negativo

Fuente: Elaboración propia

Los componentes principales quedan expresados como combinación lineal (ejes unitarios) de la siguiente manera:

$$y_1 = -0.37 \text{ edad} - 0.30 \text{ leptina} - 0.32 \text{ sistolica} - 0.25 \text{ diastolica} - 0.37 \text{ cintura} \\ - 0.37 \text{ imc} - 0.31 \text{ trigliceridos} + 0.03 \text{ hdl} - 0.17 \text{ glicemia} \\ - 0.32 \text{ colesterol} - 0.32 \text{ ldl}$$

$$y_2 = -0.01 \text{ edad} + 0.07 \text{ leptina} - 0.25 \text{ sistolica} - 0.30 \text{ diastolica} - 0.16 \text{ cintura} \\ - 0.13 \text{ imc} + 0.09 \text{ trigliceridos} + 0.57 \text{ hdl} - 0.27 \text{ glicemia} \\ + 0.49 \text{ colesterol} + 0.39 \text{ ldl}$$

De esta manera, se toman los dos primeros componentes que son los que aportan mayor cantidad de información para el análisis (ver tabla 20).

Tabla 20. Correlación de las Variables Activas

Variable/Eje	Eje 1	Eje 2
EDAD	-0.85	-0.01
LEPT	-0.69	0.09
SIST	-0.74	-0.30
DIAS	-0.57	-0.38
CINT	-0.87	-0.20
IMC	-0.87	-0.17
TRIG	-0.73	0.11
HDL	0.08	0.70
GLIC	-0.40	-0.34
COLE	-0.74	0.61
LDL	-0.75	0.49

Fuente: Elaboración propia

4.6.6 Representaciones Gráficas

Se representarán en un plano los dos primeros componentes con lo cual se representa el 62,86% de la variabilidad de la nube original de datos.

1. Representación de Variables

La representación de las variables facilita el estudio de las relaciones entre éstas. Para la interpretación de la nube de variables se analiza:

- ✓ La proximidad de una variable a la circunferencia de radio 1, que indica buena calidad de representación sobre el plano.
- ✓ La dirección de los vectores que unen cada variable con el origen define zonas para los individuos. Por un lado los que toman valores mayores que la media para esa variable y en la dirección opuesta los que toman valores menores que la media.
- ✓ La tipología de variables. La distancia entre variables j y j' se interpreta en términos de correlaciones. Si la correlación es: (1) próxima a 1 la distancia

entre las variables es casi nula. (2) próxima a -1 la distancia entre las variables es máxima. (3) próxima a 0 la distancia entre las variables es intermedia.

Esto permite identificar grupos de variables relacionadas, grupos que son opuestos o las que no están relacionadas.

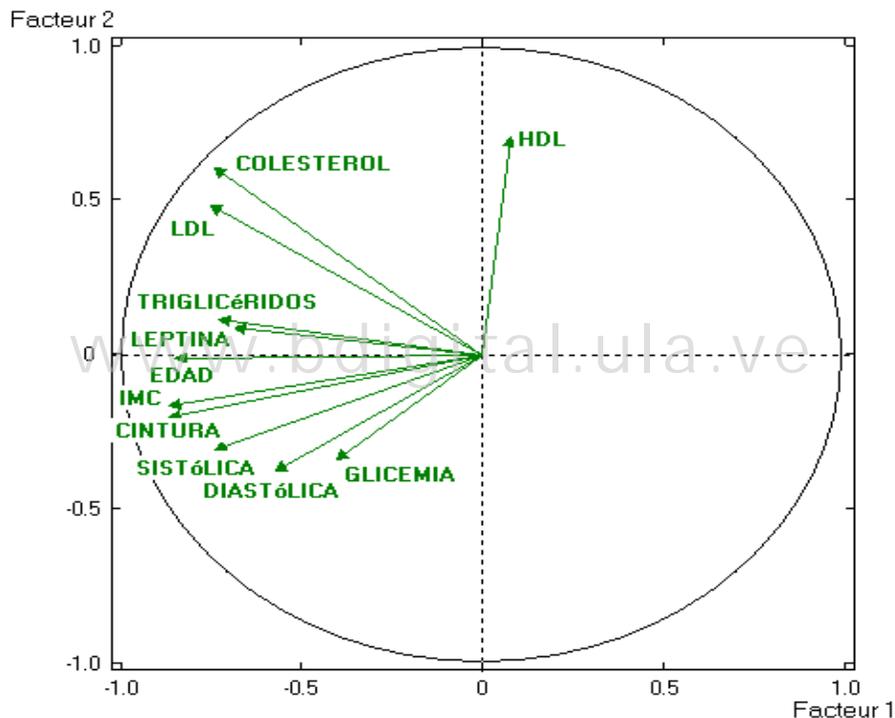
Al analizar el plano factorial (gráfico 32) se observa que:

- ✓ Las variables circunferencia de cintura, índice de masa corporal, edad y colesterol están próximas al círculo, indicando que dichas variables están bien representadas en el plano.
- ✓ Las variables edad, leptina, triglicéridos, colesterol, ldl, imc, cintura, presión sistólica y diastólica, glicemia se ubican del lado izquierdo en el primer componente.
- ✓ Los sujetos con valores anormales en todas estas variables presentan valores normales en los niveles de lipoproteínas en sangre (HDL).
- ✓ La edad está completamente representada por el eje 1 indicando que el riesgo de presentar valores elevados en los factores de riesgo metabólico aumenta con la edad.
- ✓ Por otra parte, las variables se visualizan en dos grupos: uno representado por las variables medidas por una muestra de sangre (colesterol, triglicéridos, LDL, leptina) y otro grupo con las variables que dependen de medidas físicas (índice de masa corporal (IMC), cintura, sistólica y diastólica).
- ✓ La variable glicemia aunque se mide a través de la sangre no está fuertemente correlacionada con las demás, presenta la correlación más baja para el primer componente.
- ✓ La variable HDL (los niveles de lipoproteínas en sangre) se oponen a la glicemia, lo cual indica que los valores de glicemia están asociados a los

valores de HDL (disminución de la glicemia aumentan los niveles de colesterol HDL).

- ✓ Se observa que la variable glicemia se encuentra cercana a la presión sistólica y diastólica. Según la sociedad española de diabetes “la presencia de diabetes provoca un aumento de la presión arterial y la presencia de hipertensión arterial es un factor de riesgo de padecer diabetes, existe una interrelación directa entre la glicemia y la presión arterial”.

Gráfico 32. Representación de las Variables



Fuente: Elaboración propia

2. Representación de los Individuos

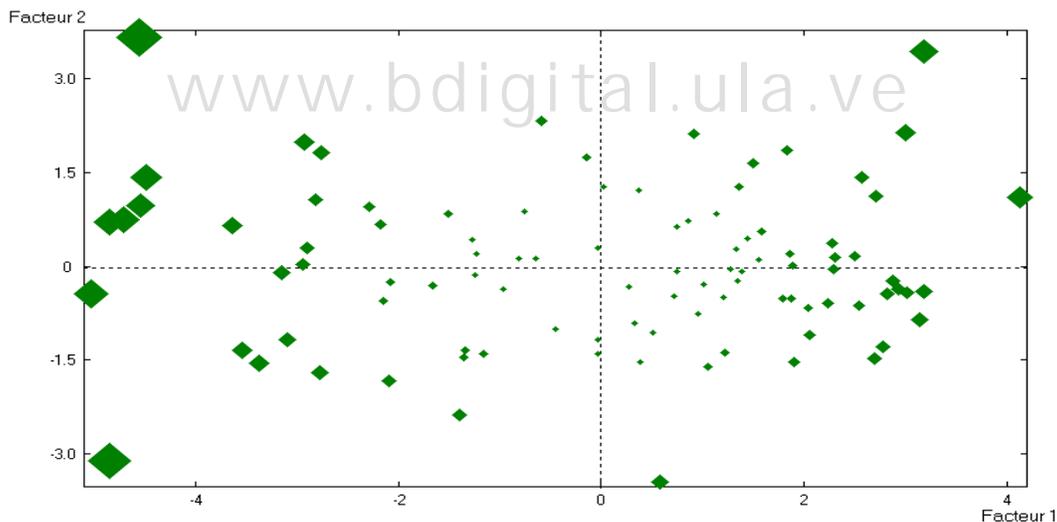
Este tipo de representación permite buscar tipologías de individuos que tienen un comportamiento semejante. Las distancias entre individuos se interpretan en términos de semejanzas en su comportamiento en el conjunto de variables activas.

Se interpreta:

- ✓ La distribución de los individuos sobre el plano buscando zonas de alta densidad, zonas vacías, entre otros.
- ✓ Las características de las zonas densidad por las categorías de variables ilustrativas, ya que la representación de dichas variables es la representación media de los individuos que poseen esa categoría.
- ✓ El origen de coordenadas coincide con el individuo medio.

En el gráfico 33 se muestra la representación de los individuos sobre los ejes o plano 1-2, observándose que la nube de individuos está dispersa (distribuida sobre todo el plano) lo cual no permite una diferenciación o determinación de zonas de individuos (la nube es muy parecida en ambos lados del eje).

Gráfico 33. Representación de los Individuos



Fuente: Elaboración propia

3. Representación de las Variables Ilustrativas (Suplementarias)

Una categoría ilustrativa representa el centro de gravedad de los individuos que la poseen. Si los individuos se reparten aleatoriamente, independientemente del factor, como toda la población, su centro de gravedad será próximo al del conjunto

de individuos, el origen. Por el contrario si se aleja del origen, $t > 2$, indica que ese grupo toma valores mayores que la media en las variables de esa dirección y menores que la media en las variables opuestas.

Para poder identificar zonas en la nube de individuos se usaron algunas variables suplementarias (ilustrativas) como son: género, genotipo receptor leptina, genotipo gen leptina, diagnóstico, síndrome metabólico, grado de instrucción y parentesco.

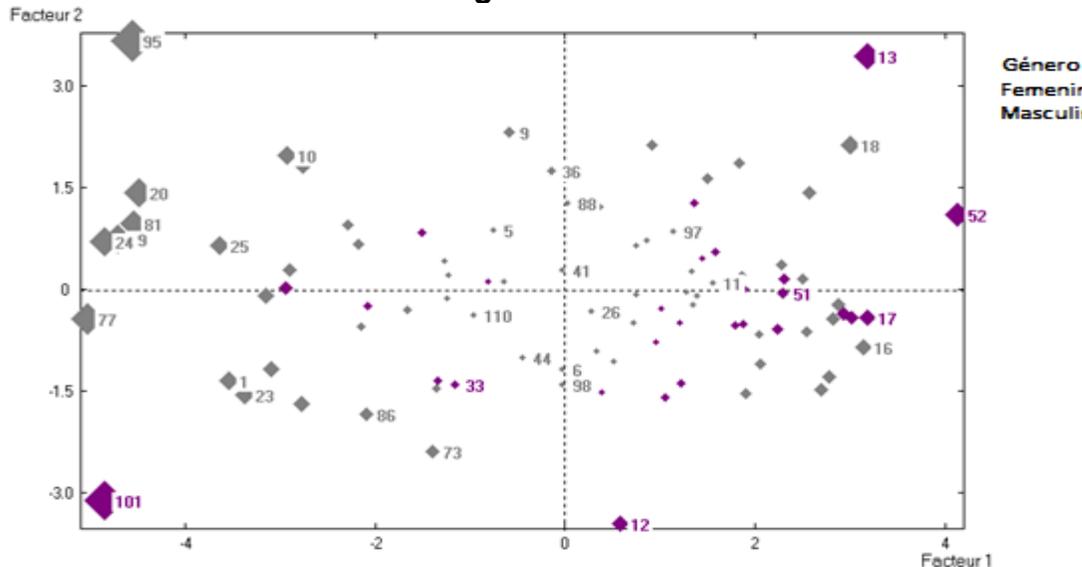
En el gráfico 34 se muestra el plano factorial incluyendo las variables continuas e ilustrativas en conjunto, observándose que:

- ✓ Los individuos del primer cuadrante se caracterizan por presentar valores normales de lipoproteínas en sangre y las variables ilustrativas que están relacionadas con este cuadrante son: gen leptina G/A, parentesco bisnieto, grado de instrucción primaria, trastorno de ansiedad, problemas cerebrales y dependencia de sustancias.
- ✓ En el segundo cuadrante se encuentran los individuos que tienen niveles elevados de triglicéridos, colesterol, colesterol LDL y leptina. Estos individuos son mujeres cuyo parentesco es hijo, receptor Q/Q y padecen de trastorno bipolar y del humor.
- ✓ El tercer cuadrante está representado por aquellos individuos, que si bien tienen niveles normales de lipoproteínas, las medidas de índice de masa corporal (IMC), circunferencia de cintura (CIN) y los valores de presión están por encima del rango (valores anormales). Además, presentan síndrome metabólico positivo, Gen A/A, receptor R/R, problemas cerebrales y dependencia de sustancias.
- ✓ El cuarto cuadrante está representado por el género masculino (parentesco tataranieta) cuyo gen es G/G y receptor Q/R.

De esta manera, se visualiza nuevamente que las mujeres cuyo parentesco es hijo tienden a padecer problemas de trastorno bipolar y del humor así como síndrome metabólico positivo.

como en los niveles de lipoproteínas en sangre. En general, no se observan grupos o zonas de individuos según el género.

Gráfico 35. Individuos según Género

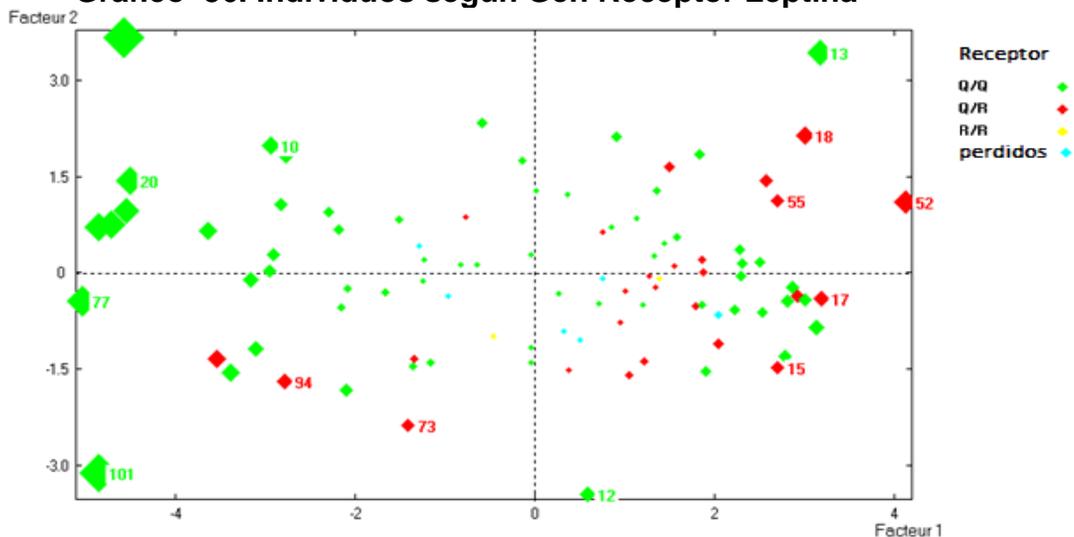


Fuente: Elaboración propia

2.- Individuos vs. Genotipo Receptor Leptina

En el gráfico 36 se representa la nube de individuos agrupada según el genotipo receptor de la leptina, observándose que la nube de individuos para el genotipo Q/Q está dispersa en todo el plano. Por otra parte, se tienen muy pocos individuos con el genotipo R/R (no aportan información relevante). Los individuos cuyo genotipo para la leptina es Q/R están correlacionados positivamente con el eje 1, se asocia mayormente con valores normales en los factores de riesgo metabólico (se ubican casi todos al lado derecho del eje 1). El gen que predomina en la muestra bajo estudio es Q/Q (asociado en su mayoría con individuos con valores anormales en ambos factores: niveles de lipoproteína en sangre y riesgo metabólico).

Gráfico 36. Individuos según Gen Receptor Leptina

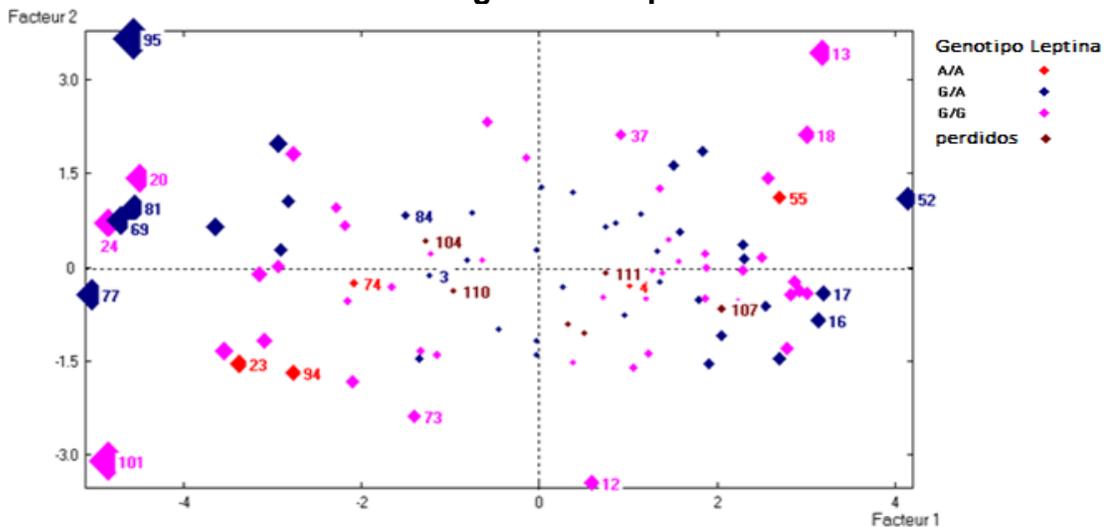


Fuente: Elaboración propia

3.- Individuos vs. Gen Leptina

En el gráfico 37 se representa la nube de individuos agrupada según el genotipo del gen para la leptina. Se observa que la nube de individuos no aporta ninguna información relevante en la muestra bajo estudio, la nube está dispersa para todos los genotipos está dispersa en todo el plano sin zonas definidas.

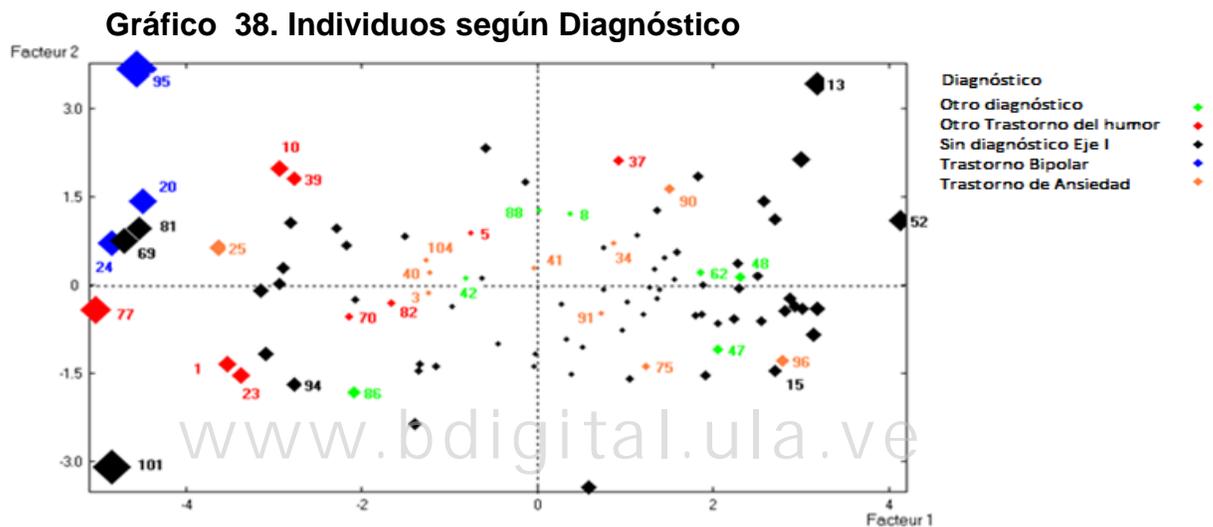
Gráfico 37. Individuos según Gen Leptina



Fuente: Elaboración propia

4.- Individuos vs. Diagnóstico

En el gráfico 38 se representa la nube de individuos agrupada según el diagnóstico, observándose claramente que aquellos individuos con trastorno bipolar y otro trastorno del humor presentan alta correlación con ambos ejes, son individuos con valores elevados en los niveles de lipoproteína en sangre y en los factores de riesgo metabólico, los demás individuos no presentan un comportamiento específico (se distribuyen en todo el plano).

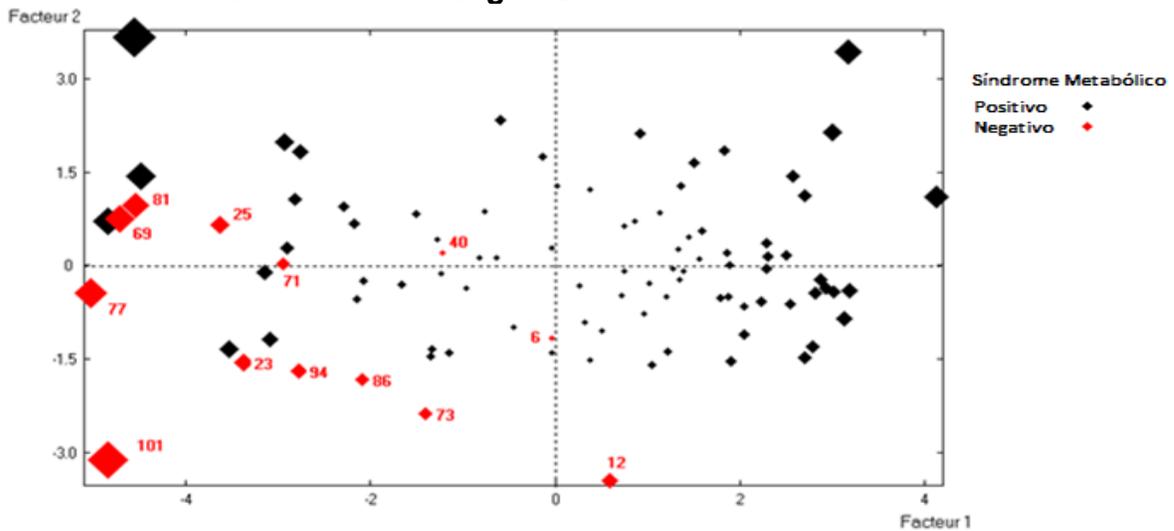


Fuente: Elaboración propia

5.- Individuos vs. Síndrome Metabólico

En el gráfico 39 se representa la nube de individuos agrupada según síndrome metabólico, observándose grupos de individuos, todos los que no presentan SM están distribuidos en todo el plano (mayormente hacia el lado derecho), mientras que aquellos individuos que son positivos para SM se encuentran ubicados del lado izquierdo del eje 1. Por tanto, los individuos que padecen dicha enfermedad son aquellos que presentan valores anormales para los factores de riesgo metabólico, sin embargo pueden presentar niveles bajos de lipoproteínas o no.

Gráfico 39. Individuos según Síndrome Metabólico

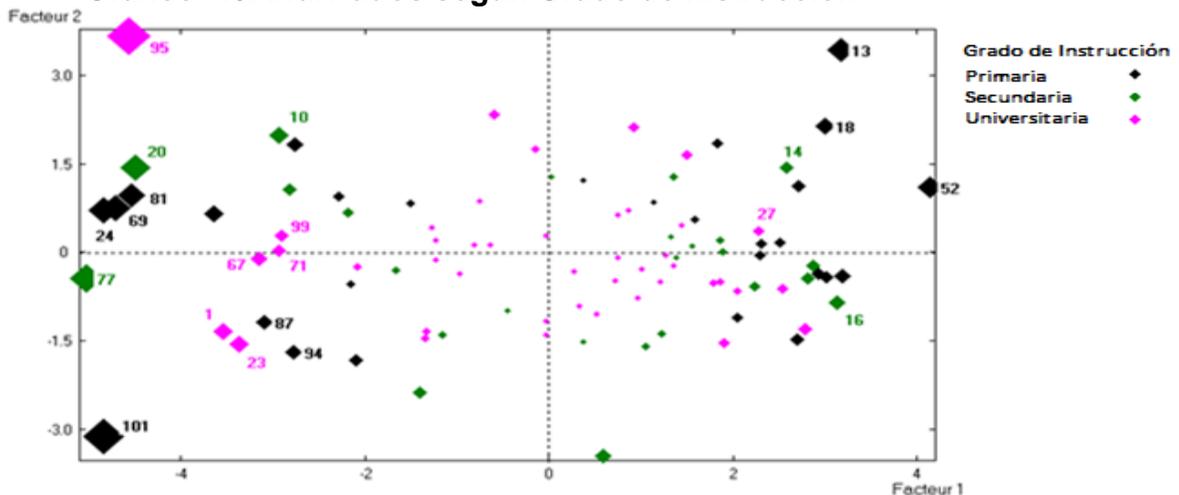


Fuente: Elaboración propia

6.- Individuos vs. Grado de Instrucción

En el gráfico 40 se representa la nube de individuos agrupada según el grado de instrucción, observándose que la nube de puntos está dispersa en todo el plano, lo cual no permite una diferenciación o determinación de zonas de individuos (la nube es muy parecida en ambos lados del eje). Esta variable no aporta información relevante en el estudio.

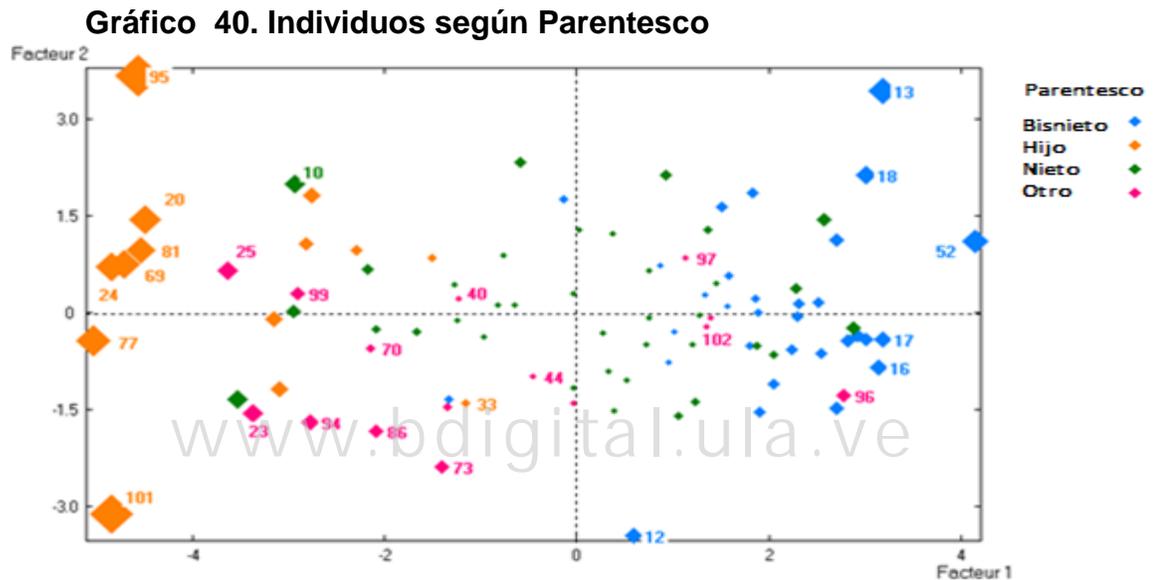
Gráfico 40. Individuos según Grado de Instrucción



Fuente: Elaboración propia

7.- Individuos vs. Parentesco

En el gráfico 40 se representa la nube de individuos agrupada según parentesco, observándose grupos de individuos para los parentescos: bisnietos e hijos, indicando que para la muestra bajo estudio, los individuos con parentesco bisnieto presentan valores normales para los niveles de lipoproteínas en sangre y factores de riesgo metabólico, mientras que los hijos presentan valores anormales en ambos factores (ejes).



Fuente: Elaboración propia

En el anexo B se presenta el gráfico de los componentes 3 y 4 para complementar el análisis.

4.7 Factores Asociados a los tipos de trastorno

En primer lugar, se efectuó un análisis bivariado para determinar posibles asociaciones entre la variable diagnóstico y el conjunto de variables involucradas en el estudio.

La variable diagnóstica está compuesta por cinco categorías: sin diagnóstico en el eje I (sujetos que no presentaron ningún trastorno), trastorno bipolar, otro trastorno del humor, trastorno de ansiedad y otro diagnóstico (enfermedades cerebrales, abuso y dependencia de sustancias). Este análisis se realizó con el lenguaje R; las sentencias están en el Anexo C.

4.7.1 Relación entre los tipos de trastorno y las variables cualitativas

Las variables cualitativas consideradas son: sexo, síndrome metabólico, gen leptina, gen receptor leptina y parentesco.

1.- Diagnóstico vs. Sexo

En la tabla 21 se presentan los resultados obtenidos, observándose que el género femenino presenta el mayor número de sujetos con trastornos para todas las categorías de la variable diagnóstica. No existen hombres con problemas de trastorno bipolar o del humor y muy pocos padecen trastorno de ansiedad u otro diagnóstico.

www.bdigital.ula.ve

Tabla 21. Diagnóstico según Sexo

Diagnóstico	Sexo	
	Masculino	Femenino
Sin diagnóstico Eje I	26	41
Trastorno Bipolar	0	3
Otro trastorno del Humor	0	9
Trastorno de Ansiedad	1	9
Otro diagnóstico	2	5

Fuente: Elaboración propia

El test exacto de Fisher arrojó un nivel de significancia de 0,042 ($p < 0.05$), por tanto, indica que las variables no son independientes entre sí, es decir, el tipo de diagnóstico está relacionado con el sexo.

2.- Diagnóstico vs. Síndrome Metabólico (SM)

En la tabla 22 se presentan los resultados obtenidos, observándose que los sujetos que padecen problemas metabólicos (positivos) no sufren de trastorno bipolar. Muy pocos padecen trastornos del humor, de ansiedad y otro diagnóstico.

Tabla 22. Diagnóstico según Síndrome Metabólico

Diagnóstico	Síndrome Metabólico	
	Negativo	Positivo
Sin diagnóstico Eje I	59	8
Trastorno Bipolar	3	0
Otro trastorno del Humor	7	2
Trastorno de Ansiedad	8	2
Otro diagnóstico	6	1

Fuente: Elaboración propia

www.bdigital.ula.ve

El test exacto de Fisher arrojó un nivel de significancia de 0,727 ($p > 0.05$), lo que sugiere que las variables son independientes entre sí, es decir, el tipo de diagnóstico no está asociado al síndrome metabólico.

3.- Diagnóstico vs. Gen Leptina

En la tabla 23 se presentan los resultados obtenidos, observándose que el mayor número de sujetos con trastornos contienen el gen GG o GA, lo que sugiere que el alelo G puede estar asociado a los diferentes tipos de trastorno.

Tabla 23. Diagnóstico según Gen Leptina

Diagnóstico	Gen Leptina		
	GG	GA	AA
Sin diagnóstico Eje I	33	25	4
Trastorno Bipolar	2	1	0
Otro trastorno del Humor	5	3	1
Trastorno de Ansiedad	4	5	0
Otro diagnóstico	2	5	0

Fuente: Elaboración propia

El test exacto de Fisher arrojó un nivel de significancia de 0,791 ($p > 0.05$), lo cual indica que el tipo de diagnóstico no está asociado al gen para la leptina. Quiere decir que las variables son independientes entre sí.

4.- Diagnóstico vs. Gen Receptor Leptina

En la tabla 24 se presentan los resultados obtenidos, observándose que el mayor número de sujetos con trastornos contiene el gen receptor QQ. Cabe resaltar que todos los sujetos de la muestra que padecen trastorno bipolar contiene el gen QQ.

Tabla 24. Diagnóstico según Receptor Leptina

Diagnóstico	Gen Receptor Leptina		
	QQ	QR	RR
Sin diagnóstico Eje I	40	20	2
Trastorno Bipolar	3	0	0
Otro trastorno del Humor	7	2	0
Trastorno de Ansiedad	7	2	0
Otro diagnóstico	5	2	0

Fuente: Elaboración propia

El test exacto de Fisher arrojó un nivel de significancia de 0.94 ($p > 0.05$), lo cual indica que el tipo de diagnóstico no está asociado al gen receptor leptina. Las variables son independientes entre sí.

5.- Diagnóstico vs. Parentesco

En la tabla 25 se presentan los resultados obtenidos, observándose que los sujetos con trastorno bipolar son aquellos cuyo parentesco es hijo. Por otra parte, los nietos presentan trastornos del humor, de ansiedad, enfermedades cerebrales, abuso y dependencia de sustancias.

Tabla 25. Diagnóstico según Parentesco

Diagnóstico	Parentesco			
	Hijo	Nieto	Bisnieto	Otro
Sin diagnóstico Eje I	9	23	26	9
Trastorno Bipolar	3	0	0	0
Otro trastorno del Humor	2	5	0	2
Trastorno de Ansiedad	0	5	2	3
Otro diagnóstico	0	3	3	1

Fuente: Elaboración propia

El test exacto de Fisher arrojó un nivel de significancia de 0.020 ($p < 0.05$), lo cual indica que las variables no son independientes entre sí, por tanto, el tipo de diagnóstico está asociado al parentesco.

4.7.2 Relación entre los tipos de trastorno y las variables cuantitativas

Cuando las variables son cuantitativas continuas, se debe seleccionar el tipo de test estadístico (paramétrico o no paramétrico) dependiendo si las variables cumplen la condición de normalidad. Para realizar esta comprobación se aplica el test de normalidad de Shapiro-Wilk. Como las variables cumplen la condición

establecida, se aplica ANOVA. Las variables cuantitativas consideradas son: edad y leptina.

1.- Diagnóstico vs. Edad

En primer lugar se realiza un test para verificar si la variable edad proviene de una distribución normal. En la tabla 26 se presentan los resultados del test de normalidad Shapiro - Wilk, observándose que el test es significativo, por lo tanto, la edad no proviene de una distribución normal $p=0.000281$ ($p<0.05$).

Tabla 26. Prueba de Normalidad Edad

Prueba de Normalidad	W	p-value
Shapiro - Wilk	0.9405	0.000281

Fuente: Elaboración propia

Como la variable edad no cumple la condición de normalidad, se debe realizar un test no paramétrico. En la tabla 27 se muestra el test de Kruskal-Wallis para la variable edad, observándose que el $p\text{-value}=0.003191$ ($p<0.05$) es significativo, es decir, existen diferencias entre los tipos de diagnóstico en las medias de la variable edad.

Tabla 27. Prueba Kruskal Wallis

Prueba de Normalidad	W	p-value
Kruskal-Wallis	15.8753	0.003191

Fuente: Elaboración propia

El test ANOVA se presenta en la tabla 28, se observa que el valor p es altamente significativo, ya que es menor a 0.01 ($p=0.0048$), por tanto, la edad está asociada con el tipo de diagnóstico del sujeto.

Tabla 28. ANOVA Diagnóstico vs. Edad

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Diagnóstico	4211	4	1052.7	4.016	0.0048
Residual	23855	91	262.1		
Total	28066	95			

Fuente: Elaboración propia

2.- Diagnóstico vs. Leptina

El test ANOVA se presenta en la tabla 29, observándose que p es altamente significativo, ya que es menor a 0.001 ($p=0.000225$), por tanto, la leptina está asociada con el tipo de diagnóstico del sujeto.

Tabla 29. ANOVA Diagnóstico vs. Leptina

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Diagnóstico	4517	4	1129.3	6.134	0.000225
Residual	15280	83	184.1		
Total	19797	87			

Fuente: Elaboración propia

4.8 Modelo de Regresión Logística Multinomial

En este apartado se ajusta el modelo de regresión logística multinomial para la variable diagnóstico. Para ello se seguirán los pasos explicados en el capítulo de metodología para el ajuste del modelo, usando el método de selección stepwise forward-backward y el software R (ver en el Anexo D las sentencias utilizadas).

4.8.1 Selección del modelo

La selección de éste se realizará mediante el método de stepwise, comenzando con el modelo inicial que contiene sólo la constante y en cada paso se analizará la inclusión o no de alguna de las variables mediante contrastes de razón de verosimilitudes. Considerándose además, en cada paso la posibilidad de eliminar alguna variable que se haya incluido en los pasos anteriores.

Los pasos a seguir para seleccionar el modelo son los siguientes:

Paso 1:

Se realiza el modelo inicial sin incluir ninguna variable, sólo con la constante, obteniéndose para cada categoría de la variable dependiente y para cada variable explicativa un coeficiente, su error estándar y el estadístico de Wald correspondiente (Tabla 30).

Tabla 28. Modelo de Regresión Logística Multinomial con la constante

Variab Independientes	Variable Dependiente	Coefficientes (b) (EE)	Test de Wald
Constante	Trastorno Bipolar	-3.106 (0.590)	-5.263
	Otro trastorno del Humor	-2.007 (0.355)	-5.655
	Trastorno de Ansiedad	-1.902 (0.339)	-5.611
	Otro Diagnóstico	-2.258 (0.397)	-5.687

Fuente: Elaboración propia

Por cada variable explicativa (por separado) se obtiene un modelo (ver tablas D.2 hasta D.5 del Anexo D).

Comparación de modelos: se compara el modelo 0 (solo constante) con cada uno de los demás modelos mediante el contraste condicional de razón de verosimilitud. Luego de los contraste realizados, se observa que la variable que debe incluirse es la variable parentesco (modelo 4), ya que es el modelo cuyo contraste con el modelo 0 resulta ser el más significativo ($p_value = 0.0075$) y es el que produce el mayor cambio en la varianza, del valor 193.49 que presenta el modelo inicial a 166.43 que presenta el modelo con el parentesco (ver tablas D.6 hasta D.9 del Anexo D).

Por tanto, el modelo que se tiene es:

$$\text{Diagnóstico} = \text{constante} + \text{hijo} + \text{nieto} + \text{bisnieto} + \text{otro}$$

Paso 2:

En este paso, se toma el modelo obtenido en el paso 1, se compara éste con todos los modelos que resultan de incluir cada una del resto de variables y contrastándolo con el contraste condicional de razón de verosimilitudes (ver tablas D.10 hasta D.12 del Anexo D).

Al contrastar los modelos (ver tablas D.13 hasta D.15 del Anexo D), se obtiene que la variable que debe incluirse es la variable edad (modelo 2), ya que es el modelo cuyo contraste con el modelo 1 resulta ser el más significativo ($p_value = 0.028$) y es el que produce el mayor cambio en la varianza, del valor 166.43 que presenta el modelo 1 a 155.55 que presenta el modelo con la variable sexo (ver tabla D.10 del Anexo D).

De esta manera, el modelo que se tiene hasta ahora es:

$$\text{Diagnóstico} = \text{constante} + \text{hijo} + \text{nieto} + \text{bisnieto} + \text{otro} + \text{edad}$$

Paso 3:

En este paso, se toma el modelo obtenido en el paso 2 y se repite el procedimiento descrito en dicho paso. Al contrastar los modelos, se observa que ninguno de los contraste es significativo (ver tablas D.16 y D.17 del Anexo D), por tanto en este paso no se incluirá ninguna covariable en el modelo.

www.bdigital.ula.ve

De esta manera, el modelo final es el que incluye como variables independientes: hijo, nieto, bisnieto, otro y edad. Este modelo presenta una varianza de 155.55. En la tabla 31 se muestran los parámetros resultantes del modelo.

Tabla 29. Modelo Final

```
> Modelo1 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro + edad, data=Datos, trace=FALSE)

> summary(Modelo1, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro +
  edad, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      -11.149276  12.78766 -5.326226 -10.114581 -8.496126 -0.05170671
Otro trastorno del humor -7.567373   1.42121  3.588579 -15.398402  2.821240  0.08030621
Trastorno de Ansiedad  -10.179469 -28.20335  6.053048  6.355930  5.614901  0.08470115
Otro diagnóstico      -10.311357 -29.46712  6.326726  7.210687  5.618355  0.06496201

Std. Errors:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      1.9025015 1.902501e+00 6.180252e-07 6.090962e-08 2.757868e-08 0.07222180
Otro trastorno del humor 1.3979992 1.180280e+00 4.878465e-01 2.439586e-08 8.335896e-01 0.03944683
Trastorno de Ansiedad   0.9378527 8.305232e-14 5.727623e-01 6.640736e-01 1.039349e+00 0.03771861
Otro diagnóstico        1.1006553 8.565800e-15 6.876001e-01 6.567756e-01 1.307310e+00 0.04533733

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      -5.860324  6.721499e+00 -8.618137e+06 -1.660588e+08 -3.080687e+08 -0.7159432
Otro trastorno del humor -5.413002  1.204130e+00 7.355959e+00 -6.311891e+08  3.384446e+00  2.0358091
Trastorno de Ansiedad  -10.854016 -3.395853e+14  1.056817e+01  9.571123e+00  5.402324e+00  2.2456062
Otro diagnóstico       -9.368380 -3.440090e+15  9.201170e+00  1.097892e+01  4.297644e+00  1.4328592

Residual Deviance: 155.5496
AIC: 195.5496
```

Fuente: Elaboración propia. www.bdigital.ula.ve

4.8.2 Odds ratios e Intervalos de Confianza

A continuación se calculan las exponenciales de los coeficientes, las Odds ratios, y los intervalos de confianza de éstos al 95%.

✓ Odds ratios

En la tabla 32 se presentan las odds ratios para cada coeficiente obtenido en el modelo, observándose que los cocientes de ventajas son mayores que 1 en algunos casos, por lo que las variables actúan como factores de riesgo para los tipos de diagnóstico. El parentesco hijo es factor de riesgo para el trastorno bipolar y del humor. Nieto y otro para todos los tipos de diagnóstico excepto trastorno bipolar. Bisnieto para trastorno de ansiedad y otro diagnóstico. La variable edad es factor de riesgo para todos los tipos de diagnóstico.

Tabla 30. Exponenciales de los coeficientes

Variable Dependiente	Coeficientes					
	Intercepto	Hijo	Nieto	Bisnieto	Otro	Edad
Trastorno Bipolar	1.438570e-05	3.577742e+05	4.862385e-03	4.048491e-05	2.042582e-04	0.9496073
Otro trastorno del Humor	5.170488e-04	4.142131e+00	3.618263e+01	2.053803e-07	1.679766e+01	1.0836188
Trastorno de Ansiedad	3.794136e-05	5.642115e-13	4.254075e+02	5.758975e+02	2.744862e+02	1.0883917
Otro Diagnóstico	3.325327e-05	1.594375e-13	5.593222e+02	1.353822+03	2.754358e+02	1.0671185

Fuente: Elaboración propia

✓ **Intervalos de Confianza al 95%**

En la tabla 33 se presentan los resultados de los intervalos de confianza de las Odds ratios, observándose que la mayoría de los intervalos no contienen al 1, corroborando la significación de los parámetros por el test de Wald.

Tabla 31. Intervalos de Confianza (IC 95%)

, , Trastorno Bipolar			, , Otro trastorno del humor		
	2.5 %	97.5 %		2.5 %	97.5 %
(Intercept)	3.455564e-07	5.988849e-04	(Intercept)	3.338508e-05	8.007753e-03
hijo	8.594041e+03	1.489432e+07	hijo	4.097961e-01	4.186778e+01
nieto	4.862380e-03	4.862391e-03	nieto	1.390735e+01	9.413602e+01
bisnieto	4.048490e-05	4.048491e-05	bisnieto	2.053803e-07	2.053803e-07
otro	2.042582e-04	2.042582e-04	otro	3.278657e+00	8.606004e+01
edad	8.242686e-01	1.094005e+00	edad	1.002996e+00	1.170722e+00
, , Trastorno de Ansiedad			, , Otro diagnóstico		
	2.5 %	97.5 %		2.5 %	97.5 %
(Intercept)	6.036861e-06	2.384595e-04	(Intercept)	3.845519e-06	2.875503e-04
hijo	5.642115e-13	5.642115e-13	hijo	1.594375e-13	1.594375e-13
nieto	1.384423e+02	1.307198e+03	nieto	1.453369e+02	2.152526e+03
bisnieto	1.567057e+02	2.116439e+03	bisnieto	3.736914e+02	4.904672e+03
otro	3.579521e+01	2.104826e+03	otro	2.124398e+01	3.571125e+03
edad	1.010832e+00	1.171902e+00	edad	9.763858e-01	1.166283e+00

Fuente: Elaboración propia

4.8.3 Contraste sobre los parámetros

- ✓ **Contraste de Wald:** a continuación se realiza el contraste de los parámetros del modelo mediante el contraste de Wald. Se obtienen los niveles de significación de este estadístico para contrastar si se debe

conservar en el modelo cada uno de los coeficientes de las variables explicativas considerando un nivel de significación de 0.05.

Los resultados aparecen en las tablas D.20, D.21 y D.22 del Anexo D, observándose que casi todas las probabilidades son menores de 0.05, por lo que se conservan en el modelo todas las variables. Los únicos coeficientes que no obtienen significación estadística corresponden a: (1) Parentesco nieto, bisnieto y otro en el diagnóstico trastorno bipolar, (2) Hijo en trastorno de ansiedad y otro diagnóstico, (3) Bisnieto en otros trastornos del humor; pero al presentar significación estas variables en el resto de categorías de la variable dependiente se mantienen estas covariables en el modelo.

✓ **Contraste Condicional de Razón de Verosimilitud**

Por otra parte, se efectúa un contraste de razón de verosimilitud, para contrastar el efecto conjunto de las variables predictoras, comparando las varianzas del modelo final con el modelo con sólo la constante.

Los resultados aparecen en la tabla D.23 del Anexo D, observándose que el estadístico que sigue una distribución chi-cuadrado, presenta 16 grados de libertad, es significativo con una probabilidad de error del 5%, por lo tanto se puede decir que el modelo presenta un buen ajuste, es decir, el modelo predice bien la probabilidad de ocurrencia de las categorías de la variable dependiente. Por lo que se rechaza la hipótesis nula de que todos los coeficientes del modelo, a excepción de la constante, sean cero.

4.8.4 Interpretación del Modelo

Una vez estudiado el ajuste del modelo se presenta en la tabla 34 un resumen del modelo final con los parámetros (B), sus errores estándares (EE), las Odds Ratio (OR), el estadístico de Wald, el intervalo de confianza al 95% de las OR.

Tabla 32. Resumen Modelo de Regresión Logística Multinomial

Tipo de Diagnóstico	Var. Indep.	$B(EE)$	Test de Wald	OR	IC95% (OR)	p-valor
Trastorno Bipolar	Intersección	-11.149 (1.903)	-5.860	1.439e-05	(3.456e-07; 5.989e-04)	<0.001
	Hijo	12.788(1.903e+00)	6.721	3.578e+05	(8.594e+03;1.489e+07)	<0.001
	Nieto	-5.326(6.180e-07)	-8.618e+06	4.862e-03	(4.862e-03;4.862e-03)	1.00
	Bisnieto	-10.115(6.091e-08)	-1.661e+08	4.048e-05	(4.048e-05;4.048e-05)	1.00
	Otro	-8.496(2.758e-08)	-3.081e+08	2.043e-04	(2.043e-04; 2.043e-04)	1.00
	Edad	-0.517(0.0722)	-0.716	0.95	(8.243e-01;1.094e+00)	0.76
Otro Trastorno del Humor	Intersección	-7.567(1.398)	-5.413	5.170e-04	(3.339e-05; 8.008e-03)	<0.001
	Hijo	1.421(1.180e+00)	1.210	4.142e+00	(4.098e-01;4.187e+01)	0.114
	Nieto	3.589(4.878e-01)	7.356e+00	3.618e+01	(1.391e+01;9.414e+01)	<0.001
	Bisnieto	-15.398(2.439e-08)	-6.312e+08	2.054e-07	(2.054e-07;2.054e-07)	1.00
	Otro	2.821(8.336e-01)	3.384e+00	1.679e+01	(3.279e+00;8601e+01)	<0.001
	Edad	0.080(0.039)	2.036	1.084	(1.003e+00;1.171e+00)	0.021
Trastorno de Ansiedad	Intersección	-10.179(0.93)	-10.854	3.794e-05	(6.037e-06;2.385E-04)	<0.001
	Hijo	-28.203(.8.305e-14)	-3.396e+14	5.642e-13	(5.642e-13;5.642e-13)	1.00
	Nieto	6.053(5.728e-01)	1.057e+01	4.25e+02	1.384e+02;1.307e+03	<0.001
	Bisnieto	6.356(6.641e-01)	9.571e+00	5.759e+02	1.567e+02;2.116e+03	<0.001
	Otro	5.615(1.039e+00)	5.402e+00	2.745e+02	(3.579e+01;2.105e+03)	<0.001
	Edad	0.085(0.038)	2.245	1.088	(1.011e+00;1.172e+00)	0.012
Otro Diagnóstico	Intersección	-10.311 (1.100)	-9.368	3.325e-05	(3.846e-06;2.876e-04)	<0.001
	Hijo	-29.467(8.566e-15)	-3.440e+15	1.594e-13	(1.594e-13;1.594e-13)	1.00
	Nieto	6.327(6.876e-01)	9.201e+00	5.593e+02	(1.453e+02;2.153e+03)	<0.001
	Bisnieto	7.211(6.568e-01)	1.098e+01	1.354e+03	(3.737e+02;4.905e+03)	<0.001
	Otro	5.618(1.307e+00)	4.298e+00	2.754e+02	(2.124e+01;3.571e+03)	<0.001
	Edad	0.065(0.453)	1.433	1.067	(9.764e-01;1.166e+00)	0.076

Fuente: Elaboración propia

A continuación se interpreta cada una de las variables independientes entre los distintos tipos de diagnóstico tomando como referencia “Sin diagnóstico en el Eje I” (Tabla 34).

Padecer trastorno bipolar frente a un sujeto sin diagnóstico en el eje 1 se multiplica por $3.578e+05$ si el parentesco es hijo con respecto a otro tipo de parentesco. Presentar trastorno del humor, trastorno de ansiedad y otro diagnóstico distinto al trastorno bipolar, no resulta estar relacionado con el parentesco hijo, ya que los valores de p no son significativos ($p=0.114$, $p=1.00$ y $p=1.00$, respectivamente).

El parentesco nieto y tataranieto tiende a estar relacionado con trastorno del humor, de ansiedad y otro diagnóstico, con un valor de $p<0.001$ en los tres casos. Los bisnietos solo muestran relación con otro diagnóstico y trastorno de ansiedad.

Finalmente, se observa que si la edad aumenta en un año, el riesgo de los sujetos con trastornos del humor y de ansiedad aumenta en 1.084 y 1.088, respectivamente, con relación a aquellos que resultan sin diagnóstico en el eje I. El diagnóstico del trastorno bipolar no está relacionado con la edad ($p=0.76$).

4.8.5 Ajuste Global del Modelo

Para realizar el ajuste global del modelo, se aplica el test de Chi-cuadrado de la razón de verosimilitud comparando el modelo ajustado con el modelo saturado, que resulta de multiplicar todas las variables, la ausencia de significación de este test significa que el ajuste del modelo es bueno. Los grados de libertad del test son 24 (48 parámetros del modelo saturado – 24 parámetros del modelo ajustado). Calculando este estadístico y su p -valor se obtiene un valor del estadístico de 9.181 y $p\text{-value}=0.003$ (ver tabla D.24 del Anexo D), observándose que el test es significativo, por lo que indica que es posible que el modelo no sea adecuado para el ajuste de los datos. Sin embargo, para medir la bondad de ajuste del modelo se utilizan las tasas de calificaciones correctas.

✓ **Tasas de calificaciones correctas (tcc)**

La tasa de clasificaciones permite concluir acerca de la eficacia predictiva del modelo. En este caso, arrojó que el modelo tiene una tcc de 69.79% (ver tabla D.27 del Anexo D), indicando que un 69.79% de los casos analizados logran ser correctamente clasificados, al coincidir el tipo de diagnóstico de origen con el pronosticado por el modelo.

✓ **Calidad del ajuste del modelo**

Para medir la calidad del ajuste del modelo se utilizan los coeficientes R^2 de Mc-Fadden, de Cox-Snell y de Nagelkerke. El cálculo de éstos depende del valor de las varianzas del modelo final y del modelo inicial con sólo la constante.

A continuación se presentan los resultados de cada uno de los coeficientes mencionados. Los resultados de cada uno de los coeficientes se encuentran en las tablas D.28, D.29 y D.30 del Anexo D.

- **R^2 de Mc-Fadden (mf):** este valor debe ser menor o igual a 0.2. El coeficiente para el modelo bajo estudio arrojó un valor de $mf= 0.2$, por lo que se puede decir que el ajuste del modelo no es bueno.
- **R^2 de Cox-Snell (cs):** al realizar los cálculos se obtiene un valor de $cs=0.33$. Dicho valor no es cercano a uno, por tanto, el ajuste del modelo no es bueno.
- **R^2 de Nagelkerke (n):** nuevamente se obtiene que el parámetro alcanza un valor cercano a 1 ($n=0.38$), pero sigue siendo pequeño, por lo que el ajuste del modelo no es bueno.

4.8.6 Validación del Modelo

Por último, se realiza la validación del modelo mediante los residuos de la varianza. Los residuos que indican una falta de ajuste global son aquellos cuyo

valor absoluto son mayores que 4, y se considera que la observación correspondiente es anormal.

En la tabla D.31 del Anexo D se presentan los resultados, observándose que entre los máximos y mínimos de los valores, todos los residuos en valor absoluto son menores de 1, por lo que no hay ninguna observación que se considere anormal.

En vista de que la frecuencia de sujetos con trastorno bipolar es baja (n no es suficientemente grande), inferior a 5, la prueba chi-cuadrado usada arroja resultados poco confiables (infla los valores cuando se eleva la frecuencia observada al cuadrado), lo cual afecta el ajuste global del modelo multinomial. Por ello, se plantea un modelo binomial uniendo las categorías: trastorno bipolar y del humor para aumentar la frecuencia de sujetos en la categoría de interés en aras de encontrar un modelo que presente un buen ajuste.

4.9 Modelo de Regresión Logística Binomial

En este apartado se ajusta el modelo de regresión logística binaria para la presencia del trastorno bipolar. Para ello se seguirán los pasos explicados en el capítulo de metodología para el ajuste del modelo, usando el método de selección stepwise forward-backward y el software R (ver en el Anexo E las sentencias).

En el modelo se considera como variable dependiente el trastorno bipolar y se busca explicar la probabilidad de que un sujeto padezca trastorno bipolar (1) o no (0) en función de su edad, sexo, parentesco, gen leptina, gen receptor leptina y síndrome metabólico.

4.9.1 Selección del modelo

En este paso se ajusta el modelo sin variables, el cual será el modelo base frente al que se contrastarán los nuevos modelos. Posteriormente se ajustará un modelo

para cada una de las variables consideradas, y mediante el test de razón de verosimilitudes se decidirá cuál debería entrar.

Paso 1: Ajuste del modelo con cada una de las variables

La selección de este se realizará mediante el método de stepwise, comenzando con el modelo sin variables (ver tabla E.2 del Anexo E) y en cada paso se analizará la inclusión o no de alguna de las variables mediante contrastes de razón de verosimilitudes. Considerándose además, en cada paso la posibilidad de eliminar alguna variable que se haya incluido en los pasos anteriores. Por cada variable explicativa (por separado) se obtiene un modelo (ver tablas E.3 hasta E.9 del Anexo E).

En la tabla 35 se presentan los resultados del test en este primer paso, observándose que los modelos dos y seis resultan significativos, con $p_value = 0.0011$ y $p_value = 0.0014$, respectivamente. Sin embargo, el modelo que arroja menor devianza es el modelo dos con un valor de 61.718, por tanto, entra en el modelo la variable “edad”.

Tabla 33. Test de Verosimilitud Paso 1

Model	Resid.	Df	Resid. Dev	Df	Deviance	Pr(>Chi)
Model 1: trastorno ~ NULL	95		72.340			
Model 2: trastorno ~ edad	94	1	61.718	1	10.6215	0.001118 **
Model 3: trastorno ~ sexo	94	0	62.984	0	-1.2661	
Model 4: trastorno ~ leptina	94	0	59.891	0	3.0935	
Model 5: trastorno ~ hijo + nieto + bisnieto + otro	92	2	59.041	2	0.8497	0.653857
Model 6: trastorno ~ sindromemetabolico	94	-2	72.231	-2	-13.1900	0.001367 **
Model 7: trastorno ~ genotipogenleptina	92	2	70.032	2	2.1996	0.332940
Model 8: trastorno ~ geotiporeceptorleptina	92	0	68.885	0	1.1461	

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Fuente: Elaboración propia

De esta manera, el modelo resultante en el paso 1 es:

$$\text{Trastorno} = \text{edad}$$

Paso 2: Ajuste del modelo con cada una de las variables restantes

Para el segundo paso se comienza del modelo con la variable “edad” y se ajustan nuevos modelos para cada una de las variables restantes (ver tablas E.10 hasta E.15 del Anexo E).

En la tabla 36 se presentan los resultados del test para el paso 2, observándose que resulta significativo el modelo dos, con p_value = 0.014 con una desviación de 55.713, por tanto, han entrado la edad y el sexo.

Tabla 34. Test de Verosimilitud Paso 2

Model	Resid. Df	Resid. Dev	Df	Deviance	Pr(>Chi)
Model 1: trastorno ~ edad	94	61.718			
Model 2: trastorno ~ edad + sexo	93	55.713	1	6.0055	0.01426 *
Model 3: trastorno ~ edad + leptina	93	56.549	0	-0.8360	
Model 4: trastorno ~ edad + hijo + nieto + bisnieto + otro	91	57.604	2	-1.0547	
Model 5: trastorno ~ edad + sindromemetabolico	93	59.940	-2	-2.3365	0.31091
Model 6: trastorno ~ edad + genotipogenleptina	91	59.751	2	0.1886	0.91003
Model 7: trastorno ~ edad + geotiporeceptorleptina	91	60.022	0	-0.2702	

Signif. codes: 0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

Fuente: Elaboración propia

De esta manera, el modelo resultante en el paso 2 es:

$$Trastorno = edad + sexo$$

Paso 3: Ajuste del modelo con cada una de las variables restantes

Para el tercer paso se comienza del modelo con las variables “edad” y “sexo”, se ajustan nuevos modelos para cada una de las variables restantes.

En la tabla 37 se presentan los resultados del test para el paso 3, observándose que ninguna de las variables resulta significativa (ver tablas E.16 hasta E.20 del Anexo E).

Tabla 35. Test de Verosimilitud Paso 3

```
Model 1: trastorno ~ edad + sexo
Model 2: trastorno ~ edad + sexo + leptina
Model 3: trastorno ~ edad + sexo + hijo + nieto + bisnieto + otro
Model 4: trastorno ~ edad + sexo + sindromemetabolico
Model 5: trastorno ~ edad + sexo + genotipogenleptina
Model 6: trastorno ~ edad + sexo + geotiporeceptorleptina
```

	Resid.	Df	Resid. Dev	Df	Deviance	Pr(>Chi)
1	93		55.713			
2	92		53.205	1	2.50764	0.1133
3	90		51.446	2	1.75910	0.4150
4	92		54.114	-2	-2.66820	0.2634
5	90		52.475	2	1.63977	0.4405
6	90		53.340	0	-0.86562	

Fuente: Elaboración propia

De esta manera, el modelo final es aquel que incluye las variables “edad” y “sexo”. En la tabla 38 se presenta el resumen de dicho modelo.

Tabla 38. Summary del Modelo Final

```
> summary (Modelo)
Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo, family = binomial(logit),
    data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.40753  -0.56306  -0.32324  -0.00006   2.03492

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -21.02126  1874.02469  -0.011   0.991
edad           0.05352    0.02131   2.512   0.012 *
sexo[T.femenino]  17.47999  1874.02452   0.009   0.993
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 55.713  on 93  degrees of freedom
AIC: 61.713

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

4.9.2 Odds Ratios e Intervalos de Confianza

- ✓ **Odds Ratios:** en la tabla 39 se muestran los Odds Ratios para el modelo obtenido, observándose que los cocientes de ventajas son mayores que 1 para ambas variables, por tanto la edad y el sexo actúa como factores de riesgo para el trastorno bipolar.

Tabla 39. Exponenciales de los coeficientes

Variable Dependiente	Intersección	Edad	Sexo
Trastorno Bipolar	7.423e-10	1.055e+00	3.904e+07

Fuente: Elaboración propia

- ✓ **Intervalos de Confianza al 95%:** en la tabla 40 se presentan los resultados, observándose que la mayoría de los intervalos contienen al 1, con ello se corrobora la significación de los parámetros del modelo.

Tabla 36. Intervalo de Confianza (IC 95%)

	2.5 %	97.5 %
(Intercept)	NA	4.738038e+50
edad	1.014233e+00	1.104294e+00
sexo[T.femenino]	2.141449e-47	NA

Fuente: Elaboración propia

4.9.3 Contraste sobre los Parámetros

- ✓ **Contraste Condicional de Razón de Verosimilitud:** en la tabla 41 se presenta el contraste de razón de verosimilitud, observándose que el estadístico que sigue una distribución chi-cuadrado es significativo ($p_value= 0.00025$) con una probabilidad de error de 0.001, el modelo predice bien la probabilidad de ocurrencia del trastorno bipolar teniendo en cuenta que entraron muy pocas variables de las estudiadas.

Tabla 37. Contraste Condicional Efecto de Variables

```
> anova (Modelo_0, Modelo, test="Chisq")
Analysis of Deviance Table

Model 1: trastorno ~ NULL
Model 2: trastorno ~ edad + sexo
  Resid. Df Resid. Dev Df Deviance Pr(>Chi)
1         95      72.340
2         93      55.713  2   16.627 0.0002452 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
```

Fuente: Elaboración propia

4.9.4 Interpretación del Modelo

En la tabla 42 se presenta el resumen del modelo final con los parámetros (β), sus errores estándares (EE), las Odds Ratio (OR), el intervalo de confianza al 95% de las OR (IC95%) y el p-valor.

Tabla 38. Resumen Modelo de Regresión Logística Binomial

Var. Dependiente	Var. Independientes	β (EE)	OR	IC95% (OR)	p
Trastorno Bipolar	Intersección	-21.021(1874.025)	7.423e-10	(NA; 4.738e+50)	0.991
	Edad	0.054 (0.021)	1.055e+00	(1.014e+00;1.1042e+00)	0.012
	Sexo	17.480 (1874.025)	3.904e+07	(2.141; NA)	0.993

Fuente: Elaboración propia

A continuación se interpretan los parámetros del modelo en término de cociente de ventaja.

Finalmente se observa que si la edad aumenta en un año, los sujetos tienen 1.055 veces mayor riesgo de padecer este tipo de trastorno.

Por otra parte, se tiene que la intersección y la variable sexo no resultaron significativas en el modelo final. En general, el modelo arroja muy poca información, la mayoría de variables incluidas en el estudio no fueron significativas.

4.9.5 Bondad de Ajuste

Para determinar la bondad del ajuste global de los datos se ha realizado el test de Hosmer y Lemeshow.

Test de Hosmer y Lemeshow: para este test el ajuste global es bueno cuando no se tiene significación estadística. En la tabla 43 se presenta el mismo, observándose que p no es significativo ($p=0.256$), lo cual indica buen ajuste del modelo.

Tabla 39. Test Hosmer y Lemeshow

χ^2	Df	P(>Chi)
10.1258355	8.0000000	0.2563048

Fuente: Elaboración propia

4.9.6 Validación

La validación completa del modelo se realiza a través del análisis de los residuos de la devianza y las distancias de Cook.

- ✓ **Residuos de la Devianza:** en el análisis de los residuos de la devianza, se puede considerar que los residuos que indican una falta de ajuste global son aquellos que en valor absoluto excedan de 2. En el resumen del modelo final que se puede ver en la tabla 42, se observa que los residuos de la devianza tienen un mínimo de -1.40753 y un máximo de 2.03492, lo que a priori indicaría que podría llegar a haber valores que estropearan el ajuste global, en particular por la derecha. Sin embargo, también se tiene que $Q_1=-0.56306$ y $Q_3=-0.00006$, valores relativamente lejanos de 2 en valor absoluto y la mediana es -0.32324. En conjunto, se tiene la certeza de que más de la mitad de los valores está muy por debajo del máximo permitido. Para corroborar, se procedió a la identificación de los casos cuyos residuos excedían de 2 en valor absoluto y se ha encontrado que solo 1 del total de 96 casos (ver tabla 44).

Tabla 40. Frecuencia de Residuos

```
> res<-abs(residuals(Modelo))
> table(res>2)

FALSE  TRUE
   95    1
```

Fuente: Elaboración propia

- ✓ **Distancia de Cook:** en la tabla 45 se presentan las medidas de influencia, observándose que no hay ninguna mayor que 1, dando por válido el modelo final obtenido.

Tabla 41. Distancia de Cook

```
> cook<-cooks.distance(Modelo)
> max(cook)
[1] 0.1197505
```

Fuente: Elaboración propia

www.bdigital.ula.ve

En general, el modelo logit resultante presenta un buen ajuste según el test de Hosmer y Lemeshow, observándose que para la muestra bajo estudio la edad es el principal factor de riesgo en el diagnóstico del trastorno bipolar.

Capítulo 5. Conclusiones y Recomendaciones

En este capítulo se presentan las conclusiones una vez realizados los análisis para las variables bajo estudio. Además, se presentan algunas recomendaciones para trabajos futuros.

5.1 Conclusiones

- ✓ La población bajo estudio estuvo constituida por 96 sujetos, pertenecientes a un mismo grupo familiar, los cuales fueron seleccionados en un estudio realizado en la población de Bailadores, Municipio Rivas Dávila del Estado Mérida.
- ✓ La mayoría de los sujetos se encuentra en los grupos etarios: <20 años y de 21-40 años. La muestra bajo estudio está representada mayormente por el género femenino.
- ✓ Los sujetos con síndrome metabólico (SM) positivo según la Asociación Latinoamericana de Diabetes (ALAD), representan un 13,5% de la muestra bajo estudio, predominando el género femenino en edades comprendidas entre 40 y 59 años. Pocos sujetos del género masculino presentan SM positivo.
- ✓ Existe un grupo de sujetos con problemas de obesidad, (16,7%) presentan obesidad de segundo grado, 4,2% obesidad de tercer grado y 26% sobrepeso, siendo el género femenino el que predomina con esta condición.
- ✓ El análisis descriptivo arrojó que en los factores de riesgo constituyentes del síndrome metabólico como: circunferencia de cintura, colesterol, colesterol LDL, colesterol HDL, presión arterial, glicemia y triglicéridos predominan los valores anormales en el género femenino. Por otra parte, existe un porcentaje alto de adolescentes con valores anormales de glicemia.

- ✓ En cuanto a la leptina, se observó que el gen predominante en las mujeres fue heterocigoto GA, mientras que en los hombres predominó el gen homocigoto GG. En ambos géneros predominó el gen receptor para la leptina homocigoto QQ.
- ✓ Los sujetos se caracterizaron por padecer trastornos de ansiedad (10,4 %) y de humor (9,4 %). Muy pocos sujetos con problemas de trastorno bipolar (3,1 %), los cuales fueron del género femenino.
- ✓ La relación de parentesco (con el ascendiente inicial) que predomina en la muestra bajo estudio es: nietos y bisnietos.
- ✓ El estudio de la relación entre la leptina y cada uno de los componentes del síndrome metabólico, considerando un $\alpha = 0.05$ arrojó los siguientes resultados:
 - En las mujeres las variables índice de masa corporal y circunferencia de cintura presentaron correlación fuerte con la leptina, $R=0.753$ y $R=0.743$, respectivamente, mientras que en los hombres la correlación fue baja, $R=0.410$ y $R=0.443$, respectivamente.
 - Las variables glicemia ($R=0.316$), triglicéridos ($R=0.458$), colesterol ($R=0.499$), colesterol LDL ($R=0.479$), presión sistólica ($R=0.455$) en las mujeres presentaron correlación media con la leptina, mientras que en los hombres la correlación fue baja.
 - Las variables HDL ($R=0.020$) y presión diastólica ($R=0.044$) presentaron baja correlación para ambos géneros.
- ✓ En el análisis de componentes principales, el primer factor se denominó “Factores de Riesgo Metabólico”, que explica el 48.89%, indicando que las mujeres de la muestra estudiada se caracterizan por poseer problemas de trastorno bipolar o trastornos del humor y síndrome metabólico positivo. En las mujeres con problemas mentales severos o SM predomina el gen receptor para la leptina Q/Q y parentesco hijo. El género masculino no presenta problemas mentales severos ni síndrome metabólico, el gen receptor asociado para la leptina es Q/R y parentesco bisnieto.

- ✓ El segundo componente presenta correlación positiva alta con la variable lipoproteínas de alta densidad (HDL), por lo que se denominó como: “Nivel de lipoproteínas en sangre” y explica el 13.97%, arrojando que los sujetos con niveles altos de lipoproteínas en la sangre no tienen riesgo de padecer síndrome metabólico (SM negativo), pero pueden padecer problemas mentales severos. Por otra parte, arrojó que los tataranietos con niveles bajos de lipoproteínas en la sangre (valores anormales de HDL) tienden a presentar problemas metabólicos. Este componente no está relacionado con el género.
- ✓ El análisis de regresión logística multinomial considerando el método de selección stepwise forward-backward arrojó que los tipos de diagnóstico dependen de la edad y el parentesco, observándose que el trastorno bipolar está asociado con el parentesco hijo pero no con la edad. Por otra parte, se obtuvo, que el riesgo de los sujetos con trastornos del humor y de ansiedad aumenta en 1.084 y 1.088 si la edad aumenta en un año. Sin embargo, los resultados tanto del test chi cuadrado resultó significativo como de los coeficientes R^2 de Mc-Fadden, de Cox-Snell y de Nagelkerke indican que el ajuste del modelo no es bueno.
- ✓ Posteriormente, se realizó un modelo logit binomial, el cual presentó un buen ajuste, arrojando para la muestra bajo estudio que la edad es el principal factor de riesgo en el diagnóstico del trastorno bipolar.
- ✓ Finalmente, es importante resaltar que la presente investigación se basa en un estudio observacional descriptivo de casos, debido al interés que ha generado para la parte médica el problema que venía presentando el grupo familiar, en vista de que por generaciones, se ha observado evidencias de trastornos mentales, frecuencias elevadas de diabetes y obesidad. También, es de hacer notar que el ajuste de los modelos se ve afectado debido a la existencia de muy pocos sujetos con trastorno bipolar, lo cual

altera los resultados de los análisis. Así que, los resultados obtenidos no se pueden generalizar y deben ser tomados con suma cautela.

5.2 Recomendaciones

- Considerar una muestra con mayor número de sujetos para ampliar el estudio.
- Realizar un estudio a corto plazo de casos y controles en la población general y comparar con este caso de estudio.
- Estudiar los datos considerando muestras pareadas por edad y sexo.

www.bdigital.ula.ve

REFERENCIAS

- Abascal, E. y Grande, I. (2005). *Análisis de Encuestas*. (1^{era} Edición). Madrid, España.
- Aguayo, A. (2001). *Prevalencia del síndrome metabólico en una población de niños obesos en el país vasco, su relación con la resistencia a la insulina, las adipoquinas y ghrelina*. Tesis doctoral sin publicación, Universidad del país vasco, España. Consultado el 17 de noviembre de 2013 en <https://addi.ehu.es/bitstream/10810/8382/1/tesis%20Anibal%20Aguayo.pdf>
- Alviarez, Y., Baptista, T. (2012). Prevalencia de síndrome metabólico, de una familia extensiva perteneciente a la población de bailadores, municipio Rivas Dávila, del estado Mérida, Venezuela, según los criterios de la ALAD (adultos) y de ATP III- modificado por Cook (niños) con evidencia de presencia de trastornos mentales en miembros de diferentes generaciones a partir de los 9 años.
- Arévalo, A., Yenchong, V. (2012). Prevalencia del síndrome metabólico según criterios ATP III en pacientes 40 – 60 años. Hospital verdicevallos balda. Universidad Técnica de Manabí. Facultad de ciencias de la salud. Portoviejo. Consultado el 15 de noviembre de 2013 en <http://repositorio.utm.edu.ec/bitstream/123456789/5259/1/FCSTGMEDC%200034.pdf>
- Ascaso, J., González, P., Hernández, A., Mangas, A., Masana, L., Nuñez, J., et al. (2006). Diagnóstico de síndrome metabólico. Adecuación de los criterios diagnósticos en nuestro medio. Recomendaciones del foro HDL. Resumen ejecutivo. *Revista clínica española*, 206(11), 576-582. Consultado el 21 de octubre de 2013 en <http://www.revclinesp.es/es/diagnostico-sindrome-metabolico-adequacion-los/articulo/13096308/>.

- Arellano, Y., (2009). Asociación de Polimorfismos *Lys109Arg* y *Gln223Arg* en el gen *Lepr* en madres obesas de niños con anomalías congénitas externas. Tesis de master sin publicación, Universidad de Colima, Facultad de medicina, Colima. Consultado el 25 de septiembre de 2013 en http://digeset.ucol.mx/tesis_posgrado/Pdf/CUEVAS_ARELLANO_YUNUEN_SACNICTE.pdf.
- Baptista, T. y Uzcátegui, E. (2008). *Prevalencia del síndrome metabólico en sujetos de la población general, Área Metropolitana, Municipio Libertador de la ciudad de Mérida, Venezuela, 2005*". Tesis doctoral sin publicación, Universidad del Zulia, Maracaibo, Venezuela. Consultado el 20 de octubre de 2013 en http://tesis.luz.edu.ve/tde_arquivos/155/TDE-2012-04-12T10:27:23Z-2758/Publico/uzcategui_pinto_euderruh.pdf.
- Barcelona, A. (2012). La herencia genética en los *trastornos bipolares*. Consultado el 19 de abril de 2013 en <http://www.forumclinic.org/es/trastorno-bipolar/noticias/la-herenciagen%C3%A9tica-en-los-trastornos-bipolares>.
- Becerra, A., Torres, A., Bellabarbara, G. y Velázquez, E. (2009). Prevalencia del síndrome metabólico en la población urbana de Mucuchíes, Mérida, Venezuela. Facultad de Medicina ULA. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, (7)3, 16-22. Consultado el 2 de diciembre en http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169031102009000300004&lng=pt&nrm=iso&tlng=es.
- Bermúdez, V., Marcano, R., Cano, C., Arráiz, N., Amell, A., Cabrera, M., et al. (2010). The Maracaibo city metabolic syndrome prevalence study: design and scope. *American Journal of Therapeutics*, 17(3), 288–294. Consultado el 29 de octubre de 2013 en <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20068446>.
- Canal, L. y Gómez, D. (2008). *Comportamiento del perfil lipídico y de las apoproteínas A-I y B₁₀₀ en pacientes con síndrome metabólico*. Trabajo de grado sin publicación, Pontificia Universidad Javeriana, Colombia.

Consultado el 19 de diciembre de 2013 en <http://www.javeriana.edu.co/biblos/tesis/ciencias/tesis178.pdf>

- Cañadas, J. (2013). *Regresión logística. Tratamiento computacional con R*. Master Oficial de Estadística Aplicada. Universidad de Granada. Consultado el 9 de diciembre de 2013 en https://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=4&ved=0CD8QFjAD&url=http%3A%2F%2Fmasteres.ugr.es%2Fmoea%2Fpages%2Ftfm1213%2Ftfm_caaadasreche_jluis%2F!&ei=l4WOU_rKI7XLsQS2kYLADg&usg=AFQjCNHSE9kB5XhmvZQqZwwAQBI69lrZNQ&sig2=xkuePmhgMiKv322pDK5CEQ.
- Contreras, E. y García, J. (2011). Obesidad, síndrome metabólico y su impacto en las enfermedades cardiovasculares. *Revista Biomédica*, 22(3),103-115. Consultado el 17 de septiembre de 2013 en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb112235.pdf>.
- Dueñas, M. (s.f). *Modelos de Respuesta Discreta con R y aplicación con datos reales*. Master Oficial de Estadística Aplicada. Universidad de Granada. Consultado el 15 de febrero de 2014 en [http://masteres.ugr.es/moea/pages/tfm1011/modelosderespuestamultinomialconaplicacionparaelestudiodeladepresionenpacientescondiscapacidad/!](http://masteres.ugr.es/moea/pages/tfm1011/modelosderespuestamultinomialconaplicacionparaelestudiodeladepresionenpacientescondiscapacidad/).
- Fernández, N. (2009). *Prevalencia y caracterización bioquímica del síndrome metabólico en canarias*. Tesis doctoral sin publicación, Universidad de la Laguna. España. Consultado el día 24 de noviembre de 2013 en <http://www.cdcdecanarias.org/wp-content/uploads/2011/05/TESIS-DOCTORAL-5.pdf>.
- Fernández, S. (2011). *Componentes Principales (ACP)*. Facultad de Ciencias Económicas y Empresariales. Universidad Autónoma de Madrid. España. Consultado el 13 de diciembre de 2013 en

<http://www.fuenterrebollo.com/Economicas/ECONOMETRIA/MULTIVARIANTE/ACP/ACP.pdf>.

- Galván, M., Lares, E., Quintanar, M., Carrera, M. y Torres, A. (2014). Concentraciones de leptina y su correlación con los componentes del síndrome metabólico y con el índice de masa corporal. *Revista Biomédica*, 25(1), 23-30. Consultado el 25 de marzo de 2014 en <http://www.revbiomed.uady.mx/pdf/rb142514.pdf>
- García, M., Saiz, P., Bobes, J., et. al. (2008). Prevalencia elevada de síndrome metabólico en pacientes con trastorno bipolar. *Journal of Affective Disorders*, 106(1-2),197-201. Consultado el 15 de diciembre de 2013 en <http://www.intramed.net/contenidover.asp?contenidoID=59603>.
- Gazitúa, R. (2007). *Manual de Semiología del Examen General*. Universidad católica de Chile. Consultado el 28 de noviembre de 2013 en <http://escuela.med.puc.cl/Publ/ManualSemiologia/210PresionArterial.htm>.
- Gómez, L. (2003). *Niveles de Leptina en plasma en una población infantil normal: desde el período fetal hasta la adolescencia*. Tesis doctoral sin publicación, Universidad autónoma de Barcelona, España. Consultado el 11 de diciembre de 2013 en <http://www.tdx.cat/bitstream/handle/10803/4588/lgf1de1.pdf;jsessionid=C162A22882D47FB13F2460FD0F4AE9C0.tdx2?sequence=1>.
- Grundy, S., Brewer, H., Cleeman, J., Smith, S., Leufant, C. Definition of metabolic syndrome. (2004). *Circulation*, 109, 433-438. Consultado el 12 de septiembre de 2013 en <http://circ.ahajournals.org/content/109/3/433.full>.
- Klein, S., Allison, D., Heymsfield, S., Kelley, D., Leibel, R., Nonas, C., et al. (2007). Waist circumference and cardiovascular risk: a consensus statement from Shaping America's Health: Association for Weight management and obesity prevention. *The American Journal of Clinical*

Nutrition, 85, 1197-1202. Consultado el 12 de septiembre de 2013 en <http://ajcn.nutrition.org/content/85/5/1197.full>.

- La Porta, S., Delgado, A. y Ricci, M. (2010). *Síndrome metabólico. Origen, fisiopatología y tratamiento*. Universidad de Buenos Aires. Facultad de medicina. Argentina. Consultado el 26 de agosto de 2013 en http://www.nutrinfo.com/biblioteca/monografias/sindrome_metabolico_fisiopatologia_tratamiento.pdf.
- López, J. (2010). *Asociación de la Leptina con la obesidad en la población mexicana*. Tesis de postgrado, Instituto politécnico nacional, México. Consultado el 5 de noviembre de 2013 en <http://tesis.ipn.mx/jspui/handle/123456789/8536>.
- Marín, J. (2013). Análisis de componentes principales. Consultado el 14 de enero de 2014 en <http://halweb.uc3m.es/esp/Personal/personas/jmmarin/esp/AMult/tema3am.pdf>.
- Mazzota, V. (2011). Depresión y síndrome metabólico. *Revista Argentina de Clínica Neuropsiquiatría*, (16)14, 396 – 424. Consultado el 21 de noviembre de 2013 en http://www.alcmeon.com.ar/16/64/08_mazzota.pdf
- MedlinePlus (2014). Información de salud para usted. Consultado el 11 de marzo de 2014 en <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/ency/article/000468.htm>.
- Méndez, C., Montero, Y. y Alvarado, S. (2009). *Niveles de leptina sérica como indicador del control metabólico en pacientes con diabetes mellitus tipo 2*. Universidad de Carabobo, Estado Aragua. Venezuela, 13 (3), 8-17. Consultado el 23 de octubre de 2013 en http://salus-online.fcs.uc.edu.ve/leptina_dm2.pdf.

- Mendoza, E. (2010). *Evaluación de la concentración de leptina y su asociación con componentes del síndrome metabólico en mujeres de una zona rural de Querétaro*. Tesis de maestría sin publicación, Universidad autónoma de Querétaro, México.
- Molina, M. y Velázquez, E. (2009). Prevalencia de síndrome metabólico en dos poblaciones del estado Mérida. Comparación según definición por IDF y NCEP-ATPIII. Universidad de Los Andes. Facultad de Medicina. Venezuela. Consultado el 13 de septiembre de 2013 en http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169031102009000200005&lng=es&nrm=iso
- Molina, T., Vera, M., Quiñonez, M. y Rivas, I. (2005). Síndrome metabólico como factor de riesgo para enfermedad cardiovascular. *Revista de Medicina Interna*, 21(4), 228-237.
- McIntyre, R., Danilewitz, M., Taylor, V. y et al. (2010). Trastorno bipolar y síndrome metabólico. Una perspectiva internacional. *Journal de Affective Disorders*, 126 (3), 366-387.
- Palomo, I., Carrasco, R., Alarcón, M., Rojas, A., Mujica, V. y Hasbun, S. (2009). Fisiopatología del estado protrombótico en el síndrome metabólico. *Acta médica colombiana. Asociación colombiana de medicina interna colombia. Red de revistas científicas de américa latina, el caribe, españa y portugal*, 34(2), 80-84.
- Paoli, M., Villalobos, M., Briceño, Y., Gómez, R., Martínez, J., Camacho, N. et al. (2012). Prevalencia de síndrome metabólico en escolares y adolescentes de la ciudad de Mérida, Venezuela: comparación de resultados utilizando valores de referencia local e internacional. *Revista Venezolana de Endocrinología y Metabolismo*, 10(2), 05. Consultado el 22 de agosto de 2013 en http://www.scielo.org.ve/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S169031102009000200005&lng=es&nrm=iso.

- Pineda, S. (2011). Clases de análisis de regresión múltiple. Instituto de estadística aplicada y computación. Universidad de Los Andes. Facultad de Ciencias Económicas y Sociales. Venezuela.
- Pisabarro, R., Irrazábal, E., Recalde, A., Barrios, E., Arocena, A., Aguirre, B., et al. (1999). Leptina: una hormona secretada por el tejido adiposo. Primer estudio en muestra poblacional uruguaya. *Revista Médica Uruguay*, 15(1), 43-48. Consultado el 18 de octubre de 2013 en <http://www.rmu.org.uy/revista/1999v1/art6.pdf>.
- Porto, A., León, M. y Valdés, L. (2002). Enfoque Actual. Síndrome Metabólico. *Revista Cubana Endocrinología*, 13(3), 238-52. Consultado el 25 de octubre de 2013 en http://bvs.sld.cu/revistas/end/vol13_3_02/end08302.htm.
- Pousada, A. (2009). *Estudio sobre la planificación y resolución de problemas y memoria de trabajo en pacientes con trastorno bipolar en fase eutímica*. Tesis doctoral sin publicación, Universidad complutense de Madrid. Facultad de medicina. Departamento de psiquiatría. Consultado el día 29 de noviembre de 2013 en <http://eprints.ucm.es/10538/1/T31512.pdf>
- PubMed (2001). Executive Summary of the Third Report of the National Cholesterol Education Program (NCEP) Expert Panel on Detection, Evaluation, and Treatment of High Blood Cholesterol in Adults (Adult Treatment Panel III). *Revista Médica, the journal of the American Medical Association (JAMA)*, 285(19), 2486–2497.
- Sánchez, M., Manrique, M., Betancourt, E., Perdomo, A., Amaro, H., Fuminalia, M., et al. (2012). *Estudio del conocimiento del trastorno bipolar en los estudiantes del ciclo diversificado de la unidad educativa maestro Orlando Enrique Rodríguez*. San Francisco, Estado Zulia. Venezuela. Consultado el 10 de febrero de 2014 en <http://es.slideshare.net/elfumi1995/republica-bolivariana>.

- Sarmiento, E., Calleja, I., Gimeno, M. y Lenguas, J. (2005). Síndrome metabólico y diabetes mellitus. Facultad de medicina, universidad de valladolid y Grupo de investigación cardiovascular Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud. Zaragoza. España. *Revista Española de cardiología*, 5(D), 30-37.
- Salazar, A. (s.f). *Modelos de Respuesta Discreta con R y aplicación con datos reales*. Master Oficial de Estadística Aplicada. Universidad de Granada. Consultado el 9 de diciembre de 2013 en <https://www.google.co.ve/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=2&ved=0CC8QFjAB&url=http%3A%2F%2Fmasteres.ugr.es%2Fmoea%2Fpages%2Ffm1011%2Fmodelosderespuestadiscretaenryaplicacion%2F!&ei=KoKOU8T9GbS2sATX4HYBQ&usg=AFQjCNHGXYp6p7Dn024Q4fdSO6hi1Xcnw&sig2=UNb3cn2-iuhtjTCGbvklRA>.
- Santiani, A. (2010). *Rol de la Leptina en la fisiología reproductiva*. Universidad Nacional Mayor de San Marcos. Facultad de medicina veterinaria. Perú. Consultado el 12 de enero de 2014 en http://veterinaria.unmsm.edu.pe/files/Articulo_santiani_FINAL.pdf.
- Serrano, A., ElFakih, Y., Arapé, Y., Uzcátegui, M., Rangel, N. y Baptista, T. (2008). Frecuencia del síndrome metabólico en pacientes tratados crónicamente con clozapina, olanzapina o antipsicóticos típicos. *Archivos Venezolanos de Psiquiatría y Neurología*, 54 (110), 22-26. Consultado el 11 de noviembre de 2013 en http://www.svp.org.ve/images/frecuencia_110.pdf.
- Vela, M. (2006). Señalización de la Leptina . Instituto Nacional de ciencias médicas y nutrición salvador subirán, Depto de fisiología de la nutrición. *REB*, 25(1), 50-54.

- Vieta, E. (2000). El trastorno Bipolar en el siglo XXI. I Congreso Virtual de Psiquiatría 1 de Febrero – 15 de Marzo 2000. Conferencia 31-CI-E: [16 pantallas]. Consultado el 9 de Octubre de 2013 en: http://www.psiquiatría.com/congreso/mesas/mesa31/conferencias/31_ci_e_.htm.

www.bdigital.ula.ve

ANEXO A

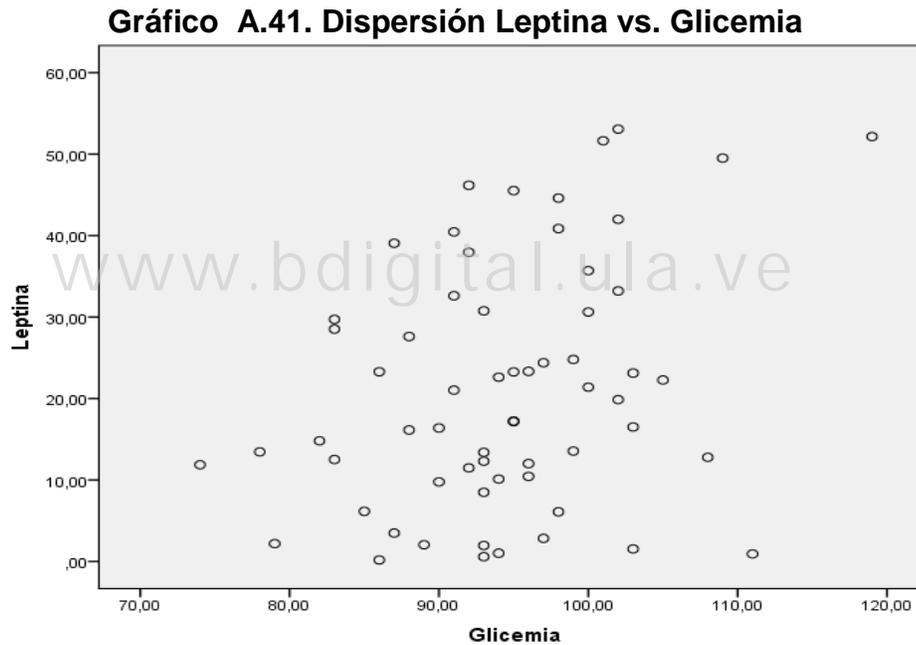
REGRESIÓN LINEAL SIMPLE Y MÚLTIPLE

www.bdigital.ula.ve

Regresión Lineal

A continuación se detalla uno de los análisis previos a los modelo significativos y no significativos de cada género. Se explica con una sola variable, para las demás se repite el mismo procedimiento.

Leptina vs. Glicemia: en primer lugar, se realiza un gráfico de dispersión para conocer el comportamiento de la leptina a medida que aumentan los valores de la glicemia. En el gráfico A.1 se observa que los puntos están muy dispersos (existen puntos en todos los cuadrantes), entre ambas variables existe una escasa correlación lineal.



Fuente: Elaboración propia

En las tablas A.1 y A.2 se presentan los resultados de la prueba de normalidad para la leptina y la glicemia, observándose que ambas variables provienen de una población cuya distribución es normal; en vista de que el nivel de significación es mayor a 0.05 ($p \geq 0.483$ y $p \geq 0.803$, respectivamente).

Tabla A. 1. Prueba de Normalidad Leptina

Prueba de Normalidad		Leptina
N		62
Parámetros Normales	Media	21,2963
	Desviación típica	15,01539
	Absoluta	,106
Z de Kolmogorov-Smirnov		,838
Sig. Asintót. (bilateral)		,483

Fuente: Elaboración propia

Tabla A. 2. Prueba de Normalidad Glicemia

Prueba de Normalidad		Glicemia
N		67
Parámetros Normales	Media	93,7313
	Desviación típica	8,71707
	Absoluta	,079
Diferencias más extremas	Positiva	,069
	Negativa	-,079
Z de Kolmogorov-Smirnov		,643
Sig. Asintót. (bilateral)		,803

Fuente: Elaboración propia

Como ambas variables cumplen con el supuesto de normalidad, se realiza la prueba de correlación mediante el coeficiente de correlación de Pearson. En la tabla A.3 se muestra el resultado obtenido, observándose que dicho coeficiente está más cercano a cero que a la unidad ($r=0,316$) y el valor de p asociado al contraste de correlación es significativo $p = 0,012$ ($p < 0.05$, se rechaza la hipótesis nula), lo cual implicaría que existe **una baja correlación lineal**.

Tabla A. 3. Coeficiente de Correlación Leptina/Glicemia

Correlación		Leptina	Glicemia
Leptina	Correlación de Pearson	1	,316*
	Sig. (bilateral)		,012
	N	62	62
Glicemia	Correlación de Pearson	,316*	1
	Sig. (bilateral)	,012	
	N	62	67

Fuente: Elaboración propia

A continuación se utiliza el análisis de regresión lineal para determinar si los niveles de leptina dependen de los valores de glicemia. En la tabla A.4 se presenta el resumen del modelo de regresión, con el coeficiente de regresión (R) y el coeficiente de determinación (R^2), observándose que la glicemia explica sólo el 10% de la variabilidad de la leptina.

Tabla A. 4. Resumen del Modelo Leptina/Glicemia

Modelo	R	R cuadrado	R cuadrado corregida	Error típ. de la estimación
1	,316	,100	,085	14,36491

Fuente: Elaboración propia

En la tabla A.5 se presenta un contraste de hipótesis ANOVA como una primera aproximación al modelo de regresión para evaluar globalmente al modelo, observándose que p es significativo ya que es menor a 0.05 ($p=0,012$), por tanto, la glicemia explica de manera significativa la variabilidad de la leptina.

Tabla A. 5. ANOVA Leptina vs. Glicemia

Modelo	Suma de cuadrados	gl	Media cuadrática	F	Sig.
Regresión	1372,154	1	1372,154	6,650	,012
Residual	12381,030	60	206,350		
Total	13753,184	61			

Fuente: Elaboración propia

En la tabla A.6 se presentan los coeficientes del modelo de regresión lineal que relaciona a la leptina con la variable glicemia.

Tabla A. 6. Coeficientes del Modelo de Regresión Leptina/Glicemia

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite inferior	Límite superior
(Constante)	-33,268	21,238		-1,566	,123	-75,751	9,215
Glicemia	,578	,224	,316	2,579	,012	,130	1,027

Fuente: Elaboración propia

Regresión Múltiple – Género Femenino

En la tabla A.7 presentan los resultados de la regresión múltiple para el género femenino considerando el método introducir, observándose que tanto la constante como las variables explicativas no son significativas, por tanto, se concluye que analizar dichas variables en conjunto no aportan información importante para el caso bajo estudio.

Tabla A. 7. Modelo de Regresión Múltiple Género Femenino

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite Inferior	Límite Superior
(Constante)	-35,778	18,332		-1,952	,056	-72,563	1,008
Glicemia	-,023	,195	-,013	-,120	,905	-,415	,368
Triglicéridos	-,081	,056	-,186	-1,429	,159	-,194	,033
LDL	,073	,039	,221	1,855	,069	-,006	,152
HDL	,082	,118	,064	,691	,493	-,155	,319
IMC	,854	,598	,351	1,429	,159	-,345	2,053
Cintura	,303	,184	,400	1,645	,106	-,067	,673
Sistólica	,251	,145	,227	1,736	,088	-,039	,541
Diastólica	-,335	,210	-,208	-1,596	,116	-,755	,086

Fuente: Elaboración propia

Regresión Múltiple – Género Masculino

En la tabla A.8 se presenta el modelo de regresión múltiple para el género masculino, observándose que solo dos variables explicativas resultan significativas: triglicéridos y presión sistólica.

Tabla A. 8. Modelo de Regresión Múltiple Género Masculino

Modelo	Coeficientes no estandarizados		Coeficientes tipificados	t	Sig.	Intervalo de confianza de 95% para B	
	B	Error típ.	Beta			Límite Inferior	Límite Superior
(Constante)	19,487	14,930		1,305	,209	-12,012	50,986
IMC	1,697	,915	1,026	1,855	,081	-,233	3,627
Triglicéridos	-,137	,056	-,637	-2,442	,026	-,255	-,019
Cintura	,143	,325	,264	,440	,665	-,542	,828
Sistólica	-,797	,222	-1,435	-3,594	,002	-1,264	-,329
Diastólica	,380	,259	,476	1,465	,161	-,167	,926
HDL	-,345	,184	-,444	-1,872	,079	-,734	,044
Colesterol	,073	,058	,308	1,253	,227	-,050	,196
Glicemia	,097	,077	,215	1,266	,223	-,065	,260

Fuente: Elaboración propia

Por tanto, el modelo de regresión para este estudio vendría dado por:

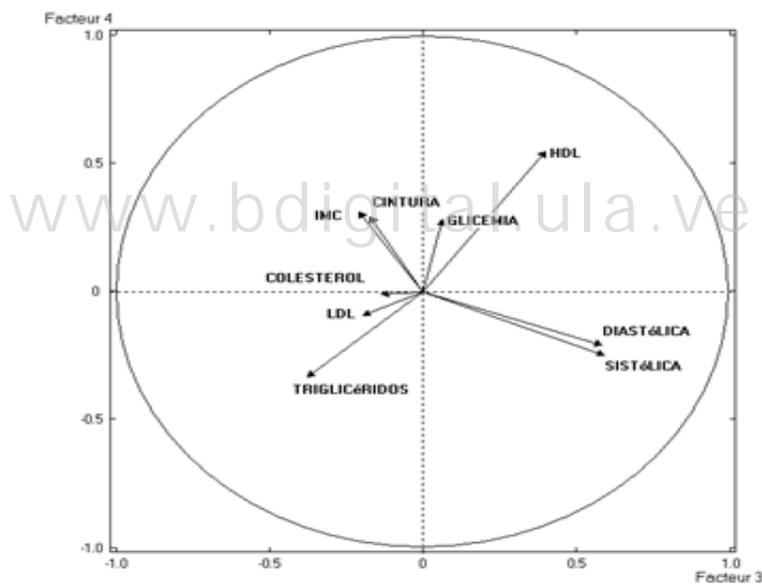
$$leptina = 19,487 + 0,026 \text{ triglicéridos} + 0,002 \text{ presión sistólica}$$

ANEXO B

ANÁLISIS DE COMPONENTES PRINCIPALES

En este apartado, se muestran los gráficos de variables continuas e ilustrativas, así como la representación de los individuos en el plano factorial. Se observa que las variables se distribuyen en los cuatro cuadrantes. El colesterol bueno HDL se opone al colesterol y colesterol malo (LDL). En el segundo cuadrante se encuentran las variables que son medidas a través de un instrumento llamado metro (circunferencia de cintura e índice de masa corporal). Aquellas variables que se miden mediante una muestra de sangre se encuentran ubicadas en el tercer cuadrante (LDL y triglicéridos). Los tipos de presión (sistólica y diastólica) están determinadas por el cuarto cuadrante. De esta manera, en éstos factores se observa una mejor distribución del conjunto de variables.

Gráfico B. 1. Variables Factor 3 vs. Factor 4



Fuente: Elaboración propia

El gráfico B.2 muestra la representación de los individuos en el plano factorial, observándose que la nube de individuos está más cercana a la media (no existe una dispersión como en el plano 1-2).

www.bdigital.ula.ve

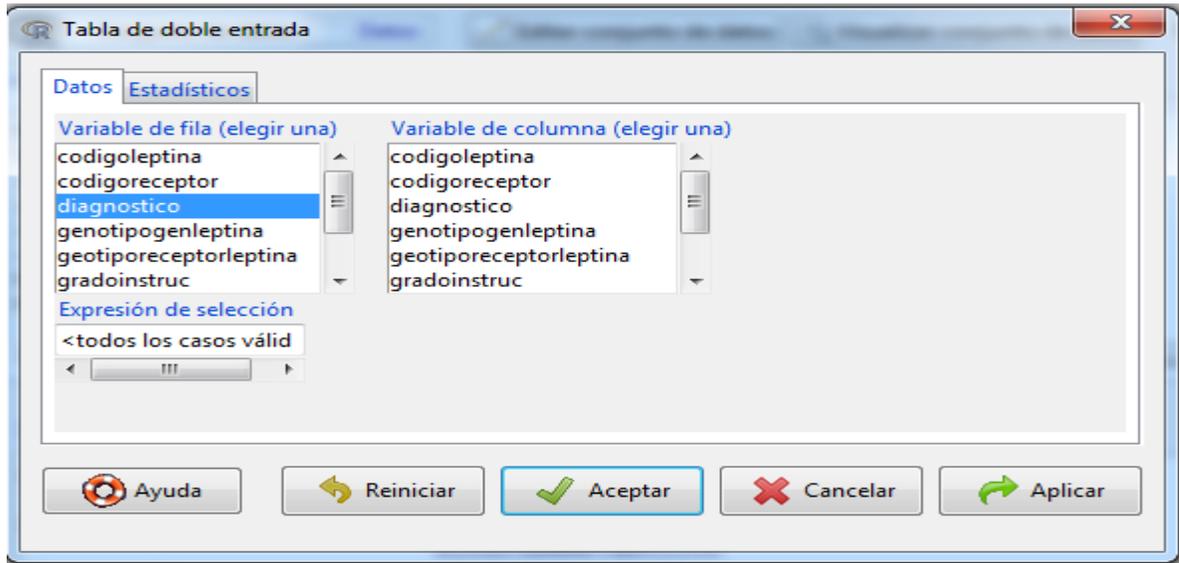
ANEXO C

ANÁLISIS BIDIMENSIONAL

✓ **Cálculos con R**

Sentencia: Rcmdr- Estadísticos- Tabla de contingencia- Tabla de doble entrada- Seleccionar variables para fila y columna- Aplicar.

Tabla C. 1. Análisis Bidimensional



Fuente: Elaboración propia

✓ **Variables Cualitativas**

Tabla C. 2. Diagnóstico vs. Sexo

```
> .Table<-xtabs (~diagnostico+sexo, data= Datos)
> .Table
              sexo
diagnostico  masculino femenino
Sin diagnóstico eje I      26      41
Trastorno Bipolar          0       3
Otro trastorno del humor    0       9
Trastorno de Ansiedad       1       9
Otro diagnóstico           2       5
> .Test<-fisher.test (.Table)
> .Test

          Fisher's Exact Test for Count Data

data:  .Table
p-value = 0.04175
alternative hypothesis: two.sided
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 3. Diagnóstico vs. Síndrome Metabólico

```
> .Table<-xtabs (~diagnostico+ sindromemetabolico, data= Datos)
> .Table
              sindromemetabolico
diagnostico  negativo positivo
Sin diagnóstico eje I      59      8
Trastorno Bipolar         3       0
Otro trastorno del humor   7       2
Trastorno de Ansiedad     8       2
Otro diagnóstico          6       1
> .Test<-fisher.test (.Table)
> .Test

          Fisher's Exact Test for Count Data

data: .Table
p-value = 0.7272
alternative hypothesis: two.sided
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 4. Diagnóstico vs. Gen Leptina

```
> .Table<-xtabs (~diagnostico+codigoleptina, data= Datos)
> .Table
              codigoleptina
diagnostico  GG GA AA
Sin diagnóstico eje I  33 25 4
Trastorno Bipolar     2  1 0
Otro trastorno del humor 5  3 1
Trastorno de Ansiedad  4  5 0
Otro diagnóstico       2  5 0
> .Test<-fisher.test (.Table)
> .Test

          Fisher's Exact Test for Count Data

data: .Table
p-value = 0.7909
alternative hypothesis: two.sided
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 5. Diagnóstico vs. Receptor Leptina

```
> .Table<-xtabs (~diagnostico+codigoreceptor, data= Datos)
> .Table
              codigoreceptor
diagnostico  QQ QR RR
Sin diagnóstico eje I  40 20 2
Trastorno Bipolar     3  0 0
Otro trastorno del humor 7  2 0
Trastorno de Ansiedad  7  2 0
Otro diagnóstico       5  2 0
> .Test<-fisher.test (.Table)
> .Test

          Fisher's Exact Test for Count Data

data: .Table
p-value = 0.94
alternative hypothesis: two.sided
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 6. Diagnóstico vs. Parentesco

```
> .Table<-xtabs (~diagnostico+parentesco, data= Datos)
> .Table
      diagnostico
      parentesco
      hijo nieto bisnieto otro
Sin diagnóstico eje I      9    23      26    9
Trastorno Bipolar         3     0       0    0
Otro trastorno del humor   2     5       0    2
Trastorno de Ansiedad     0     5       2    3
Otro diagnóstico          0     3       3    1
> .Test<-fisher.test(.Table)
> .Test

      Fisher's Exact Test for Count Data

data:  .Table
p-value = 0.02025
alternative hypothesis: two.sided
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **VARIABLES CUANTITATIVAS**

Test de Normalidad

Tabla C. 7. Test Shapiro Diagnóstico vs. Edad

```
> shapiro.test(Datos$edad)

      Shapiro-Wilk normality test

data:  Datos$edad
W = 0.9405, p-value = 0.000281
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 8. Test Kruskal Diagnóstico vs. Edad

```
> tapply(Datos$edad, Datos$diagnostico, median, na.rm=TRUE)
Sin diagnóstico eje I      Trastorno Bipolar Otro trastorno del humor
      21.0                46.0                43.0
Trastorno de Ansiedad      Otro diagnóstico
      28.5                27.0
> kruskal.test(edad ~ diagnostico, data=Datos)

      Kruskal-Wallis rank sum test

data:  edad by diagnostico
Kruskal-Wallis chi-squared = 15.8753, df = 4, p-value = 0.003191
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 9. Anova Diagnóstico vs. Edad

```
> Anova <- aov(edad ~ diagnostico, data=Datos)

> summary(Anova)
          Df Sum Sq Mean Sq F value Pr(>F)
diagnostico  4  4211  1052.7   4.016 0.0048 **
Residuals  91 23855   262.1
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

> numSummary(Datos$edad , groups=Datos$diagnostico, statistics=c("mean", "sd"))
          mean      sd data:n
Sin diagnóstico eje I  26.05970 16.506088    67
Trastorno Bipolar     50.66667 10.785793     3
Otro trastorno del humor 43.11111  9.726824     9
Trastorno de Ansiedad  35.60000 18.069004    10
Otro diagnóstico      27.28571 18.006613     7
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla C. 10. Anova Diagnóstico vs. Leptina

```
> AnovaModel.2 <- aov(leptina ~ diagnostico, data=Datos)

> summary(AnovaModel.2)
          Df Sum Sq Mean Sq F value  Pr(>F)
diagnostico  4  4517  1129.3   6.134 0.000225 ***
Residuals  83 15280   184.1
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1
8 observations deleted due to missingness

> numSummary(Datos$leptina , groups=Datos$diagnostico, statistics=c("mean", "sd"))
          mean      sd data:n data:NA
Sin diagnóstico eje I  14.15468 14.146369    62     5
Trastorno Bipolar     45.62333  6.307791     3     0
Otro trastorno del humor 28.88625 15.455406     8     1
Trastorno de Ansiedad  21.04250  9.765102     8     2
Otro diagnóstico      10.48571 10.433714     7     0
```

Fuente: Elaboración propia

ANEXO D

www.bdigital.ula.ve
MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTINOMIAL

Modelo de Regresión Logística Multinomial

Para realizar los modelos se utilizará la función “multinom” y con ella se obtendrá los coeficientes del modelo, sus errores estándares, el estadístico de wald, y la devianza, que se utilizará para comparar los modelos en cada paso.

Selección del modelo

Paso 1:

La siguiente sentencia permite obtener el modelo inicial (solo constante):

```
modelo0 <- multinom(diagnostico ~ 1, data=Datos, trace=FALSE)
```

La función “summary”, genera los coeficientes del modelo, sus errores estándares, el estadístico de Wald, la devianza y el parámetro AIC, con la sentencia:

```
summary (modelo0, cor=FALSE, Wald=TRUE)
```

A continuación se describen los resultados al incluir cada variable en el modelo:

Tabla D.1. Modelo Inicial con solo la constante

```
> modelo0 <- multinom(diagnostico ~ 1, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(modelo0, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ 1, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
                (Intercept)
Trastorno Bipolar      -3.106134
Otro trastorno del humor -2.007480
Trastorno de Ansiedad  -1.902106
Otro diagnóstico       -2.258783

Std. Errors:
                (Intercept)
Trastorno Bipolar      0.5901489
Otro trastorno del humor 0.3550176
Trastorno de Ansiedad  0.3390058
Otro diagnóstico       0.3972180

Value/SE (Wald statistics):
                (Intercept)
Trastorno Bipolar      -5.263306
Otro trastorno del humor -5.654593
Trastorno de Ansiedad  -5.610836
Otro diagnóstico       -5.686507

Residual Deviance: 193.4899
AIC: 201.4899
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.2. Modelo con la variable edad

```
> Modelo1 <- multinom(diagnostico ~ edad, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo1, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ edad, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)          edad
Trastorno Bipolar      -6.346287  0.084978936
Otro trastorno del humor -4.015720  0.058773586
Trastorno de Ansiedad  -2.967705  0.034814517
Otro diagnóstico       -2.395795  0.005138478

Std. Errors:
              (Intercept)          edad
Trastorno Bipolar      1.9690766  0.03835729
Otro trastorno del humor  0.9472011  0.02176849
Trastorno de Ansiedad   0.7653963  0.02014107
Otro diagnóstico        0.7972413  0.02544749

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)          edad
Trastorno Bipolar      -3.222976  2.2154573
Otro trastorno del humor -4.239565  2.6999390
Trastorno de Ansiedad  -3.877344  1.7285337
Otro diagnóstico       -3.005107  0.2019247

Residual Deviance: 179.4923
AIC: 195.4923
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.3. Modelo con la variable sexo

```
> Modelo2 <- multinom(diagnostico ~ sexo, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo2, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ sexo, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)  sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar      -14.097080          11.4821396
Otro trastorno del humor -16.506394          14.9901910
Trastorno de Ansiedad   -3.258967           1.7427266
Otro diagnóstico       -2.564901           0.4607577

Std. Errors:
              (Intercept)  sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar      225.7614853        225.7622775
Otro trastorno del humor  753.0532056        753.0532956
Trastorno de Ansiedad   1.0194631          1.0838814
Otro diagnóstico        0.7337736          0.8733976

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)  sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar      -0.06244236          0.05085942
Otro trastorno del humor -0.02191929          0.01990588
Trastorno de Ansiedad  -3.19674801          1.60785720
Otro diagnóstico       -3.49549458          0.52754636

Residual Deviance: 180.2394
AIC: 196.2394
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.4. Modelo con la variable Leptina

```

> Modelo3 <- multinom(diagnostico ~ leptina, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo3, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ leptina, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
                (Intercept)      leptina
Trastorno Bipolar      -8.594549  0.17191904
Otro trastorno del humor -3.031438  0.05401544
Trastorno de Ansiedad  -2.181028  0.01872361
Otro diagnóstico       -2.064178 -0.01655608

Std. Errors:
                (Intercept)      leptina
Trastorno Bipolar      3.3874265  0.07577815
Otro trastorno del humor  0.6551334  0.02320771
Trastorno de Ansiedad   0.5082191  0.02323949
Otro diagnóstico        0.5344709  0.03338992

Value/SE (Wald statistics):
                (Intercept)      leptina
Trastorno Bipolar      -2.537191  2.2687151
Otro trastorno del humor -4.627207  2.3274779
Trastorno de Ansiedad  -4.291510  0.8056805
Otro diagnóstico       -3.862095 -0.4958408

Residual Deviance: 175.8577
AIC: 191.8577

```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.5. Modelo con la variable Parentesco

```

> Modelo4 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo4, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro,
  data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
                (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro
Trastorno Bipolar      -12.423638  11.32503 -5.233235  -8.785339 -9.730090
Otro trastorno del humor -5.827957  4.32388  4.301901 -18.777617  4.323880
Trastorno de Ansiedad  -6.358756 -20.24541  4.832700  3.793807  5.260144
Otro diagnóstico       -6.210395 -18.44799  4.173513  4.050910  4.013170

Std. Errors:
                (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro
Trastorno Bipolar      477.3514889  4.773516e+02  942.8225877  10.4943873  1.3859287
Otro trastorno del humor  0.3026653  6.302078e-01  0.4618933      NaN  0.6302077
Trastorno de Ansiedad   0.2768556  1.599773e-09  0.4454078  0.5881154  0.5466912
Otro diagnóstico        0.3409287  1.116988e-08  0.5519404  0.5496634  0.8196268

Value/SE (Wald statistics):
                (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro
Trastorno Bipolar      -0.02602619  2.372470e-02 -0.005550604 -0.8371465 -7.020628
Otro trastorno del humor -19.25545265  6.861039e+00  9.313625258      NaN  6.861039
Trastorno de Ansiedad  -22.96777293 -1.265517e+10  10.850055546  6.4507861  9.621783
Otro diagnóstico       -18.21611048 -1.651583e+09  7.561528048  7.3698019  4.896338

Residual Deviance: 166.4286
AIC: 198.4286

```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Contraste de razón de verosimilitud**

Tabla D.6. Anova modelo inicial vs. Modelo 1

```
> anova(Modelo0,Modelo1)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico
  Model Resid. df Resid. Dev  Test    Df LR stat.    Pr(Chi)
1      1      380   193.4899
2 edad      376   179.4923 1 vs 2     4 13.99755 0.007302893
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.7. Anova modelo inicial vs. Modelo 2

```
> anova(Modelo0,Modelo2)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico
  Model Resid. df Resid. Dev  Test    Df LR stat.    Pr(Chi)
1      1      380   193.4899
2 sexo      376   180.2394 1 vs 2     4 13.25052 0.0101144
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.8. Anova modelo inicial vs. Modelo 3

```
> anova(Modelo0,Modelo3)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico
  Model Resid. df Resid. Dev  Test    Df LR stat.    Pr(Chi)
1      1      380   193.4899
2 leptina   376   175.8577 1 vs 2     4 17.63217 0.001455998
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.9. Anova modelo inicial vs. Modelo 4

```
> anova(Modelo0,Modelo4)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico
  Model Resid. df Resid. Dev  Test    Df LR stat.    Pr(Chi)
1      1      380   193.4899
2 hijo + nieto + bisnieto + otro 368   166.4286 1 vs 2    12 27.06126 0.007571794
```

Fuente: Elaboración propia

Paso 2:

Partiendo del modelo obtenido en el paso 1 (modelo 4) se realizan las nuevas pruebas.

Tabla D.10. Parentesco vs. Edad

```
> Modelo2 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro + edad, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo2, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro +
  edad, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      -11.149276  12.78766 -5.326226 -10.114581 -8.496126 -0.05170671
Otro trastorno del humor -7.567373  1.42121  3.588579 -15.398402  2.821240  0.08030621
Trastorno de Ansiedad   -10.179469 -28.20335  6.053048  6.355930  5.614901  0.08470115
Otro diagnóstico       -10.311357 -29.46712  6.326726  7.210687  5.618355  0.06496201

Std. Errors:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      1.9025015  1.902501e+00  6.180252e-07  6.090962e-08  2.757868e-08  0.07222180
Otro trastorno del humor 1.3979992  1.180280e+00  4.878465e-01  2.439586e-08  8.335896e-01  0.03944683
Trastorno de Ansiedad   0.9378527  8.305232e-14  5.727623e-01  6.640736e-01  1.039349e+00  0.03771861
Otro diagnóstico       1.1006553  8.565800e-15  6.876001e-01  6.567756e-01  1.307310e+00  0.04533733

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      -5.860324  6.721499e+00 -8.618137e+06 -1.660588e+08 -3.080687e+08 -0.7159432
Otro trastorno del humor -5.413002  1.204130e+00  7.355959e+00 -6.311891e+08  3.384446e+00  2.0358091
Trastorno de Ansiedad   -10.854016 -3.395853e+14  1.056817e+01  9.571123e+00  5.402324e+00  2.2456062
Otro diagnóstico       -9.368380 -3.440090e+15  9.201170e+00  1.097892e+01  4.297644e+00  1.4328592

Residual Deviance: 155.5496
AIC: 195.5496
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.11. Parentesco vs. Sexo

```
> Modelo3 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro +sexo, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo3, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro +
  sexo, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar      -50.75603  4.805032 -11.887914 -13.875821 -29.797328  45.2578514
Otro trastorno del humor -38.84206  -4.340556 -4.295863 -25.459623 -4.746021  42.0840064
Trastorno de Ansiedad   -10.34363 -32.514576  7.638324  6.816006  7.716619  1.5283942
Otro diagnóstico       -10.18664 -33.105678  7.761527  7.733757  7.423753  0.5656647

Std. Errors:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar      320.4377041  6.408755e+02  916.3941879  4.491887e+01  3.651689e-06  320.4377004
Otro trastorno del humor 0.1775882  6.417668e-01  0.4907344  4.224574e-08  6.229407e-01  0.1775882
Trastorno de Ansiedad   0.7947367      NaN  0.5081505  6.099154e-01  6.703535e-01  1.1293801
Otro diagnóstico       0.6335237  2.177259e-16  0.5718526  5.511452e-01  9.084724e-01  0.9250822

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro
Trastorno Bipolar      -0.1583959  7.497605e-03 -0.01297249 -3.089085e-01 -8.159875e+06
Otro trastorno del humor -218.7198218 -6.763448e+00 -8.75394730 -6.026554e+08 -7.618737e+00
Trastorno de Ansiedad   -13.0151615      NaN  15.03161673  1.117533e+01  1.151127e+01
Otro diagnóstico       -16.0793359 -1.520521e+17  13.57259996  1.403216e+01  8.171688e+00
              sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar      0.1412376
Otro trastorno del humor 236.9752178
Trastorno de Ansiedad   1.3533036
Otro diagnóstico       0.6114751

Residual Deviance: 157.1973
AIC: 197.1973
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.12. Parentesco vs. Leptina

```
> Modelo4 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro + leptina, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo4, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro + leptina, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      leptina
Trastorno Bipolar      -15.456127  10.390108 -7.476962  -6.351198 -12.018075  0.101946008
Otro trastorno del humor -5.319916   2.024553  3.046900 -12.973352  2.581983  0.051943644
Trastorno de Ansiedad   -5.721248 -16.415801  3.840177  2.877676  3.976700  0.028719669
Otro diagnóstico       -5.597209 -16.136722  3.597311  3.466134  3.476067 -0.003641811

Std. Errors:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      leptina
Trastorno Bipolar      1.9007542  1.900754e+00  1.110017e-07  2.135781e-08  9.061435e-10  0.08434635
Otro trastorno del humor 0.6602733  8.492270e-01  4.886609e-01  1.440241e-07  6.599928e-01  0.02867269
Trastorno de Ansiedad   0.4479930  1.858718e-09  4.510732e-01  5.910801e-01  6.397030e-01  0.02916944
Otro diagnóstico       0.5056495  1.006267e-09  5.521748e-01  5.548752e-01  9.274728e-01  0.03890115

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      leptina
Trastorno Bipolar      -8.131576  5.466308e+00 -6.735901e+07 -2.973712e+08 -1.326288e+10  1.20865945
Otro trastorno del humor -8.057143  2.383996e+00  6.235202e+00 -9.007767e+07  3.912137e+00  1.81160697
Trastorno de Ansiedad  -12.772554 -8.831786e+09  8.513425e+00  4.868504e+00  6.216478e+00  0.98458081
Otro diagnóstico      -11.069345 -1.603622e+10  6.514805e+00  6.246691e+00  3.747891e+00 -0.09361707

Residual Deviance: 159.7229
AIC: 199.7229
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Contraste de razón de verosimilitud**

Tabla D.13. Anova modelo 1 vs. modelo 2

```
> anova(Modelo1,Modelo2)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico

              Model Resid. df Resid. Dev  Test   Df LR stat.   Pr(Chi)
1      hijo + nieto + bisnieto + otro      368  166.4286
2 hijo + nieto + bisnieto + otro + edad      364  155.5496 1 vs 2    4  10.879 0.02795807
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.14. Anova modelo 1 vs. modelo 3

```
> anova(Modelo1,Modelo3)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico

              Model Resid. df Resid. Dev  Test   Df LR stat.   Pr(Chi)
1      hijo + nieto + bisnieto + otro      368  166.4286
2 hijo + nieto + bisnieto + otro + sexo      364  157.1973 1 vs 2    4  9.231296 0.05557115
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.15. Anova modelo 1 vs. modelo 4

```
> anova(Modelo1,Modelo4)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico

              Model Resid. df Resid. Dev  Test   Df LR stat.  Pr(Chi)
1      hijo + nieto + bisnieto + otro      368  166.4286
2 hijo + nieto + bisnieto + otro + leptina  364  159.7229 1 vs 2    4 6.705695 0.1522826
```

Fuente: Elaboración propia

Paso 3:

Tabla D.16. Modelo Parentesco/Edad/Sexo

```
> Modelo2 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro + edad + sexo, data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo2, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro +
  edad + sexo, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      -30.10956   9.131133  -7.627167 -12.686609 -18.926912 -0.03318812
Otro trastorno del humor -31.87014  -4.573252 -2.922917 -20.517284  -3.856692  0.06686078
Trastorno de Ansiedad   -13.01830 -37.798872  8.324968   8.680642  7.774967  0.07506607
Otro diagnóstico       -12.79966 -39.122818  8.751719   9.619484  7.951959  0.06130400
sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar           22.0184256
Otro trastorno del humor     31.5710600
Trastorno de Ansiedad        1.0852045
Otro diagnóstico             0.2652452

Std. Errors:
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      1.2670058  1.267004e+00  1.949930e-06  5.592036e-08  3.017442e-11  0.07230612
Otro trastorno del humor  0.7870009  9.953395e-01  5.489152e-01  6.446023e-08  7.074769e-01  0.03922730
Trastorno de Ansiedad    1.1048962      NaN  6.188371e-01  6.776163e-01  1.043469e+00  0.03769144
Otro diagnóstico        1.1374252  4.026137e-20  6.878645e-01  6.581100e-01  1.321251e+00  0.04604689
sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar           1.2670058
Otro trastorno del humor     0.7870009
Trastorno de Ansiedad        1.1698168
Otro diagnóstico             0.9728423

Value/SE (Wald statistics):
              (Intercept)      hijo      nieto      bisnieto      otro      edad
Trastorno Bipolar      -23.76434  7.206870e+00 -3.911508e+06 -2.268693e+08 -6.272503e+11 -0.4589947
Otro trastorno del humor -40.49569 -4.594665e+00 -5.324898e+00 -3.182937e+08 -5.451332e+00  1.7044452
Trastorno de Ansiedad   -11.78237      NaN  1.345260e+01  1.281056e+01  7.451075e+00  1.9915944
Otro diagnóstico       -11.25319  -9.717209e+20  1.272303e+01  1.461683e+01  6.018507e+00  1.3313387
sexo[T.femenino]
Trastorno Bipolar           17.3783141
Otro trastorno del humor     40.1156604
Trastorno de Ansiedad        0.9276704
Otro diagnóstico             0.2726497

Residual Deviance: 149.25
AIC: 197.25
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.17. Modelo Parentesco/Edad/Leptina

```
> Modelo4 <- multinom(diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro + edad + leptina, data=Datos,
+ trace=FALSE)
> summary(Modelo4, cor=FALSE, Wald=TRUE)
Call:
multinom(formula = diagnostico ~ hijo + nieto + bisnieto + otro +
edad + leptina, data = Datos, trace = FALSE)

Coefficients:
(Intercept)          hijo          nieto          bisnieto          otro          edad          leptina
Trastorno Bipolar    -13.330787    9.055535   -7.108536   -5.908491   -9.369295  -0.009932238  0.09454290
Otro trastorno del humor  -8.076995    0.923102    3.642686  -15.203842    2.561060    0.072430871  0.04665228
Trastorno de Ansiedad -10.280992  -28.011700    6.008150    6.326916    5.395641    0.083298774  0.01633164
Otro diagnóstico     -10.211969  -29.171810    6.228170    7.139454    5.592218    0.069884810 -0.01346644

Std. Errors:
(Intercept)          hijo          nieto          bisnieto          otro          edad
Trastorno Bipolar    3.0470226  3.047018e+00  1.155695e-06  5.810569e-06  1.967026e-07  0.07852037
Otro trastorno del humor  1.4461981  1.220739e+00  5.052867e-01  2.797879e-08  8.392884e-01  0.03908326
Trastorno de Ansiedad  0.9760171  1.553521e-13  5.747881e-01  6.662916e-01  1.076185e+00  0.03885186
Otro diagnóstico     1.1449537  1.467920e-14  6.885780e-01  6.624238e-01  1.374146e+00  0.04703185
leptina
Trastorno Bipolar    0.08464119
Otro trastorno del humor  0.02958945
Trastorno de Ansiedad  0.03209196
Otro diagnóstico     0.04152486

Value/SE (Wald statistics):
(Intercept)          hijo          nieto          bisnieto          otro          edad
Trastorno Bipolar    -4.375021    2.971933e+00  -6.150877e+06  -1.016852e+06  -4.763178e+07  -0.1264925
Otro trastorno del humor  -5.584985    7.561831e-01  7.209147e+00  -5.434060e+08  3.051465e+00  1.8532455
Trastorno de Ansiedad -10.533619  -1.803110e+14  1.045281e+01  9.495717e+00  5.013674e+00  2.1440102
Otro diagnóstico     -8.919111  -1.987289e+15  9.044974e+00  1.077777e+01  4.069596e+00  1.4859038
leptina
Trastorno Bipolar    1.1169846
Otro trastorno del humor  1.5766522
Trastorno de Ansiedad  0.5089014
Otro diagnóstico     -0.3242981

Residual Deviance: 150.5986
AIC: 198.5986
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Contraste de razón de verosimilitud**

Tabla D.18. Anova modelo 1 vs. modelo 2

```
> anova(Modelo1,Modelo2)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico

              Model Resid. df Resid. Dev  Test    Df LR stat.  Pr(Chi)
1      hijo + nieto + bisnieto + otro + edad      364  155.5496
2 hijo + nieto + bisnieto + otro + edad + sexo      360  149.2500 1 vs 2    4  6.299609 0.1778627
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.19. Anova modelo 1 vs. modelo 3

```
> anova(Modelo1,Modelo3)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico

              Model Resid. df Resid. Dev  Test    Df LR stat.  Pr(Chi)
1      hijo + nieto + bisnieto + otro + edad      364  155.5496
2 hijo + nieto + bisnieto + otro + edad + leptina      360  150.5986 1 vs 2    4  4.951055 0.2923566
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Odds ratios e Intervalos de Confianza**

Odds ratios

```
> coeficientes<-coef(Modelo1)
> exp(coeficientes)
```

✓ **Intervalos de confianza al 95%**

```
> ic<-confint(Modelo1)
> exp(ic)
```

✓ **Contraste sobre los parámetros**

Contraste de Wald: se realiza construye la matriz con los estadísticos obtenidos en el modelo. Obteniendo en las filas los estadístico de cada variable y las columnas corresponden a cada categoría de la variable dependiente, cada tipo de diagnóstico.

Tabla D.20. Matriz para contraste de Wald

```
> wald<-matrix(c(-5.860324,6.721499e+00,-8.618137e+06,-1.660588e+08,
> wald
      [,1] [,2] [,3] [,4]
[1,] -5.860324e+00 -5.413002e+00 -1.085402e+01 -9.368380e+00
[2,]  6.721499e+00  1.204130e+00 -3.395853e+14 -3.440090e+15
[3,] -8.618137e+06  7.355959e+00  1.056817e+01  9.201170e+00
[4,] -1.660588e+08 -6.311891e+08  9.571123e+00  1.097892e+01
[5,] -3.080687e+08  3.384446e+00  5.402324e+00  4.297644e+00
[6,] -7.159432e-01  2.035809e+00  2.245606e+00  1.432859e+00
```

Fuente: Elaboración propia

Mediante la función “pnorm”, calculamos las probabilidades, en el caso de la primera fila se tendrá que calcular por la cola izquierda, al ser los valores negativos, y en el resto de filas se calculan por la cola de la derecha (se tienen mayor número de valores positivos).

Tabla D.21. Probabilidades Wald Primera Fila

```
> pnorm(wald[1,], mean=0, sd=1,lower.tail=TRUE)
[1] 2.309825e-09 3.098840e-08 9.542562e-28 3.682714e-21
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.22. Probabilidades de Wald demás filas

```
> pnorm(wald[2:6,], mean=0, sd=1, lower.tail=FALSE)
      [,1]      [,2]      [,3]      [,4]
[1,] 8.993224e-12 1.142697e-01 1.000000e+00 1.000000e+00
[2,] 1.000000e+00 9.478060e-14 2.092913e-26 1.770366e-20
[3,] 1.000000e+00 1.000000e+00 5.287534e-22 2.413297e-28
[4,] 1.000000e+00 3.566102e-04 3.289150e-08 8.631156e-06
[5,] 7.629868e-01 2.088476e-02 1.236462e-02 7.594904e-02
```

Fuente: Elaboración propia

Para contrastar el efecto de las variables predictoras se realiza un contraste condicional de verosimilitud.

Tabla D.23. Contraste Condicional Efecto de Variables

```
> anova(Modelo0, Modelo1)
Likelihood ratio tests of Multinomial Models

Response: diagnostico

              Model Resid. df Resid. Dev  Test      Df LR stat.
1              1      380   193.4899
2 hijo + nieto + bisnieto + otro + edad      364   155.5496 1 vs 2      16 37.94026
Pr(Chi)
1
2 0.001543307
```

Fuente: Elaboración propia

✓ Ajuste Global del Modelo

En este apartado se describen todas las sentencias realizadas en R para verificar el ajuste del modelo.

Tabla D.24. Estadístico de los efectos

```
> deviance(Modelo1) - deviance(Modelo5)
[1] 9.180755
> pchisq(deviance(Modelo1) - deviance(Modelo5), df=24)
[1] 0.002815666
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Tasas de calificaciones correctas**

Para obtener los valores predichos utilizamos la función “predict”, pidiendo que nos devuelva, mediante type=”class”, de cada individuo la categoría estimada a la que pertenece, basándonos en nuestro modelo final, “modelo1”.

De la siguiente manera obtenemos el vector de las observaciones y el de las predicciones:

Tabla D.25. Observaciones

```
> obs<-Datos$diagnostico
> pre<-predict(Modelo1,type="class")
> obs
 [1] Sin diagnóstico eje I      Otro trastorno del humor Sin diagnóstico eje I
 [4] Trastorno de Ansiedad      Sin diagnóstico eje I    Otro trastorno del humor
 [7] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Otro diagnóstico
[10] Sin diagnóstico eje I      Otro trastorno del humor Sin diagnóstico eje I
[13] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[16] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[19] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Trastorno Bipolar
[22] Sin diagnóstico eje I      Otro trastorno del humor Trastorno Bipolar
[25] Trastorno de Ansiedad      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[28] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[31] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Trastorno de Ansiedad
[34] Sin diagnóstico eje I      Otro trastorno del humor Sin diagnóstico eje I
[37] Otro trastorno del humor   Trastorno de Ansiedad   Trastorno de Ansiedad
[40] Otro diagnóstico          Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[43] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Otro diagnóstico
[46] Otro diagnóstico          Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[49] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[52] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Otro diagnóstico
[55] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[58] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[61] Otro trastorno del humor   Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[64] Sin diagnóstico eje I      Trastorno de Ansiedad   Otro trastorno del humor
[67] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[70] Otro trastorno del humor   Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[73] Otro diagnóstico          Sin diagnóstico eje I    Otro diagnóstico
[76] Sin diagnóstico eje I      Trastorno de Ansiedad   Trastorno de Ansiedad
[79] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[82] Trastorno Bipolar         Trastorno de Ansiedad   Sin diagnóstico eje I
[85] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[88] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[91] Trastorno de Ansiedad     Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
[94] Sin diagnóstico eje I      Sin diagnóstico eje I    Sin diagnóstico eje I
5 Levels: Sin diagnóstico eje I Trastorno Bipolar ... Otro diagnóstico
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla D.26. Observaciones Predichas

```
> pre
[1] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[4] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[7] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[10] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[13] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[16] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[19] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[22] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[25] Trastorno de Ansiedad Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[28] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[31] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[34] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[37] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[40] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[43] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[46] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[49] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[52] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[55] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[58] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[61] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[64] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[67] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[70] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[73] Trastorno de Ansiedad Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[76] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[79] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Trastorno de Ansiedad
[82] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[85] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[88] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[91] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
[94] Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I Sin diagnóstico eje I
5 Levels: Sin diagnóstico eje I Trastorno Bipolar ... Otro diagnóstico
```

Fuente: Elaboración propia

Con la siguiente sentencia obtenemos el resultado de la tasa de clasificaciones correctas:

Tabla D.27. Tasa de calificaciones correctas

```
> cont=0
> for (i in 1:96){if(pre[i]==obs[i]) cont=cont+1 else cont=cont}
> cont
[1] 67
> tcc<-cont/96
> tcc
[1] 0.6979167
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Calidad del ajuste de modelo**

Para medir la calidad del ajuste del modelo se utilizan los coeficientes Pseudo-R² de Mc-Fadden, de Cox-Snell y de Nagelkerke. Las sentencias en R se muestran a continuación.

✓ **R² de Mc-Fadden**

Tabla D.28. Coeficiente Mc-Fadden

```
> deviance (Modelo1)
[1] 155.5496
> deviance (Modelo0)
[1] 193.4899
> dv1<-deviance (Modelo1)
> dv0<-deviance (Modelo0)
> mf<-1- (dv1/dv0)
> mf
[1] 0.1960839
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **R² de Cox-Snell**

www.bdigital.ula.ve

Tabla D.29. Coeficiente Cox-Snell

```
> cs<-1-exp ( (dv1-dv0) /96)
> cs
[1] 0.3264621
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **R² de Nagelkerke**

Tabla D.30. Coeficiente Nagelkerke

```
> n<- (1-exp ( (dv1-dv0) /96) ) / (1-exp (-dv0/96) )
> n
[1] 0.3766513
```

Fuente: Elaboración propia

✓ **Validación del Modelo**

Estos residuos se calculan mediante la función “residuals” y realizando un descriptivo de todos los residuos se obtiene:

Tabla D.31. Residuos

```
> numSummary(residuos,statistics=c("mean", "sd", "quantiles"),quantiles=c(0,.25,.5,0.75,1))
```

	mean	sd	0%	25%	50%	75%	100%	n
Sin diagnóstico eje I	6.542326e-07	0.4187163	-0.9005184	-3.787874e-01	1.407744e-01	3.185377e-01	0.7317770	96
Trastorno Bipolar	-9.353197e-08	0.1530334	-0.4217198	-1.211036e-08	-1.610309e-09	-2.540610e-10	0.8709934	96
Otro trastorno del humor	3.512406e-07	0.2802369	-0.3066948	-1.354833e-01	-5.024182e-02	-2.361688e-10	0.9583464	96
Trastorno de Ansiedad	-7.142063e-07	0.2923423	-0.3799036	-1.347094e-01	-5.651412e-02	-1.584279e-02	0.9389002	96
Otro diagnóstico	-1.977349e-07	0.2595294	-0.1763129	-9.710338e-02	-7.339420e-02	-2.811781e-02	0.9361182	96

Fuente: Elaboración propia

www.bdigital.ula.ve

ANEXO E

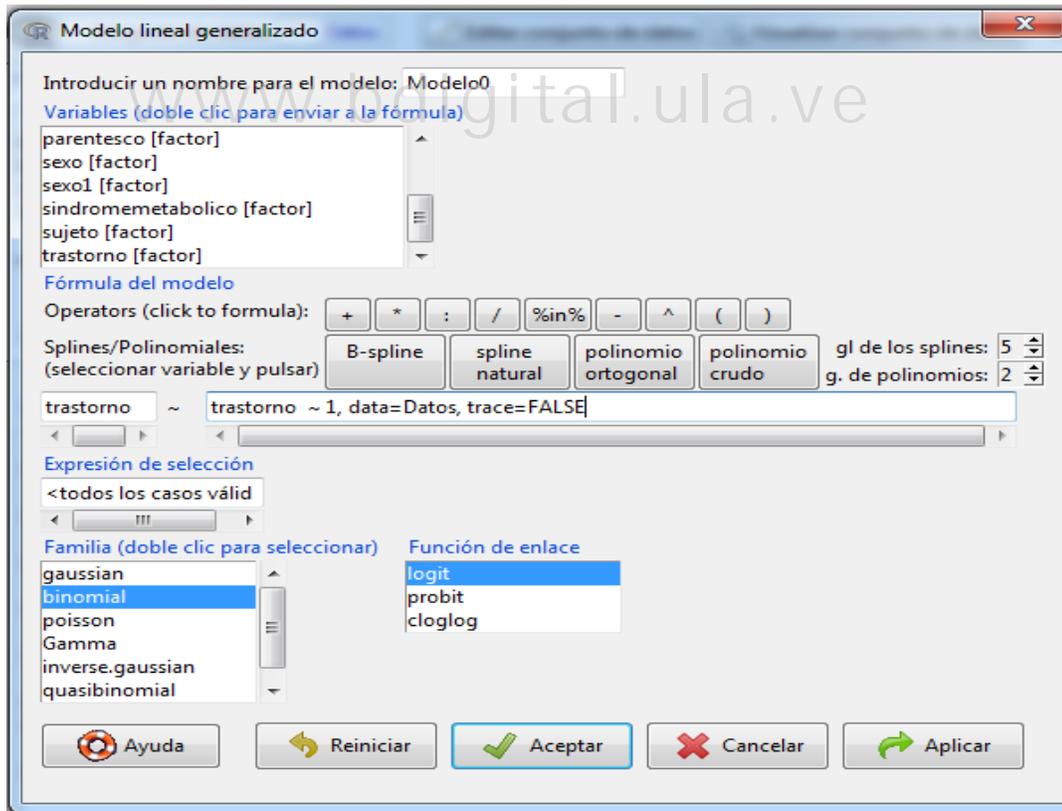
MODELO DE REGRESIÓN LOGÍSTICA BINOMIAL

Modelo de Regresión Logística Binaria

Para realizar los modelos se utilizará la función “glm” y con ella se obtendrá los coeficientes del modelo, sus errores estándares, el estadístico de wald, y la devianza, que se utilizará para comparar los modelos en cada paso.

En el primer cuadro se introduce el nombre del modelo (por ejemplo: Modelo0). Luego aparece la lista de variables, para seleccionar variable dependiente y covariables. En la parte fórmula del modelo, se introduce a la izquierda del símbolo ~ la variable dependiente (haciendo clic sobre la variable deseada) y a la derecha del símbolo todas las covariables deseadas con los operadores matemáticos necesarios. Finalmente se indica la familia y la función de enlace (en este caso es “binomial” y “logit”, respectivamente) (ver tabla E.1).

Tabla E. 1. Modelo Lineal Generalizado



Fuente: Elaboración propia

Selección del Modelo

Paso 1: ajuste del modelo con cada una de las variables

La siguiente sentencia permite obtener el modelo inicial (solo constante):

```
Modelo_0<-glm(formula = trastorno ~ NULL, family = binomial(logit), data =  
Datos)
```

La función “summary”, genera los coeficientes del modelo, sus errores estándares, la devianza y el parámetro AIC, con la sentencia:

```
Summary (nombre del modelo)
```

A continuación se describen los resultados al incluir cada variable en el modelo:

Tabla E. 2. Modelo sin Variables

```
> Modelo_0<-glm(formula = trastorno ~ NULL, family = binomial(logit), data = Datos)  
> summary(Modelo_0)  
Call:  
glm(formula = trastorno ~ NULL, family = binomial(logit), data = Datos)  
  
Deviance Residuals:  
    Min       1Q   Median       3Q      Max  
-0.5168 -0.5168 -0.5168 -0.5168  2.0393  
  
Coefficients:  
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)  
(Intercept)  -1.9459     0.3086  -6.305 2.87e-10 ***  
---  
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1  
  
(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)  
  
Null deviance: 72.34  on 95  degrees of freedom  
Residual deviance: 72.34  on 95  degrees of freedom  
AIC: 74.34  
  
Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 3. Modelo con la variable Edad

```
> Modelo_1<-glm(formula = trastorno ~ edad, family = binomial(logit), data = Datos)
> summary(Modelo_1)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad, family = binomial(logit), data = Datos)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3502  -0.4948  -0.3369  -0.2496   2.1833

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -4.03691    0.86261  -4.680 2.87e-06 ***
edad         0.05835    0.01919   3.041 0.00236 **
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 61.718  on 94  degrees of freedom
AIC: 65.718

Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 4. Modelo con la variable Sexo

```
> Modelo_2<-glm(formula = trastorno ~ sexo, family = binomial(logit), data = Datos)
> summary(Modelo_2)

Call:
glm(formula = trastorno ~ sexo, family = binomial(logit), data = Datos)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.62827  -0.62827  -0.62827  -0.00008   1.85461

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -19.57    1996.97  -0.010  0.992
sexo[T.femenino]  18.04    1996.97   0.009  0.993

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 62.984  on 94  degrees of freedom
AIC: 66.984

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 5. Modelo con la variable Leptina

```
> Modelo_3<-glm(formula = trastorno ~ leptina, family = binomial(logit), data = Datos)
> summary(Modelo_3)

Call:
glm(formula = trastorno ~ leptina, family = binomial(logit),
     data = Datos)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.2780  -0.4603  -0.3240  -0.2556   2.6303

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -3.42731     0.65568  -5.227 1.72e-07 ***
leptina      0.06898     0.02091   3.299 0.000972 ***
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 59.891  on 94  degrees of freedom
AIC: 63.891

Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 6. Modelo con la variable Parentesco

```
> Modelo_4<-glm(formula = trastorno ~ hijo + nieto + bisnieto + otro, family = binomial(logit), data = Datos)
> summary(Modelo_4)

Call:
glm(formula = trastorno ~ hijo + nieto + bisnieto + otro, family = binomial(logit),
     data = Datos)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.94003  -0.54687  -0.53498  -0.00008   2.00744

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -1.87180     0.75955  -2.464  0.0137 *
hijo         1.28402     0.94236   1.363  0.1730
nieto        0.04725     0.89954   0.053  0.9581
bisnieto     -17.69427 1931.47790  -0.009  0.9927
otro          NA           NA       NA     NA
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 59.041  on 92  degrees of freedom
AIC: 67.041

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 7. Modelo con la variable Síndrome Metabólico

```
> Modelo_5<-glm(formula = trastorno ~ sindromemetabolico, family = binomial(logit), data = Datos)
> summary(Modelo_5)

Call:
glm(formula = trastorno ~ sindromemetabolico, family = binomial(logit),
     data = Datos)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.5780 -0.5067 -0.5067 -0.5067  2.0573

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -1.9879    0.3372  -5.895 3.74e-09 ***
sindromemetabolico[T.positivo]  0.2831    0.8394   0.337   0.736
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 72.231  on 94  degrees of freedom
AIC: 76.231

Number of Fisher Scoring iterations: 4
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 8. Modelo con la variable Gen Leptina

```
> Modelo_6 <- glm(formula=trastorno ~ genotipogenleptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_6)

Call:
glm(formula = trastorno ~ genotipogenleptina, family = binomial(logit),
     data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.6681 -0.5746 -0.4652 -0.4652  2.1341

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -17.57    1615.10  -0.011   0.991
genotipogenleptina[T.A/A ]    16.18    1615.10   0.010   0.992
genotipogenleptina[T.G/A ]    15.40    1615.10   0.010   0.992
genotipogenleptina[T.G/G ]    15.85    1615.10   0.010   0.992

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 70.032  on 92  degrees of freedom
AIC: 78.032

Number of Fisher Scoring iterations: 16
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 9. Modelo con la variable Receptor Leptina

```
> Modelo_7 <- glm(formula=trastorno ~ geotiporeceptorleptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_7)

Call:
glm(formula = trastorno ~ geotiporeceptorleptina, family = binomial(logit),
    data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-0.5931 -0.5931 -0.5931 -0.4001  2.2649

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)      -1.757e+01  1.615e+03  -0.011  0.991
geotiporeceptorleptina[T.Q/Q] ]  1.592e+01  1.615e+03   0.010  0.992
geotiporeceptorleptina[T.Q/R] ]  1.508e+01  1.615e+03   0.009  0.993
geotiporeceptorleptina[T.R/R] ] -2.455e-08  3.230e+03   0.000  1.000

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 68.885  on 92  degrees of freedom
AIC: 76.885

Number of Fisher Scoring iterations: 16
```

Fuente: Elaboración propia

Test de Razón de Verosimilitud (Paso 1)

```
> anova(Modelo_0, Modelo_1,Modelo_2,Modelo_3,Modelo_4,Modelo_5,Modelo_6,Modelo_7,test ="Chisq")
```

Paso 2: Entra la edad. Ajuste del modelo con cada una de las variables restantes

Tabla E. 10. Modelo Edad vs. Sexo

```
> Modelo_2_1 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sexo,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_2_1)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo, family = binomial(logit),
    data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.40753  -0.56306  -0.32324  -0.00006  2.03492

Coefficients:
                Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)     -21.02126  1874.02469  -0.011  0.991
edad              0.05352   0.02131   2.512  0.012 *
sexo[T.femenino]  17.47999  1874.02452   0.009  0.993
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 55.713  on 93  degrees of freedom
AIC: 61.713

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 11. Modelo Edad vs. Leptina

```
> Modelo_2_2 <- glm(formula=trastorno ~ edad + leptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_2_2)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + leptina, family = binomial(logit),
    data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3476 -0.4508 -0.2714 -0.2116  2.5285

Coefficients:
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -4.43395    0.94768  -4.679 2.89e-06 ***
edad         0.03876    0.02162   1.792  0.0731 .
leptina      0.05076    0.02305   2.202  0.0277 *
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 56.549  on 93  degrees of freedom
AIC: 62.549

Number of Fisher Scoring iterations: 6
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 12. Modelo Edad vs. Parentesco

```
> Modelo_2_3 <- glm(formula=trastorno ~ edad + hijo + nieto + bisnieto + otro,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_2_3)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + hijo + nieto + bisnieto + otro,
    family = binomial(logit), data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.07539 -0.56835 -0.39317 -0.00008  1.99694

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
            Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept) -3.37258    1.61134  -2.093  0.0363 *
edad         0.03539    0.03037   1.165  0.2439
hijo        0.82763    1.00271   0.825  0.4091
nieto       0.46346    1.02178   0.454  0.6501
bisnieto    -16.69552 1923.80079  -0.009  0.9931
otro         NA           NA         NA         NA
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 57.604  on 91  degrees of freedom
AIC: 67.604

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 13. Modelo Edad vs. Síndrome Metabólico

```
> Modelo_2_4 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sindromemetabolico,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_2_4)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sindromemetabolico, family = binomial(logit),
    data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3198 -0.5297 -0.3279 -0.2307  2.2738

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -4.32959   0.92506  -4.680 2.86e-06 ***
edad             0.07167   0.02232   3.210 0.00133 **
sindromemetabolico[T.positivo] -1.25872   1.00444  -1.253 0.21015
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.34  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 59.94  on 93  degrees of freedom
AIC: 65.94

Number of Fisher Scoring iterations: 5
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 14. Modelo Edad vs. Gen Leptina

```
> Modelo_2_5 <- glm(formula=trastorno ~ edad + genotipogenleptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_2_5)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + genotipogenleptina, family = binomial(logit),
    data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.2291 -0.4753 -0.3281 -0.2250  2.1884

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)   -19.46190  1594.96110  -0.012 0.99026
edad             0.05627   0.01875   3.001 0.00269 **
genotipogenleptina[T.A/A ]  15.90973  1594.96142   0.010 0.99204
genotipogenleptina[T.G/A ]  15.30596  1594.96107   0.010 0.99234
genotipogenleptina[T.G/G ]  15.74567  1594.96103   0.010 0.99212
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 59.751  on 91  degrees of freedom
AIC: 69.751

Number of Fisher Scoring iterations: 16
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 15. Modelo Edad vs. Receptor Leptina

```
> Modelo_2_6 <- glm(formula=trastorno ~ edad + geotiporeceptorleptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary(Modelo_2_6)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + geotiporeceptorleptina, family = binomial(logit),
     data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.3497 -0.5107 -0.3293 -0.2551  2.1267

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -20.43109  2630.23939  -0.008  0.9938
edad              0.05539   0.01995   2.776  0.0055 **
geotiporeceptorleptina[T.Q/Q ]  16.61789  2630.23932   0.006  0.9950
geotiporeceptorleptina[T.Q/R ]  16.54649  2630.23941   0.006  0.9950
geotiporeceptorleptina[T.R/R ]   1.08560   5305.14836   0.000  0.9998
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 60.022  on 91  degrees of freedom
AIC: 70.022

Number of Fisher Scoring iterations: 17
```

Fuente: Elaboración propia

Comparación Modelos Paso 2 (Test de Razón de Verosimilitud)

```
> anova(Modelo_1,Modelo_2_1, Modelo_2_2,Modelo_2_3,Modelo_2_4,Modelo_2_5,Modelo_2_6,test ="Chisq")
```

Paso 3:

Tabla E. 16. Modelo Edad vs. Sexo y Leptina

```
> Modelo_3_1 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sexo + leptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary (Modelo_3_1)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo + leptina, family = binomial(logit),
     data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.28231 -0.48370 -0.31376 -0.00006  2.31588

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -20.73961  1918.17602  -0.011  0.991
edad              0.03681   0.02359   1.561  0.119
sexo[T.femenino]  16.91410  1918.17596   0.009  0.993
leptina           0.03829   0.02460   1.557  0.120

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

    Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 53.205  on 92  degrees of freedom
AIC: 61.205

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 17. Modelo Edad vs. Sexo y Parentesco

```
> Modelo_3_2 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sexo + hijo + nieto + bisnieto + otro,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary (Modelo_3_2)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo + hijo + nieto + bisnieto +
  otro, family = binomial(logit), data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.24016 -0.60402 -0.00008  0.00000  1.92661

Coefficients: (1 not defined because of singularities)
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -21.57229 2856.26048  -0.008  0.994
edad          0.02979  0.03121  0.954  0.340
sexo[T.femenino] 18.45655 2856.26003  0.006  0.995
hijo         1.32592  1.02403  1.295  0.195
nieto        0.69516  0.98952  0.703  0.482
bisnieto     -16.94777 2837.96496  -0.006  0.995
otro          NA         NA      NA      NA

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 51.446  on 90  degrees of freedom
AIC: 63.446

Number of Fisher Scoring iterations: 19
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 18. Modelo Edad vs. Sexo y Síndrome Metabólico

```
> Modelo_3_3 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sexo + sindromemetabolico,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary (Modelo_3_3)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo + sindromemetabolico, family = binomial(logit),
  data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.40745 -0.55347 -0.28993 -0.00005  2.14879

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)  -21.32431 1839.97961  -0.012  0.99075
edad          0.06792  0.02500  2.717  0.00658 **
sexo[T.femenino] 17.43542 1839.97937  0.009  0.99244
sindromemetabolico[T.positivo] -1.23581  1.03496  -1.194  0.23245
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 54.114  on 92  degrees of freedom
AIC: 62.114

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 19. Modelo Edad vs. Sexo y Gen Leptina

```
> Modelo_3_4 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sexo + genotipogenleptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary (Modelo_3_4)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo + genotipogenleptina, family = binomial(logit),
     data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.27934  -0.51745  -0.27036  -0.00006   2.07857

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -38.93694  4745.63022  -0.008  0.9935
edad              0.04729   0.02101   2.251  0.0244 *
sexo[T.femenino]  17.78274  1884.95244   0.009  0.9925
genotipogenleptina[T.A/A ]  18.64772  4355.22242   0.004  0.9966
genotipogenleptina[T.G/A ]  17.55585  4355.22220   0.004  0.9968
genotipogenleptina[T.G/G ]  18.25936  4355.22219   0.004  0.9967
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 72.340  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 52.475  on 90  degrees of freedom
AIC: 64.475

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Tabla E. 20. Modelo Edad vs. Sexo y Receptor Leptina

```
> Modelo_3_5 <- glm(formula=trastorno ~ edad + sexo + geotiporeceptorleptina,family = binomial (logit), data=Datos, trace=FALSE)
> summary (Modelo_3_5)

Call:
glm(formula = trastorno ~ edad + sexo + geotiporeceptorleptina,
     family = binomial(logit), data = Datos, trace = FALSE)

Deviance Residuals:
    Min       1Q   Median       3Q      Max
-1.39504  -0.52929  -0.00019  -0.00006   1.95888

Coefficients:
              Estimate Std. Error z value Pr(>|z|)
(Intercept)    -38.85130  4746.06283  -0.008  0.9935
edad              0.04909   0.02165   2.268  0.0233 *
sexo[T.femenino]  17.63534  1893.01206   0.009  0.9926
geotiporeceptorleptina[T.Q/Q ]  17.98340  4352.19685   0.004  0.9967
geotiporeceptorleptina[T.Q/R ]  17.99235  4352.19690   0.004  0.9967
geotiporeceptorleptina[T.R/R ]   0.95934  8756.56854   0.000  0.9999
---
Signif. codes:  0 '***' 0.001 '**' 0.01 '*' 0.05 '.' 0.1 ' ' 1

(Dispersion parameter for binomial family taken to be 1)

Null deviance: 72.34  on 95  degrees of freedom
Residual deviance: 53.34  on 90  degrees of freedom
AIC: 65.34

Number of Fisher Scoring iterations: 18
```

Fuente: Elaboración propia

Test Razón de Verosimilitud Paso 3

```
anova(Modelo_2_1, Modelo_3_1: Modelo_3_2, Modelo_3_3, Modelo_3_4, Modelo_3_5, test="Chisq")
```

✓ Bondad de Ajuste

Tabla E. 21. Test de Hosmer y Lemeshow

```
> hosmerlem <-  
+ function (y, yhat, g = 10)  
+ { cutyhat <- cut(yhat, breaks = quantile(yhat, probs = seq(0,  
+ 1, 1/g)), include.lowest = TRUE)  
+ obs <- xtabs(cbind(1 - y, y) ~ cutyhat)  
+ expect <- xtabs(cbind(1 - yhat, yhat) ~ cutyhat)  
+ chisq <- sum((obs - expect)^2/expect)  
+ P <- 1 - pchisq(chisq, g - 2)  
+ c("X^2" = chisq, Df = g - 2, "P(>Chi)" = P)  
+ }  
  
> yhat <- predict(Modelo, type="response", se=TRUE)  
> hosmerlem(y, yhat$fit, 10)  
      X^2      Df      P(>Chi)  
10.1258355  8.0000000  0.2563048
```

Fuente: Elaboración propia