



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
DOCTORADO EN ANTROPOLOGÍA
FACULTAD DE FILOSOFÍA Y LETRAS/ INSTITUTO DE
INVESTIGACIONES ANTROPOLÓGICAS

INTERACCIONES GENÉTICAS, FENOTÍPICAS Y SOCIO-AMBIENTALES
EN LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL DE UN PUEBLO DE FRONTERA.
EL CASO DE LOS OTOMÍES DEL VALLE DEL MEZQUITAL

T E S I S

QUE PARA OPTAR POR EL GRADO DE
DOCTORA EN ANTROPOLOGÍA

P R E S E N T A

ANA ITZEL JUÁREZ MARTÍN

TUTORA: DRA. BLANCA ZOILA GONZÁLEZ SOBRINO
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ANTROPOLÓGICAS/ UNAM

COMITÉ TUTORAL:

DR. RAMCÉS FALFÁN VALENCIA
DOCTORADO EN ANTROPOLOGÍA

DRA. YOLANDA LASTRA GARCÍA
INSTITUTO DE INVESTIGACIONES ANTROPOLÓGICAS/ UNAM



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

DECLARACIONES

La presente tesis se llevó a cabo gracias al apoyo del Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT), a través del Programa de Becas Nacionales (172908).

El protocolo de investigación fue aprobado por el Comité Científico y de Bioética del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias “Ismael Cosío Villegas” INER (Aprobación B09-10).

Esta investigación se realizó en el marco del proyecto *Cosmovisión y salud entre tarahumaras y mixes. Un estudio sobre los desórdenes mentales* (PAPIIT-UNAM IN400913).

AGRADECIMIENTOS

A la Facultad de Filosofía y Letras y al Instituto de Investigaciones Antropológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México por la formación que me han brindado, en cuyo caso, rebasa el ámbito académico y profesional.

Este ciclo académico trajo consigo la oportunidad de interactuar con personas muy generosas a quienes actualmente aprecio y admiro mucho. A todas ellas quisiera expresar mi más profundo agradecimiento por su apoyo, confianza y por llenarme de experiencias que han sido muy enriquecedoras personalmente.

A mi directora Dra. Blanca Z. González Sobrino le agradezco infinitamente su apoyo, dedicación y esmero para guíarme a lo largo de toda mi formación en el posgrado. Gracias por haberme permitido desempeñarme con libertad. El cariño y empeño con el que realizas cada cosa son la mayor inspiración que me dejó este proceso.

A mi tutor Dr. Ramcés Falfán Valencia quiero agradecerle enormemente su confianza, cariño y generosidad en todo momento. Gracias por haberme abierto las puertas del laboratorio de HLA, pues el tiempo que duró mi estancia fue una de las mejores experiencias de mi vida.

A mi tutora Dra. Yolanda Lastra García le agradezco muchísimo su atención e interés; toda vez que tuve la fortuna de compartir los avances del trabajo, resultó en un valiosísimo intercambio. Dra. Ana María Salazar Peralta y Dr. Carlos Serrano Sánchez, miembros del jurado, siempre valoro su amabilidad y calidez. Les expreso mi agradecimiento por sus pertinentes sugerencias y por la disposición que mostraron en todo momento para la lectura del trabajo.

Querido Ángel Camarena, usted es de las personas que me alegran el alma; atesoro cada momento que tuve la oportunidad de compartir experiencias con usted. Siempre le estaré agradecida por su confianza, cariño y apoyo.

Asimismo, quisiera agradecer de todo corazón a Genaro Medina García, María G. Méndez Cárdenas, Juan Manuel Reséndiz, Gloria Pérez Rubio, Doroteo Castillo, Ana Julia Aguirre Samudio, Anahí Pérez López y al personal del Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Rural No. 30 IMSS- OPORTUNIDADES de Ixmiquilpan y de l Laboratorio de Análisis Clínicos del INER, por su valioso apoyo en distintos aspectos en la elaboración de este trabajo.

A mi familia, Emiliano, Carlos, Angelines y Mónica, que me han acompañado, guiado y a quienes debo el haber podido alcanzar esta meta, sírvase decir aquí que los amo con toda mi alma y que cada día agradezco por tenerlos conmigo.

A los otomíes del Valle del Mezquital que colaboraron voluntariamente con confianza y entusiasmo, les dedico este trabajo, resultado de un esfuerzo conjunto.

ÍNDICE GENERAL

INTRODUCCIÓN	5
I. GEOGRAFÍA E HISTORIA DEL VALLE DEL MEZQUITAL	
Características fisiográficas y ubicación de la región de estudio	16
El Valle del Mezquital: un territorio de frontera	19
Las relaciones interétnicas en el Altiplano Central	21
Espacios y procesos económicos en el Valle del Mezquital	28
II. VARIABILIDAD GENÉTICA Y RESPUESTA FENOTÍPICA: ASPECTOS TEÓRICOS	
El Sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA)	45
La Apolipoproteína E (ApoE)	57
El gen ahorrador y epigénesis	65
Antecedentes teóricos de los modelos de transición	76
III. MATERIALES Y MÉTODOS	
Diseño de muestreo	96
1. Variables genéticas	
Obtención del ADN genómico	99
Genotipificación de los alelos <i>HLA-DRB1</i> y <i>-DQB1</i>	100
Genotipificación de los alelos ApoE	102
2. Variables antropométricas	104
3. Análisis de datos	109
IV. RESULTADOS	
El Sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos	
Frecuencias alélicas <i>HLA-DRB1</i> y <i>-DQB1</i> entre los otomíes del Mezquital	113
Análisis de los haplotipos	117
Diferenciación poblacional	118
Distribución <i>HLA-DRB1</i> y <i>-DQB1</i> en poblaciones indígenas mexicanas	124
La endogamia a nivel de comunidad	132
La Apolipoproteína E	136
Correlaciones entre el perfil de lípidos y los genotipos ApoE	138
Resultados nutricionales	
La dieta de los otomíes del Valle del Mezquital	145
Cálculos nutricionales	149
La respuesta fenotípica nutricional de los otomíes a través del tiempo	151
V. INTERACCIONES GENÉTICAS, FENOTÍPICAS Y SOCIO-AMBIENTALES EN LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL DE LOS OTOMÍES DEL MEZQUITAL	
Comentarios finales	154
ANEXOS	165
REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS	169

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1. Poblaciones incluidas en el análisis comparativo	99
Tabla 2. Reactivos para la amplificación de <i>HLA-DRB1</i> y <i>-DQB1</i>	100
Tabla 3. Reactivos para la amplificación de ApoE	102
Tabla 4. Frecuencias alélicas <i>HLA-DRB1</i> y <i>HLA-DQB1</i> en la población otomí	114
Tabla 5. Haplotipos <i>HLA-DRB1_DQB1</i> entre los otomíes del Mezquital	118
Tabla 6. Distancias genéticas <i>FST</i> entre otomíes y el resto de las poblaciones	119
Tabla 7. Matriz de distancias genéticas <i>Fst</i> calculadas en <i>HLA-DRB1</i>	120
Tabla 8. Matriz de distancias genéticas <i>Fst</i> calculadas en <i>HLA-DQB1</i>	121
Tabla 9. Frecuencias alélicas <i>HLA-DRB1</i> en poblaciones indígenas mexicanas	130
Tabla 10. Frecuencias alélicas <i>HLA-DQB1</i> en poblaciones indígenas mexicanas	131
Tabla 11. Correlación Spearman entre ApoE, sexo y lípidos	138
Tabla 12. Valores promedio de lípidos distribuidos por ApoE y sexo	142
Tabla 13. Valores nutricionales promedio entre los otomíes del Mezquital	149
Tabla 14. Valores promedio de peso/estatura entre hombres del Mezquital	152

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Paisaje en el Valle del Mezquital	18
Figura 2. Mapeo genético de la región HLA	46
Figura 3. Esquema del cromosoma 19	58
Figura 4. Genotipos de Apolipoproteína E	103
Figura 5. Comparación entre <i>Fst</i> y <i>Phist</i> en <i>HLA-DRB1</i>	122
Figura 6. Comparación entre <i>Fst</i> y <i>Phist</i> en <i>HLA-DQB1</i>	122
Figura 7. Filogenia bayesiana de los alelos <i>HLA-DRB1</i> en poblaciones mexicanas	128
Figura 8. Filogenia bayesiana de los alelos <i>HLA-DQB1</i> en poblaciones mexicanas	129
Figura 9. Análisis de función discriminante (IMC como indicador de rango)	137
Figura 10. Modelo teórico de transición nutricional en el Valle del Mezquital	164

ÍNDICE DE GRÁFICAS

Gráfica 1. Población y tasa de crecimiento en Hidalgo	81
Gráfica 2. Tasa de natalidad y mortalidad en Hidalgo (1980- 2002)	82
Gráfica 3. Tasas de crecimiento y de migración interna e internacional en Hidalgo	88
Gráfica 4. Principales causas de muerte en adultos maduros en Hidalgo	92
Gráfica 5. Principales causas de muerte en adultos mayores en Hidalgo	94
Gráfica 6. Colesterol total agrupado por sexo (genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$)	139
Gráfica 7. LDL_C agrupado por sexo (genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$)	140
Gráfica 8. Correlación entre colesterol total y genotipo ApoE en hombres	141
Gráfica 9. Correlación entre colesterol total y genotipo ApoE en mujeres	141

ÍNDICE DE MAPAS

Mapa 1. Las comunidades que comprende el muestreo	96
Mapa 2. Localización geográfica de las poblaciones analizadas	98
Mapa 3. Alelos <i>HLA-DRB1</i> más frecuentes entre las poblaciones del estudio	115
Mapa 4. Frecuencias alélicas <i>HLA-DQB1</i> entre las poblaciones del análisis	116

INTRODUCCIÓN

La presente investigación pertenece a la línea de Antropología Genética del Instituto de Investigaciones Antropológicas de la Universidad Nacional Autónoma de México y se realizó en colaboración con el Laboratorio de HLA (Departamento de Immunogenética) del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

El estudio se centra en el análisis de la interacción entre los factores socio-ambientales y genéticos, y la respuesta fenotípica a la dieta entre los otomíes del Valle del Mezquital¹. Hoy se admite que la relación entre la dieta y las enfermedades entraña una mayor complejidad que no se limita a las grasas y al colesterol, sino que se extiende a todos los componentes alimenticios y depende en sumo grado del componente genético individual (Corella y Portolés 2008). Por ello, se propone un modelo de análisis regional que toma en cuenta:

- 1) Los factores exógenos (i.e. ecológicos, económicos y socioculturales) que tienen que ver con la alimentación y los hábitos de consumo, para explicar la relación que éstos guardan con la respuesta biológica de cada individuo a la dieta.
- 2) Los factores endógenos (i.e. constitución genética), que en interacción con el ambiente, permiten la expresión de una gama de fenotipos distintos entre los otomíes. El análisis molecular aborda dos aspectos biológicos y antropológicos fundamentales en el trabajo: I) la variabilidad genética poblacional, a partir de los polimorfismos del Sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos (HLA) (*loci -DRB1 y -DQB1*); y II) la variabilidad de la apolipoproteína E (ApoE) y su correlación con los procesos metabólicos reflejados en los niveles de lípidos en sangre: colesterol total, lipoproteína de alta densidad (HDL_C), lipoproteína de baja densidad (LDL_C) y triglicéridos.

¹ Siguiendo a Lastra (2006: 56), en este trabajo se utilizará el término castellano de origen nahua "otomí" en lugar de *hñähñü* o cualquiera de sus variantes, para referirnos a este grupo étnico y a su idioma, sin ignorar que algunas personas proponen que se emplee el nombre que los propios hablantes utilizan.

3) La respuesta fenotípica, que resulta de la modulación ejercida por una serie de elementos ambientales y conductuales (*i.e.* dieta, hábitos de consumo, actividad física) sobre una determinada información genética. Además de la concentración de lípidos en sangre, se tomaron en cuenta las medidas antropométricas de peso, talla, perímetros, diámetros y pliegues grasos subcutáneos, como las expresiones fenotípicas relacionadas con la nutrición. Los valores fenotípicos tienen puntos de corte que permiten determinar si el sujeto se encuentra en una situación de normalidad o fuera de ella, y en su caso, pueden aportar información útil para la prevención de enfermedades.

Cuando se estudian fenómenos multicausales tan complejos como la obesidad y el metabolismo de lípidos, es importante tomar en cuenta integralmente la constitución genética de la población, la dieta y las prácticas socioculturales relacionadas con la alimentación. Mientras que la respuesta fenotípica depende del componente genético y del entorno socio-ambiental de cada persona, el análisis histórico de la variabilidad genética a nivel poblacional nos proporciona una visión global de los procesos que cada grupo ha experimentado y que han quedado grabados en su genoma. Por ello, el conocimiento de la constitución genética otomí resulta relevante en un estudio como el presente, en tanto que la respuesta fenotípica a la dieta probablemente ha estado ligada a una adaptación evolutiva a los recursos del entorno y puede estar variando en función de la susceptibilidad individual. Dado que la variación genética es producto de la acumulación de acontecimientos a lo largo del tiempo, resulta fundamental hacer una revisión histórica de la dinámica migratoria, las relaciones interétnicas y las prácticas reproductivas, pues estos procesos han modelado la constitución genética de los actuales otomíes del Valle del Mezquital.

Podemos apuntar que desde el punto de vista histórico y genético, los otomíes del Mezquital son un pueblo de frontera que ha desempeñado un papel *sui generis* en la dinámica del Altiplano Central, destacando los siguientes aspectos.

1. Desde el Formativo hasta el Posclásico, los actuales estados de Hidalgo, Querétaro, Guanajuato, Aguascalientes y Zacatecas conformaron una región en el centro-norte de México que constituyó una zona de transición entre el núcleo de Mesoamérica al sur y la Gran Chichimeca al norte. El territorio otomí –que se extendía hasta el norte del estado de México y el sur de Hidalgo– fungió como una especie de escudo entre los estados mexica y purépecha y las tribus generalizadas como chichimecas del norte. De este modo, los otomíes se presentaban como interlocutores entre los pueblos agrícolas de Mesoamérica y los chichimecas recolectores, con quienes compartían la frontera y algunos rasgos culturales, incluyendo el parentesco lingüístico con los pames y jonaces, que pertenecen a la misma familia otomange (Parsons 1998: 53). Su situación geográfica estratégica ha posibilitado su contacto con muchas regiones culturales del país, siendo un paso obligado entre el Altiplano Central mexicano y la región norte, así como un cruce entre los pueblos del Golfo de México y la región occidente. De los grupos que habitaban la franja fronteriza mesoamericana en tiempos prehispánicos [según Kirchhoff (1943), éstos eran los huastecos, los mexicanos de Meztitlán, los otomíes y mazahuas, los tarascos, los coca, los tecuexe, los cazcanes y parte de los zacatecos], los otomíes vendrían siendo los más sureños de los grupos con herencia genética norteña que, además, portaban la diversidad más antigua de los grupos con una tradición agrícola mesoamericana.
2. Asimismo, a partir de la información en códices, relaciones y crónicas novohispanas (Fournier 2002 *apud.* Clavijero 1982; Motolinía 1971; Torquemada 1975; Orozco y Berra 1960) se reconoce que los otomíes fueron los pobladores del Mezquital tanto antes, como después de la conquista española. Si la penetración temporal de los otomíes es tal, podría pensarse en una herencia genética muy antigua, que probablemente comparte con otros grupos del mismo tronco lingüístico otomange. De lo anterior se infiere que algunos alelos que portan los pueblos otomanges podrían formar parte de la base genética del Altiplano Central y que sobre esa

variabilidad se han dado las recombinaciones producto del intenso contacto y migraciones entre los pueblos del altiplano y otras regiones del país.

3. A partir de la Conquista española y en distintos momentos históricos, el Mezquital ha sido un intenso foco centrípeto de contactos tanto con los descendientes europeos como con los grupos africanos (López Aguilar 2005: 140). La clara herencia europea en la población otomí puede ser rastreada tanto en los genes nucleares, como en los alelos del cromosoma Y. De acuerdo con la herencia de los linajes masculinos, los otomíes son la población indígena con mayor frecuencia de herencia europea en el país (González-Sobrino *et.al.* 2014). Asimismo, algunos haplotipos del sistema HLA presentes entre los otomíes han sido reconocidos como de origen europeo y africano. Aunque el análisis de los genes HLA no nos permite asegurar que la variabilidad genética de los grupos contemporáneos del Valle del Mezquital corresponda a la misma exhibida por las poblaciones otomíes precolombinas o coloniales, es claro que el valle ha sido un lugar de interacciones genéticas complejas, debido a su ocupación ininterrumpida en los últimos ≈ 11.000 años.

Desde un punto de vista geográfico, los otomíes están situados en una frontera climática que separa dos de las zonas históricas y ambientales que se distinguen en el territorio mexicano: la gran región del Altiplano Central y las llanuras áridas del norte de México que comienzan en el Valle del Mezquital (alrededor del paralelo 21°). Reiteradamente, la frontera entre estas dos áreas ha sido considerada como un límite cultural que divide a los pueblos agrícolas de los grupos de caza-recolección (Parsons 1998). Aunque faltan fuentes históricas para reconstruir la historia de los contactos en esta frontera, y se haya asumido que las dos regiones se desarrollaron en relativo aislamiento entre sí, es posible que la constitución genética de la población otomí nos permita reconstruir de una manera menos imprecisa una historia más compleja y prolongada de contactos.

Al mismo tiempo, el reconocimiento de la variabilidad genética que portan los otomíes del Mezquital, permite acercarnos con más elementos a la problemática que entraña el reciente cambio en la dieta y la respuesta fenotípica.

De acuerdo con el *Estudio del estado de nutrición y los hábitos alimentarios de comunidades otomíes en el Valle del Mezquital de México*, publicado originalmente en inglés en 1946 por Anderson *et. al.* “la región [del Valle del Mezquital] es árida, estéril [...] económica y culturalmente una de las más deprimidas del país. Los habitantes comen muy pocos de los alimentos considerados comúnmente como esenciales para lograr una buena nutrición. Su consumo de carne, leche y sus derivados, frutas y verduras es extremadamente bajo. Sin embargo, por el consumo de tortillas, pulque y todas las plantas disponibles que se pueden considerar comestibles, se logra una dieta suficientemente adecuada” (2009 [1946]: 657).

El escenario nutricional de los otomíes del Valle del Mezquital que se retrata a mediados de la década de 1940, contrasta notablemente con el panorama que se observa entre los habitantes de la misma región en nuestros días. Aunque su dieta sigue siendo eminentemente agrícola, los recientes cambios en la alimentación parecen estar afectando el sutil equilibrio mantenido a lo largo de milenios. Actualmente, la población del Mezquital se está viendo aquejada por la obesidad. En años recientes, los niños de Hidalgo alcanzaron el segundo lugar en obesidad infantil en el país, al padecerla el 17.9% de los menores entre 5 y 11 años (ENSANut: 2007).

Durante las tres últimas décadas, algunas regiones de nuestro país han experimentado el abandono paulatino de la dieta rural o tradicional, rica en cereales como el maíz y leguminosas –aunque deficiente en proteínas y grasas de origen animal– para adoptar una nueva cultura de la comida con alto valor energético pero deficiente en algunos nutrientes esenciales (Ramírez Mayans *et.al* 2003: 568). Actualmente la

transición nutricional que se observa en el Mezquital apunta hacia la coexistencia de distintos escenarios nutricionales, con una fuerte presencia de la llamada dieta tradicional, pero con la paulatina incorporación de productos y bebidas industrializadas (refrescos, jugos envasados, saborizantes artificiales). En contraste, se ha disminuido el consumo de algunos alimentos fundamentales (i.e. frijol, pulque, plantas endémicas), dando como consecuencia variaciones en el peso y otros indicadores de salud. Si bien la población del Valle del Mezquital está experimentando una transición nutricional, al parecer ésta no va encaminada hacia el patrón observado en otras regiones del país, que implica el abandono paulatino de la dieta tradicional, para dar paso a una nueva dieta rica en alimentos procesados con alto valor energético.

La fórmula tradicional con la que estos pueblos han logrado reproducirse, se está viendo alterada por una nueva configuración económica, la cual implica el abandono del cultivo del agave y el fomento –de una manera u otra– de la disminución en el consumo del frijol, que en combinación con los carbohidratos del maíz, lograban un balance proteínico bastante adecuado. Actualmente, las prácticas alimentarias tradicionales se enfrentan a una situación económica en la cual hay cada vez mayor dependencia de las importaciones (i.e. maíz), aunada a la disminución de la producción agrícola local.

Hasta unas décadas antes de finalizar el siglo XX, el principal alimento entre los otomíes era la tortilla y la fuente principal de vitamina C provenía del consumo del pulque (1 a 2 litros consumidos por los hombres diariamente). Como refiere el estudio realizado en la década de 1940 “[...] esto no significa que el pulque tenga un elevado valor nutritivo o que sea especialmente recomendado como fuente de estos nutrimentos, sin embargo, debido al carácter marginal en la dieta del resto de los alimentos, éste adquiere importancia especialmente por su aporte de vitamina C” (Anderson 2009 [1946]: S659). El casi inminente abandono del consumo del pulque, la disminución y

casi sustitución de las aguas de frutas naturales por bebidas industrializadas, ha traído deficiencias en los niveles de vitamina C que, entre otras cosas, conllevan al incremento en los valores del índice de masa corporal y colesterol².

Aunado a ello, la interacción entre el reciente cambio en la alimentación de los otomíes del Valle del Mezquital y el componente genético, parece estar generando oscilaciones drásticas en el peso y los niveles de lípidos en sangre. Como consecuencia, se han presentado variaciones en la composición corporal que se asocian a predisposiciones en el desarrollo de enfermedades no transmisibles, sobre todo las englobadas en el llamado síndrome metabólico (Mesa 2011: 96). El choque de la biología humana con la globalización y la industria alimentaria, parece haber promovido un desequilibrio en el gasto energético y cambios en la distribución global del índice de masa corporal (Popkin 2011: 82).

Hay tres tipos enfermedades que concentran más del 33% de las muertes en mujeres y más del 26% en hombres a nivel nacional: la diabetes mellitus, las enfermedades isquémicas del corazón y las enfermedades cerebro-vasculares. Estas enfermedades comparten algunos factores de riesgo entre los que destacan el sobrepeso y la obesidad, cuya prevalencia para el 2006 (Olaiz-Hernández *et.al.* ENSANut) en mujeres mayores de 20 años (24.9 millones) era del 71.9% y del 66.7% en hombres (16.2 millones). Hace tan sólo dos décadas, el 4% de la población mayor de 20 años padecía obesidad, cifra que para el año 2006 se incrementó al 30%. Estos valores nos situaron en el segundo lugar mundial en obesidad en adultos en el 2010, de acuerdo con

² La vitamina C es un cofactor para dos enzimas requeridas en la biosíntesis de la carnitina (ϵ -N-trimetil-L-lisina hidroxilasa y γ -hidroxilasa butirotbetaína). Puesto que la oxidación de ácidos grasos en el músculo esquelético es dependiente de la carnitina, éste es un posible mecanismo por el cual la vitamina C afecta la oxidación de las grasas. Una reducción en la capacidad de oxidar grasa puede contribuir a una relación inversa entre la vitamina C y la adiposidad. En hepatocitos cultivados, Ha *et al.* demostraron que el ácido ascórbico estimula directamente la síntesis de carnitina y la β -oxidación de ácidos grasos, reduciendo la acumulación de triglicéridos. La relación entre la acumulación de grasa y la vitamina C podría explicar entonces, la relación inversa entre la adiposidad y el estado de la vitamina C (Johnston 2006).

la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económicos (OCDE). Dichas enfermedades afectan cada vez más a la población de bajos ingresos, impactando a los habitantes de áreas tanto urbanas como rurales.

Con el fin de explicar los cambios biológicos observados en la población durante las diferentes fases del crecimiento económico contemporáneo, se han formulado los llamados modelos de transición demográfica, epidemiológica³ y nutricional. El último modelo, el de la transición nutricional, nació en la década de 1990 estrechamente ligado a los modelos de transición demográfica y epidemiológica. La transición nutricional expone los cambios que tienen lugar cuando el aumento del poder adquisitivo de una población permite sustituir la dieta tradicional por otra más opulenta, de alto contenido calórico. El modelo plantea que en la primera etapa de la transición nutricional, el paso de la escasez de alimentos y deficiencias nutricionales a una alimentación completa y variada, produce cambios favorables en el nivel de salud, que contribuyen a una disminución de la mortalidad por enfermedades infecciosas; pero si la transición prosigue, se espera un desequilibrio nocivo, en el cual se ingieren dietas excesivamente calóricas con un alto contenido en grasas saturadas y alimentos procesados, que contribuye al aumento de las enfermedades crónico-degenerativas no contagiosas (Nicolau-Nos y Pujol 2011: 2).

Aunque en México este modelo teórico resulta útil para comprender los patrones de enfermedad y los cambios en las últimas décadas, en tanto que el desarrollo regional ha sido sumamente heterogéneo, se ha podido demostrar que los estados de transición no ocurren de forma simultánea en el país. A este fenómeno se le ha llamado polarización

³ El modelo de la transición demográfica toma como referencia los cambios observados en las tasas de mortalidad/ fecundidad, señalando el traspaso de un patrón de alta a baja fecundidad y mortalidad (Nicolau-Nos y Pujol 2011: 2). Por su parte, el modelo de la transición epidemiológica se focaliza en los cambios en la incidencia de las enfermedades y en las causas de muerte de la población, marcando la evolución entre un perfil con elevada frecuencia de enfermedades infecciosas-parasitarias y malnutrición, a otro en el cual las enfermedades crónicas no transmisibles (ECNT) poseen notoria prevalencia (*ibidem*).

de la transición, en el que las regiones del país se encuentran experimentando distintos estados de transición, tanto epidemiológica, como nutricional (Frenk *et. al.* 1991: 485; Frenk y Chacón 1991: 170). Una de las características de las transiciones epidemiológica y nutricional en México es el aumento en la prevalencia de la obesidad, siendo ésta el factor de riesgo modificable más importante para el desarrollo de las enfermedades crónicas no transmisibles (Barquera 2005: 133); se trata de un patrón complejo de morbi-mortalidad, en el cual las enfermedades crónicas asociadas a la dieta y los estilos de vida se han convertido en los principales problemas de salud pública (Barquera *et. al.* 2010).

Las condiciones alimentarias que gestaron el proceso de transición nutricional se comenzaron a hacer evidentes a partir de la década de 1980 cuando cerca del 40% de la población se encontraba por debajo de los mínimos nutricionales aceptados. El problema alimentario en México afectaba a 39 millones de personas, de las cuales 27.5 millones (69%) vivían en el sector rural y el resto en el ámbito urbano. Entre 1981 y 1988 hubo una disminución significativa en el consumo de granos básicos y, en general, en la compra de carnes rojas, huevos, frutas, verduras y productos lácteos, aumentando el consumo de cereales, tortilla, pan blanco, pastas y fórmula láctea. En todos los estratos hubo una constante: se gastó nominalmente más en alimentos con un resultado nutritivo más pobre. Los carbohidratos y los almidones sustituyeron los productos con alto contenido de proteínas. Así, ante la caída de la producción agropecuaria, la población redujo considerablemente su dieta, y a mediados de la década de 1980 el 90% de los habitantes de las zonas rurales registró algún grado de desnutrición, sobre todo en la población infantil. Desde ese tiempo se tenían localizados 683 municipios con problemas de consumo y nutrición pertenecientes a los estados de Hidalgo, Oaxaca, Chiapas, Guerrero, Querétaro, Puebla y la periferia del Distrito Federal.

En la actualidad, la transición nutricional no sólo se refiere al sencillo y evidente reemplazo de los hábitos alimentarios y el estilo de vida, sino a un complejo proceso donde convergen fenómenos como la migración, la desestructuración familiar, la urbanización, la industrialización, el desarrollo económico y la globalización, entre otros, pudiendo coexistir una gama de posibilidades, desde la escasez hasta la opulencia en una misma región, grupo social y familiar (Pasca 2011: 29).

A diferencia de los contextos donde la transición va acompañada de una clara sustitución de un modo de vida predominantemente campesino por uno plenamente industrial, en términos económicos, epidemiológicos y alimentarios, el Valle del Mezquital muestra un caso de transición nutricional distinto al resto de las explicaciones propuestas para otras regiones del país. Ante el escenario singular y complejo que supone su ubicación geográfica y constitución genética, surge la necesidad de formular un modelo explicativo que tome en cuenta no sólo las variables económicas regionales y los procesos socioculturales relacionados con la dieta, sino los factores hereditarios que tienen que ver con respuestas fenotípicas diversas en los otomíes del Mezquital. Los problemas de salud asociados con la nutrición se presentan cuando hay un desequilibrio entre la ingesta y el gasto energético, no sólo por exceso, sino también por insuficiencia en el consumo de ciertos alimentos. En el Valle del Mezquital al parecer nos enfrentamos con un fenómeno multicausal en el que distintas variables de tipo económico y sociocultural están interactuando en última instancia con la carga genética, dando como resultado alteraciones en el peso, el índice de masa corporal y los valores de lípidos en la sangre, que afectan la adecuación nutricional reportada en décadas anteriores. Las poblaciones con un componente genético indígena, quienes hasta tiempos recientes han entrado en un modelo económico moderno, resultan idóneas para estudiar el proceso de la transición nutricional (Mesa 2011: 96).

OBJETIVOS PARTICULARES

- Analizar la transición nutricional en la escala regional del Valle del Mezquital a partir de la integración de los factores ecológicos, económicos y socioculturales (cambio de dieta y hábitos de consumo), que han incidido en las variaciones observadas en las cifras demográficas, de salud y nutrición a lo largo del tiempo.
- Caracterizar genéticamente a los otomíes del Valle del Mezquital mediante el análisis del Sistema de Antígenos Leucocitarios Humanos, genes *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*, para explicar la constitución genética de los otomíes, en tanto que es el resultado histórico de las preferencias matrimoniales, el flujo genético a nivel intra-regional y los procesos de mestizaje biológico derivados de la colonización que tuvo lugar a partir del siglo XVI.
- Evaluar la respuesta fenotípica a la dieta a partir de la correlación entre el factor genético (genotipos de la Apolipoproteína E), las variables antropométricas y los niveles de colesterol total, HDL_C, LDL_C y triglicéridos.

HIPÓTESIS

La variabilidad de los genes *HLA-DRB1* y *-DQB1* señala que los otomíes del Valle del Mezquital son un pueblo de frontera entre el Altiplano Central mexicano y los grupos norteños del país. Por lo tanto, una mayor frecuencia del genotipo Apoε4 probablemente sea parte de dicha herencia norteña. La transición nutricional por la que actualmente atraviesan los otomíes del Mezquital corresponde a un modelo mixto de alimentación que muestra un desequilibrio entre la ingesta calórica y el gasto energético, aunado a un déficit en el consumo de ciertos componentes esenciales en la dieta histórica de los otomíes, lo que está derivando en respuestas fenotípicas no visibles anteriormente que apuntan hacia el sobrepeso y valores de lípidos fuera del rango de normalidad.

I

GEOGRAFÍA E HISTORIA DEL VALLE DEL MEZQUITAL

CARACTERÍSTICAS FISIOGRAFICAS Y UBICACIÓN DE LA REGIÓN DE ESTUDIO

El Valle del Mezquital forma parte del Altiplano Central mexicano y comprende la porción occidental del territorio hidalguense. Cubre una superficie total de 7,206 km² y se localiza entre los 98° 56' 42" y 99° 51' 18" de longitud y los 19° 45' 27" y 20° 45' 9" de latitud. De acuerdo con sus características físicas, integra la provincia fisiográfica denominada Meseta Neovolcánica –en su porción cercana a la vertiente occidental de la Sierra Madre Oriental–. Al ser la extensión austral del desierto chihuahuense, el paisaje del valle es de tipo semidesértico. La misma sierra constituye una muralla natural que, al impedir el paso de las ráfagas del Golfo de México, limita el nivel de precipitación pluvial y, en consecuencia, la concentración de humedad. En general, es una región templada con bajas precipitaciones pluviales anuales y una estación fría con clima seco estepario (BS) según la nomenclatura de Köppen (González Quintero 1968: 6).

El Valle del Mezquital está limitado hacia el norte por la Sierra de Juárez, que da inicio a la Sierra Gorda y las barrancas del río San Juan en la frontera con el estado de Querétaro; al oriente se localiza la Sierra de Pachuca y Tolcayuca, que lo separan de las barrancas de Meztitlán y de la Cuenca de México; al poniente corre la Serranía de las Cruces y Cuauhtlalpan, mientras que las elevaciones de Apaxco cierran el valle en su porción sur (López Aguilar y Bali 2002: 19). En la sierra de Juárez se encuentra la máxima elevación: el cerro Boludo de 3,100 metros, que constituye una de las partes elevadas de la cuenca del río Moctezuma, drenado por el río Tula (Vázquez 1995: 182).

La cuenca alta del río Tula-Moctezuma incluye las subcuencas de los ríos Actopan, Alfajayucan, Arroyo Zarco, Rosas, Salado, Tecozautla, Tlautla y Tula. Este último constituye la corriente de agua más importante del valle.

La porosidad del suelo explica en parte la naturaleza semidesértica del Valle del Mezquital (Ruiz de la Barrera 2000: 17). Los suelos del valle son profundos, pobres en materia orgánica cuya alcalinidad dificulta las labores de cultivo, y su naturaleza arcillosa no permite la filtración del agua de los ríos y fuentes naturales (Tranfo 1974: 65). La actividad agrícola en el Mezquital se desarrolla cuando el régimen pluvial lo permite, así como en lugares irrigados por manantiales y corrientes fluviales constantes como sucede en Ixmiquilpan y Zimapán (Medina y Quezada 1975: 41).

De acuerdo con Moreno (2006: 6), por las características desiguales del suelo, el Valle del Mezquital puede clasificarse en tres subregiones: 1) Centro-sur, que se extiende como una franja del centro y baja hacia el sureste, con clima semiseco. Su suelo ha sufrido importantes modificaciones por la introducción de canales de riego que lo ha tornado propicio para la agricultura y ha permitido la diversificación de cultivos, así como un mayor volumen en la producción. 2) Centro, que corresponde a una franja de vegetación xerófila, se extiende hacia el norte e incluye una pequeña porción de matorral en el suroeste, y su clima es seco semicálido. En esta subregión se practica principalmente la agricultura de temporal. Sus tierras son aptas para el pastoreo. Abunda el maguey, la lechuguilla y las biznagas, entre otras cactáceas. En la actualidad se ha impulsado la producción en cooperativas, lo que ha incrementado los ingresos de la población. 3) Alto Mezquital, que es la franja de clima templado, se extiende hacia el norte y posee vegetación boscosa con mayor humedad y nivel de precipitación pluvial que las otras subregiones.

El suelo no es apto para la agricultura, aunque se practica la de temporal. Encontramos en menor grado vegetación xerófila, alternada con bosque y matorral, sobre todo en las áreas donde la explotación forestal ha agotado la riqueza del suelo (figura 1).

La vegetación característica del Valle del Mezquital es de tipo desértico, con especies como el matorral *Sarcocrasicaule* y vegetación rosetófila (González Quintero 1968: 9). Las asociaciones vegetales conocidas como nopaleras son más frecuentes dentro del matorral desértico *Crasicaule*, en la zona verde, aunque también se distingue una zona de bosques de encino al occidente del valle, que abarca gran parte de la provincia prehispánica de Jilotepec.

Figura 1. Paisaje en el Valle del Mezquital



Fotografía: Ana I. Juárez Martín

EL VALLE DEL MEZQUITAL: UN TERRITORIO DE FRONTERA

La primera mención que alude a la región del Valle del Mezquital se cita en la obra *Theatro Americano* de J.A. Villaseñor y Sánchez (1746) y hace referencia a la antigua región llamada Teotlalpan o la tierra perteneciente a los dioses; incluso hasta nuestros días, se considera como Valle del Mezquital a la zona más árida comprendida entre Actopan e Ixmiquilpan, en el noreste de la antigua Teotlalpan (López Aguilar 1997: 32).

Para el momento de la llegada de los españoles al Mezquital, el hábitat otomí estaba marcado por un alto grado de dispersión, sin embargo se distinguían dos grandes zonas de ocupación: la Teotlalpan y las provincias de Jilotepec y Tula (López Aguilar 2005: 69, 78).

Del Paso y Troncoso afirmaba que “[...] la *Teutlalpa* sería, no la vasta serie de llanuras que desde las goteras de México extiéndose indefinidamente hacia el Septentrión, como algunos autores han creído, sino la comarca bien definida, cuyo limite al Norte apenas pasaba de la sierra de Pachuca” (Cook 1989: 34 *apud.* PNE, vol. III, p. 73). Así, Pachuca constituía el límite oriental de la región conocida como Teotlalpan; era territorio otomí con una minoría hablante de náhuatl y quizás algunos chichimecas hablantes de pame. Comprendía Tezontepec y Atotonilco (Gerhard 1986: 44). Se reconocían claramente en las fuentes dos grandes áreas: la *Chichimecatlalpan* y la llamada *Onouayan* o *Nonoualco* –que corresponde a la región reconocida como Mesoamérica–. La Chichimecatlalpan o tierra de los chichimecas recibía también otros nombres, como los de *Teotlalpan* o “tierra de los dioses”, en el sentido de que era una región desconocida; se le llamaba también *Mictlampa* o “hacia el lugar de los muertos”, ya que se pensaba que el *mictlán* se localizaba hacia el norte; otro nombre fue el de *Tlacohcalco*, es decir “en la casa de los dardos”.

Para Torquemada ([1641] 1975: 62), el reino de los otomíes comprendía Tepexic (Tepeji del Río), Tula, Xilotepec, Chiapa (de Mota), Xiquipilco, Atocpan (Actopan) y Querétaro, (cuya ocupación deja de lado debido a que fue posterior a la Conquista). Todos estos pueblos otomíes parecen haber pertenecido a una vasta unidad política cuya cabecera era Xilotepec “el riñón”, la cual estaba conformada por las siguientes localidades: Huichapan, Ixmiquilpan, Mixquiahuala, Tezontepec, Nopala San José Atlán, Tecozautla, Tula, Jilotepec, Chapa de Mota, San Lorenzo o Techatitla y San Andrés Timilpan; estos tres últimos, pertenecientes al actual estado de México.

Según Guerrero (1983: 36), si se tomara en cuenta estrictamente los límites del Valle del Mezquital, la zona tendría una forma triangular cuyos vértices serían Ixmiquilpan al norte, Actopan al sureste y Tula al suroeste. No obstante, por sus aspectos etnográficos, considera que los límites del valle se extienden a Pacula, Jacala y Tlahuiltepa al norte; los municipios del estado de México que colindan con Hidalgo al sur; Meztlán, Atotonilco el Grande, Mineral del Chico y Pachuca al oriente; y los municipios de Querétaro que limitan la entidad en la porción occidental.

Al quedar bajo la jurisdicción de la Corona española, el Valle del Mezquital se integró por las tierras de la antigua Teotlalpan, algunas provincias de Jilotepec, así como Tula. La lengua predominante era el otomí, pero había grupos de mazahuas en el sur y de chichimecas (pames) en el norte. Poco después de la conquista, la parte norte estaba ocupada por “chichimecas”. Casi la totalidad del Valle del Mezquital —que había pertenecido primero a Alonso de Villaseca y desde el siglo XVI a los jesuitas— fue comprado por Pedro Romero de Terreros, conde de Regla. A la muerte del conde, el latifundio se fragmentó entre los hijos, quienes lo vendieron en pequeñas propiedades que quedaron en manos de criollos y mestizos con posibilidades económicas, mientras que los indios siguieron siendo peones.

Cuando se decretó la creación del estado de Hidalgo el 16 de enero de 1869, el Valle del Mezquital quedó incluido en su territorio; la nueva entidad se integró por los siguientes once distritos: Actopan, Apan, Huascaloya, Huejutla, Huichapan, Ixmiquilpan, Pachuca, Tula (sin incluir Jilotepec, pues su territorio pertenecía al valle de Toluca), Tulancingo (que dejó de comprender Otumba), Zacualtipán y Zimapán (Ruiz de la Barrera 2000: 108).

En 1951 el Valle del Mezquital constituyó una unidad administrativa para efectos de la acción gubernamental ejercida a través del Patrimonio Indígena del Valle del Mezquital (PIVM), que comprendía 30 municipios del estado de Hidalgo. En el presente estudio se considera que el Mezquital está compuesto por 27 municipios, once de los cuales concentran el mayor número de hablantes de otomí en el país (Oliver 2003: 107).

LAS RELACIONES INTERÉTNICAS EN EL ALTIPLANO CENTRAL

De acuerdo al registro arqueológico, la profundidad temporal de la ocupación humana en el Valle del Mezquital es de $\approx 11,000$ años (Fournier 1996: 182) y probablemente estuvo relacionada con la megafauna (mastodontes y mamuts) que existió en los actuales arenales del área de Ixmiquilpan-Actopan; también se conservan depósitos de sílex con el que elaboraban puntas acanaladas que sirvieron como proyectiles hacia el 9,000 a.C. (Ruiz de la Barrera 2000: 24).

Debido a que las fuentes arqueológicas y documentales del Valle del Mezquital son muy escasas, uno de los criterios más aplicados ha sido el lingüístico. Basándose en la distribución espacial de las lenguas otomangués y las evidencias de una continuidad cultural ininterrumpida durante $\approx 11,000$ años en la región de Tehuacán, Harvey (1964: 10) sugiere que para el Formativo temprano (2000 a.C.) las ramas otomangués: otomiana, popolocana, mixteca, zapotecana, chinantecana y chiapaneco-mangués, ya

estaban definidas. Los estudios lingüísticos apuntan que los antepasados de los otopames estuvieron en el centro de México desde antes del Preclásico Medio (1200-600 a.C.) cuando se consolidaron las primeras sociedades complejas. La ausencia de otras cadenas lingüísticas en la región, hace suponer que los hablantes de los idiomas otopames habían ocupado aproximadamente las mismas extensiones geográficas desde antes de su diversificación interna. Así los antepasados de los otomíes, mazahuas, matlatzincas y ocuiltecos formaron la población base de los valles centrales (del Estado de México, Morelos, Toluca, el Mezquital y parte de la zona poblano-tlaxcalteca) durante los periodos Preclásico y Clásico (Wright 1997: 440).

Autores como Armillas y Michelet aseguran que es posible que entre los años 900 y 1200 d.C., un periodo de inestabilidad climática pudo haber desprendido la frontera norte de Mesoamérica, afectando numerosos asentamientos de agricultores permanentes en las zonas norteñas del Valle Malpaso, Zacatecas e impactando en el sur, precisamente en el Valle del Mezquital. Este fenómeno explica, en parte, la tendencia a desplazarse hacia el sur de la Teotlalpan y las cuencas lacustres del Altiplano Central (Escalante 1989: 30).

Después del colapso del poder tolteca, a lo largo de los siglos XII y XIII se dieron nuevos movimientos poblacionales, al mismo tiempo que ingresaron al área mesoamericana varios grupos que reciben el apelativo de chichimecas, provenientes de algún lugar entre los actuales estados de San Luis Potosí y Tamaulipas. Algunas fuentes históricas como la *Historia general de las cosas de Nueva España* escrita por fray Bernardino de Sahagún entre 1547 y 1577, menciona tres géneros de chichimecas: los tamime, los otomíes y los teochichimecas o zacachichimecas. En otra parte de esa misma obra, menciona a los nahuachichimeca, a los otonchichimecas y a los cuextecachichimecas (lo cual sugiere que se distinguían tres lenguas dentro de los

chichimecas: náhuatl, otomí y huasteco). Dentro de los chichimecas, los alumnos del Colegio de Tlatelolco distinguían culturalmente tres clases: los otomíes, con un desarrollo cultural bajo, pero cercano al suyo; a los tamime o flechadores y en tercer lugar a los teochichimecas (chichimecas verdaderos) sin hogar fijo, desplazándose por los zacatales, los bosques y los peñascales. A estos últimos, a pesar de esta vida trashumante y de describirlos como cazadores, se especifica que conocían un poco la agricultura y que eran sociedades estratificadas, ya que tenían su *tlahtoani* o gobernante, con su *tecpanecalli* o palacio, al cual tributaban conejos, venados y pieles (Sahagún [1829] 2000: 959).

De acuerdo con Reyes y Odena (2001: 239), existen dos situaciones que hacen complejo el estudio de los chichimecas: 1) aunque se sabe que algunos chichimecas hablaban náhuatl –bien porque la tenían como lengua original o porque posteriormente se “nahuatlizaron”–, lo cierto es que durante el apogeo del Estado mexica, algunos grupos no nahua fueron designados con nombres peyorativos que significan desde extraño hasta bárbaro; tal es el caso de los términos popoloca, chontal y el mismo término chichimeca. 2) El segundo problema se suscitó cuando los españoles emprendieron una prolongada guerra de exterminio y colonización al norte de Mesoamérica en el siglo XVI; para ellos todas las etnias que habitaban esa zona eran chichimecas. Denominaron como la “Gran Chichimeca” a todo el norte, sin distinguir la especificidad cultural. En contraste con los toltecas, al chichimeca se le considera como cazador-recolector e incluso nómada.

En la documentación histórica de los valles centrales y de los de Puebla y Tlaxcala se tiene información pormenorizada sobre la migración, los usos y costumbres, el establecimiento de los chichimecas y las grandes transformaciones que se generaron con su llegada. En la *Historia tolteca-chichimeca* y el *Mapa de Cuauhtinchan No. 2* relatan

que en el siglo XII se desintegró Tollan [Tula] y de ahí partieron los tolteca-chichimeca para establecerse en Cholula, donde quedaron bajo el dominio de los olmeca-xicalanca. Después los tolteca-chichimeca se rebelaron y se apoderan del gobierno de Cholula; para afianzar su poder, tuvieron que someter a siete pueblos olmeca situados en la vertiente oriental del Popocatepetl.

La penetración de los chichimecas probablemente está vinculada con el desplazamiento de la frontera norte de Mesoamérica. Un resultado inmediato provocado por estas migraciones, es la diversificación de la composición étnica regional; por ejemplo, para el siglo XII los valles de Puebla y Tlaxcala incluían a la población original olmeca-xicalanca, a los tolteca chichimeca que radicaban en Cholula, a los chichimeca y a los mixteca popoloca o pinome (Reyes y Odena 2001: 259).

Forzados por las invasiones, los otomíes conformaron un señorío independiente con cabecera en Jilotepec, que ocupaba algunos territorios del actual estado de Hidalgo. A partir de este asentamiento se realizaron movimientos migratorios hacia Zumpango (Ruiz de la Barrera 2000: 35). Para el siglo XIV, los otomíes ocupaban el señorío de Xaltocan cuyo ámbito de influencia paulatinamente fue creciendo, hasta abarcar toda la zona norte de la Cuenca, alcanzando Meztitlán y la Huasteca (Carrasco 1950: 252).

Como se aprecia, por su situación geográfica y su habilidad como mediadores, los otomíes debieron participar en la movilidad poblacional derivada de las continuas migraciones provenientes del norte, occidente, centro e incluso del sureste de Mesoamérica (Escalante 1989: 27). De lo anterior se puede apuntar que el intercambio tanto cultural como genético entre los otomíes del Mezquital, las poblaciones norteñas y el occidente, al parecer, siempre ha sido fluido, haciéndose más intenso en distintos momentos históricos.

Al ser la continuación austral del desierto de Chihuahua, el ámbito de influencia de los otomíes del Valle del Mezquital se extendía por todo el Altiplano Central, el occidente y tenían contacto con los pueblos de la frontera norte. Las migraciones otomíes fueron hacia el oriente (Tlaxcala y Puebla) y el poniente (Michoacán) en tiempos precortesianos, y hacia el norte (Guanajuato y Querétaro) después de la Conquista. Cabe anotar que los estados de la República en que actualmente se habla otomí: Guanajuato, Puebla, Michoacán, Tlaxcala, Querétaro, Veracruz, México e Hidalgo, corresponden a los lugares de influencia otomí citados en el siglo XVI (Gerhard 1986).

Al llegar los mexicas en el siglo XIV, la Cuenca de México se encontraba densamente poblada y fragmentada políticamente en numerosas ciudades-Estado que controlaban territorios circundantes. Las relaciones entre ellas se caracterizaban por una notable inestabilidad, producto de la constante competencia por ampliar sus áreas de influencia. Generalmente, cuando un Estado o capital asumía el liderazgo en alguna región, terminaba por imponer su dominio totalmente. Tal es el caso de los señorío otomí de Xaltocan, tolteca de Culhuacán, chichimeca de Tenayuca y acolhua de Coatlinchán (Obregón 2001: 286).

A principios del siglo XVI la Triple Alianza, dirigida conforme a los intereses de Tenochtitlan, tenía como tributarios a casi todos los habitantes del centro de México y una zona en el área maya (Chiapas y Guatemala); la mayoría de los otomíes del Altiplano Central se encontraban bajo el dominio mexica, con excepción de los otomíes libres en el señorío de Metztitlán y aquellos que huyeron a las montañas de Tlaxcala, aliados de los nahuas en su permanente confrontación con las fuerzas aztecas del Valle de México (Prieto 2003: 153). Sin la infraestructura estatal de redistribución, los otomíes productores no especializados volvieron a un nivel no estatal, sin jerarquía notable, tal como los españoles los encontraron.

La llegada de los conquistadores españoles al altiplano fue considerada por muchos pueblos como la posibilidad de liberarse del yugo mexica impuesto por la Triple Alianza. Los otomíes de Tlaxcala ofrecieron valiosa colaboración a los españoles en su lucha contra el imperio mexica; incluso estuvieron con ellos en la llamada Noche triste. Después de la caída de México-Tenochtitlan, los grupos otomíes buscaron expandirse hacia el norte y fundaron diversos pueblos en Querétaro, Guanajuato y el norte de Hidalgo. Los otomíes coadyuvaron a la colonización de Querétaro, San Miguel [de Allende] en Guanajuato y a la pacificación de los jonaces, quienes aceptaron someterse a la autoridad española a cambio de suministros regulares de carne y maíz (Tranfo 1974: 41).

La ocupación otomí del norte tuvo como punto de partida Jilotepec, considerado la cabeza del reino y el principal centro político otomí. De Jilotepec provenían los principales jefes fundadores de pueblos otomíes en el centro norte: Connin y Nicolás de San Luis Montañés. La región de Jilotepec o “el riñón de los otomíes” colindaba con pueblos chichimecas, por lo que algunos pueblos contaban con guarnición mexica para defenderse de los ataques chichimecas (*v.gr.* Tecozautla, Huichapan y Timilpan) (Prieto 2003: 153). Jilotepec fue la encomienda privada más populosa de Nueva España hacia finales del siglo XVI. El número de no indios era insignificante al principio, pero para 1580 había muchas haciendas de ganado menor y mayor trabajadas cada vez más por españoles y mulatos. Después de 1600, se tomaron más tierras para ese fin y con la desaparición de la amenaza chichimeca, el área se transformó en un enorme campo de pastoreo (Quezada 1976: 189).

La migración otomí para colonizar el norte, la fundación de asentamientos sedentarios en las tierras de chichimecas y el impacto del mestizaje ocasionaron la reducción de la fuerza de trabajo indígena, y que los criollos o caciques indios se

apropiaron de extensiones de terreno más amplias, apoyados en la política de congregación a finales del siglo XVI. Este fenómeno trajo como consecuencia la decadencia de la encomienda, para ser sustituida por el latifundio civil y eclesiástico (López Aguilar 2005: 140).

El siglo XVII estuvo caracterizado por el intento de los misioneros por atraer a los chichimecas, sin embargo, éstos mostraron constante resistencia. El plan de los misioneros consistía en someterlos y una vez pacificados, evangelizarlos y enseñarles las técnicas agrícolas. El desconocimiento del estilo de vida de los cazadores recolectores provocó otro fracaso, al resultar poco operativo cambiarlos de costumbres. Los cazadores nómadas de las montañas habían estado en relativa paz gracias a las negociaciones con los otomíes. Sin embargo, el descubrimiento de las vetas en San Luis Potosí y Zacatecas ocasionó la irrupción en las montañas para construir el camino que llevaba a las minas del norte.

La Corona española movilizó a las fuerzas del ejército para custodiar el camino y asegurar el libre tránsito hacia las minas de San Luis Potosí; la política violenta implementada por los españoles se impuso a los chichimecas, quienes huyeron aún más hacia la montaña. El descubrimiento de las vetas mineras favoreció la transferencia de muchas familias nahuas a la zona otomí, al ser consideradas más aptas para el trabajo en las minas. La llegada de familias nahuas a la zona y la paulatina sustitución del otomí por el náhuatl en algunas regiones, sólo aceleró la infiltración que ya venía dándose desde tiempos anteriores a la llegada de los españoles. Además llegaron los gambusinos, mineros españoles y esclavos negros; a partir de entonces, la zona minera seccionó la gran área otomí en dos: la región tepehua hacia el oriente y el Valle del Mezquital hacia el oeste. La poca riqueza del Mezquital no despertó demasiado el apetito de los encomenderos y, por ende, la migración de gente fue menor.

Al mismo tiempo, la escasa densidad de la población –en relación a otras regiones– permitió la posesión de terrenos más amplios, particularmente por los jefes indios (Tranfo 1974: 46). Estos factores coadyuvaron a que los otomíes del Mezquital no sufrieran excesivamente el yugo de los conquistadores sino hasta 1700, momento en que fueron obligados a replegarse hacia zonas aún más áridas y marginales que las que habían ocupado. El fracaso de los misioneros orilló a la corona española a tomar medidas más drásticas para lograr la colonización.

Recién iniciado el siglo XVIII, los españoles penetraron en tierras otomíes y marginaron a la población a las zonas conquistadas en calidad de peones (Fabrè 2004: 23). Por otro lado, las minas al norte de Hidalgo entraron en crisis porque la ganancia que se obtenía no solventaba el costo de extracción con la tecnología de la época. Esta situación provocó que muchos mineros se desplazaran hacia la Huasteca, Mineral del Monte y Zimapán, por lo que disminuyó la población masculina hacia 1800. Desde 1867 los otomíes fueron replegados a la zona de la sierra de San Miguel de la Cal, Yolotepec, Debodé, Sierra de Juárez y Alfajayucan, quedando desde entonces cercados por un grupo poseedor de valores culturales distintos (Lastra 2006: 261- 267).

ESPACIOS Y PROCESOS ECONÓMICOS EN EL VALLE DEL MEZQUITAL

Caracterizar la economía de Valle de Mezquital ha sido una tarea compleja, en parte, porque los estudios de diversa índole no han llegado a un consenso sobre cómo definir a la multitud de procesos, configuraciones y relaciones económicas que tienen lugar en el valle. La pluralidad económica del Mezquital no siempre ha sido percibida con claridad o adecuadamente descrita en la literatura académica. Sobre todo a partir de 1950, la literatura antropológica y socio-económica sobre el Valle ha descrito a la economía local a partir de un gran principio rector, que establece que ésta es producto de la integración contradictoria y desigual entre una economía indígena “tradicional” y una

economía “moderna” (y al mismo tiempo, modernizadora) que, de la mano de élites mestizas y al amparo del estado mexicano y el capital privado nacional, buscaba hacerse del control de los espacios ocupados por la economía tradicional otomí (Bartra 1978; 1982). Esta tesis, que por largo tiempo dominó la mirada sobre el Mezquital y sobre los otomíes, hoy resulta insuficiente si no es que inadecuada para describir la economía actual de la región y los procesos sociales y culturales que en ella se desenvuelven.

La relativa obsolescencia de las descripciones socio-económicas tradicionales sobre el Mezquital, se vuelve aún más notoria cuando se considera el alto grado de internacionalización de la economía del área y el nivel de apertura del Valle y sus alrededores al capital trasnacional (Fonseca Hernández 2004; Arzate 2011) y a las divisas (el primero, a través de la inversión extranjera y el segundo, por el poderoso flujo de remesas aportado por los migrantes). Por otra parte, la ampliación de distintas formas del mercado hacia los espacios económicos urbanos y rurales de los otomíes, en conjunto con el cambio en los patrones de consumo asociados al crecimiento mercantil y la monetarización de las economías locales, han vuelto necesario plantear nuevas rutas para entender la economía del Mezquital.

A partir de los años noventa del siglo pasado, surgió una literatura académica cuya atención se centró en comprender y analizar críticamente los distintos aspectos que la “transformación neoliberal” del Valle del Mezquital ha impreso en la vida de los pobladores, en especial de los otomíes (Arzate y Vizcarra 2007). Algunos de los mejores planteamientos de dicha literatura sobre la región (Rodríguez Solera 2007), son aquellos que -atendiendo a la historia indígena del Valle- apuntan que ni la globalización económica, ni la industrialización a cargo del estado, han conseguido desplazar las formas económicas (otomíes y no otomíes) forjadas durante siglos de ocupación humana del Valle.

Contrario a lo que sostenían las miradas indigenistas y campesinistas con respecto a la “aculturación” y/o “proletarización” de la región otomí, la expansión de distintas formas de la economía moderna no ha conseguido desplazar del todo a otras formas organizadas de la vida productiva, lo que en cierta medida ha reforzado ese rasgo multilineal que históricamente ha caracterizado al Valle del Mezquital. Es preciso insistir en este curso discontinuo y a veces zigzagueante de la economía local y tener presente que los habitantes de la región se han insertado de múltiples maneras en los distintos espacios que componen la geografía económica de la zona. Los pobladores otomíes del Mezquital recurren tanto a las milpas, como al comercio en Ixmiquilpan, al trabajo asalariado en las fábricas de cemento de Tepeji del Río, a los campos agrícolas irrigados por el Tula-Moctezuma y a los distintos complejos industriales de la zona. Los patrones económicos que siguen los otomíes actuales (incluyendo los migratorios) forman geometrías complejas que con frecuencia erosionan los límites entre lo local, lo nacional y lo global (Báez y Moreno 2012). En las comunidades que rodean poblaciones mayores como Actopan o Ixmiquilpan, los pobladores participan de una elaborada economía migratoria que une a una extensa geografía que se extiende por ciudades y campos agrícolas, al menos desde el Distrito Federal y hasta los Estados Unidos (Solís y Fortuny 2010).

El presente y el pasado económico de los otomíes, no puede ser visto como una progresión lineal de formas económicas que se suceden unas a otras. La economía del valle se concibe mejor si se la imagina como una vasta red tejida durante siglos, que se extiende a lo largo de un extenso corredor inter-serrano que une a las altiplanicies del norte del país con el centro de México. En esa vasta región, predominantemente árida pero salpicada de fértiles enclaves agrícolas, los otomíes han formado parte de todo tipo de polos y centros industriales, agrícolas y de servicios. En más de un sentido, los

otomíes han estado “globalizados” desde tiempos pre-industriales, por lo que hasta cierto punto (y sin subestimar los impactos negativos de las transformaciones asociadas al neoliberalismo), la gran oleada económica del Norte que siguió a la firma del TLCAN, no tomó completamente desprevenidos a los pobladores locales. Los otomíes, vale la pena recordar, pertenecen a una cultura migratoria (y de migrantes) que jamás ha perdido contacto con el norte; conocedores de cómo recorrer largas distancias en un espacio árido y a veces inhóspito, lograron desarrollar y mantener una vida culturalmente rica y compleja en condiciones económicas casi siempre exigentes.

La capacidad de los otomíes para enfrentar la exigencia económica de su entorno no siempre ha sido una cuestión de libre elección. Viven y han vivido asediados por economías diferentes y opuestas a las suyas, inmersos en espacios económicos que no controlan o en los que se insertan de manera desigual. Sin embargo, también han aprendido a conocer, resistir e incluso modificar esos asedios económicos. Hay que agregar que la vasta red económica que históricamente ha conectado a los desiertos norteamericanos con Mesoamérica, además de ser una cadena cultural, ha sido una serie que enlaza a distintas economías de las que participan los otomíes (Mendizábal 1947).

En el Mezquital, las economías surgidas a partir de los proyectos de irrigación impulsados por el Estado mexicano moderno (dirigidos por el estado y la empresa privada para el abasto nacional) conviven cotidianamente con la agricultura de temporal (doméstica o que abarca a los mercados locales y regionales) y éstas, a su vez, coexisten con grandes economías agroindustriales dirigidas al mercado internacional. Las cadenas económicas agrícolas y rurales del Mezquital están enlazadas con cadenas industriales y sus formas respectivas del mercado. Este entrelazamiento económico es un rasgo tanto histórico como geográfico. Así, no es inusual que en el paisaje de la región se encuentre

la convivencia de economías agrícolas creadas en épocas diferentes y desarrolladas por grupos con propósitos y objetivos distintos.

Como en muchas otras regiones del país, en el Mezquital es frecuente encontrar formas del desarrollismo de la postrevolución conviviendo con diferentes expresiones neoliberales del campo mexicano y con prácticas productivas de origen indígena. La historia del Mezquital se encuentra inscrita en la geografía de la región, por lo cual no es inusual que espacios económicos delineados en tiempos coloniales coexistan con otros decimonónicos o con aquellos que adquirieron su fisonomía desde tiempos prehispánicos (López Aguilar y Fournier 2009). La economía del Mezquital difícilmente puede ser definida sin considerar la diversidad ambiental y geográfica de la zona. Aunque la aridez y las duras condiciones socio-económicas que atraviesan muchos de sus habitantes, hacen pensar en la región como un lugar agreste y pobre en recursos, lo cierto es que es un lugar diverso y rico en términos ambientales. No obstante, su abundancia está lejos de ser estable y continua, por lo que su existencia no siempre ha resultado evidente.

Al menos desde el siglo XVI, se han distinguido dos grandes áreas dentro de la región, el Mezquital verde y el árido (Melville 1999). Mientras que en el Mezquital verde la agricultura se desarrolló en forma permanente, la región árida exhibía las características de una zona de transición ambiental en la que la agricultura convivía intensamente con la caza y la recolección. Dicha relación se modificaba en una u otra dirección de acuerdo con las variaciones climáticas de la zona. La biodiversidad del valle resulta patente cuando se contrasta la flora silvestre característica de la zona seca, con los huertos y cultivos de la zona irrigada, así como en los cambios en la vegetación, que van desde el bosque de pino y encino, hasta el matorral desértico (López Aguilar 2005: 39).

Diversas fuentes coloniales dan cuenta de la diversidad agrícola del Valle y de la importancia de la región en el desarrollo de distintas economías locales y regionales. De acuerdo con la *Matrícula de Tributos*, los otomíes cultivaban maíz, frijol y chíá – productos que eran parte de la economía tributaria de Tenochtitlan y servían para alimentar al Valle de México– además de otros productos de la milpa tales como calabaza, nopal, zapote y chayote, que formaban parte importante tanto de la economía doméstica como de los mercados locales y regionales.

La variedad de recursos del Valle permitió además, desarrollar actividades complementarias a la agricultura como la recolección de frutos, semillas e insectos y la caza de especies menores, las cuales complementaban la dieta y la economía de los otomíes. Junto al mezquite –especie característica del Mezquital árido- también hay otros arbustos espinosos como el nopal, el garambullo, el cardón, la biznaga, la palma y otros agaves fibrosos como la lechuguilla y el agave o maguey (Fournier 1996: 176) que han sido utilizados durante siglos como alimento, vestido, material de construcción, recurso medicinal y fuente de bebidas alcohólicas. Quizás como ningún otro pueblo de México, los otomíes han dado continuidad a la cultura del maguey, pues su historia y subsistencia están ligadas al cultivo y explotación de dicha especie. Incluso en nuestros días, se consulta a los ancianos para sembrarlo, se atiende a lo que dice la luna –o la virgen- y si es necesario, dejan de tocar cosas que se consideren “malas” para asegurar su subsistencia (Salinas 2000: 31).

La explotación del maguey requirió de la presencia permanente de sociedades agrícolas-sedentarias, aún cuando los otomíes tuvieron un patrón de asentamiento disperso (Fournier 2012), pero también de un conocimiento ecológico sofisticado del desierto y del semi-desierto que permitieran aprovechar al máximo los recursos del entorno. Así, los otomíes domesticaron desde muy temprano el agave (el más común

que se cultiva en el Mezquital es el *Agave atrovirens* considerado por Alexander von Humboldt como el “árbol de las maravillas”) del cual los otomíes no solo extraen el aguamiel para elaborar pulque (Guerrero 1983: 52) sino que emplean todas las partes de la planta: de las hojas se obtenían fibras para hilar telas y elaborar cordones y sandalias; el qurote se empleaba en la construcción y el jugo de su raíz se usaba como cicatrizante o jabón; el corazón y las raíces se usaban para preparar tjuada o mexcal –barbacoa de maguey–; los gusanos que se encontraban en las pencas y el mezonete se consumían como alimento (Fournier 1996: 179).

Los otomíes cultivan el maguey –que está verde todo el año– y lo trasplantan, dejándolo secar ligeramente; se emplean todas las partes de la planta. La planta florece sólo una vez, entre los siete y los veinte años de edad según el terreno; entonces alza un asta floral de varios metros de altura, con umbelas de color amarillo. Si se secciona el tallo floral desde su base, se puede cosechar –hasta por seis meses– varios litros diarios de una savia lechosa y dulce que, al fermentarse, produce alcohol y se hace pulque (Duverger 2007: 29).

Esta preciada savia o aguamiel era tributada por los pueblos de la región en la época prehispánica y usada en la elaboración de mieles, azúcares y vinagre. La savia fresca o fermentada llegó incluso a sustituir al agua entre los naturales (*ibídem*). Las pencas se usaban para cardar, coser y en actividades rituales. Obtenían el papel mixiote, y se usaba como medicina, combustible y para elaborar mantas. La biznaga, por su parte, era apreciada como dulce o ingrediente de los tamales (López Aguilar 2005: 42).

El agave y su savia se integraron a las creencias y ritos que aún imperan en el Valle del Mezquital. Para los otomíes, el pulque está relacionado con el crecimiento de las plantas, con la embriaguez y la fertilidad, pero también con el placer de los sentidos, es decir, con la muerte. Es generador de alegría y liberador de energía (Galinié 1990:

170). Localmente el maguey es considerado una planta lunar, astro que representa la divinidad femenina –que en su concepción dual sería el Señor de la Muerte- cuyas manchas en la época prehispánica emulaban un conejo, símbolo de la proliferación y deseo sexual, deidad del pulque. En consecuencia, los efectos embriagantes del pulque llevan al hombre al mundo nocturno, dominio de la luna. Es asimismo fuente de sacrificio y generador de violencia, exaltación y deseo.

El agave también se relaciona con la fertilidad cósmica; sus fibras (*ixtle*) se obtienen mediante el raspado o desollamiento del maguey, sinónimo de operación sagrada. El pulque es identificado como esperma (*t'aphi*) y el acto de masturbación (*kwasti*) recuerda el desollamiento del corazón del maguey, que permite producir las secreciones regulares del jugo: el aguamiel (*Ibidem: 577*). El pulque, por su fuerza equiparada con la potencia viril, aparece en diversos contextos mágico-religiosos como santificador de ofrendas, marcador espacial de los cuatro puntos cardinales o protección de un objeto ritual. El consumo de alcohol en sus dimensiones propiamente simbólicas, sella la alianza entre los hombres y sus dioses. Yudó, el dios otomí del pulque, es al mismo tiempo deidad del agua, de los líquidos vitales, equiparable por sus atribuciones con Tláloc en el panteón mexica. De igual manera, hay paralelismos respecto al papel del conejo –*tochtli* en náhuatl- símbolo del pulque y la embriaguez (Fournier 1996: 180).

El maguey no sólo era parte fundamental de la agricultura doméstica y comunitaria, sino que también formaba parte de un entramado de comercio, tributo y otros tipos de intercambio que se extendían a lo largo de altiplano y en el que los otomíes tenían un papel clave, pues articulaban la relación entre la Chichimeca cazadora y recolectora (aunque también cultivadora) y los pueblos plenamente agrícolas situados al sur del Mezquital. Los otomíes tributaban con aguamiel, pulque y maíz a Tenochtitlán, pero también, como afirma la crónica:

[...] traían sus mercancías a tierras de indios chichimecos [...] Acudiales, también, con traerles [...] sal, que era lo que ellos más querían; [...] y en pago y trueque de los que el indio Conni les traía, le daban cueros de venado, leones y tigres, y de liebres, de que tenían mucha suma, y arcos y flechas: lo cual él vendía muy bien en los mercados de México y su comarca (Brambila Paz 2002: 22 *apud. Relación de Querétaro*: 217).

La domesticación del maguey, en conjunto con el conocimiento de los recursos del semi-desierto y los intercambios sostenidos entre pueblos a lo largo de siglos, permitieron a los otomíes desarrollar una economía capaz de responder a las particularidades ambientales de la región y a las características culturales de los pueblos fronterizos. Dicha adaptación, resultado de la confluencia de dos tradiciones civilizatorias contrastantes, no siempre se mantuvo estable o inalterada. A lo largo de la historia prehispánica, la frontera agrícola de la región experimentó procesos de expansión y retracción que obligaban a los otomíes a privilegiar la recolección y la caza en ciertas épocas, mientras que durante otras, se acercaban más a la agricultura y a formas intensificadas de producción agrícola. Este ritmo económico-ambiental propio del semi-desierto se vio intensamente alterado con las transformaciones ambientales y económicas que introdujo la colonización española.

El impacto más dramático y notorio sobre la ecología colonial fue -como ya se ha mencionado- la ganadería de pastoreo, que con voracidad y a un ritmo acelerado se abalanzó sobre las largas extensiones de los bosques de espinosos mezquites que recubrían al Valle (Melville 1999). Con la introducción de la ganadería, se alteró la dinámica ambiental de la región, lo que a su vez produjo una serie de profundas transformaciones en gran parte del entramado económico de los otomíes. La aparición del ganado no sólo modificó paisajes, haciendo disminuir los bosques y alterando la cantidad y el acceso al agua, sino que cambió la composición de los suelos poniendo en competencia abierta a cultivos para el consumo humano con especies nuevas destinadas

al forraje -o como en el caso del maguey y del pulque- reconfigurando y relocalizando el papel económico de antiguos recursos alimenticios y económicos. En su estudio sobre la historia ambiental del Valle del Mezquital, Elinor Melville (*op.cit:* 137) afirma que la introducción de la ganadería, el pastoreo y la minería, trajo “una profusa degradación ambiental, incluidas la erosión laminar, la erosión fluvial y la mengua del monto de captación de agua [así como] la simplificación y homogenización de la capa vegetal y un deterioro del suelo y del régimen del agua”. Esta autora también señala que los efectos de la conquista europea en la región del Mezquital desencadenaron los procesos que acabaron por transformarla en lo que suele verse hoy en día como las regiones arquetípicas ‘naturalmente’ pobres de México. Se identifica a los otomíes con el paisaje hostil de la conquista y no con el paisaje fértil y productivo que había antes del arribo de los españoles. Las habilidades de los otomíes como agricultores fueron olvidadas; en cambio, se confirmó su reputación de comedores de escarabajos, insectos y tunas”.

Durante las décadas posteriores a la conquista muchas tierras comunales –sobre todo las que contaban con riego– pasaron a manos de los encomenderos, quienes desviaban los caudales para beneficiar sus tierras. Hacia el siglo XVI, poblaciones como Tecozautla tuvieron problemas con el agua, las higueras y otros frutales, así como el algodón indígena, pues no recibían el líquido dado que ahora eran los encomenderos quienes controlaban la irrigación del Valle.

Estos cambios introdujeron un nuevo elemento que complejizó la tradicional dinámica oscilatoria entre la economía agrícola de la Mesoamérica irrigada y la economía que imponía el semi-desierto. De la mano con la ganadería, la minería y la apropiación del agua por parte de los encomenderos, se sentaron las bases para el desarrollo de una economía privada basada en los monocultivos o en formas más intensivas de uso de la tierra (Quezada 1976).

El crecimiento de los monocultivos y de las explotaciones agrícolas dirigidas a una economía mercantil, incrementaron el espacio de acción de la economía monetaria y del trabajo asalariado. La ampliación de grandes propiedades, ya fuera para criar vacas o cabras, sembrar pulque, maíz o alfalfa en grandes volúmenes y extensiones, se realizó en oposición a los policultivos que dominaban traspatios, milpas y tierras comunales. Asimismo se invadieron las áreas utilizadas para la recolección de insectos, importante componente en la dieta de los pobladores del Valle y para el funcionamiento de las economías locales y de menor escala.

En conjunción con el crecimiento poblacional y el desarrollo minero, mercantil y manufacturero de la época colonial, la agricultura extensiva también experimentó un desarrollo importante, aunque éste no se dio de manera uniforme en todas las regiones del Valle (Cubillo 1991; Menéndez-Taboada y Civera 2011). Tradicionalmente, la agricultura de mercado se desarrolló de manera marcada en el centro y sur del territorio, pues hacia el norte las condiciones climáticas y ambientales eran muy distintas. Mientras que el Bajío y zonas aledañas tuvieron una agricultura más comercial orientada a mercados fuera de la región, las del centro y el sur aún se apoyaban en sistemas de cultivo indígenas y servían para el autoconsumo casi en su totalidad, reservando sólo una pequeña parte para el comercio.

Esta breve síntesis del desarrollo de la economía colonial debe ser tomada en cuenta, en la medida en que refuerza el retrato del Valle del Mezquital como lugar de múltiples economías y no como una simple oposición entre una “economía tradicional” y una “moderna” o capitalista. También debe servir para recordar que formas del trabajo asalariado y de la [agro]industria han existido en la región otomí durante varios siglos. Las variaciones experimentadas por estas economías a lo largo del tiempo han influido en la composición demográfica, en la disponibilidad de

recursos y, por ende, en la variedad y número de productos consumidos por los otomíes.

Por otra parte, la movilidad de los otomíes (asociada a una larga cultura migrante) les ha permitido desplazarse de manera alternada entre distintas formas económicas (Guadarrama *et.al.* 2009). A lo largo de distintos ciclos de auge y declive de la minería, de la hacienda pulquera o de las industrias del siglo XX, los pobladores indígenas del Valle han desempeñado trabajos variados y estacionales en distintas economías urbanas y rurales, trabajando bajo el dominio de formas estatales, privadas y comunales de la propiedad (incluyendo las formas del ejido postrevolucionario).

La experiencia económica de los otomíes produjo individuos, familias y comunidades de trabajadores que, aunque insertos en formas capitalistas de la economía, conservaban otros espacios económicos en los que imperaban reglas, patrones y fines diferentes. Esta combinación de campesino (frecuentemente comunero) y trabajador asalariado no produjo una escisión total entre un Mezquital obrero, urbano (y mestizo) y otro campesino, rural (y otomí), sino un tipo de sujeto que históricamente se mueve por distintos espacios haciendo uso de recursos y estrategias variadas.

La tendencia de los otomíes al trabajo temporal, la migración y a la inserción en distintos tipos de economía se consolidó durante el siglo XIX. Durante esta época, la economía del Valle mostraba rasgos plenamente industriales: por una parte, los centros mineros dentro y fuera de la región seguían atrayendo trabajadores aún cuando los días de esplendor de esta industria ya habían pasado. Por otro lado, la proliferación de haciendas ganaderas y pulqueras desarrollaron un mercado supra-regional que abastecía a las poblaciones mineras y al Valle de México. Nuevamente, esta expansión mercantil, implicó un aumento de la dependencia de los mercados, aunque, como en momentos anteriores, los cultivos domésticos, las economías comerciales en pequeña escala y las

estrategias económicas tradicionales (incluyendo las alimentarias) siguieron teniendo un peso importante y una función significativa para la reproducción de las poblaciones otomíes. La relativa “descampesinización” que acompañó la expansión de la industria minera, ganadera y pulquera, se revirtió parcialmente después de la revolución, que produjo un nuevo reordenamiento económico regional. Con la Reforma Agraria del gobierno cardenista, se desarrolló una política económica que intentó mantener a la población campesina en sus lugares de origen; en algunas regiones la redistribución intensiva de tierras revitalizó la economía de auto-subsistencia por algún tiempo (Rubio y Zolla 2000: 49). Más tarde, el crecimiento económico nacional entre 1940-1970 – conocido como el “Milagro Mexicano”– implicó la aplicación local de políticas de desarrollo, así como de estrategias sectoriales, creando nuevos espacios de producción, generalmente guiados por el desarrollismo estatal, los cuales se agregaron al complejo entramado económico de la zona.

Cabe destacar el empeño de los gobiernos postrevolucionarios por reordenar y ampliar los sistemas de irrigación para el Valle del Mezquital. Bajo el gobierno de Lázaro Cárdenas se emprendieron trabajos destinados a la construcción de presas y canales cuyo fin era redistribuir las aguas acaparadas por las haciendas del Porfiriato y que, en la década de 1940, sirvieron de base para la creación del Distrito de Riego 27 de Ixmiquilpan, el cual nuevamente modificó porciones del paisaje regional revitalizando la pequeña propiedad privada, las tierras ejidales y comunales, pero también, sentando las bases para una agroindustria orientada hacia el cultivo de hortalizas.

En la década de los cincuenta, el acelerado desarrollo industrial y la tecnificación agrícola propiciaron la concentración territorial en manos de algunos grandes productores de cultivos comerciales, dejando en desventaja a los pequeños productores, quienes se mantuvieron como peones agrícolas o migrantes. En otros casos, aunque no

hubo un proceso de recomposición del latifundio (pues las pequeñas propiedades colectivas e individuales se mantuvieron), hubo una aparición de nuevos actores políticos y económicos que se hicieron del manejo de los mercados regionales controlando el transporte, estableciendo los precios de los productos agrícolas y fijando a su arbitrio los mecanismos de financiación para el campo.

Los centros industriales que ya existían se consolidaron, aunque con distinto perfil. En el corredor Tula–Tepeji se sumaron a la ancestral explotación cementera y a la escasa industria textil, un mayor número de plantas en este último sector y dos empresas paraestatales: la refinería de Petróleos Mexicanos (PEMEX) y la central termoeléctrica de la Comisión Federal de Electricidad (CFE), ambas en los años setenta (Ruiz de la Barrera 2000: 159). Por otra parte, la creación de un polo de desarrollo industrial paraestatal en Ciudad Sahagún (Hidalgo), generó un nuevo espacio económico en el que los otomíes del Mezquital se insertaron, ampliando nuevamente su repertorio de estrategias económicas.

El proceso de industrialización, aunque agresivo y transformador, tampoco logró eliminar del todo el carácter agrícola del Valle ni dio fin a la vocación campesina de los otomíes. Aunque muchas de las mejores tierras de la región fueron acaparadas por élites locales o puestas en manos de compañías privadas, la agroindustria de hortalizas (fomentada por los distritos del riego, la irrigación con aguas residuales canalizadas desde el Valle de México y por el modelo neoliberal agroexportador desde 1980) no ha logrado desplazar a las economías basadas en la producción de traspatio y milpa, las cuales, además de servir al ámbito doméstico, alimentan una economía regional cuyo centro neurálgico se encuentra en el mercado de Ixmiquilpan y en menor grado, en el de Actopan. Los mercados de la región sirven como testimonio visual de la coexistencia de los distintos escenarios y espacios económicos que caracterizan al Valle. En los

múltiples puestos que abarrotan el mercado municipal de Ixmiquilpan es posible observar productos de origen industrial y agroindustrial, conviviendo con productos artesanales, hortalizas, frutas y productos locales y con una oferta particular que responde a las necesidades, hábitos y preferencias de los pobladores de la región.

Mientras los antiguos bosques han desaparecido, grandes centros industriales y comerciales han emergido en los municipios de Tula, Tepeji del Río, Huichapan, Atitalaquia, Actopan, Ixmiquilpan y Zimapán. En Actopan se han instalado varias maquiladoras de ropa; en Ixmiquilpan se inició el cultivo del jitomate a través de la hidroponía, mientras que en Zimapán se localizan empresas de extracción y transformación de minerales (Oliver 2003: 111).

Actualmente, de acuerdo con la Secretaría de Economía, el estado de Hidalgo ocupa el primer lugar nacional en la producción de manganeso, tercero en la de cadmio y décimo en la de zinc. Es importante productor de carbonato de calcio (calcita), grava, caolín, tepetate, arena, azufre, caliza, tezontle, arcillas, yeso y cantera. Esto facilita que sea primer lugar nacional en la fabricación de cemento y productos de concreto. Asimismo, es líder en la preparación e hilado de fibras textiles e hilos, equipo ferroviario y productos a base de minerales no metálicos. En Tula se refina petróleo y se produce energía eléctrica; se fabrican telas en Tepeji, y cementos en Cruz Azul, Atotonilco y Huichapan. Ixmiquilpan y Actopan tienen gran actividad comercial, además de que se elaboran artesanías con ixtle, vara, carrizo, hilo, barro y madera. En esta región se localiza el centro piscícola de Tezontepec de Aldama, que es un criadero de carpas muy importante. También se encuentran varios balnearios y los paseos familiares en las montañas.

El Valle del Mezquital es una zona que en el siglo XX se pretendía fuese un motor importante de desarrollo para la entidad. Actualmente, se intenta generar inversión que

detone en un desarrollo económico sustentable de la zona, y que reditúe en beneficio de los propios pobladores a través de las remesas enviadas por los migrantes a la región. Según el Banco de México, en el tercer trimestre de 2011 Hidalgo contribuyó con el 3.48% de los ingresos por remesas al país, ocupando el décimo lugar con 212.6 millones de dólares.

La composición sectorial del estado de Hidalgo se distribuye de la siguiente manera: el 54.6% está en el sector servicios, el 40.4% en el industrial y 4.9% en el agropecuario. En los años recientes, el sector industrial (minería, manufactura, electricidad y construcción) fue relativamente más importante en Hidalgo que a nivel nacional. Asimismo, la tasa de crecimiento promedio anual en Hidalgo entre el 2003 y el 2009 fue de 0.54%, mientras que la del país fue del 0.30%. Actualmente el estado cuenta con 2,701,735 habitantes, constituyendo el 2.4% de la población nacional. De la población estatal, casi el 40% es económicamente activa (1,090,208 personas), teniendo empleo alrededor del 95% del total (INEGI 2010) (www.inegi.org.mx).

El nivel de vida de la población hidalguense varía en función de su ubicación geográfica, del nivel de urbanización de las regiones donde se encuentra asentada y de la actividad económica que realiza. De este modo, los habitantes del sur del Estado tienen un mayor acceso a los bienes públicos, debido a su cercanía a la ciudad de México (110 km Ixmiquilpan-Ciudad de México; 94 km Pachuca-Ciudad de México) y a sus principales vías de comunicación, dando como resultado la creación de polos de crecimiento industrial a lo largo de la frontera con el Estado de México, en comparación con los habitantes de la sierra.

En consecuencia, pese a que el 62.80% de la población de Hidalgo vive en las zonas rurales y sólo el 37.20% en las urbanas, se observa una mayor densidad de población por km² en el sur del estado que en el resto del territorio hidalguense; existen un total de

10 ciudades con más de 20 mil habitantes cerca de la zona urbana de la ciudad de México, en relación a sólo dos ciudades con más de 20 mil habitantes: Ixmiquilpan y Huejutla, ubicadas en el interior de su territorio. Las regiones de Pachuca, Tulancingo, Tula y Actopan albergan cada una más del 10% de la población de la entidad y en conjunto concentran más del 55% del total, mientras que el resto de las regiones, a excepción de Huejutla, concentran cada una de ellas, menos del 10% y acogen menos del 50% de la población del estado (Dirección de Educación Superior, IHEMSYS/ Hidalgo, *apud. Anuario Estadístico del Estado de Hidalgo: 1995*).

La Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas (CDI) elaboró el Índice de Rezago Social de los Pueblos Indígenas 2000-2005 (IRSPI), que contempla doce indicadores: analfabetismo, asistencia escolar, primaria incompleta, agua entubada, drenaje, energía eléctrica, piso de tierra, viviendas con sanitario exclusivo, hacinamiento, televisión, refrigerador y finalmente lavadora. De acuerdo al IRSPI, la región indígena que corresponde al Valle del Mezquital es la región Otomí de Hidalgo y Querétaro; tiene una población total de 402, 149 de la cual el 36% es indígena (145,413). A partir de los índices de rezago educativo, infraestructura social básica, condiciones de la vivienda y de los bienes dentro de la vivienda, los otomíes del Mezquital presentan un índice muy bajo (14.0), tomando el valor máximo la Tarahumara presenta el mayor rezago social (96.4).

II

VARIABILIDAD GENÉTICA Y RESPUESTA FENOTÍPICA: ASPECTOS TEÓRICOS

I. EL SISTEMA DE ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS (HLA)

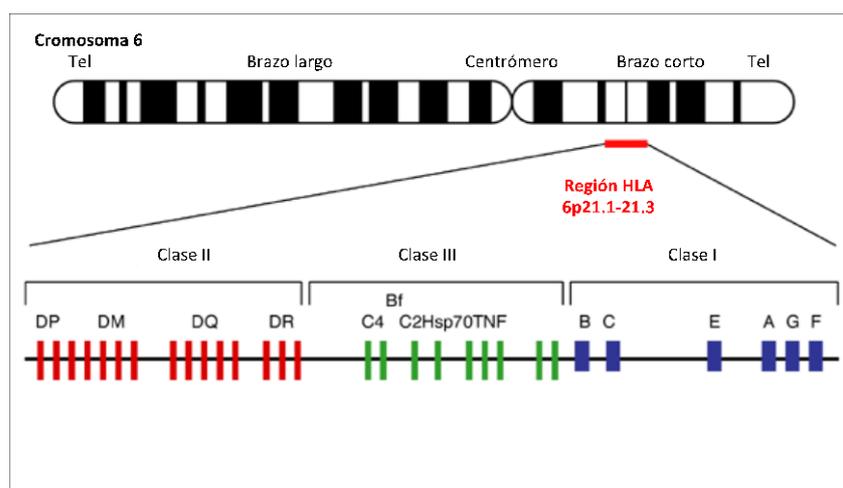
El complejo principal de histocompatibilidad (MHC) (*Main Histocompatibility Complex*) comprende unas 3600 kb y se ubica en el brazo corto del cromosoma 6, entre las regiones 6p21.31-33 (Shen *et.al.* 2010). En humanos, el Sistema de Antígenos Leucocitarios HLA (*Human Leucocitary Antigens*) es el conjunto de genes que codifican glucoproteínas de membrana y se les ha clasificado en los dos grandes grupos de moléculas, clase I y clase II, cuya función principal es mediar a los linfocitos T en la presentación de péptidos antigénicos (Parolin y Carnese 2007: 124). En total, el sistema HLA cuenta con 53 genes y pseudogenes, de los cuales 22 son funcionales, e incluyen no solamente a los genes productores de las cadenas del HLA, sino también a otros componentes involucrados en el proceso intracelular de presentación de antígenos (LMP y TAP)⁴.

La región del HLA-I comprende los genes *HLA-A*, *-B*, y *-C*, cuyos productos son expresados en la amplia mayoría de las células nucleadas y plaquetas, con excepción de los espermatozoides y las células trofoblásticas. Dicha cadena α se une no covalentemente a la β -2 microglobulina para formar el complejo proteico maduro. La región del HLA-II incluye los genes de los productos *HLA-DR*, *-DQ*, y *-DP*, los cuales están constituidos por 2 cadenas, una α y otra β , y son expresados únicamente en las células presentadoras de antígenos, linfocitos B y linfocitos T activados y células endoteliales (Vandiedonck y Knight 2009).

⁴ Entre las subregiones *-DP* y *-DQ* se han descrito los genes TAP (TAP1 y TAP2) que codifican para proteínas transportadoras de péptidos y LMP que intervienen en el procesamiento antigénico. Los productos de los genes TAP están implicados en la transferencia de péptidos del citosol al retículo endoplásmico y los genes LMP codifican componentes del proteosoma responsable de transformar proteínas en péptidos que posteriormente serán presentados en la superficie celular (Shen *et.al.* 2010).

La región HLA-III codifica otros componentes del sistema inmune, como proteínas del complemento y el factor de necrosis tumoral. La región HLA-I se encuentra telomérica, mientras que la HLA-II es más centromérica, con la HLA-III entre éstas (figura 2). El conjunto de *HLA-DR* posee un gen para la cadena α y 4 genes para las cadenas β (DRB1, 3, 4, 5), mientras que para *HLA-DQ* y *-DP* solamente hay un gen productor de cadenas α y otro para cadenas β funcionales. Hasta el momento se han identificado 1,468 alelos del locus *HLA-DRB1* y 594 *HLA-DQB1*, con frecuencias variables entre las distintas poblaciones (Instituto Anthony Nolan Trust <http://hla.alleles.org/nomenclature/stats.html>). Los polimorfismos del sistema HLA son relevantes en términos epidemiológicos, pues la presencia de determinados alelos en las poblaciones, pudo haberse dado como respuesta adaptativa ante la presencia de diversos agentes infecciosos, o bien, por efecto de la deriva genética. Así, el análisis del sistema HLA es una poderosa herramienta en la investigación relacionada con la variabilidad poblacional, la inmunogenética y la susceptibilidad a enfermedades (Trachtenberg *et. al.* 1988).

Figura 2. Mapeo genético de la región de antígenos leucocitarios humanos (HLA)



Expert Reviews in Molecular Medicine 2003

ANTECEDENTES DEL DESCUBRIMIENTO DEL HLA

Hacia el año de 1914, el cirujano francés Alexis Carrel desarrolló exitosas técnicas vasculares para trasplantes, además de demostrar que un autoinjerto podía sobrevivir indefinidamente, pero un aloinjerto rápidamente cesaba sus funciones, por lo que se pensaba que el organismo eliminaba el tejido extraño mediante el bazo o la médula ósea. Hacia 1933, periodo de entreguerras, el cirujano ucraniano Yu Yu Voronoy logró el primer trasplante renal entre humanos, aunque el injerto nunca funcionó y el receptor falleció pocos días después de la operación (Hamilton y Reid 1984).

Se llevaron a cabo, sin éxito, varios intentos de esta índole, hasta que la sociedad médica se desalentó. Trabajando con implantes de piel sobre áreas de quemaduras cutáneas, Peter Medawer estableció siete años más tarde las bases inmunológicas del rechazo y la tolerancia tisular, descubriendo que frecuentemente el órgano trasplantado era atacado por los linfocitos aún en la ausencia de anticuerpos.

A partir de este momento las investigaciones se avocaron a encontrar la causa de las agresiones a los implantes y por ende su rechazo. Sobresale entonces la figura de Jean Dusset quien orientó sus trabajos hacia los grupos sanguíneos y las anemias hemolíticas, explorando así la posibilidad de encontrar anticuerpos dirigidos contra los glóbulos blancos y las plaquetas (Vandiedonck y Knight 2009). Es en 1952 cuando Dusset observa por primera vez una aglutinación de glóbulos blancos en un individuo por el suero de otro, inmunizado en anteriores transfusiones de diversa procedencia, comprobando el mismo fenómeno en las plaquetas, denominando como leucoaglutinación y tromboaglutinación a dichos hallazgos. Para 1958 observó y describió en la superficie de dichos glóbulos pequeñas estructuras proteicas dispuestas en forma de antena, capaces de provocar la aparición de un anticuerpo que se fija a ellas de forma específica; a este antígeno lo llamó “Mac” el primer isoleucoanticuerpo,

precursor del HLA, situación que le permitió deducir la importancia capital de estos antígenos en la defensa del organismo contra toda agresión exterior o interior, que se basaba en la capacidad de distinguir entre constituyentes propios y ajenos, es decir que explicaba el problema del rechazo de los trasplantes de órganos o de transfusiones sanguíneas. Su hipótesis decía que las moléculas HLA del donante al ser diferentes de las del receptor, se percibían como extrañas e inducían la respuesta inmunitaria que conducía al rechazo del trasplante.

De las investigaciones mencionadas se derivó el primer trasplante completamente exitoso, realizado en 1954 por Joseph Murray; se trató de un trasplante de riñón entre gemelos univitelinos, confirmando con ello que la clave para el trasplante óptimo de órganos era el sistema inmunitario. De tal manera, las bases del HLA quedaron establecidas como aquel sistema integrado por las moléculas que los progenitores transmiten a sus hijos, compuesto de una serie de proteínas existentes en las membranas celulares que facilitan la acción del sistema inmunológico ante las agresiones de agentes externos. En consecuencia, es responsable de los fenómenos de rechazo en un trasplante de órganos o de una transfusión sanguínea. Surgieron así las leyes de histocompatibilidad, donde el tiempo de supervivencia de un injerto era inversamente proporcional al número de incompatibilidad entre los genes HLA donante-receptor.

Se descubrieron después los genes *HLA-A*, *HLA-B* y *HLA-C*, presentes en la superficie de todas las células del organismo, asimismo se descubrió que las personas portadoras de cierto grupo de tejidos orgánicos HLA son más propensas a desarrollar ciertas enfermedades (Falfán-Valencia 2004). Las investigaciones se desarrollaban de manera exitosa, pero a la par parecían nuevos cuestionamientos. En 1967 D usset comunicó la relación entre el HLA y diferentes enfermedades, elaborando además un listado de cincuenta enfermedades más, asociadas con el sistema HLA. Cada avance

promovía colaboraciones a nivel internacional, gestando con esto los Talleres Internacionales de Histocompatibilidad; la primera reunión involucró a científicos de varios países desarrollando entre ellos las más extensivas colaboraciones, además de mantenerse a la vanguardia tecnológica, convirtiéndose en un invaluable recurso para la difusión y el intercambio médico-científico (Carosella 2008).

AVANCES EN EL ESTUDIO DEL HLA EN POBLACIONES INDÍGENAS AMERICANAS

A partir del descubrimiento de los sistemas sanguíneos en la segunda década del siglo XX, se intensificó el estudio de marcadores genéticos en las poblaciones denominadas amerindias, captándose muestras biológicas desde Norteamérica hasta el sur del continente. La literatura sobre genética de poblaciones publicada entre 1935 y 1970 es abundante en cuanto a los trabajos realizados en indígenas americanos, de tal manera que actualmente se acepta que éstos, en conjunto, constituyen los grupos humanos mejor estudiados a nivel mundial (Holden 1999).

Actualmente, el conocimiento de los marcadores enzimáticos, leucocitarios, séricos y la aplicación de nuevas metodologías a nivel molecular, han hecho necesario reiniciar el estudio incluso en las poblaciones descritas décadas atrás. Una de las características más sobresalientes del sistema HLA es su alto grado de polimorfismo o variabilidad. La variabilidad genética en estas moléculas se ubica en los dominios α 1 y 2 del HLA-I y los dominios β 1 de las moléculas de clase II, generando una variedad de especificidades antigénicas⁵.

⁵ Las moléculas de clase II están constituidas por dos cadenas, una pesada a y una ligera b. Una porción extracelular que contiene dos dominios (alfa 1 y alfa 2 ó β 1 y β 2) está conectada mediante una corta secuencia a una región transmembránica para terminar con un dominio citoplasmático. Los dominios alfa 1 y β 1 poseen un gran polimorfismo, mientras que los dominios alfa 2 y β 2 tienen una homología estructural con la región constante de las inmunoglobulinas. Existen varios productos de clase II diferentes que se expresan simultáneamente en la superficie celular. Todos los individuos expresan las moléculas *HLA-DR*, *HLA-DQ* y *HLA-DP* cada una de ellas constituida por un dímero: DR α /DR β , DQ α /DQ β y DP α /DP β . Algunos individuos expresan además un cuarto producto denominado

El HLA presenta un fuerte desequilibrio de ligamiento o enlace (D') entre alelos de un *locus*, lo que conlleva que dichos alelos se hereden preferentemente en bloque en altas frecuencias. Los alelos que se heredan de manera conjunta en un cromosoma constituyen un haplotipo, que se determina mediante el análisis de la segregación de los alelos en las familias. El desequilibrio de ligamiento puede atribuirse al efecto de la selección natural a favor o en contra de determinadas combinaciones; al mestizaje de poblaciones con diferentes frecuencias en los gametos y a que las poblaciones fundadoras no hayan tenido el tiempo suficiente para disiparlo debido al escaso grado de recombinación (Hartl 1980).

El análisis de la variabilidad genética del sistema HLA en las poblaciones de nativos americanos comenzó a realizarse hace unos 25 años; los datos obtenidos han resultado ser una excelente fuente para los estudios de interés bioantropológico vinculados con la reconstrucción de rutas migratorias y con el establecimiento de afinidades biológicas interpoblacionales. Los informes publicados en los XI, XII y XIII *Workshops* o talleres de Histocompatibilidad (1992; 1997; 2004) son algunas de las referencias más citadas (<http://www.ihwg.org>). En general, los estudios realizados hasta el momento tanto en las poblaciones indígenas del continente americano, como en nuestro país, han perseguido los siguientes objetivos:

- a) Reportar la distribución alélica de los genes *HLA-A*, *-B*, *-DRB1* y *-DQB1*.
- b) Inferir acerca del origen y las oleadas migratorias de las poblaciones americanas.
- c) Explicar la divergencia y evolución de los humanos modernos.
- d) Realizar estudios de asociación con enfermedades (*v.gr* artritis reumatoide, diabetes mellitus, espondilitis anquilosante, esclerosis sistémica, entre otras).

DRw52, DRw53 ó DRB51. Los dominios alfa 1 y β 1 de las moléculas de clase II se combinan para formar una fosa acanalada, localizada en la porción más externa de la molécula, que constituye el sitio de unión de los péptidos (Shen *et.al.* 2010).

En relación al último punto, actualmente se sabe que este pequeño segmento del genoma humano está asociado con más de 100 enfermedades distintas, incluidas enfermedades comunes como diabetes, artritis reumatoide, psoriasis, asma y otros desórdenes autoinmunes. Los estudios de asociación con enfermedades realizados en poblaciones indígenas mexicanas aún son escasos, si se toman en cuenta los avances alcanzados respecto a la población general.

Un caso muy estudiado desde 1973 es la asociación entre la espondilitis anquilosante (EA) y el antígeno *HLA-B*27*. Se considera que del 1 al 2% de la población a nivel mundial es *HLA-B*27* positiva, siendo menos frecuente en las poblaciones africanas y japonesas (<1%); en contraste, los canadienses y noruegos lo presentan entre el 4 y el 7%. En México se estima que el 4% de la población es *HLA-B*27*, y que existe prevalencia de la EA en un 1.7%. Los mexicanos con EA presentan frecuentemente el subtipo *HLA-B*27:05*, que es heredado por línea paterna a los hijos varones (Martínez, 2008: 18). En población indígena mexicana, el alelo *HLA-B*27* está presente en nahuas y mayos (4.1% y 3.3% respectivamente) y la variante *HLA-B*27:05* es hallada entre los tarahumaras (6.81%) (García-Ortiz *et.al.* 2006) y los seris (1.92%) (Infante *et.al.* 1999). Dicho alelo también ha sido asociado a otras patologías autoinmunes como el Síndrome de Reiter, uveítis anterior aguda, espondiloartropatías idiopáticas, artritis reactiva y sinovitis enteropática, entre otras (Garavito 2003: 21).

Actualmente más de 500 patologías han sido reportadas como posiblemente asociadas con antígenos del sistema HLA, la mayoría de ellas de origen autoinmune, involucrando la producción de anticuerpos dirigidos contra antígenos tisulares. Los alelos *HLA-DR*4* y *DR*10* se han asociado al desarrollo de la artritis reumatoide tanto en mexicanos mestizos como en otras poblaciones, sin embargo, sólo los subtipos

*DRB1*04:04/ *04:01* y en menor frecuencia el *DRB1*04:03* son responsables de ello; los dos primeros han sido reportados en caucasoides (Debaz *et.al.* 1998: 559)

Otra enfermedad ampliamente estudiada es la diabetes tipo 1 (DT1), que constituye un desorden autoinmune, crónico, multifactorial y poligénico caracterizado por la destrucción de las células beta pancreáticas asociadas con la disfunción a largo plazo de varios órganos y tejidos. El complejo HLA constituye la región más relevante (el 50%) del riesgo hereditario de DT1 (Gorodezky *et.al.* 2006: 187)

El alelo *HLA-DRB1*04:07* se ha asociado en diversas poblaciones americanas con el prurigo actínico (PA). Siendo que el alelo *-DRB1*04:07* se encuentra ligado con el *HLA-DQB1*03:02* en mestizos mexicanos y otras poblaciones del continente como en Canadá, se ha sugerido como una mutación propia de los nativos americanos. Asimismo, los alelos *HLA-A*28* y *HLA-B*39* pueden estar jugando un papel importante en la fisiopatología del PA (Hojyo *et.al.* 1997: 937).

Como se ha dicho, la tipificación del complejo HLA tiene un papel fundamental en usos diversos, como son la identificación de individuos o pruebas de paternidad, estudios étnicos, o la asociación entre tipos específicos de estos genes y ciertas enfermedades. Por el papel central del HLA en la respuesta inmune del organismo, desde hace mucho tiempo se ha asociado con enfermedades, y varias de éstas incluyen un componente inmunológico relevante. Se trata de enfermedades donde el HLA sería una de las características que harían al individuo desarrollar, por ejemplo, autoinmunidad. Entre las enfermedades con asociaciones más claras entre el HLA y la patología están la narcolepsia asociada a los *HLA-DQB1*06:02* y *HLA-DRB1*15:01*; la espondilitis anquilosante, asociada al *HLA-B*27*; la enfermedad celíaca, asociada al *HLA-DQB1*02*; la artritis reumática, asociada al llamado “epitopo compartido” de las cadenas DRβ1 en el *HLA-DR4* y *-DR1*; la *diabetes mellitus* tipo 1, en heterocigotos para

HLA-DR3/4 y con ausencia del aminoácido Asn57 en DQ β 1; y la hemocromatosis hereditaria cuyo gen mutado, el HFE, es una molécula semejante al HLA-H.6. De igual manera, se ha sugerido la asociación, tanto positiva como negativa, entre frecuencias alélicas y haplotípicas del HLA-II y ciertas enfermedades malignas hematológicas, como la leucemia mielocítica crónica (Ramcés-Falfán 2004).

Los métodos basados en serología corresponden generalmente a metodologías de microlinfocitotoxicidad dependiente del complemento. Estas técnicas poseen la ventaja de ser el método más rápido para encontrar una identidad a nivel del HLA en un grupo familiar. Sin embargo, como ya se mencionó, la serología no distingue diferencias potencialmente funcionales, debido a que existen grupos alélicos genéticamente diferentes que poseen una reacción cruzada en estas técnicas. Además, en el caso del HLA de clase II, es necesario lograr una separación de los linfocitos B de la muestra del paciente, procedimiento laborioso y con bajo rendimiento, lo cual compromete la interpretación de las pruebas. Otras técnicas de compatibilidad a partir la HLA clase II, como el cultivo mixto de linfocitos, no se aplican de rutina en los laboratorios clínicos y son empleadas generalmente en investigación.

Por su parte, las técnicas basadas en la caracterización del HLA a nivel del genoma, se dividen en tres grandes grupos: las sondas de oligonucleótidos de secuencia específica, los iniciadores de secuencia específica y la secuenciación genética. Las ventajas de estas técnicas son muchas, entre ellas, que requieren una cantidad muy pequeña de muestra, no precisan de células viables para realizar la tipificación, los reactivos utilizados son fácilmente renovables, resulta fácil su automatización y los resultados son más exactos y detallados dependiendo del grado de resolución que se utilice. La principal desventaja de los métodos por ADN es el mayor costo de los equipos y reactivos para llevarlos a cabo.

En el caso de las técnicas por oligonucleótidos específicos, su principio se basa en una amplificación previa de la región de HLA por PCR. Posteriormente, se realiza una incubación e hibridación de los productos de amplificación para cada locus con sondas preformadas polimórficas, correspondientes a las distintas especificidades moleculares del HLA. Los resultados pueden ser revelados por medio de técnicas de fluorescencia o bandas coloreadas. La técnica es adecuada para un procesamiento masivo de muestras. La amplificación por PCR tiene lugar para los exones 2 y 3 ($\alpha 1-2$) de los genes de clase I, y para el exón 2, correspondiente a los extremos amino-terminales de las cadenas de clase II.

Por otra parte, las técnicas de iniciadores⁶ específicos se basan en el hecho de poseer una batería de éstos para grupos o secuencias específicas de uno o más alelos de los genes del HLA. La evaluación de los resultados se desarrolla por medio de la revelación de un gel donde los productos de la PCR específica, son separados. Así, es posible interpretar mediante el patrón de amplificación y el conocimiento de la especificidad de los iniciadores de cada reacción llevada a cabo, la presencia de un grupo de alelos o un alelo específico.

Finalmente, la tipificación basada en secuenciación es el mejor método para la alta resolución de alelos muy cercanos en el nivel de su secuencia de nucleótidos. Se indica su uso sobre todo en fases finales de selección de un donante adecuado, y no en el procesamiento inicial masivo. Igualmente, las regiones secuenciadas corresponden a los exones 2 y 3 ($\alpha 1-2$) de los genes de clase I, y el exón 2 de las cadenas de clase II. Las ventajas de este método son, básicamente, su alta capacidad de resolver entre alelos muy emparentados y la capacidad de caracterizar alelos nuevos. Sin embargo, hay limitaciones con respecto a su interpretación en casos de heterocigocidad.

⁶ Los iniciadores (oligonucleótidos o *primers*) son secuencias de ADN de 15-30 pb de longitud, complementarias a la molécula de ADN de interés (ADN molde), y que determinan el principio y el final de la región que se quiere amplificar.

Otra cuestión crítica que ha ocupado a diversas disciplinas ha sido esclarecer cómo y cuándo tuvo lugar la aparición de la extensa diversidad genética observada. Por un lado, se admite que la mayoría de los alelos del HLA (*v.gr.* exón 2 del locus *HLA-DRB1*) son “ancestrales”, es decir, que preceden a la divergencia de los homínidos (hace 4-7 millones de años). Dicho enfoque sostiene que el tamaño de la población original debió haber sido muy grande (>100,000) (Erlich *et.al.* 1997: 19). Una postura alternativa, basada en las secuencias del intrón, sugiere que los grupos o linajes alélicos del locus *HLA-DRB1*, quedaron separados a partir de la divergencia entre humanos (*Homo*) y chimpancés (*Pan*) y que sólo un pequeño número de alelos precede a la separación. Los alelos en estos linajes parecen tener $\approx 250,000$ años, lo que implica que más del 90% de los alelos contemporáneos *HLA-DRB1* se han generado después de la divergencia. La aparición de nuevos alelos entre las poblaciones indígenas americanas, es consistente con el modelo de una diversificación alélica reciente (Bergström *et.al.* 1998: 237).

Con relación a los estudios realizados en comunidades nativas americanas, la mayoría de los autores plantea que estos grupos presentan una diversidad genética menor en relación con otras poblaciones (Cerna *et.al.* 1993; Trachtenberg *et.al.* 1996; Erlich *et.al.* 1997; Parolin y Carnese 2007); al respecto, se ha propuesto un marcado efecto de cuello de botella ocurrido cuando ingresaron los primeros pobladores a América. Estudios realizados en otros marcadores moleculares como el ADNmt respaldan el planteamiento anterior; apuntan hacia una reducida diversidad genética entre las poblaciones amerindias y confirman la existencia de cierta afinidad entre los grupos americanos y asiáticos sustentando, además, una relación de ancestro-descendencia (Achilli *et.al.* 2008).

Aunque algunos estudios apuntan que los amerindios tuvieron ancestros comunes tanto en la oleada migratoria proveniente del norte de Asia, como en aquellos que

siguieron la ruta trans-Pacífico, estudios de los loci *HLA-DRB1* y *HLA-DPB1* en amerindios y en grupos asiáticos, apuntan que los americanos modernos derivaron de una misma población ancestral que presentaba un patrón de diversidad similar, como resultado de un marcado efecto fundador y cuello de botella (Erlich *et.al.* 1997: 23).

De acuerdo con algunos autores (Arnaiz-Villena, *et.al.*, 2007: 473) la existencia de migraciones desde el sur de Asia hacia la costa meso y sudamericana podría ser probada por la presencia del alelo *HLA-B*48* –en desequilibrio de ligamiento con el *HLA-DRB1*09:01*–, en los pueblos que viven cerca de la costa del Pacífico. Este alelo tiene una frecuencia importante ($\approx 15\%$) entre los aymaras, quechuas y lamas de Bolivia; sin embargo, es relativamente común entre los grupos na-dené y la población del sur de Asia (Arnaiz-Villena *et.al.* 2005: 384). En México, este alelo se reporta con un 5% entre los mayos de Sonora (Arnaiz-Villena *et.al.* 2007) y un 2.1% en la población general (Zúñiga *et.al.* 2013). La variante *HLA-B*48:01* es elevada entre los tarahumaras y los zapotecos, con frecuencias del 9.09% (García-Ortiz *et.al.* 2006) y 4.5% (Hollenbach *et.al.* 2001), respectivamente.

II. LA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

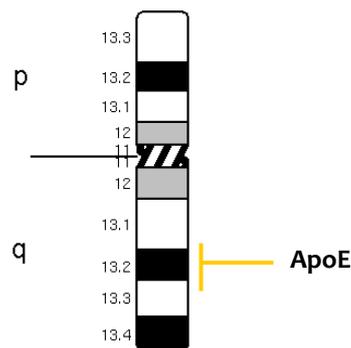
Las apolipoproteínas son los componentes proteicos de las lipoproteínas que ejercen un papel central en el metabolismo de las lipoproteínas en el plasma y en el transporte de lípidos entre los tejidos. La apolipoproteína E (ApoE) está presente en las lipoproteínas de muy baja densidad VLDL (very low density lipoproteins), de densidad intermedia ID (intermediate density lipoproteins), de alta densidad HDL (high density lipoproteins) y los remanentes de los quilomicrones. Presenta 2 dominios estructurales diferentes: el amino terminal, estructura globular estable debido a que contiene el receptor de unión a las células diana, y el carboxilo terminal helicoidal, menos estable y sitio de unión a las lipoproteínas. Es sintetizada en primera instancia por el hígado y el cerebro, constituyendo así, la principal apolipoproteína expresada en el tejido cerebral, en la glía (Corbo *et.al.* 1999). La ApoE incluye entre sus funciones, el mantenimiento de la estructura de las partículas de lipoproteínas y la regulación del metabolismo de las mismas, a través de uniones de alta afinidad entre las lipoproteínas que las contienen y los receptores celulares. Esta unión inicia la captación y degradación de las lipoproteínas que conducen al metabolismo del colesterol. La proteína ApoE se encarga concretamente de la unión, internalización y catabolismo de partículas de lipoproteína y actúa como liga entre el receptor de LDL y el receptor específico de ApoE en tejidos hepáticos. La producción de ApoE se lleva a cabo en varios órganos y tejidos (hígado, cerebro, bazo, pulmón, adrenal, gónadas, ovario, riñón y músculo) en cantidades significativas (Mahley y Rall 2000).

GENOTIPOS APOE Y COLESTEROL

La apolipoproteína E es uno de los genes relacionados con las concentraciones de colesterol total y colesterol-LDL. Éste se localiza en el brazo largo del cromosoma 19

(locus p 13.2/ q 13.3 entre los pares de bases 50, 100, 901 a 50, 104, 488 –cerca y ligado a los genes de Apo CI/CII– (figura 3). Con una longitud de 3597 pb, presenta tres intrones de 760, 1092 y 582 pb y cuatro exones de 44, 66, 193 y 860 pb (Paik *et.al.*, 1985).

Figura 3. Esquema del cromosoma 19



Ubicación molecular en el cromosoma 19: bp 45,409,038 a 45,412,649.

La variabilidad del gen ApoE es de interés en la investigación epidemiológica por estar implicado en la etiología de varias enfermedades. Se trata de un gen polimórfico, que presenta los alelos $\epsilon 2$, $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$, que resultan de dos transiciones ($C^{3937} \rightarrow T$ y $C^{4075} \rightarrow T$) en el cuarto exón (Nickerson *et.al.* 2000). Los productos de cada alelo difieren en el residuo 112 o UGC, que codifica para cisteína y en el residuo 158 o CGC, que codifica para arginina ($\epsilon 3$ y $\epsilon 2$ tienen cisteína, mientras $\epsilon 4$ arginina). Esto modifica funcionalmente a las tres isoformas ya que $\epsilon 3$ y $\epsilon 4$ se unen *in vitro* al receptor de LDL con una afinidad equivalente, mientras que $\epsilon 2$ presenta sólo el 2% de dicha capacidad. Aunado a ello, $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ presentan mayor afinidad por las lipoproteínas de alta densidad (HDL), ricas en fosfolípidos, mientras que $\epsilon 4$ se une preferentemente a las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL), ricas en triglicéridos, y a los remanentes de los quilomicrones. En consecuencia, los niveles de triglicéridos y colesterol de los portadores de uno u otro

alelo son distintos (Mahley y Rall 2000). Existen diferencias geográficas en las frecuencias alélicas de ApoE ya que sus alelos se distribuyen a lo largo del planeta en un patrón no aleatorio. El alelo $\epsilon 3$ es la variante más común en todos los grupos humanos, especialmente en aquellas poblaciones con tradición agrícola y de producción de alimentos, con una frecuencia que oscila entre el 50% y el 90% (Corbo y Scacchi 1999); y es a partir de la cual se definen los valores estándar de triglicéridos, colesterol, ApoE y ApoB sanguíneos (Nickerson *et.al.* 2000).

La variante $\epsilon 2$ está asociada con concentraciones plasmáticas elevadas de ApoE y de triglicéridos y niveles bajos de ApoB y colesterol; La frecuencia de apoE2 en los distintos grupos humanos fluctúa sin ninguna tendencia aparente, aunque es la variante más rara con frecuencias entre el 14% y el 2% (Freyemuth 2013). Las poblaciones subsaharianas, polinesios, malayos y papúas tienen valores particularmente elevados de este alelo (Singh *et. al.* 2006) mientras que los inuits, cayapas, amerindios, yanomamis siberianos y nativos australianos prácticamente carecen de él (Corbo y Scacchi 1999). La baja frecuencia o ausencia de $\epsilon 2$ en grupos americanos, siberianos y mongoles ha llevado a proponer que los grupos del norte de Asia que cruzaron hacia América no tenían dicho alelo (Cavalli-Sforza *et. al.* 1994), ya sea por efectos de deriva génica o debido a que su aparición fue posterior a la dispersión del hombre hacia América (Fullerton *et.al.* 2000). Su presencia en algunos nativos americanos se ha atribuido a eventos de migración, aunque también se ha propuesto que dicho alelo se encuentra originalmente en dichas poblaciones y sugieren la existencia de un gradiente latitudinal en Sudamérica (Demarchi *et. al.* 2005).

En contraste, la frecuencia de la isoforma $\epsilon 4$ se reporta alta en muchas poblaciones donde persiste una tradición de subsistencia de cazador-recolector, por lo que dicho alelo ha sido propuesto como «genotipo ahorrador». La prevalencia de $\epsilon 4$ varía

considerablemente, manteniéndose alta en pigmeos (40.7%), khoi san (37%), papúas (36.8%), lapones (31%), nativos americanos (28%) y australianos (26%), presentan los valores más altos (Corbo y Sacchi 1999). La presencia de ApoE4 parece aumentar junto con la latitud en Eurasia y América del Norte, pero disminuye moderadamente con la latitud en África (Gerdes *et. al.* 1992; Singh *et. al.* 2006; Borinskaya *et. al.* 2007).

Los tres alelos ApoE resultan en 6 genotipos distintos (ϵ_2/ϵ_2 , ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_2/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 , ϵ_2/ϵ_4 , ϵ_4/ϵ_4). Como se mencionó, la función primordial de la ApoE consiste en servir como liga de las proteínas y de sus receptores celulares; los individuos con distintos genotipos difieren en la eficiencia de absorción de colesterol exógeno desde el intestino delgado (Chen *et.al.* 2011). Las isoformas ϵ_2 y ϵ_4 se consideran anormales en tanto que son incapaces de llevar a cabo la actividad deseada de la proteína (Mahley *et. al.* 2009). El transporte de lípidos entre los lugares de absorción, depósito, utilización y eliminación puede agruparse en dos grandes vías, la exógena y la endógena. La vía exógena transporta la grasa dietética en forma de quilomicrones desde el intestino a los tejidos periféricos y al hígado durante los períodos posprandiales. La lipoproteinlipasa (LPL), localizada en el endotelio capilar, hidroliza los triglicéridos de los quilomicrones y permite la captación de los ácidos grasos libres resultantes por las células musculares y los adipocitos. Los remanentes de los quilomicrones, que contienen el colesterol de origen intestinal, son captados por receptores hepáticos gracias a la interacción con la ApoE. La vía endógena proporciona la energía necesaria a los tejidos en forma de triglicéridos (TG) durante los períodos interdigestivos y depende de la secreción hepática de lipoproteínas ricas en TG (LPRTG), las lipoproteínas de muy baja densidad (VLDL) -que también son deslipidadas por la LPL y eventualmente se convierten en lipoproteínas de baja densidad (LDL_C)- y las partículas que transportan el colesterol a los tejidos. Las HDL_C vehiculizan el colesterol desde los tejidos al hígado para su

eliminación por la bilis (transporte reverso del colesterol). Es importante destacar que, cuanto más eficiente es la lipólisis de las LPRTG, más altas son las cifras de HDL_C; esto explica la relación inversa entre la hipertrigliceridemia (HTG) y el HDL_C (Ros *et.al.* 2006).

Cuando el proceso de deslipidación de las LPRTG (VLDL de origen hepático, quilomicrones de origen intestinal y remanentes resultantes) es eficiente, se mantienen normales los triglicéridos y el HDL_C, además de LDL_C con una composición adecuada para su captación por los receptores celulares específicos. Sin embargo, en condiciones de aumento de la lipogénesis (por exceso de grasa saturada, azúcares simples o alcohol en la dieta) o de aporte excesivo de ácidos grasos al hígado por una lipólisis periférica acentuada (como en la obesidad y la diabetes *mellitus* DMNID), la síntesis y la secreción de VLDL aumentan, lo que puede causar HTG. Otra causa es una lipólisis deficiente por hipoactividad de la LPL, sea de causa genética (defectos de la LPL) o adquirida (diabetes descompensada, insuficiencia renal).

Finalmente, la captación hepática de remanentes depende de una actividad ApoE normal, asociada al genotipo Apo ϵ 3; no obstante, como se revisó anteriormente existen variantes genéticas de la ApoE (ϵ 2) que dificultan la unión con los receptores, mientras que otras la aceleran (ϵ 4). Es concebible que la coexistencia de dos o más de estas alteraciones pueda conducir a HTG y síndrome de quilomicronemia, aunque no es el caso de la mayoría de poblaciones indígenas mexicanas, donde prácticamente hay ausencia del genotipo Apo ϵ 2 (González Sobrino y O choa 2005; González Sobrino 2008). En poblaciones indígenas americanas que aún conservan su estilo de vida tradicional, se ha encontrado que pese a que portan una elevada frecuencia del genotipo ϵ 4/ ϵ 3 (\approx 30%), éstas no presentan niveles anormales de colesterol total (Aguilar *et.al.* 1999).

Más aún, la proteína transferidora de ésteres de colesterol (CETP) es una enzima del plasma que actúa intercambiando lípidos entre las lipoproteínas ricas en colesterol y las LPRTG: sustrae colesterol de las LDL y HDL y lo transfiere a las VLDL a cambio de TG. Esto contribuye al correcto transporte de lípidos a sus lugares de destino cuando el metabolismo lipídico es normal. Sin embargo, cuando hay un retraso del aclaramiento de las LPRTG, la permanencia prolongada de estas partículas en el plasma tiene varias consecuencias adversas: 1) las LDL se enriquecen en TG, lo que las convierte en un buen sustrato para la lipasa hepática, que hidroliza los TG formando LDL «densas y pequeñas»; estas LDL anómalas son aterogénicas y penetran fácilmente en la pared arterial, siendo más susceptibles a la oxidación, por lo que son captadas por los macrófagos; 2) las LPRTG enriquecidas en colesterol resultantes de este aumento del intercambio lipídico también son aterogénicas, ya que no se captan bien por los receptores hepáticos y sí por los macrófagos de la pared arterial.

La suma de estas alteraciones justifica la aterogenicidad de la HTG y el concepto de que debe tratarse con la misma energía que la hipercolesterolemia para reducir el riesgo cardiovascular. La HTG más frecuente es la que conforma, junto con un HDL_C bajo, la dislipidemia aterogénica del síndrome metabólico (SM). Se trata de una HTG que suele ser adquirida y está fuertemente relacionada con la obesidad visceral y la resistencia a la insulina. Hay también formas relativamente infrecuentes de HTG primaria de origen genético, la HTG familiar, que suele cursar con un aumento moderado o grave de TG, y el déficit familiar de LPL o A po CII, que se manifiestan siempre con HTG grave (síndromes de quilomicronemia), cuyo riesgo principal no es cardiovascular sino de pancreatitis aguda (Ros *et.al.* 2006).

La asociación de hipertrigliceridemia (HTG) moderada con HDL_C bajo, también llamada «dislipidemia aterogénica», es característica del síndrome metabólico (SM) y

de la diabetes *mellitus* no insulino dependiente (DMNID). Las enfermedades cardiovasculares en particular la enfermedad arterial coronaria, tienen como factor de riesgo los niveles altos de triglicéridos, en asociación con bajos niveles de HDL_C. La regulación de las concentraciones plasmáticas de triglicéridos y HDL_C es muy compleja ya que intervienen numerosos genes que regulan la síntesis de apoproteínas, lípidos, enzimas y sus receptores (Ginsberg 1996: S27).

EVOLUCIÓN DEL GEN APOE

De acuerdo con Fullerton (*et. al.* 2000), de los tres alelos comunes de ApoE, el alelo $\epsilon 4$ es la forma ancestral de la cual derivó el alelo $\epsilon 3$ en los últimos ≈ 220.000 años. Bajo un modelo neutral, el alelo $\epsilon 2$ derivó posteriormente del $\epsilon 3$. El Apo $\epsilon 4$, es el único alelo presente en el chimpancé (*Pan Troglodytes*) y en otros grandes primates relacionados. Se ha planteado la hipótesis de que los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 3$ pudieron surgir como adaptaciones al consumo de carne, lo que probablemente se relacionó con la prolongación de la vida y la capacidad para la transferencia intergeneracional (Finch y Stanford 2004).

También se ha observado que el alelo $\epsilon 4$ se asocia con mejores resultados de salud y supervivencia perinatal (Wang *et. al.* 2000; Zetterberg *et. al.* 2002; Becher *et. al.* 2006; Gaynor *et. al.* 2007), lo que podría intervenir en que el alelo $\epsilon 4$ se mantenga, a pesar de sus posteriores efectos nocivos. En contraste, $\epsilon 4$ protege contra el daño hepático producido por hepatitis C y disminuye el riesgo de infección hepática crónica (Singh *et. al.*, 2006). Se ha sugerido, además, que este alelo reduce el riesgo de diarrea infantil y mejora el desenlace del padecimiento en niños menores de 2 años (Oriá *et. al.* 2010). Mientras que en adultos mayores, $\epsilon 4$ ha sido asociado a una mayor mortandad en determinadas situaciones (Corder *et. al.* 1993).

Se ha propuesto que el genotipo primitivo $\epsilon 4/\epsilon 4$ –una combinación de alelos excepcionalmente eficiente en cuanto a la asimilación y procesamiento de alimentos–, favorecía el ahorro de energía (*thrifty genotype*) (*vid. infra*. p. 65- ss). Sin embargo, la acelerada evolución humana produjo una perturbación en el balance fisiológico, siendo la disponibilidad de alimentos por la producción agrícola, una sorpresa para la naturaleza. Entre los reajustes genéticos que ha sufrido el hombre en respuesta al rápido cambio ambiental, se encuentra la aparición y fijación (por selección natural) del nuevo alelo $\epsilon 3$ luego de la separación de la rama que dio origen al hombre moderno (Vamathevan *et. al.* 2008).

Se ha encontrado que algunos alelos de genes humanos asociados con enfermedades hereditarias o factores de riesgo son los alelos normales (*wild type*) en el chimpancé. De estos se han identificado por lo menos 16 casos en los que la secuencia alterada de un alelo humano patógeno es idéntica o casi idéntica al alelo silvestre del chimpancé. Estos cambios podrían deberse a mutaciones que, por resultar compensatorias, fueron fijadas por selección natural positiva y no por deriva genética (Corbo y Scacchi 1999). En el caso del gen de la ApoE se argumenta que un importante cambio evolutivo -el salto de una dieta estrictamente vegetariana a una dieta rica en carnes -proteínas y grasas de origen animal- favoreció la fijación de alelos adaptativos involucrados en la compensación o en el retraso de disfunciones o enfermedades relacionadas con la nueva dieta. El nuevo alelo $\epsilon 3$ pudo haber compensado alargando las expectativa de vida al minimizar ciertas enfermedades agudas y crónicas.

Una nueva condición ambiental (desde el punto de vista evolutivo) que favorece ese efecto es el estilo de vida de las sociedades industrializadas donde, al parecer, la alimentación no es una limitante y por el contrario, la disponibilidad de proteínas, grasas y carbohidratos es abundante. A pesar de que los datos no son estadísticamente

significativos, muestran una notoria predisposición al aumento en los promedios de la concentración de algunos lípidos en sangre (colesterol total y triglicéridos) asociados a la presencia de los alelos $\epsilon 2$ y $\epsilon 4$ (Corbo y Scacchi 1999). El papel del gen ApoE en el transporte y redistribución de lípidos en las células de los diferentes órganos donde son utilizados, almacenados y secretados, lo han convertido en uno de los muchos genes candidatos para explicar los efectos de sus polimorfismos mediante la hipótesis del genotipo ahorrador (*thrifty-gene hypothesis*).

III. EL GEN AHORRADOR Y EPIGÉNESIS

La etapa pre-agrícola fue fundamental en la configuración de nuestro genoma actual, adaptado a las presiones ambientales que tuvieron que enfrentar nuestros antepasados. Al parecer, la mayoría de los humanos poseen una dotación genética que se traduce en una gran eficiencia para acumular grasa durante los períodos de bonanza alimentaria, es decir, una notable facilidad para engordar. Ello favoreció la supervivencia en las condiciones que marcaron la evolución de nuestra especie a saber, la escasez crónica de alimentos y un enorme esfuerzo físico invertido en conseguirlos. El desarrollo de la agricultura transformó los patrones alimentarios de nuestros antepasados. La presión selectiva se relajó, dando cabida a una mayor diversidad de alelos con distinta velocidad de cambio según las condiciones de cada región; de ahí que en la actualidad exista una notable diversidad de prevalencias de las variantes génicas en las distintas poblaciones (Corella y Ordovás 2007).

Inspirado en esos antecedentes, James Neel propuso en 1962 la idea de que muchos diabéticos portan variantes alélicas que los harían "[...] excepcionalmente eficaces en la ingesta y/o utilización de la comida". Para describir este conjunto hipotético de alelos, acuñó el término de "genotipo ahorrador" (en aquella época los fisiólogos no distinguían

entre la diabetes tipo 1 también llamada juvenil o insulino-dependiente y la diabetes tipo 2). La hipótesis del genotipo ahorrador se centraba predominantemente en la diabetes tipo 2 y la obesidad del tipo abdominal, pues están fuertemente asociadas. Neel especuló que la creciente incidencia de diabetes se debía a los rápidos cambios ambientales. Las condiciones dietéticas y culturales de los países desarrollados, serían los factores que pondrían a los individuos con un genotipo ahorrador en riesgo más alto de padecer diabetes y obesidad. Neel tomó como ejemplo la alta incidencia de obesidad y de diabetes en ciertos grupos étnicos (p.e. los nativos de las islas de Polinesia y los indios americanos) en la época actual. Según la hipótesis de Neel, esas poblaciones se habían dedicado tradicionalmente a la caza y a la pesca, obteniendo sus alimentos de manera azarosa. En tales condiciones, la elevada mortalidad perinatal e infantil, seleccionaría a los individuos que poseen las variantes genéticas más ahorradoras de energía y que sobreviven con el aporte mínimo de nutrientes. Pero en condiciones de abundancia de comida (merced de los cambios en la disponibilidad de alimentos), los genotipos ahorradores dejarían de estar en armonía con el entorno y se tornarían nocivos, convirtiéndose en promotores de la obesidad, la diabetes y las enfermedades cardiovasculares. Ello explicaría porqué la misma cantidad de alimentos consumidos podría resultar nociva para algunos individuos (con genotipo ahorrador) y no suponer ningún problema para otros (con un genotipo distinto).

No obstante, la comida y la energía han sido y continúan siendo, bienes limitados para gran parte de la población a nivel mundial. Tomando en consideración nuestra historia evolutiva, Neel notó que mientras el hombre existió como cazador y recolector, a menudo la alternativa era la abundancia o la hambruna. Bajo estas condiciones ambientales los alelos ahorradores podrían ciertamente conferir una ventaja selectiva. Los portadores de un genotipo ahorrador podrían acumular energía de manera más

eficiente en los periodos abundantes de comida y tener adiposidad extra para aumentar las posibilidades de supervivencia en episodios de hambruna. Aunque benéfico en tiempos de hambruna recurrente, un genotipo ahorrador constituiría un riesgo en el ambiente típico de las sociedades occidentalizadas (Graham 2009).

Neel reconsideró su modelo evolutivo 36 años después de la publicación original de *Diabetes mellitus: a “thrifty” genotype rendered detrimental by “progress”* en 1962, reconociendo la complejidad de los factores genéticos y no genéticos en el desorden metabólico. Concluyó que el concepto del genotipo ahorrador seguía siendo tan viable como cuando fue formulado por primera vez. Sin embargo, se han expuesto dudas razonables sobre el supuesto de que la seguridad alimentaria era generalmente más baja en las sociedades prehistóricas o en aquellas que practicaban un estilo de vida de cazador-recolector.

En 1984 Cohen y Armelagos publicaron una obra cuyo objetivo era evaluar las condiciones de salud de las poblaciones en los orígenes de la agricultura. Este tema resultaba importante debido a la polémica sobre los datos contradictorios referentes a la adaptación de los grupos humanos durante el cambio de cazadores-recolectores a agricultores. Algunos resultados sugerían que los cazadores-recolectores eran más sanos y estaban mejor nutridos que los agricultores; mientras que otras investigaciones mostraban resultados opuestos (Cassidy 1984; Rose *et.al.* 1984). Los resultados del balance regional europeo mostraban una diversidad de respuestas biológicas ocurridas en la transición del Mesolítico al Neolítico -como el aumento en el tamaño y densidad de las poblaciones atribuido principalmente al cambio en la fecundidad y al descenso en la mortalidad-, con conclusiones similares a las encontradas en las investigaciones realizadas en poblaciones antiguas de Norteamérica (Márquez y Jaén 1997).

La adopción de la agricultura representó un cambio en el modo de subsistencia y un ajuste económico que trajo consigo una serie de transformaciones que actuaron sobre los agresores. La eficiencia energética de la agricultura y la cantidad de alimento producida, fue mayor de la que podía obtenerse a partir de la caza y la recolección. La agricultura pareció constituir una ventaja contra la malnutrición. La intensificación de la agricultura se encuentra siempre relacionada con el aumento en tamaño y densidad de las poblaciones (Márquez y Hernández 2006). Desafortunadamente este aumento, así como otros cambios ecológicos y demográficos asociados con la intensificación de la agricultura tuvieron, en algunos casos, consecuencias negativas para la salud ya que incrementaron, por ejemplo, la posibilidad de contraer enfermedades infecciosas (Cohen 1984).

Otra crítica es que la hipótesis no provee argumentos fuertes para explicar los cambios súbitos en la incidencia de enfermedades que ocurren en periodos cortos de tiempo y que afectan sectores grandes de la población. Más aún, se ha sostenido que durante la corta historia del *homo sapiens* las hambrunas no habrían proveído una ventaja selectiva suficiente para la penetración de un genotipo ahorrador en las poblaciones modernas. Dentro de nuestra base genómica, las diferencias de una sola base se encuentran en promedio cada 100 o 300 nucleótidos. Se esperaría que ciertas combinaciones de SNP'S (*single nucleotide polymorphism*) dieran genotipos más ahorradores que otros. También se esperaría que el genoma humano fuera seleccionado para la presencia de defensas que protegen las redes genéticas en donde se codifican rasgos importantes. La conservación extrema de la secuencia habría de indicar una fuerte selección purificadora actuando en paralelo sobre linajes divergentes (Stöger 2008).

Cabría preguntarse ¿por qué la búsqueda de variaciones en genes que confieren un ahorro metabólico se ha rehusado a generar resultados que confirmen la hipótesis de Neel? De acuerdo con Stöger (2008) la respuesta podría ser sorprendentemente simple: porque todos nosotros cargamos alelos ahorradores, es decir, la mayoría de los genotipos humanos están igualmente inadaptados para el estilo de vida llamado “occidentalizado”. La existencia limitada de comida es un hecho de la vida. Así, ha transcurrido bastante tiempo y presiones selectivas a lo largo de la evolución para moldear genomas robustos contra la heterogeneidad ambiental. La lucha por la comida y la existencia ha acompañado a la humanidad. La hambruna es probablemente una fuerza que guía la selección natural. Codificar en el genoma el rasgo del ahorro metabólico, la capacidad para adquirir, almacenar y gastar suficientemente energía empezaron con seguridad en la raíz del árbol de la vida. Dado que la eficiencia de energía es tan vital para la sobrevivencia, es posible que nunca se haya abierto una ventana de oportunidad para el establecimiento de alelos no ahorradores durante la historia de la vida. Probablemente todos los genotipos humanos son ahorradores y tienen codificado sólo una pequeña diferencia en la eficiencia de energía (los desórdenes monogénicos son raros y las formas mendelianas poco habituales de diabetes tipo 2 probablemente son la excepción y no la regla).

Como especie, quizás no portamos otra cosa que genotipos ahorradores que están mal adaptados al ambiente creado por las sociedades modernas. Algunos de los componentes del estilo de vida moderno incluyen un mayor acceso a los alimentos de bajo costo, la reducción de la actividad física diaria obligatoria para la supervivencia y una creciente dependencia de la tecnología (Cohen 2008; Khush 2003; O’Keefe 2011).

El papel que la epigenética⁷ juega en la etiología de la obesidad y la diabetes, ha sido enunciada en un vasto número de estudios, tanto en modelos humanos como animales. El ambiente intrauterino parece ser una determinante considerable de la cantidad de masa corporal que un individuo tendrá en un estado más tardío de la vida.

Hales y Barker, del Hospital de Addenbrooke en Cambridge, enunciaron en 1992 que la nutrición tanto fetal como en la edad temprana, resulta determinante en el riesgo de sufrir diabetes y enfermedades cardiovasculares en edades más avanzadas. Su hipótesis conocida como el «fenotipo ahorrador» sugiere que durante la gestación y la vida postnatal temprana, un individuo está programado para el ahorro nutricional en función de adaptarse y sobrevivir en un ambiente de recursos limitados y mala nutrición. Una vez establecido, el fenotipo metabólico adquirido, es mantenido a lo largo de la vida y no cambia. La programación ambiental de las vías metabólicas durante la vida temprana, parece inducir a cambios duraderos en la estructura y función de un organismo en respuesta a ciertos estímulos. El periodo limitado durante el que ocurre la programación metabólica sugiere que la evolución de este proceso probablemente estaba dirigida hacia la conformación óptima del desarrollo prenatal y postnatal temprano, más que por la selección de la capacidad adaptativa durante la vida adulta.

Aunque la epigenética no estaba explícitamente mencionada en el artículo original de Hales y Barker, en la actualidad es considerada como un componente integral de la hipótesis del fenotipo ahorrador. Un considerable número de revisiones recientes, sugieren que los mecanismos epigenéticos son la base de la programación fetal (Heijmans *et.al.* 2008; Einstein *et.al.* 2010; Godfrey *et.al.* 2011). De acuerdo con la hipótesis del fenotipo ahorrador, las variantes fenotípicas probablemente surgen de los

⁷ La epigenética es un campo de estudio emergente que busca explicar cómo los factores medio-ambientales tienen el potencial de influir en los cambios del fenotipo, a través de alteraciones en la actividad transcripcional de diversos genes (Welsh-Bohmer 2010). Cada una de las 200 variedades celulares poseen esencialmente la misma secuencia genómica individual. El epigenoma varía en los distintos tipos celulares y es más dinámico si se le compara con lo conservado que es el genoma.

cambios en los eventos de programación durante las fases críticas de desarrollo⁸. Los cambios en la metilación del ADN en las células del cordón umbilical han sido documentados, sin embargo, están limitados a cambios globales en la metilación, o bien incluyen un número reducido de sujetos de estudio. El ajuste rápido y la optimización necesaria para la supervivencia requieren de un tipo de plasticidad que la codificación de rasgos genómicos altamente complejos no puede alcanzar. Los mecanismos epigenéticos pueden haber evolucionado, en parte, porque proveen soluciones a dicho problema. Sin dañar la integridad del genoma, la información epigenética permite la interpretación de la información genética en respuesta a un ambiente determinado.

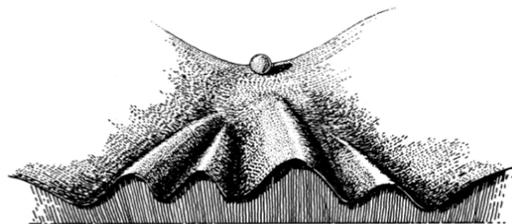
El rasgo complejo del ahorro metabólico, codificado por una red de genes altamente conectada, está optimizado para satisfacer las condiciones fluctuantes entre hambruna y abundancia. Stöger (2008) propone que el ahorro metabólico está sujeto a canalización genética⁹ y, como resultado, este rasgo complejo es relativamente insensible a nuevas variantes alélicas que aparecen en las poblaciones humanas por azar. Las variaciones en la dieta, al parecer modifican el estado epigenético en un *locus* genómico específico en la línea germinal y afectan al fenotipo en la descendencia. En este contexto, la supuesta insensibilidad a las mutaciones sugiere que las variaciones alélicas quizás jueguen un papel modesto en la etiología de enfermedades como la obesidad y la diabetes tipo 2, como resultado de la canalización genética. En

⁸ Si la metilación de la citosina juega un papel en la programación fetal, entonces es posible que el epigenotipo ahorrador deje una huella evolutiva en los promotores de los genes metabólicos. Se piensa que la deaminación espontánea de las citosinas metiladas en células de la línea germinal es la causa principal de una frecuencia mayor que la esperada en la transición de C- T observada en genomas mamíferos (Slomko *et.al.* 2012).

⁹ La canalización genética enuncia cómo una célula específica se forma y es guiada durante la ontogenia. Un canal estrecho y profundo puede producir un fenotipo estable y robusto el cual despliega una mínima variabilidad. El proceso por el cual un rasgo es amortiguado contra la heterogeneidad alélica se denomina canalización genética. Esta sensibilidad reducida a las variaciones alélicas evoluciona bajo diversas condiciones como lo predicen los modelos matemáticos. La canalización genética puede ocurrir incluso en la ausencia de selección de fenotipos óptimos. Se ha argumentado que la canalización está estrechamente vinculada con la estabilidad del proceso de desarrollo ontogénico de un organismo (Tamayo-Orrego 2013).

consecuencia, la herencia de estos síndromes metabólicos podría tener un fuerte componente no genético. Por ello, la hipótesis del fenotipo ahorrador (Stöger, 2008) provee una sugerente explicación alternativa en la etiología de la obesidad.

En el libro *Organisers and genes*, Waddington formuló en 1940 la noción de «paisaje epigenético», como un modelo visual o descripción de las propiedades de un sistema en el cual aparecen las vías estables del desarrollo y los procesos de toma de decisiones durante el mismo (Slack 2002), así como la intervención de complejos sistemas genéticos e interacciones reguladoras en la configuración de dichas vías de desarrollo (Jablonka y Lamb 2005). El paisaje se compone de una superficie con pliegues, con unos valles -unos más profundos que otros- separados por montañas. La esfera, localizada en la parte más alta y distante, representa una célula o parte de un organismo (embrión) que debe recorrer el paisaje por un valle hasta completar su desarrollo, de un estadio inmaduro a uno diferenciado (Van Speybroeck 2002). Cuando la esfera llega a una bifurcación, se presenta una toma de decisión en la cual hay dos posibilidades; sin embargo, debido a que siempre hay un valle más profundo, la esfera tiene la tendencia a rodar por él; se puede decir entonces que la esfera está “canalizada” (Tamayo-Orrego 2013). Waddington ilustró el paisaje epigenético de la siguiente manera:



“*Epigenetic Landscape*” (Waddington, 1966: 49)

El fenómeno mencionado en el pasaje anterior de llama desde entonces “canalización del desarrollo” y consiste en la propiedad que poseen los organismos para producir un

fenotipo final, estable o único a pesar de las perturbaciones ambientales y genéticas (Scharloo 1991). Volviendo al paisaje, la esfera desciende por el canal más profundo; la forma de la superficie de los valles está determinada por las redes genéticas subyacentes y es muy estable frente a cambios mutacionales o ambientales, los cuales son amortiguados. Bajo condiciones extremas como la hambruna, la información epigenética superpuesta a la red genética permitiría mejorar el ahorro metabólico codificado en los genes mismos; si las condiciones ambientales regresan a la “normalidad” durante la siguiente generación, la adecuación biológica óptima para la población se mantendría porque la información genética no se altera de manera permanente. Bajo esta perspectiva, el valioso rasgo metabólico ahorrador evolutivo no se pone en riesgo y las generaciones futuras adquieren su propia oportunidad para reinterpretar el fenotipo de acuerdo con las condiciones ambientales encontradas durante la vida temprana. La totalidad de la red de genes, o una gran proporción de ésta, puede ser modulada y ajustada simultáneamente por procesos epigenéticos. Para alcanzar un ajuste similar a través de mutaciones clásicas, muchos cambios genéticos aleatorios tendrían que ocurrir por azar dentro del genoma o una célula germinal -escenario poco probable-. Así, en el caso de la herencia de un epigenotipo ahorrador, podemos esperar que múltiples *loci* genómicos fueran epigenéticamente modificados.

Los estudios genéticos de diabetes tipo 2 y obesidad están basados frecuentemente en historias de familias completas. Dado que la reproducción en los seres humanos es relativamente lenta, sólo dos o tres generaciones pueden ser incluidas en estos estudios. Al menos es plausible que la herencia de marcas epigenéticas que afectan los genes metabólicos pudiera persistir durante este lapso. Se puede anticipar que el epigenotipo ahorrador esté presente en frecuencias significativamente altas en las poblaciones que experimentan escasez recurrente de alimentos. Las personas expuestas a estas

condiciones tendrán un perfil epigenético característico, que puede diferir notablemente de individuos nacidos en un país más rico y desarrollado.

La complejidad del sistema metabólico, a la par de la selección, podrían dar cuenta de la evolución de una red genética canalizada. Esto predice que la mayoría de los polimorfismos identificados en genes-candidato en la obesidad y la diabetes tipo 2, tengan un efecto reducido o leve sobre el fenotipo. En términos prácticos, esto significa que las pantallas genómicas diseñadas para detectar variaciones genéticas probablemente son herramientas poco sofisticadas en la búsqueda de las bases moleculares para los padecimientos de salud complejos. Después de años de esfuerzo, las variaciones alélicas asociadas con la obesidad y la diabetes tipo 2, han sido confirmadas para unos pocos *loci* (≈ 10) del genoma humano. La canalización genética del ahorro metabólico podría explicar el éxito limitado en la identificación de variantes alélicas que predisponen a la enfermedad y el porqué Neel describió a la diabetes tipo 2 como una “pesadilla para el genetista” (Graham 2009).

Los mecanismos moleculares precisos que subyacen la canalización genética no son conocidos; en consecuencia, el desafío es proporcionar evidencia empírica de este tipo de procesos, que en efecto, amortiguan el rasgo del ahorro metabólico. Se acepta que las modificaciones cuantitativas y cualitativas de los hábitos dietéticos a lo largo de los últimos 35 años, asociadas a una disminución de la actividad física, constituyen las causas prioritarias del incremento de la prevalencia de obesidad en la infancia y adolescencia. A la par, se han intentado identificar aquellos genes y marcadores cromosómicos que puedan estar implicados en la regulación del metabolismo energético. Hasta la fecha, se han conseguido tipificar más de 430 genes, marcadores y regiones cromosómicas asociados o ligados a la obesidad humana (p.e. los genes MC4R; NPY; LEPR; ADRB2/ADRB3; PPARG y UCP2) (Villamil 2011). La obesidad constituye

un ejemplo paradigmático de modelo complejo de enfermedad, en el que la expresión variable de la información contenida en esas más de cuatrocientas localizaciones cromosómicas, determinan el grado de susceptibilidad individual a la acumulación excesiva de tejido adiposo. Los elementos ambientales terminan por transformar la composición corporal de cada sujeto. Así, el medio ambiente tiene un gran impacto biológico en las enfermedades, sobre todo en aquellas complejas y comunes, como la obesidad. En la interfaz de las interacciones gen-ambiente se encuentra el epigenoma, que resulta clave para conocer los orígenes de una enfermedad específica (Slomko *et.al.* 2012).

Además de la dieta y la actividad física, una preocupación creciente entre la comunidad científica es la inevitable exposición a una amplia gama de sustancias químicas sintéticas, a través de las partículas ambientales, agua, comida o de los productos de cuidado personal en los países industrializados. Se han identificado numerosos productos químicos disruptivos endócrinos asociados con el aumento en la prevalencia de la obesidad. Por ejemplo, estudios epidemiológicos han demostrado una correlación directa entre la presencia en la orina de mono-bencilo y ftalatos de mono-etilhexilo (familia de compuestos utilizados en la fabricación de plásticos) y el aumento de la circunferencia de cintura en los hombres (Koch 2009). Con la hipótesis del genotipo ahorrador, Neel contribuyó fundamentalmente a la visión de que la historia del genoma humano es incompatible con el ambiente creado por las sociedades contemporáneas industrializadas.

IV. ANTECEDENTES TEÓRICOS DE LOS MODELOS DE TRANSICIÓN

Como se ha dicho, el propósito del presente estudio es analizar la transición nutricional y sus efectos en parte de la respuesta fenotípica a la dieta entre los otomíes del Mezquital, como resultado de la interacción entre el componente genético individual y el entorno socio-ambiental. Debido a que la transición nutricional es un modelo que teóricamente se sustenta en dos transiciones previas (demográfica y epidemiológica), es pertinente revisar los indicadores tomados en cuenta por dichos modelos a partir de los datos reportados para el estado de Hidalgo en las últimas tres décadas y analizar la dinámica poblacional en nuestra región de estudio, para así identificar los aspectos que se ajustan, o no, a las predicciones teóricas. De esta forma, se estudian tres escenarios distintos: el demográfico, a partir de la dinámica de sus componentes: mortalidad, fecundidad y migración –tanto al interior como al exterior del territorio–; el epidemiológico, mediante la valoración de los indicadores de salud de la población hidalguense y la confrontación de las causas de muerte en distintos momentos históricos; y el nutricional, que se analiza con base en la ingesta calórica y los valores de peso reportados en la misma población del presente estudio a lo largo del siglo XX y hasta la actualidad.

En contexto, los llamados modelos de transición demográfica, epidemiológica y nutricional se formularon con el fin de explicar los cambios biológicos observados en la población durante las diferentes fases del crecimiento económico contemporáneo; dichos modelos surgieron a partir de las informaciones más antiguas sobre las tasas de mortalidad y natalidad, las causas de muerte y la dieta, disponibles para un reducido número de países en desarrollo. Los tres modelos pretendían explicar, mediante una sucesión de etapas, los cambios observados desde finales del siglo XVIII en la dinámica demográfica, de la salud y la dieta, en los países desarrollados.

Debido a que se consideraba que las mismas etapas se repetían -con mayor o menor retraso- en todas las regiones del mundo, aquellos modelos fueron diseñados con el propósito de realizar previsiones y adecuar nuevas políticas económicas, sociales y de salud que redujeran las deficiencias que se observaba en las condiciones biológicas de la población tras la Segunda Guerra Mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo. En aquel entonces, la variable independiente que se utilizó fue la evolución de la renta y, por ende, el crecimiento económico. Sin embargo, la relación causal entre ingresos e indicadores demográficos, de salud y de alimentación, devino en la necesidad de incorporar otras variables explicativas además de la renta.

El primer modelo fue el de la transición demográfica, que tiene como antecedente el planteamiento formulado por Landry en 1912, bajo la denominación de revolución demográfica. Años más tarde, Thompson recuperó esta idea, aunque su difusión no se concretó hasta 1944 con la publicación del libro *Food for the World*, editado por Th. Schultz. Este libro recopilaba los resultados de un encuentro realizado en Chicago, donde se discutieron los problemas del comercio y la oferta mundial de alimentos durante la post-guerra, para impulsar la creación de la FAO (*Food and Agriculture Organization*). Uno de los invitados a dicha reunión fue Notestein, quien estaba a cargo de informar sobre la evolución demográfica mundial. Aún con los escasos datos demográficos disponibles en la década de 1940, Notestein propuso un orden relativo de los países según la etapa de la transición demográfica en que se encontraban; a partir de esta tipología elaboró nuevas proyecciones del crecimiento demográfico y de la demanda potencial de alimentos para grandes regiones del mundo. De acuerdo a este texto, la situación que atravesaban en aquel momento los países en vías de desarrollo, correspondía a los estadios más atrasados de la transición, donde estos procesos podían desarrollarse con un menor nivel de crecimiento económico que el observado en los

países más avanzados durante su correspondiente transición demográfica (Nicolau-Nos y Pujol 2011).

La teoría de la transición epidemiológica fue propuesta en 1971 por el epidemiólogo egipcio Abdel R. Omran, tras observar el descenso de la mortalidad por enfermedades infecciosas asociadas con las carencias primarias a principios del siglo XIX en varios países europeos, al tiempo que aumentaba la mortalidad por enfermedades degenerativas relacionadas más bien con factores genéticos y carencias secundarias (sobre todo, trastornos cardiovasculares y cáncer). No obstante, Omran no consideró que el descenso de la mortalidad infecciosa también había contribuido a elevar el peso relativo de las enfermedades degenerativas en el cómputo total de las causas de muerte. El momento en el que ocurre la transición epidemiológica varía de un país a otro, pues depende del nivel de desarrollo. Se estima que ya para 1920, las enfermedades crónicas constituyeron la causa principal de defunción en los Estados Unidos de América y un poco más tarde, en países del norte de Europa. En la Europa meridional hubo que esperar dos o tres decenios para observar la transición, mientras que en países menos desarrollados, ésta se observa en fechas recientes. Considerando que la transición epidemiológica ya había concluido en Europa y el resto de países desarrollados a mediados del siglo XX, Omran distinguió entre la transición epidemiológica clásica (Inglaterra y Suecia), acelerada (Japón y Chile) y retrasada (Ceilán). Asimismo argumentó, como ya se había hecho con la transición demográfica, que la transición epidemiológica en otros continentes sería mucho más rápida que en Europa, a consecuencia de la difusión a escala mundial de los progresos terapéuticos –penicilina y antibióticos– y los programas de inmunización.

Olshansky y Ault (1986) propusieron la incorporación de una nueva etapa al modelo de transición epidemiológica, denominada “retraso de las enfermedades degenerativas”,

donde el proceso de convergencia que anunciaba el modelo original, se retrasa en los países desarrollados, a la par que se estancan o aumentan los niveles de mortalidad en otras regiones del mundo. Recientes investigaciones han mostrado la existencia de fluctuaciones significativas de la mortalidad a mediano plazo en los países desarrollados, poniendo así de relieve la dificultad de identificar de forma precisa el momento inicial y las causas del proceso de transición.

El último de los modelos de transición es el de la transición nutricional, formulado por Popkin en 1993 para referirse a los cambios que tienen lugar cuando el aumento del poder adquisitivo de una población permite sustituir la dieta tradicional por otra más opulenta. Este modelo superpone una serie de etapas relacionadas con la evolución de la dieta, a las etapas definidas previamente en los dos modelos anteriores. De acuerdo con Popkin, la primera etapa que la humanidad experimentó, se denominó recolección de comida (previa a la revolución neolítica), seguida de una etapa de hambruna (que correspondería al antiguo régimen demográfico) caracterizada por una mortalidad alta e inestable y una elevada incidencia de las enfermedades infecciosas y las pandemias. Posteriormente el hambre descende, quedando esta etapa superpuesta al periodo de declive de la mortalidad infecciosa de mediados del siglo XVIII, cuando se incorporaron mejoras en la alimentación en algunos países europeos. En la siguiente etapa hay una preeminencia de las enfermedades degenerativas, caracterizada por la creciente difusión de nuevas dietas escasas en fibra y excesivas en grasas saturadas, azúcar y carbohidratos¹⁰.

¹⁰ En el modelo de Popkin (1993), se propone una última etapa (que aún sigue siendo más bien teórica) de cambio de comportamiento, que el autor deduce de la modificación en la dieta y los hábitos de vida observados en algunos grupos de población de los países occidentales desde finales del siglo XX y que habría contribuido a retrasar la aparición de las enfermedades degenerativas y a aumentar la esperanza de vida a las edades avanzadas. El autor explicita que el objetivo de su modelo es relacionar los cambios más significativos de la dieta con otros factores, para promover dietas saludables mediante nuevas políticas económicas y sociales.

Debido a que las transiciones demográfica y epidemiológica pueden producirse en condiciones sociales y de crecimiento económico distintas a las de los países europeos, Popkin señala el riesgo de que la aceleración de la transición nutricional en los países pobres desencadene, de forma simultánea y en distintos sectores de la población, los inconvenientes de las dietas del pasado: la desnutrición y la sobrealimentación; y que esta situación se produzca, además, mientras las tasas de crecimiento demográfico aún son elevadas.

LA DINÁMICA DEMOGRÁFICA Y EPIDEMIOLÓGICA EN HIDALGO (1980- 2010)

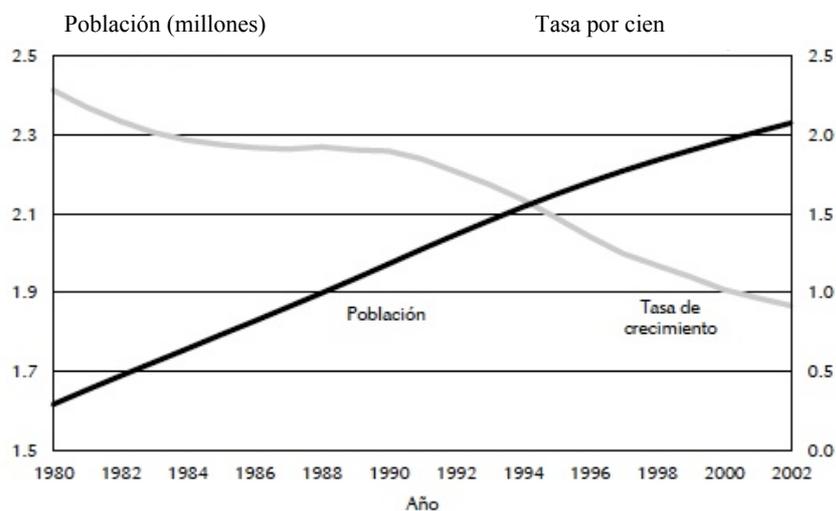
ASPECTOS DEMOGRÁFICOS

De acuerdo con las más recientes proyecciones del Consejo Nacional de Población (CONAPO), en el año 2010 el estado de Hidalgo contaba con 2.6 millones de personas, alcanzando ya la cifra proyectada para el año 2015. En 1980, la población era de 1.6 millones de habitantes y crecía a una tasa promedio anual de 2.3%; tan sólo dos décadas más tarde, la población había aumentado el 44%, alcanzando 2.3 millones de personas en el 2005, a la vez que su ritmo de crecimiento se desaceleró, estimándose en 0.9% anual (gráfica 1). En 1980 la tasa de natalidad en Hidalgo alcanzó niveles de 38 nacimientos por cada mil habitantes, cifra que disminuyó a 20 nacimientos en el 2002; el número de hijos promedio por mujer en 1980 era de 5.4, descendiendo a menos de la mitad dos décadas después, ubicándose en 2.3 (esta cifra es superior al nivel de reemplazo intergeneracional de 2.1 hijos). No obstante, la tasa de natalidad en el estado de Hidalgo sigue siendo superior a la registrada en el país (García y Hernández 2005).

De acuerdo con el modelo de transición demográfica, los cambios en el volumen y estructura de la población son consecuencia del paso de altas a bajas tasas de mortalidad y de fecundidad (gráfica 2). El descenso sostenido de la tasa de mortalidad ubica a este

indicador en 4.9 de cesos por cada mil habitantes para 2002, cifra considerablemente menor a la registrada en 1980 (8.1 muertes por cada mil personas).

Gráfica 1. Población y tasa de crecimiento en Hidalgo

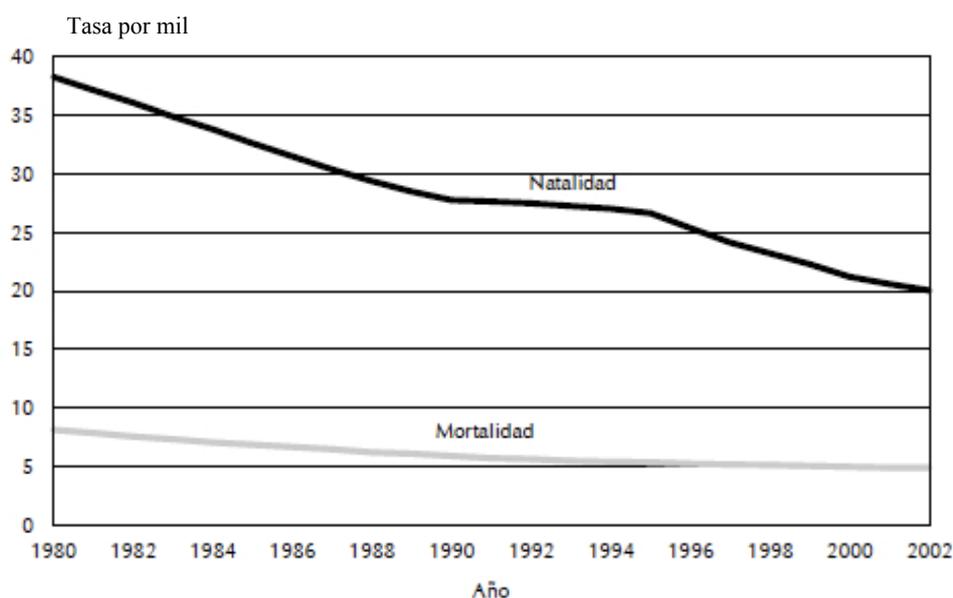


Fuente: *Estimaciones y Proyecciones del CONAPO, 2002*

Las tasas de mortalidad de la entidad son superiores a las registradas a nivel nacional. Entre 1980 y 2002 la mortalidad infantil a nivel nacional se redujo en 58%, al pasar de 51 a 21.4 defunciones por cada mil nacimientos. En Hidalgo también se ha dado una reducción similar; sin embargo, el nivel mortalidad infantil se encuentra por encima del valor nacional. En 2002, la tasa de mortalidad infantil de 24.3 defunciones por cada mil nacimientos fue significativamente menor a la registrada en 1980 de 60.2 decesos en menores de un año. Durante los últimos años de la década de los ochenta del siglo XX se registró un aumento en la tasa de mortalidad infantil, consecuencia de una epidemia de sarampión. A raíz de la implementación de las campañas de vacunación de principios de los años noventa, se ha evitado la mortalidad cíclica por esta enfermedad en los menores de un año. El descenso de la mortalidad comenzó desde la década de los años 30 cuando

se dio una expansión de la infraestructura sanitaria y educativa, que propició un mayor uso de los servicios de salud (Gómez de León y Partida 2001).

Gráfica 2. Tasa de natalidad y mortalidad en Hidalgo (1980- 2002)



Fuente: *Estimaciones y Proyecciones del CONAPO, 2002*

El notable descenso de la mortalidad general y de la mortalidad infantil en México, se refleja en el aumento de la esperanza de vida al nacimiento. La ganancia en la vida media de la población mexicana entre 1980 y 2002 fue de 7.5 años, al pasar de 67.1 a 74.6 años, respectivamente. Aunque en el estado de Hidalgo la ganancia en el mismo periodo fue mayor a la media nacional (8.5 años), la esperanza de vida sigue siendo menor. En 1980, una persona nacida en la entidad tenía una expectativa de vida de 65.3 años, aumentando a 73.8 años para el 2002. En general, la esperanza de vida por sexo refleja mayor sobrevivencia de las mujeres. Para el año 2002, las mujeres mexicanas vivían en promedio, cinco años más que los hombres (77.1 y 72.1 años, respectivamente). En Hidalgo, los hombres aumentaron su expectativa de vida de 62.1 a

71.2 años entre 1980 y 2002, mientras que las mujeres la aumentaron de 68.6 a 76.4 años en el mismo periodo (García y Hernández 2005).

La población de niños en edad preescolar de Hidalgo (0 a 5 años) disminuyó en términos absolutos y relativos entre 1980 y 2002, de 327 mil a alrededor de 290 mil efectivos y del 20.3% al 12.4%, respectivamente. La población en edad escolar (6 a 14 años) ha disminuido su presencia sólo en términos relativos al pasar de 25.4 a 21.1 por ciento, pero en números absolutos aumentó de 411 mil a 493 mil personas. Una situación muy diferente sucede con la población en edad laboral (15 a 59 años), la cual aumentó significativamente su volumen al pasar de 778 mil a 1.4 millones de individuos, ocupando la representación más alta en 2002 con el 58.9% de la población hidalguense. El avance de la transición demográfica conlleva un envejecimiento paulatino de la sociedad. En este sentido, el grupo poblacional de la tercera edad registró crecimiento, tanto absoluto como relativo. En poco más de dos décadas su número aumentó en 73%, pasando de 101 mil a 174 mil el monto de personas de 60 años o más y su presencia de 6.2 a 7.5%. El descenso de la mortalidad, en conjunto con el aumento en la esperanza de vida, ha dado paso a que numerosas enfermedades degenerativas se manifiesten por grupo de edad (*ibídem*).

LA MIGRACIÓN

La migración es otro de los fenómenos demográficos que modifican el volumen, la estructura y distribución territorial de una población. Desde nuestra perspectiva, la migración también se refleja en la conformación genética poblacional a través de mecanismos como el flujo genético. El fenómeno de la migración permanece como una variable importante en las fases avanzadas de la transición demográfica, donde ciertos tipos de migración como la rural-urbana pierden intensidad a favor de un mayor

dinamismo de la migración urbana-urbana y la internacional. Generalizar el proceso de transición demográfica avanzada (con baja fecundidad/mortalidad y migración en ascenso) presenta ciertas desventajas, pues ningún país ha seguido una transición idéntica debido a las múltiples combinaciones de nupcialidad, fecundidad, mortalidad y migración (Kirk 1996), así como las particularidades asociadas a cada contexto geográfico y cultural.

Rodríguez y Busso (2009), en un estudio sobre la migración interna en países de América Latina y el Caribe, señalan que la evidencia muestra a México como un país de transición demográfica urbana cercana a avanzada, pero en estado intermedio en relación con su desarrollo económico. Este aspecto es relevante para explicar las tendencias actuales de la migración interna del país, puesto que, como nos indican dichos autores, el relativo decremento del intercambio entre las principales ciudades puede ser básicamente atribuible al impacto debilitador que tiene la emigración internacional sobre las propensiones de la migración interna. Entre los elementos que México comparte con otros países de desarrollo económico y urbano similar, destaca el impulso de las vías de comunicación entre los principales centros urbanos, que favorece los desplazamientos a distancias cortas e impacta en la dinámica e intensidad migratoria. De manera excepcional y atribuible a las características propias del desarrollo económico dentro del país, se encuentran casos como los de Quintana Roo o Yucatán, donde el turismo ha favorecido los saldos migratorios positivos; o bien como Hidalgo que, por su cercanía a la Ciudad de México, se ha visto favorecido por la desconcentración a pequeña escala que la capital ha tenido en los últimos años.

Aguilar y Graizbord (2001) señalan tres aspectos que condicionan el patrón de distribución, tamaño y velocidad del crecimiento de la población en los procesos de poblamiento: 1) las características históricas y culturales de la población, 2) el medio

natural (relieve, clima, recursos naturales, entre otros) y 3) el desarrollo socio-económico y tecnológico de la región. Asimismo el crecimiento y la densificación de los distintos centros urbanos en el país son los que, en general, ejercen la fuerza concentradora respecto a zonas o áreas. La dinámica de poblamiento que se observa, sobre todo en el último cuarto del siglo XX, se caracteriza por una pérdida de la primacía de los grandes espacios concentradores, tales como el Distrito Federal y Veracruz, en beneficio a otras entidades que, como Quintana Roo, Hidalgo y Nuevo León, constituyen puntos de atracción (CONAPO, SDM 2011: 132).

Entre los años de 2005- 2010, la entidad federativa que atrajo mayor volumen de población fue el Estado de México (808.9 mil personas), que junto con el Distrito Federal, Veracruz, Jalisco, Baja California y Quintana Roo, abarcó casi el 50% de la inmigración del país; otros flujos de consideración (mayores de 100 mil migrantes) llegaron a Puebla, Nuevo León, Hidalgo, Tamaulipas, Guanajuato, Querétaro, Michoacán y Oaxaca (CONAPO, SDM 2011: 192).

Destaca la magnitud del saldo neto migratorio (SNM) en las siguientes entidades: el Estado de México (422 mil), Quintana Roo (103 mil), Baja California Sur (61 mil), Nuevo León (60 mil) e Hidalgo (57 mil) (*ibídem*: 194). En las últimas décadas se han dado cambios sustanciales en la migración interna. De acuerdo con distintos autores (Romo *et.al.* 2011 *apud* Chávez 1992; Garrocho 2011; Sobrino 2010), el cambio en la tendencia representó un aspecto fundamental en el comportamiento de este fenómeno, pues en el presente siglo ocurrió por primera vez un crecimiento en el número de migrantes internos.

Asimismo, estos autores señalaron cuatro patrones como los que mejor caracterizan la migración interna. Primero, este grupo de población es selectivo según ciertas variables sociodemográficas (sexo, edad, nivel educativo, nivel de ingresos y condición

de actividad). Segundo, la minoría de los migrantes internos retorna a su entidad de nacimiento. Tercero, se aprecia un incremento considerable de la migración urbana, así como una disminución de los flujos provenientes del ámbito rural. Y cuarto, la movilidad intra-metropolitana es tan dinámica en zonas metropolitanas de tamaño considerable, que constituye un tipo migración de mayor magnitud que la proveniente de fuera de sus límites.

Aunado a la disminución en la intensidad de la migración interna reciente, se puede apreciar un aumento en la inmigración internacional, la cual representa más a mexicanos que regresan a territorio nacional (y a sus hijos), sobre todo provenientes de Estados Unidos, que a extranjeros que llegan a vivir al país. En la República Mexicana el fenómeno migratorio tiene gran importancia, tanto por los movimientos que se originan y desarrollan en el interior, como por el creciente y continuo desplazamiento de personas hacia el exterior del país, en particular hacia los Estados Unidos. Estimaciones de la CONAPO sugieren que durante 2002 cerca de 880 mil personas cambiaron de residencia entre las distintas entidades federativas y cerca de 400 mil migraron de manera permanente a otro país (CONAPO, SDM 2011: 192).

Hidalgo presenta una ganancia poblacional por migración interna y pérdida por migración internacional (gráfica 3). En el primer caso la población aumentó en dos mil personas durante 2002, a consecuencia de la diferencia que se dio por la emigración de 18 mil personas y la inmigración de 21 mil individuos. Estos movimientos poblacionales dieron como resultado que la tasa de migración interna fuera positiva, con un valor de 1.0 por mil en 2002, nivel que contrasta con el registrado en 1980, que fue negativo, de 4.3 por cada mil habitantes.

La migración internacional también presenta una tendencia negativa en Hidalgo, poco más de 16 mil personas al año dejan el estado para vivir en otro país, dirigiéndose

casi en su totalidad hacia Estados Unidos. La tasa de migración neta internacional a principios de los ochenta era de menos 2900 personas, aumentando alrededor de 1990, decreciendo rápidamente hasta alcanzar en el año 2002 una tasa de menos 7000 individuos. La combinación de ambos eventos migratorios dio como resultado que la tasa de crecimiento social fuera de menos de 6000 personas en 2002, cifra ligeramente mayor que la registrada en 1980 (7300).

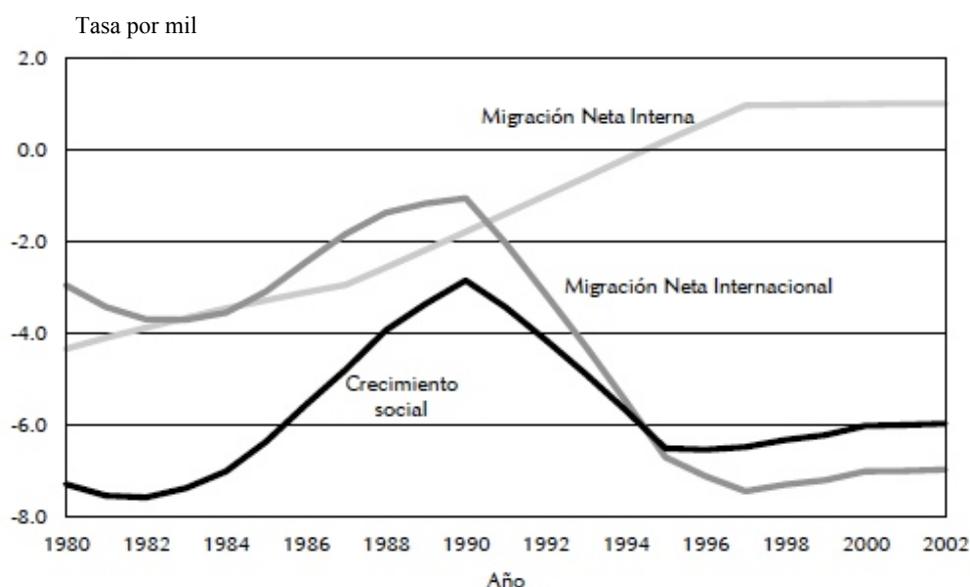
La polarización entre el campo y la ciudad producto del crecimiento y la centralización de la industria en las urbes, hizo de la migración el nexo funcional entre ambos, siendo parte de las estrategias de sobrevivencia otomí; tan sólo en 1970 más del 30% del Área Metropolitana de la Ciudad de México (AMCM) estaba conformada por inmigrantes, de los cuales 200,000 provenían de Hidalgo. En el Distrito Federal, el grupo otomí era el más importante, con cerca de 14, 000 hablantes (Rubio y Zolla 2000: 51).

La migración en estas zonas no implica en sí la ruptura con la cultura de origen, pues los migrantes recrean en el ámbito privado una dinámica que reproduce su identidad étnica. Cualquiera que sea la modalidad de la migración temporal, la ciudad se considera exclusivamente como lugar de trabajo. El ámbito de reproducción sigue siendo la comunidad campesina, pues es ahí donde se forma la familia, se educa a los hijos y se habla la lengua materna. Aún así, el gran número de migrantes que se asentó definitivamente con sus familias conformó una amplia periferia en los municipios adyacentes al Estado de México. La extensión de la AMCM para 1990 muestra un alto crecimiento poblacional cuyas dos fuentes principales proceden de dos estados, siendo Hidalgo uno de ellos. Actualmente el AMCM está conformada por 27 municipios del Estado de México, lo que ilustra el impacto migratorio en la formación de dicha área, pues apenas hace 20 años abarcaba 11 municipios.

A finales de la década de los sesenta, una cantidad creciente de mujeres otomíes y mazahuas llenaron las calles de la Ciudad de México, Entre 1930 y 1990, la población otomí del Distrito Federal pasó de 431 habitantes a 16,495, asentándose principalmente en las delegaciones Gustavo A. Madero, Cuauhtémoc, Iztapalapa y Miguel Hidalgo. En la siguiente década se estimaba que la zona mazahua albergaba a cerca de 25,000 migrantes, lo cual representaba el 24% del total de mazahuas en el estado (Rubio y Zolla 2000: 173).

Para 1990 el patrón de desplazamiento indica que las nuevas concentraciones de la población indígena se encuentran en ciertas delegaciones del centro y el oriente del Distrito Federal y los municipios del norte y oriente del Estado de México, que concentran más del 60% de la población indígena en la zona metropolitana. Entre la población otomí, la proporción por sexo es de 1.44 mujeres por cada hombre en el Distrito Federal: siendo 3.66 en la delegación Benito Juárez, 2.93 en Miguel Hidalgo, 2.14 en Coyoacán y 1.59 en Álvaro Obregón, lo que habla del gran porcentaje de mujeres que se incorporaron al mercado de trabajo en las tareas domésticas.

Gráfica 3. Tasas de crecimiento y de migración neta interna e internacional en Hidalgo



Fuente: *Estimaciones y Proyecciones del CONAPO, 2002*

ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS

El descenso de la mortalidad en Hidalgo ha estado fuertemente determinado por el mayor control de las enfermedades transmisibles —infecciosas y parasitarias— y de las asociadas al parto. El descenso de la mortalidad por estas causas, que afectan sobre todo las edades tempranas de la vida, trajo como consecuencia la transformación de la estructura de las defunciones por edad, trasladando los decesos hacia etapas más adelantadas de la vida e incrementando el peso de las enfermedades crónico-degenerativas.

El cambio en la composición de las causas de muerte se puede explicar a través de dos enfoques diferentes. Por un lado, la transición epidemiológica donde las intervenciones de tipo médico y los avances tecnológicos ocasionan que se eviten decesos a edades tempranas; y por otro lado, la transición de la salud que enfatiza la importancia de las transformaciones sociales y el comportamiento de sus habitantes (García y Hernández 2005). El mejoramiento de las condiciones de vida de la población, la disminución de la mortalidad general y la transformación del perfil de causas de muerte son procesos que tienen profundas consecuencias sociales.

En poco más de dos décadas, la proporción de muertes infantiles descendió de 21.5 a 7.6% de 1980 a 2002; lo mismo sucede con los grupos de niños en edad preescolar y escolar, cuya presencia relativa se redujo de manera significativa; en cada grupo, el peso que representan de las muertes totales, es de 1.2 y 1.7% respectivamente, en el último año. El peso relativo de las muertes en el grupo de adolescentes y jóvenes también descendió de forma importante, al pasar de 6.1% en 1980 a 3.6% en 2002.

Aunque con una reducción menor, la proporción de defunciones de los adultos jóvenes disminuyeron en cuatro puntos porcentuales. En cambio, las defunciones de las personas adultas maduras y de la tercera edad incrementaron su incidencia. En 1980, las

defunciones de personas de entre 45 y 59 años de edad representaban el 12.8%, aumentando al 16.3% veinte años después. Entre los adultos mayores el incremento es de 26 puntos porcentuales, registrando en 2002 cerca de 60% de las defunciones totales. A principios de la década de los ochenta, poco menos de una de cada dos personas que fallecía, contaba con 45 años o más (45.5%); en 2002 esta proporción creció a tres de cada cuatro (74.8%).

Con el propósito de analizar el proceso de cambio paulatino en el perfil de causas de muerte, en el cual progresivamente desaparecen las afecciones infecciosas y parasitarias a favor de las crónicas y degenerativas, de acuerdo con el CONAPO (García y Hernández 2005), se reconocen tres grandes grupos de causa de muerte: 1) enfermedades transmisibles, maternas y perinatales; 2) enfermedades no transmisibles y 3) lesiones y accidentes. El primer grupo abarca, además de las enfermedades infecciosas y parasitarias, las muertes maternas y las enfermedades originadas en el periodo perinatal. Estas causas son evitables a bajo costo, es decir, el daño que causan puede minimizarse por el acceso a servicios primarios de atención a la salud. El segundo grupo comprende el conjunto de causas crónico-degenerativas, que por sus características requieren de intervención especializada en los servicios de 2^{do} y 3^{er} nivel, de un seguimiento y tratamiento del usuario, de exámenes y estudios clínicos que se traducen en enfermedades onerosas tanto para la población como para el sistema de salud. Por último, el tercer grupo hace referencia a las muertes ocasionadas por lesiones y accidentes, que pueden ser generalmente evitables mediante medidas preventivas.

En 1980, de las poco más de 12 mil defunciones registradas en la entidad, 35.9% fueron causadas por enfermedades transmisibles; 42.5% por enfermedades no transmisibles, 15.9% a consecuencia de accidentes y lesiones; 5.7% están mal definidas. Para 2002, las defunciones registradas fueron poco menos de 10 mil: 13.3% se debieron

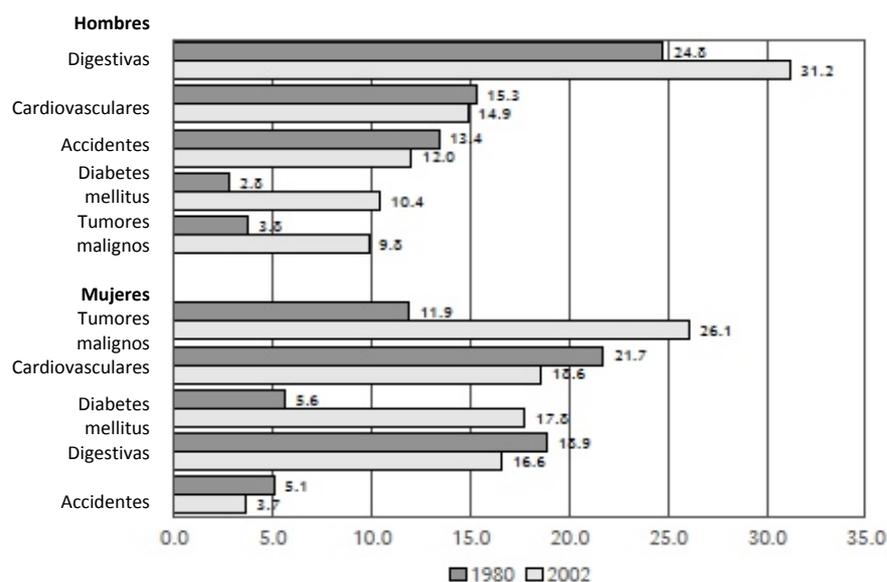
a enfermedades transmisibles; 74.4% a enfermedades no transmisibles; 10.9% a accidentes y lesiones; 1.5% de los casos se desconoce la causa de defunción. En el grupo de adultos maduros se ha observado un aumento en el número de decesos en los últimos veinte años y pasar de 4.4 mil defunciones en 1980 a 5.5 mil en 2002.

Las enfermedades digestivas han representado la principal causa de muerte de los hombres hidalguenses durante las décadas recientes. La proporción de muertes de adultos maduros por esta causa pasó de 24.8 a 31.%, destacando como enfermedades específicas la cirrosis y las crónicas del hígado. La segunda causa de muerte son las enfermedades cardiovasculares, que disminuyeron su presencia relativa de 15.3 a 14.9% en el periodo de 1980-2002. La diabetes *mellitus* presenta un significativo aumento durante las últimas dos décadas entre los hombres adultos maduros. En 1980 la diabetes *mellitus* no figura entre las cinco principales causas de muerte, siendo la causante del 2.8% de las muertes de los hombres entre 45 a 59 años. En 2002 la proporción de muertes por esta enfermedad aumentó al 10.4%.

Entre la población femenina de 45 a 59 años (gráfica 4), la principal causa de decesos son los tumores malignos, al morir una de cada cuatro mujeres. Al igual que los hombres, la diabetes *mellitus* ha cobrado cada vez más muertes de las mujeres adultas maduras, incluso ocupando el tercer lugar en importancia. Este aumento ocasiona que, en términos proporcionales, la presencia de muertes por enfermedades cardiovasculares disminuya tres puntos porcentuales. Es importante destacar que las tres primeras causas de muerte de las mujeres de 45 a 59 años de edad en Hidalgo provocan poco más de tres de cada cinco defunciones. En menor proporción se encuentran las enfermedades digestivas que han disminuido un porcentaje de 18.9 a 16.6 por ciento en 1980 y 2002, respectivamente. Por último, los accidentes se ubican como la quinta causa de muerte en 2002. Se observa que las muertes por enfermedades digestivas han afectado de manera

similar a la población masculina de adultos maduros de Hidalgo durante el periodo 1980-2002, siendo la tasa en el año más reciente de 254.1 defunciones por cada cien mil hombres. La población femenina ha reducido la tasa de mortalidad por esta causa en 48% al pasar de 156.5 a 81.9 decesos por cada cien mil.

Gráfica 4. Principales causas de muerte en adultos maduros (45- 59 años) en Hidalgo



Fuente: Estimaciones de CONAPO con base en las defunciones de INEGI/ SSA 1979-2003

En México el grupo de adultos mayores (60 años en adelante) presenta el mayor ritmo de crecimiento demográfico. En el 2002, las principales causas de muerte en este grupo de edad corresponden a enfermedades no transmisibles, las cuales concentran 85 y 86% de las causas de los decesos de hombres y mujeres respectivamente (gráfica 5). De manera desagregada, las causas de muerte más importantes en este grupo de edad son las enfermedades cardiovasculares, que ocasionaron el 29.6% de las muertes de hombres y de 34.3% de las ocurridas a mujeres. Como segunda causa de muerte en hombres se encuentran las enfermedades digestivas, que aumentaron su proporción en poco más de cinco puntos porcentuales, entre 1980 y 2002, para ubicarse en 14.8% de

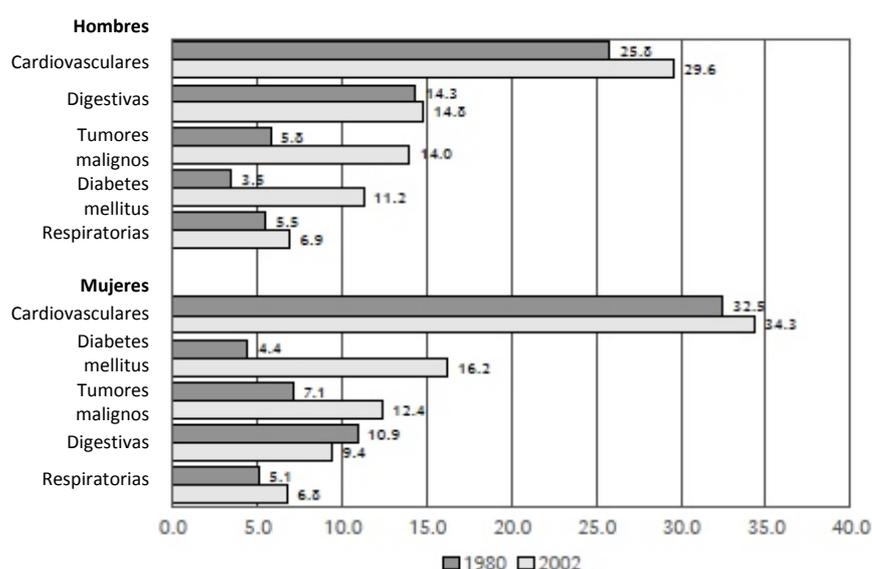
las muertes de hidalguenses de 60 años o más. Como tercera y cuarta causa de muerte de los hombres residentes en Hidalgo se encuentran los tumores malignos y la diabetes *mellitus*, las cuales presentan un aumento durante el mismo periodo ocasionando cada una, poco más de 10% de las muertes de los adultos mayores. La quinta causa de muerte de los hombres son las enfermedades respiratorias crónicas, que aumentaron su proporción de 5.5 a 6.9%.

La población femenina de 60 años o más tiene la diabetes *mellitus* como segunda causa de muerte, que triplicó su presencia en las muertes totales (16.2%). Los tumores malignos también incrementaron su proporción en poco más de 5 puntos porcentuales ocasionando 12.4% de las muertes en 2002. Las enfermedades digestivas y respiratorias crónicas ocasionan el 9.4 y 6.8% de las muertes, respectivamente. Se podría pensar que debido a que las muertes de la población de Hidalgo se concentran principalmente en edades mayores, las tasas de mortalidad aumentarían; sin embargo, como la población de adultos mayores crece más rápido de lo que crecen las muertes en este grupo poblacional, la tasa de mortalidad ha disminuido durante los poco más de veinte años que se observan. Así, mientras que en 1980 la tasa de mortalidad en hombres era de 51.1 defunciones por cada mil personas, en 2002 descendió a 40.9 por cada mil. De la misma manera, la población femenina registró un descenso de 41.6 a 34.8 defunciones por cada mil mujeres.

Las tasas de mortalidad por enfermedades cardiovasculares tuvieron un decremento de alrededor de 10% para ambos sexos, por lo que en 2002 la tasa se ubica en 12.1 y 12 defunciones por cada mil hombres y mujeres, respectivamente. La tasa de mortalidad por tumores malignos se incrementó durante el periodo 1980-2002 entre la población masculina, aumentando de 2.9 a 5.7 defunciones por cada mil hombres. En la población femenina aumentó de 3 a 4.3 defunciones por cada mil mujeres.

Las tasas de mortalidad por diabetes *mellitus* presenta periodos de crecimiento diferentes en cada sexo. En los hombres, entre 1980 y 1983, pasó de 1.8 defunciones por cada mil a 2.4, y en las mujeres, de 1980 y 1985, de 1.8 a 3.1 decesos. Posteriormente entre 1985 y 1992 aumentó la tasa de hombres de 2.3 y 3.3 defunciones por cada mil y en las mujeres mayores en 1989 al 2001 aumentó de 3.2 a 5.8, respectivamente. A partir de 1995 y hasta 2002, la tasa de mortalidad de los hombres por esta enfermedad presentó un crecimiento de 35% y 3.5% en mujeres, para ubicarla en el último año en 4.6 y 5.6 de defunciones por cada mil hombres y mujeres respectivamente. La evolución de las tasas de mortalidad por enfermedades digestivas se pueden separar en dos periodos debido a su evolución. En primer lugar se observa un descenso de 17% en la tasa de mortalidad para hombres (7.3 a 6.1 decesos por cada mil) y 28% para mujeres (4.5 a 3.3 decesos por cada mil) durante prácticamente toda la década de los años ochenta y hasta los primeros años de la década de los noventa. A partir de 1991 se registró una disminución de 18.3% en hombres y 3.1% en mujeres.

Gráfica 5. Principales causas de muerte en adultos mayores (60 años o más) en Hidalgo



Fuente: Estimaciones de CONAPO con base en las defunciones de INEGI/ SSA 1979-2003

En relación con nuestro objetivo sobre el estudio de la interacción entre la transición demográfica y epidemiológica, este análisis confirma la dependencia entre ambas. El proceso de transición demográfica que enfrenta el país, y el estado de Hidalgo en particular, tiene consecuencias directas sobre la salud de la población. Los cambios en la estructura por edades de la población implican transformaciones en el perfil epidemiológico por el simple hecho de que disminuye la población con mayor riesgo de contraer enfermedades transmisibles (los más jóvenes) y aumenta la que se caracteriza más bien por padecer enfermedades crónico-degenerativas, lo que se evidencia también en las dinámicas futuras. De modo que, si bien la inversión de recursos tiene que seguir ocupándose de temas relacionados con las enfermedades trasmisibles, el país debe prepararse para un aumento de las enfermedades de tipo crónico-degenerativo que se caracterizan por niveles de morbilidad y discapacidad más altos, también debido al hecho de que afectan sobre todo a los adultos mayores, que tienen tiempos de recuperación más lentos. Como es previsible, la variación en la estructura por edades de la población implica un aumento importante de las muertes relativas al grupo de enfermedades crónico-degenerativas (gráficas 4 y 5).

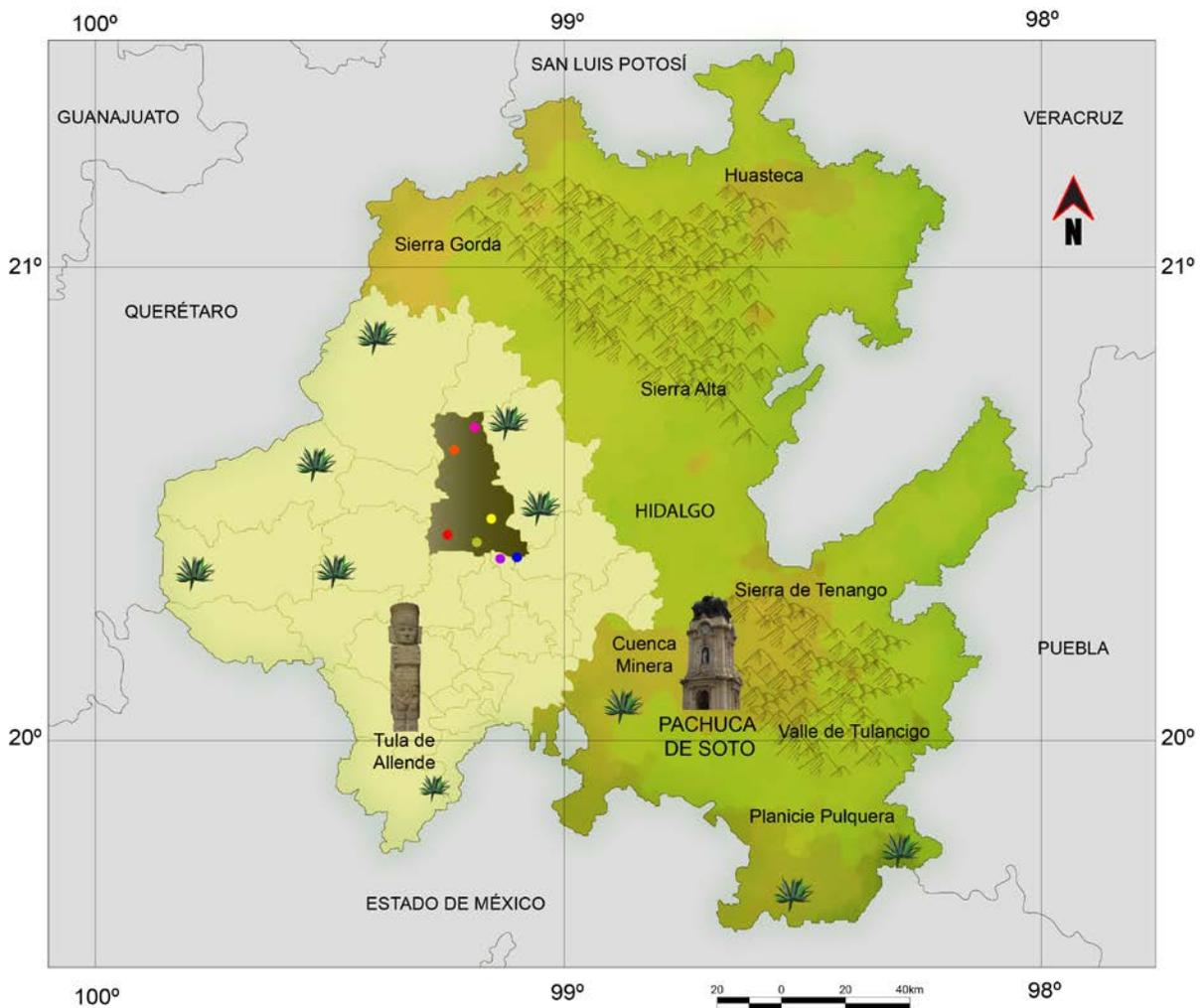
III

MATERIALES Y MÉTODOS

DISEÑO DEL MUESTREO

Para el análisis de los genes *HLA-DRB1* y *-DQB1*, la muestra estuvo conformada por 66 individuos no emparentados (34 hombres y 32 mujeres) de siete comunidades del municipio de Ixmiquilpan: El Barrido, San Nicolás, Dios Padre, Humedades, El Tephé, La Peña II y Cerritos, en el Valle del Mezquital.

Mapa 1. Las comunidades del estudio



SIMBOLOGÍA

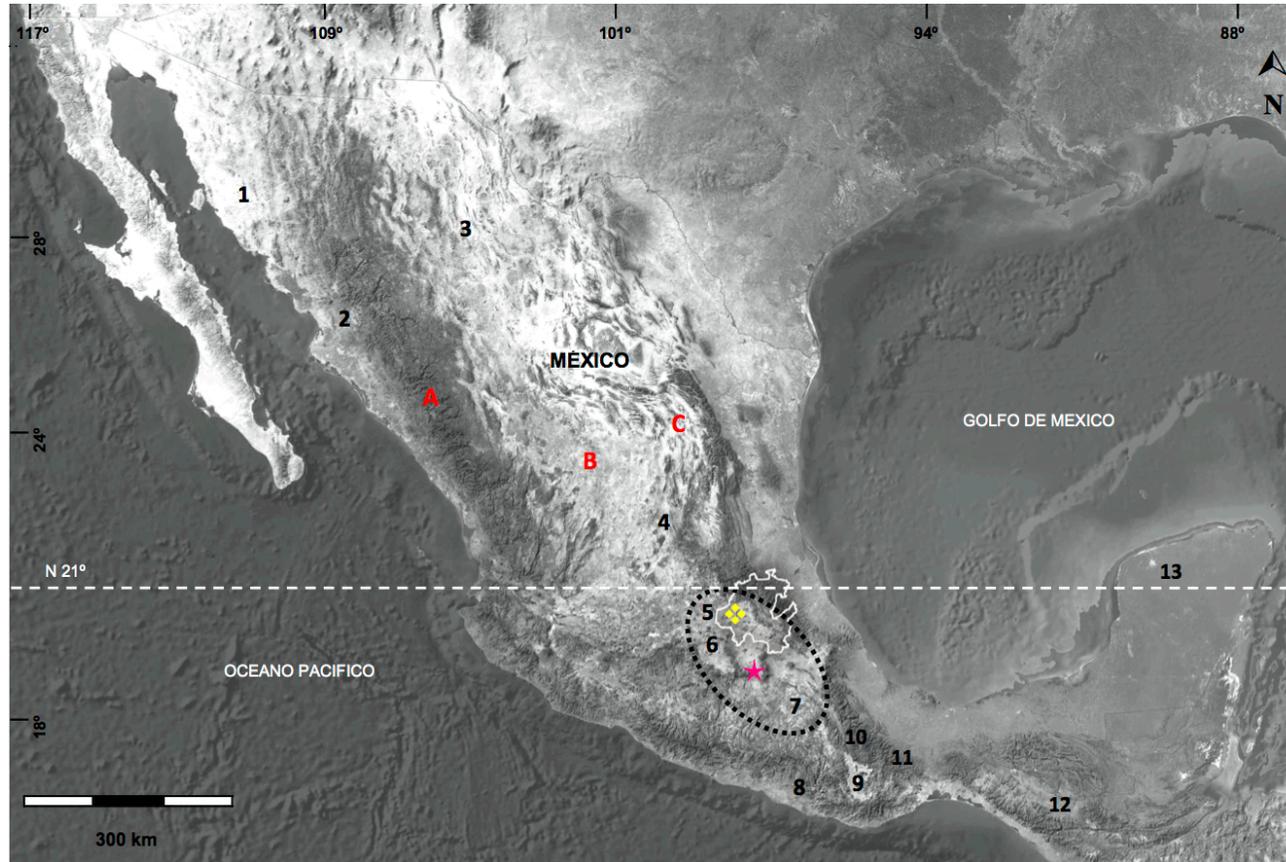
- Valle del Mezquital
- Municipio de Ixmiquilpan
- San Nicolás ● El Tephé ● Peña II ● El Barrido ● Cerritos ● Dios Padre ● Las Humedades

Para el análisis de los genotipos ApoE y su relación con los niveles de colesterol total, LDL_C, HDL_C y triglicéridos, se contemplaron 84 individuos (42 hombres y 42 mujeres) pertenecientes a las comunidades citadas en la página anterior (mapa 1). Los voluntarios fueron captados en condición de ayuno (entre 8 y 12 horas). El tratamiento y conservación inicial de las muestras sanguíneas se llevó a cabo en colaboración con el Laboratorio de Análisis Clínicos del Hospital Rural No. 30 IMSS- OPORTUNIDADES de Ixmiquilpan, Hidalgo. Los participantes fueron enterados del propósito del proyecto y todos firmaron una carta de consentimiento en la que se nos autoriza realizar los estudios (anexo 2). Los análisis de lípidos fueron llevados a cabo en el Laboratorio de Análisis Clínicos del Instituto Nacional de Investigaciones Respiratorias “Ismael Cosío Villegas”, a partir del plasma sanguíneo.

LAS POBLACIONES DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

Las frecuencias alélicas de los genes *HLA-DRB1* y *-DQB1* en alta resolución fueron contrastadas en doce poblaciones indígenas mexicanas y una muestra maya de Guatemala (tabla 1). Las poblaciones se organizaron de acuerdo a su distribución geográfica, agrupándose de la siguiente manera: región montañosa de la Sierra Madre Occidental que alberga a seris, mayos y tarahumaras; Sierra Madre Oriental donde se localizan los teeneks (huastecos). Los otomíes del Valle del Mezquital, nahuas y mazahuas dan cuenta de la diversidad en el Altiplano Central. Las zonas montañosas oaxaqueñas están ocupadas por los mazatecos, mixes y mixtecos, mientras que los zapotecos se localizan en los valles centrales (mapa 2). Los mayas de Yucatán sólo fueron incluidos en los cálculos de *HLA-DQB1*.

Mapa 2. Localización geográfica de las poblaciones analizadas



SIMBOLOGÍA

A	Sierra Madre Occidental	Altiplano Central mexicano	2	Mayos	6	Mazahuas	10	Mazatecos
B	Planicies áridas norteñas	—	Límite estado Hidalgo	3	Tarahumaras	7	Nahuas	11	Mixes
C	Sierra Madre Oriental	--	Frontera climática	4	Teeneks	8	Mixtecos	12	Mayas Guatemala
◆	Valle del Mezquital	1	Seris	5	Otomíes	9	Zapotecos	13	Mayas Yucatán

Tabla 1. Poblaciones incluidas en el análisis comparativo

Población	N	Localización	Referencia
Otomíes	66	Ixmiquilpan, Hidalgo	Presente estudio
Mazahuas	65	Jaltepec, San Felipe del Progreso, Estado de México	Arnaiz-Villena A. <i>et.al.</i> 2011
Nahuas	85	Santo Domingo Ocotitlan/ Morelos	Vargas-Alarcón G. <i>et.al.</i> 2007
Mazatecos	89	Huautla de Jiménez y San Mateo Yoloxochtl/ Oaxaca	Arnaiz-Villena A. <i>et.al.</i> 2000
Mayos	60	Capomos/ Sinaloa	Arnaiz-Villena A. <i>et.al.</i> 2007
Seris	31	Desemboque y Punta Chueca/ Sonora	Alaez C. <i>et.al.</i> 2002
Tarahumaras	44	Bocoyna y Guachochi/ Chihuahua	García-Ortiz J.E. <i>et.al.</i> 2006
Teeneks	55	San Vicente Tancuayalab/ San Luis Potosí	Vargas-Alarcón G. <i>et.al.</i> 2006
Mixes	55	Sierra de Oaxaca	Hollenbach J.A. <i>et.al.</i> 2001
Zapotecos	88	Valle de Oaxaca	Hollenbach J.A. <i>et.al.</i> 2001
Mixtecos	103	Mixteca Alta/ Oaxaca	Hollenbach J.A. <i>et.al.</i> 2001
Mestizos	381	Ciudad de México	Zúñiga J. <i>et.al.</i> 2013
Mayas	132	Quetzaltenango/ Guatemala	Gómez-Casado <i>et.al.</i> 2003
Mayas	50	Mérida, Yucatán	Vargas-Alarcón <i>et.al.</i> 2011

I. VARIABLES GENÉTICAS

OBTENCIÓN DEL ADN GENÓMICO

El ADN genómico se obtuvo utilizando el estuche de extracción *BD Tract DNA Isolation Kit* (Maxim Biotech Inc., CA, USA) a partir de células de sangre periférica extraídas por punción venosa. La cuantificación del ADN se llevó a cabo por espectrofotometría de absorción de luz ultravioleta (a 260 nm de longitud de onda), con el equipo ACTGene (ACTGene Inc, New Jersey, USA). La contaminación con compuestos orgánicos y proteínas se determinó estableciendo la relación de las lecturas 260/240 y 260/ 280, respectivamente. Las muestras se consideraron libres de contaminantes cuando en ambos casos la relación se encontró entre 1.7- 2.0.

GENOTIPIFICACIÓN DE LOS ALELOS HLA CLASE II

La genotipificación de los alelos *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1*, se realizó por la técnica de reacción en cadena de la polimerasa de punto final- primers [iniciadores] de secuencia específica (PCR-SSP) empleando el sistema de tipificación *FastypeTM* (Bio•Synthesis Inc; TX) (tabla 2). Esta metodología ha sido acreditada y certificada por la Sociedad Americana de Histocompatibilidad e Inmunogenética (ASHI).

Tabla 2. Reactivos empleados para la amplificación de *HLA-DRB1* y *-DQB1*

REACTIVO	CONCENTRACIÓN FINAL	
Buffer de reacción	II PE 10X	0.6X
MgCl ₂	25 mM	1.5 mM
KCl	100X	50 mM
DNTP's	2 mM	60 µM
Tris-HCl-		10 mM
Taq <i>Platinum</i> [®]	10 U/ µL	0.04 U/ µL
Volumen final		10 µL
ADN		75 ng
		48 µL

Se llevaron a cabo 24 reacciones para la identificación de los subtipos alelo-específicos. La tipificación de *HLA-DQB1* se realizó por medio de 24 pares de iniciadores de alta resolución, que permiten la identificación de 55 alelos de los grupos *HLA-DQ6*, *HLA-DQ3*, *HLA-DQ4*, *HLA-DQ5* y *HLA-DQ2*. El *HLA-DRB1* se determinó primero en modalidad de baja resolución, la cual cubre los alelos pertenecientes a los genes *HLA-DRB1*, *-DRB3*, *-DRB4* y *-DRB5* en 24 reacciones independientes. Posteriormente, se llevó a cabo la genotipificación en alta resolución; el sistema permite discriminar los alelos conocidos para -DR4 desde *-DRB1*04:01* hasta *-DRB1*04:22*. En el caso de -DR11, se cubren las especificidades pertenecientes hasta *-DRB1*11:22*, para -DR13 hasta *-DRB1*13:22*, para -DR14 hasta *-DRB1*14:21* y para -DR8 hasta *-DRB1*08:11*.

En todos los casos se co-amplificó un fragmento de 410 pb de 1 gen de G3PDH (gliceraldehído 3 fosfato deshidrogenasa humana), como control interno de amplificación. Asimismo, se incluyó una reacción libre de ADN como control de contaminación. Los productos amplificados se sometieron a el electroforesis en gel de agarosa al 2% teñido con bromuro de etidio (0.2 mg/ml) durante 40 minutos (30 V/cm). Las bandas amplificadas se visualizaron en el equipo de foto-documentación BIOTOP (Shanghai Biotech Inc); la imagen fue tomada por medio del software PSRemote v. 1.6.3 en condiciones estándar según el fabricante; el bandeó fue visualizado empleando el software Gen Scope para BioSens Gel Imaging System v 1.76; la interpretación fue realizada bajo el auxilio de las hojas de tipificación de cada *locus* provistas por el fabricante según fue el caso (Reséndiz 2011).

Las secuencias y especificidades para los iniciadores de *-DRB1*, *-DRB3*, *-DRB4*, *-DRB5* y *-DQB1* se obtuvieron del XIV Taller Internacional de Histocompatibilidad (Single *et.al.* 2007). La síntesis de oligonucleótidos se realizó con la técnica de cianoetil fosforamidita en un sintetizador de ADN automatizado (Beckman, Palo Alto, CA) siguiendo las indicaciones del fabricante. La nomenclatura de los alelos es conforme a la IMGT/HLA Database (<http://www.ebi.ac.uk/ipd/imgt/hla/nomenclature/index.html>).

Las condiciones de la amplificación fueron:

CICLOS	TIEMPO	TEMPERATURA
1	1 min	96° C
10	20 seg	94° C
	1 min	65° C
25	20 seg	94° C
	50 seg	61° C
	30 seg	72° C
1	7 min	72° C
	∞	4° C

GENOTIPIFICACIÓN DE LA APOLIPOPROTEÍNA E

Se amplificó el ADN por medio de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), según la metodología descrita por Wenham (1991) (tabla 3). Los oligonucleótidos fueron sintetizados comercialmente (OLIGOSYS, USA) a partir de la siguiente secuencia:



Tabla 3. Reactivos empleados para la amplificación de ApoE

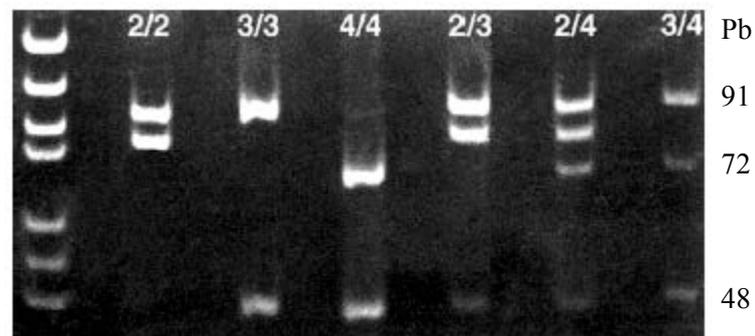
REACTIVO	CONCENTRACIÓN FINAL	
Buffer de reacción	II PE 10X	0.6X
MgCl ₂	25 mM	0.7 mM
Dimetilsulfóxido	100X	6X
DNTP's	2 mM	200 µM
Oligonucleótido 5'	10 pmol/ µL	0.5 pmol/ µL
Oligonucleótido 3	10 pmol/ µL	0.5 pmol/ µL
Taq <i>Gold</i> polimerasa	10 U/ µL	0.04 U/ µL
ADN		10 µL
Volumen final		25 µL

Condiciones de amplificación:

CICLOS	TIEMPO	TEMPERATURA
1	10 min	95° C
40	30 seg	94° C
	30 seg	65° C
	1:30 min	72° C
1	10 min	72° C
	∞	4° C

Se tomaron 10 μ L del producto de amplificación para ser digeridos con la enzima de restricción *Cfo*I y se resolvieron en un gel de poliacrilamida al 15%, flanqueados por un marcador de peso conocido. Cada genotipo tiene una combinación específica de fragmentos de restricción: ϵ 2/ ϵ 2 produce fragmentos de 91 y 83 pb; los segmentos de ϵ 3/ ϵ 3 son de 91, 48 y 35 pares de bases, mientras ϵ 4/ ϵ 4 presenta segmentos de 72, 48 y 35 pb (figura 4).

Figura 4. Representación de los genotipos de Apolipoproteína E



Rev Esp Geriatr Gerontol 2002 (37): 111

II. VARIABLES ANTROPOMÉTRICAS

La antropometría es una técnica que cuantifica con gran nivel de confiabilidad la mayoría de las dimensiones morfológicas del cuerpo humano; esto es, se ocupa de la medición de las variaciones en las dimensiones físicas y la composición del cuerpo humano a diferentes edades y en distintos grados de nutrición. La medición antropométrica es la referencia para las descripciones, inferencias y predicciones que se realizan del cuerpo desde la antropología física (Betancourt 2008: 27).

En los últimos dos siglos, han habido varios intentos de estandarización de las técnicas de medida; desde 1912 en Ginebra se establecieron 49 variables antropométricas. Cuatro décadas después la Comisión de Antropometría Fisiológica de la *International Union of Biological Sciences* (IUBS) publicó una lista extendida.

Actualmente la referencia principal tanto para la localización de los puntos antropométricos como para la toma de las medidas es el Manual de Cineantropometría (2001) de la *Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría* (ISAK). Con base en el protocolo del perfil restringido (20 medidas antropométricas) de la ISAK (véase el anexo 1), se realizó la toma de medidas en 45 sujetos que también participaron en el muestreo. A partir de las medidas antropométricas se calculó el índice de masa corporal y se llevó a cabo el análisis de correlación estadística.

MEDIDAS ANTROPOMÉTRICAS EMPLEADAS EN LA PROFORMA[®] DE LA ISAK

1. LONGITUDES

Estatura.- Distancia vertical del vértex a la superficie en que está parado el sujeto, tomada sin tracción cervical, en posición de atención antropométrica.

2. DIÁMETROS

Al medir cada diámetro se presiona el antropómetro portátil o el compás de pequeños diámetros para desplazar el tejido blando del área y registrar la distancia directa entre los dos puntos óseos correspondientes. Todos los diámetros se tomaron en el hemicuerpo derecho.

- Diámetro del húmero.- Distancia directa entre los puntos humeral medial y humeral lateral de la extremidad distal del húmero. Estando el sujeto sentado se llevó el brazo a la horizontal y el antebrazo se flexionó noventa grados respecto al brazo, quedando la palma de la mano mirando el plano frontal del cuerpo.
- Diámetro del fémur.- Distancia directa entre los puntos genulateral y genu medial de la extremidad distal del fémur. El sujeto permaneció sentado con la pierna flexionada noventa grados respecto al muslo.

3. CIRCUNFERENCIAS

Al realizar la toma de cada circunferencia la cinta métrica debe estar perpendicular al eje del segmento que se mide, que no oprima los tejidos blandos y no quede separada de la superficie del segmento objeto de la medición. Todas las circunferencias se tomaron en el hemicuerpo derecho.

- Circunferencia del brazo relajado.- se mide a nivel del punto mesobraquial, en ángulo recto al eje longitudinal del húmero, con el brazo relajado al lado del cuerpo; el sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.
- Circunferencia del brazo en tensión.- La circunferencia máxima del segmento cuando el antebrazo está en flexión máxima y en supinación (articulación del codo en ángulo de 45.0°). El brazo estuvo colocado inicialmente noventa grados respecto al tronco en el plano horizontal. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.

- Circunferencia de la cintura.- Se mide a nivel del punto medio de la distancia entre la décima costilla y la parte superior de la cresta ilíaca en la línea medio axilar. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.
- Circunferencia de la cadera.- Se mide a nivel del máximo relieve de los músculos glúteos. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica con las extremidades superiores recogidas sobre el tronco.
- Circunferencia muslo medio.- Se mide horizontalmente a la mitad de la distancia entre el borde proximal de la rótula y el pliegue inguinal, a nivel de la espina ilíaca anterosuperior. El individuo permaneció en posición erecta con las piernas separadas a la altura de las caderas y la masa corporal distribuida uniformemente.
- Circunferencia de la pierna máxima.- Se mide en el lugar de convexidad máxima de la pantorrilla. El sujeto permaneció en posición erecta con las piernas separadas a la altura de las caderas y la masa corporal distribuida uniformemente.

4. PLIEGUES CUTÁNEOS

La medición de pliegues consiste en tomar una doble capa de piel y grasa subcutánea haciendo un pliegue entre los dedos índice y pulgar de la mano izquierda para evaluar su grosor. El instrumento se coloca de forma que los extremos de las ramas queden sobre la marca del punto antropométrico y a igual profundidad de los dedos ejerciendo una presión uniforme y firme durante todo el proceso. Posteriormente se deja de oprimir el calibrador que se cierra por su propia presión, realizándose la lectura cuando la aguja se detiene en un tiempo no mayor de tres segundos. Todos los pliegues cutáneos se tomaron en el hemicuerpo derecho.

- Pliegue subescapular.- Se mide en el ángulo inferior de la escápula, inclinado inferior y lateralmente siguiendo el clivaje natural de la piel a 2.0 cm de distancia. Sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.

- Pliegue cresta iliaca.- Se mide en dirección diagonal, siguiendo el clivaje natural de la piel, en un punto localizado encima de la cresta ilíaca donde se encuentra con la línea imaginaria que es prolongación de la línea axilar anterior. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.
- Pliegue abdominal.- Se mide de forma vertical en un punto situado lateral a la derecha y al mismo nivel del ombligo a una distancia de 5.0 cm. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.
- Pliegue del tríceps. Se mide de forma vertical a nivel del punto mesobraquial en la línea media posterior del brazo. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.
- Pliegue del bíceps. Se mide verticalmente a nivel del punto mesobraquial en la línea media anterior del brazo, relajado al costado del cuerpo, con las palmas de la mano orientadas hacia el muslo. El sujeto permaneció en posición de atención antropométrica.
- Pliegue del muslo medio. Se mide de forma vertical en el plano medio sagital del aspecto anterior del muslo, en la mitad de la distancia entre el surco inguinal y el borde proximal de la rótula. El sujeto permaneció erecto con el segmento de medición flexionado a noventa grados con respecto a la pierna.
- Pliegue de la pantorrilla. Se mide de forma vertical en la cara medial de la convexidad máxima de la pierna. El sujeto permaneció sentado con la pierna flexionada a noventa grados respecto al muslo.

ÍNDICE DE MASA CORPORAL

El Índice de Masa Corporal (IMC) contempla relaciones no lineales entre la masa corporal y la estatura, cuyo valor absoluto es generalmente asociado a criterios de obesidad en las sociedades. Por ser un indicador fácil de calcular, resulta de gran utilidad en la evaluación antropométrica del estado nutricional de la población (Hernández y Arenas 1993). En el caso de poblaciones adolescentes, se recomienda la interpretación a partir de tablas percentilares, en tanto que para adultos se aplican criterios cualitativos basados en puntos de corte (OMS, 1998). Estos indicadores son útiles en los estudios grupales de la antropología nutricional, pues permiten establecer y comparar diferencias entre los sujetos en un momento dado, además del monitoreo longitudinal de la masa corporal y la estatura. El IMC se calculó de la siguiente manera:

$$\text{IMC} = (\text{Masa Corporal [kg]} / (\text{Estatura [metros]}^2) \text{ (kilogramos/metros}^2)$$

Según la Norma Oficial Mexicana para el Manejo Integral de la Obesidad (NOM-174-SSA1-1998), esta última se define como enfermedad caracterizada por el exceso de tejido adiposo en el organismo, la cual se determina en las personas adultas cuando existe un $\text{IMC} \geq 30 \text{ kg/m}^2$ y en las personas de estatura baja (menor de 1.50 metros en mujeres y de 1.60 metros en hombres) $\geq 25 \text{ kg/m}^2$. Por otra parte, el sobrepeso se define como el estado caracterizado por la existencia de un $\text{IMC} \geq 25 \text{ kg/m}^2$ y $< 29.9 \text{ kg/m}^2$ y en las personas adultas de estatura baja, $\geq 23 \text{ kg/m}^2$ y $< 25 \text{ kg/m}^2$.

III. ANÁLISIS DE DATOS

I. DATOS GENÉTICOS

El análisis estadístico se realizó con el programa computacional Arlequin (v.3.0) (Excoffier 2005). Las frecuencias alélicas se determinaron mediante el conteo directo de los datos moleculares. El programa calculó las distancias genéticas F_{ST} , el equilibrio de Hardy-Weinberg, el desequilibrio de ligamiento y el nivel de significancia (p).

El método más común para calcular el F_{ST} y estudiar así la variación genética dentro y entre subpoblaciones es:

$$F_{ST} = \frac{H_T - \bar{H}_S}{H_T}$$

donde:

\bar{H}_S = promedio de la heterocigocidad entre las subpoblaciones que conforman el total de la población.

H_T = heterocigocidad del total de la población.

En nuestro caso de estudio, el mecanismo evolutivo que se analiza a partir de los polimorfismos de los genes de clase II del HLA es el flujo genético. Si dos poblaciones difieren en las frecuencias alélicas de algunos de sus genes, el intercambio de individuos entre las poblaciones producirá entonces un cambio de las frecuencias de los genes en cada una de ellas.

Se llevó a cabo una comparación entre las distancias genéticas F_{ST} y $PHIST$, con el objeto de inferir flujos génicos a partir de las distancias más recientes (F_{ST}) y las divergencias más antiguas ($PHIST$) con base en la variabilidad nucleotídica. Se calcularon los estadísticos F (Weir y Cockerham 1984) utilizando el programa Arlequin (Excoffier 2005). Se diseñó una base de datos relacional tanto para *HLA-DQB1* como para *HLA-DRB1*, a partir de los alineamientos reportados en la base de datos en línea

IMGT/HLA Database|EBI (<http://www.ebi.ac.uk/imgt/hla/>). La longitud estandarizada de las cadenas para el gen *HLA-DQB1* es de 234 pb y para el *HLA-DRB1* es de 1022 pb.

Por otra parte, Excoffier (1992: 479) apunta que el análisis jerárquico de los datos nos permite cotejar las varianzas poblacionales en tres niveles: entre grupos (F_{CT}); entre poblaciones [dentro de grupos] (F_{SC}) y entre subpoblaciones (F_{ST}). El cálculo del valor F_{ST} , también conocido como índice de fijación, explica los cambios en la heterocigocidad debido a la subdivisión poblacional y falta de flujo génico, siendo el estimador de diferenciación existente entre las poblaciones. Para calcular la diferenciación poblacional se llevó a cabo el análisis molecular de varianza (AMOVA) resultando cuatro estructuras poblacionales: 1) la primera agrupación conformada por los teeneks y nahuas; 2) el grupo del centro-norte: otomíes del Mezquital, mazahuas, seris, tarahumaras, mayos; 3) los grupos oaxaqueños: mixes, mixtecos, zapotecos y mazatecos; y 4) los mayas de Yucatán y Guatemala.

Con la finalidad de analizar los cambios nucleotídicos entre las secuencias y determinar el modelo de sustitución GTR+G, se realizó un análisis filogenético con el programa Mr.Bayes 3.1.2 (Ronquist and Huelsenbeck 2003) para los genes *HLA-DRB1* y *-DQB1*. En nuestro estudio únicamente se tomaron en cuenta los alelos presentes en las poblaciones indígenas mexicanas.

ENDOGAMIA

Para el cálculo de endogamia, las siete comunidades que conformaron el muestreo (mapa 1), fueron agrupadas en cuatro subunidades mayores con el propósito de repartir equitativamente el número de individuos en cada grupo. Los cuatro subgrupos son: 1) las comunidades de Cerritos y San Nicolás; 2) La comunidad de la Peña II y el Tephé; 3) El Barrido y Dios Padre; y 4) Las Humedades.

En términos biológicos, se dice que una población es endogámica cuando existen cruzamientos entre individuos emparentados. El coeficiente de endogamia o consanguinidad (F) es la probabilidad de que un individuo reciba dos alelos idénticos por descendencia, en un locus dado.

Se calculó como:

$$f = 1 - (p^{\text{het obs}} / p^{\text{het exp}})$$

Donde:

$p^{\text{het obs}}$ = frecuencia de heterocigotos observada

$p^{\text{het exp}}$ = frecuencia de heterocigotos esperada (Hardy-Weinberg)

DESEQUILIBRIO DE LIGAMIENTO

El sistema HLA se encuentra en equilibrio genético siguiendo la ley de Hardy-Weinberg que dice que las frecuencias genotípicas están determinadas por las frecuencias alélicas de la población y permanecen estables de generación en generación, siempre que la población sea lo suficientemente grande y que los emparejamientos entre individuos se produzca al azar; sin embargo, existen algunas combinaciones de genes en los haplotipos que se presentan con mayor frecuencia de lo que uno se esperaría, basándose solamente en las frecuencias génicas de la población. Este fenómeno recibe el nombre de desequilibrio de ligamento (DL) y refleja el patrimonio ancestral de los haplotipos HLA (Gorodezky 2000: 7). Indica que existe una asociación preferencial entre alelos de diferentes *loci*. El desequilibrio gamético o de ligamento para un haplotipo dado se define como:

$$D_{ij} = x_{ij} - p_i q_j$$

Donde x_{ij} es la frecuencia observada del gameto $A_i B_j$, mientras que p_i y q_j son las frecuencias de los alelos A_i y B_j en el *loci* A y B. La frecuencia esperada del gameto $A_i B_j$ es $p_i q_j$ asumiendo que no existe asociación entre alelos (Hedrick *et.al.* 1991: 259).

II. DATOS NUTRICIONALES

Los valores nutricionales promedio se calcularon a partir de un recordatorio de 24 horas y de la visita a la hora de la comida (13:00/14:00 hrs.) para tomar nota de los alimentos, cantidades y preparación de los mismos.

Para explicar las interacciones gen-dieta y su expresión fenotípica, se realizaron análisis de correlación entre las variables antropométricas, el sexo del individuo, los niveles de colesterol total, LDL, HDL, triglicéridos y los genotipos ApoE ($\epsilon 3/\epsilon 3$; $\epsilon 3/\epsilon 4$), empleando los programas IBM SPSS STATISTICS (versión 20) y STATISTICA (versión 9). Las variables antropométricas del perfil restringido de la ISAK que se tomaron en cuenta fueron: sexo, talla, peso, índice de masa corporal, pliegues cutáneos (tríceps, bíceps, subescapular, supraespinal, abdominal, cresta iliaca, muslo, pantorrilla), diámetros (humeral, femoral, muñeca), circunferencias (brazo relajado, cintura, cadera, pantorrilla).

El análisis de correlación emplea métodos para medir la significación del grado o intensidad de asociación entre dos o más variables. El coeficiente de correlación debe ser: 1) grande cuando el grado de asociación es alto (cerca de +1 o -1, y pequeño cuando es bajo, cerca de cero) y 2) independiente de las unidades en que se miden las variables. El coeficiente de correlación por rangos de Spearman, se utiliza para medir la fuerza de una tendencia entre dos variables que se miden en una escala ordinal. En una escala ordinal las respuestas se pueden clasificar, pero no existe relación aritmética entre las diversas respuestas posibles.

IV

RESULTADOS

I. EL SISTEMA DE ANTÍGENOS LEUCOCITARIOS HUMANOS

FRECUENCIAS ALÉLICAS *HLA-DRB1* Y *-DQB1* ENTRE LOS OTOMÍES DEL MEZQUITAL

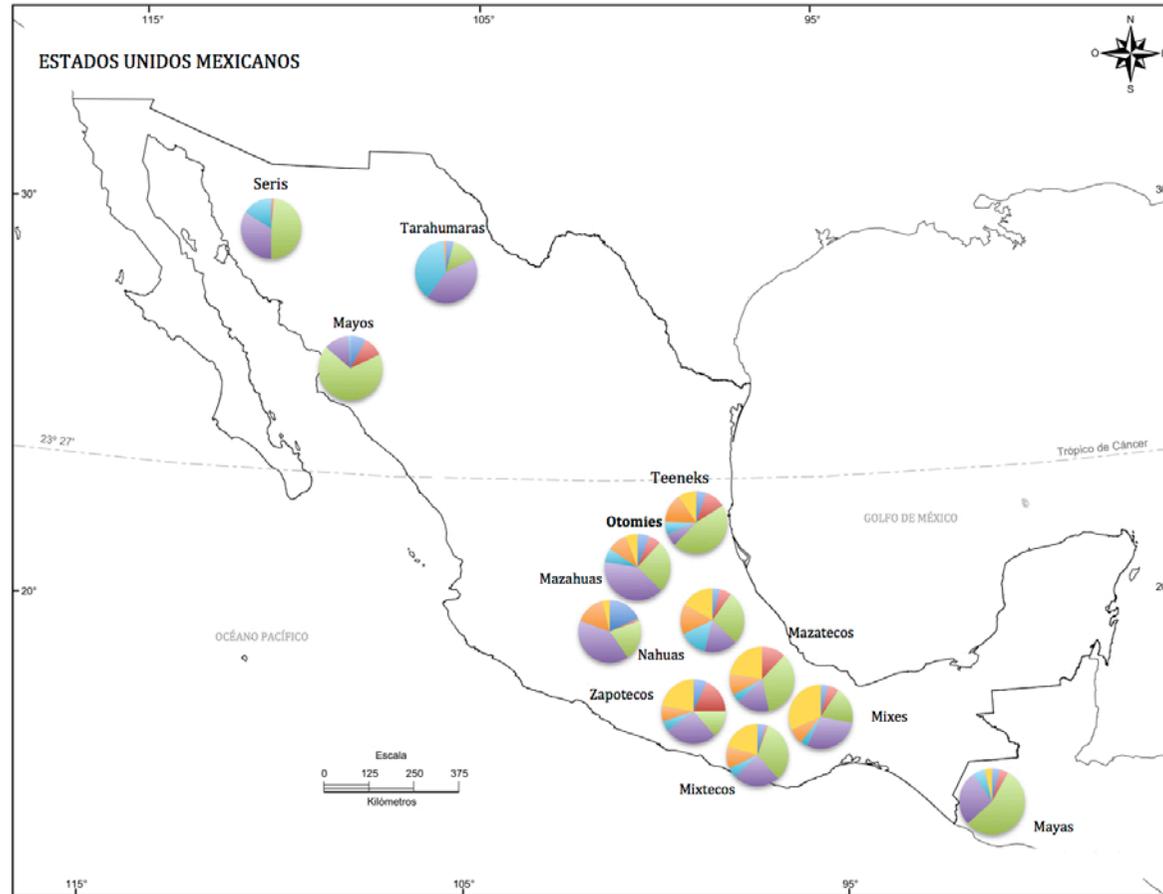
Las frecuencias alélicas de los genes *HLA-DRB1* y *-DQB1* entre los otomíes del Valle del Mezquital se detallan en la tabla 4. La diversidad del gen *HLA-DRB1* se distribuyó en 17 alelos, de los cuales, en sólo dos se concentra la mayor variabilidad genética: el *HLA-DRB1*08:02* (31.06%) y el *-DRB1*04:07:01/03* (24.25%). El alelo *-DRB1*14:06* concentra el 7.55% de la variación, mientras que el *-DRB1*16:02* reporta el 4.55%. Por otra parte, los alelos *-DRB1*04:03* y *-DRB1*04:04* reportan la misma frecuencia de 3.79%. Es notorio que el alelo *-DRB1*08:02* presenta frecuencias por arriba del 30% entre los grupos del corredor conformado por las poblaciones norteañas de tarahumaras y seris, así como entre las de Altiplano Central como los otomíes del Mezquital y mazahuas (mapa 3).

En lo que concierne al locus *HLA-DQB1*, se reportan nueve alelos en alta resolución entre los otomíes, aunque sólo tres de ellos presentan frecuencias mayores al 10% (mapa 4). Destacan el *HLA-DQB1*03:02* (34.09%); el *HLA-DQB1*04:02* (31.03%); y el *HLA-DQB1 03:01* (19.7%). De los grupos indígenas mexicanos reportados hasta el momento, los otomíes del Mezquital es la única población amerindia que distingue el alelo *HLA-DQB1*02:02* en una frecuencia del 2.27% (tabla 10).

Tabla 4. Frecuencias alélicas *HLA-DRB1* y *HLA-DQB1* en la población otomí

Alelo	Número observado	Frecuencia (%)
DRB1*		
01:02	4	3.03
01:03	3	2.27
03:01	4	3.03
04:03	5	3.79
04:04	5	3.79
04:07	34	25.77
04:10	1	0.76
07:01	4	3.03
08:02	41	31.06
12:01	1	0.76
13:01	1	0.76
13:02	1	0.76
14:02	8	6.06
14:06	10	7.55
15:02	3	2.27
15:03	1	0.76
16:02	6	4.55
<hr/>		
DQB1*		
02:01	4	3.03
02:02	3	2.27
03:01	26	19.7
03:02	45	34.09
03:03	1	0.76
04:02	41	31.03
05:01	7	5.3
06:01	3	2.27
06:03	1	0.76
06:04	1	0.76

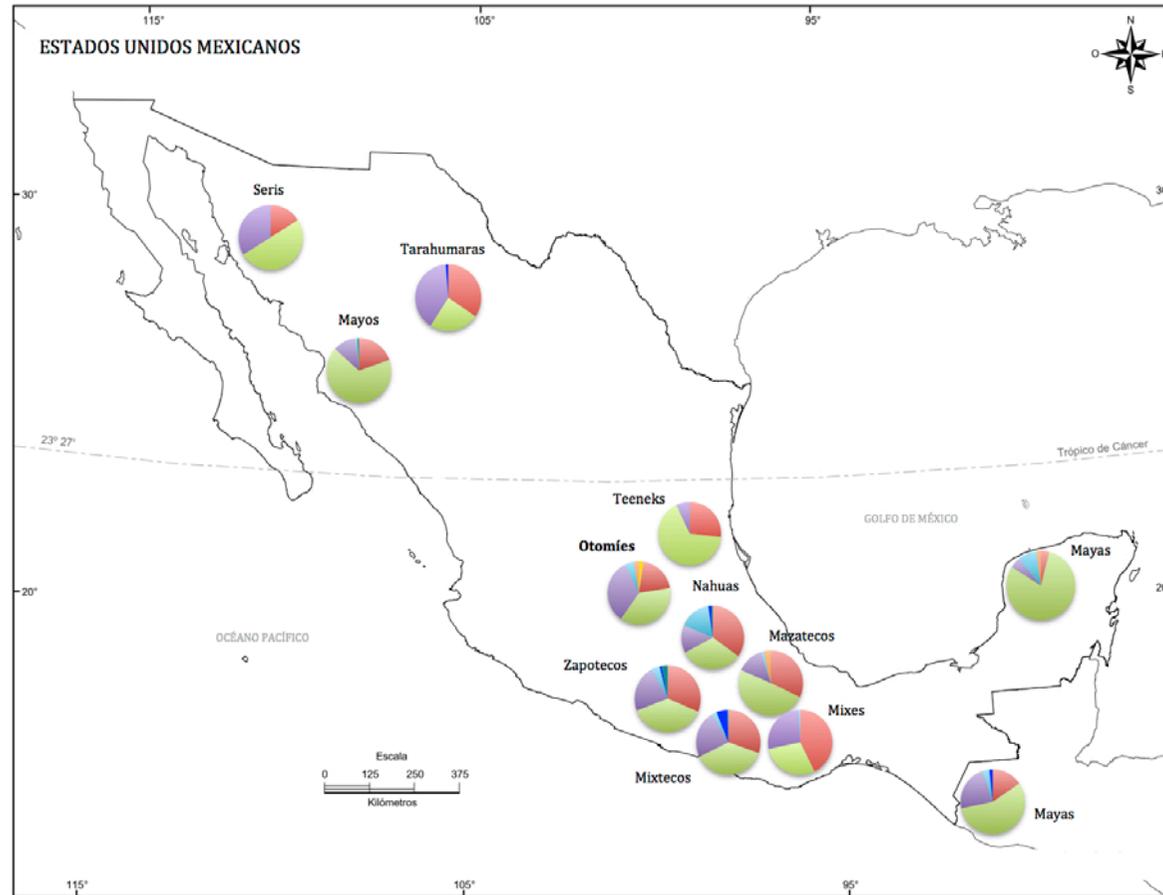
Mapa 3. Alelos *HLA-DRB1* más frecuentes entre las poblaciones analizadas



SIMBOLOGÍA

- | | | | |
|--|--|--|--|
|  <i>HLA-DRB1</i> *04:03 |  <i>HLA-DRB1</i> *04:04 |  <i>HLA-DRB1</i> *04:07 |  <i>HLA-DRB1</i> *08:02 |
|  <i>HLA-DRB1</i> *14:02 |  <i>HLA-DRB1</i> *14:06 |  <i>HLA-DRB1</i> *16:02 | |

Mapa 4. Frecuencias alélicas *HLA-DQB1* entre las poblaciones del análisis



SIMBOLOGÍA

- | | | | |
|--|--|--|--|
|  <i>HLA-DQB1</i> *02:02 |  <i>HLA-DQB1</i> *03:01 |  <i>HLA-DQB1</i> *03:02 |  <i>HLA-DQB1</i> *04:02 |
|  <i>HLA-DQB1</i> *05:01 |  <i>HLA-DQB1</i> *05:03 |  <i>HLA-DQB1</i> *06:01 | |

ANÁLISIS DE LOS HAPLOTIPOS

De acuerdo con los haplotipos encontrados entre los otomíes (tabla 5), los valores LD: -260.35 LE: -421.060 ($X^2= 323.25$, $P= 0.000$) denotan un fuerte desequilibrio de ligamiento. Asimismo, los cálculos del equilibrio de Hardy-Weinberg arrojan una ligera desviación entre la heterocigocidad observada/esperada (het obs= 0.7891/ het esp= 0.8103; p-value= 0.0025). El no cumplimiento de la ley Hardy-Weinberg y el desequilibrio de ligamiento (LD) en una población donde hay menos heterocigotos de lo esperado, probablemente pueda deberse al efecto de la endogamia a nivel de comunidad que se reporta entre los otomíes (Oliver *et. al.* 2003).

Los otomíes exhiben 19 haplotipos, siendo los haplotipos de origen amerindio los más comunes: *HLA-DRB1*08:02-DQB1*04:02* (31.06%); *HLA-DRB1*04:07-DQB1*03:02* (24.2%); *HLA-DRB1*14:06-DQB1*03:01* (7.55%); *HLA-DRB1*14:02-HLA-DQB1*03:01* (6%) y *HLA-DRB1*16:02-DBQ1*13:01* (4.55%). Asimismo, los otomíes exhiben la misma frecuencia de 3.79% de los haplotipos *HLA-DRB1*04:03-DQB1*03:02* y *HLA-DRB1*04:04-DQB1*03:02* que han sido reportados en diversas poblaciones en todo el mundo, incluyendo en las poblaciones amerindias. Los otomíes comparten ocho haplotipos con poblaciones europeas -mezcladas a su vez con gente de diversos orígenes- que incluyen el *HLA-DRB1*03:01-DQB1*02:01* (3.03%); *HLA-DRB1*01:02-DQB1*05:01* (3.03%) *HLA-DRB1*07:01-DQB1*02:02* (2.27%) y el *HLA-DRB1*01:32-DQB1*05:01* (2.27%) mostrando claramente el flujo génico con poblaciones no-amerindias. A partir del análisis de los haplotipos se puede apuntar que aproximadamente el 74.99% de la variabilidad alélica entre los otomíes del Mezquital es de origen amerindio, mientras el 23.49% es de origen caucásico. El 1.52% restante corresponde a los haplotipos *HLA-DRB1*12:01-HLA-DQB1*03:01* y *HLA-DRB1*15:03-DQB1*06:03* de origen asiático y africano, respectivamente.

Tabla 5. Haplotipos *HLA-DRB1_DQB1* entre los otomíes del Mezquital

<i>HLA-DRB1</i>	<i>HLA-DQB1</i>	# CASOS	FRECUENCIA (%)	Δ	Δ'	χ^2
<i>DRB1*01:02</i>	<i>DQB1*05:01</i>	4	3.03	0.0287	1.000	73.6
<i>DRB1*01:03</i>	<i>DQB1*05:01</i>	3	2.27	0.0215	1.000	54.81
<i>DRB1*03:01</i>	<i>DQB1*02:01</i>	4	3.03	0.0294	1.000	132
<i>DRB1*04:03</i>	<i>DQB1*03:02</i>	5	3.79	0.0296	1.000	11.75
<i>DRB1*04:04</i>	<i>DQB1*03:02</i>	5	3.79	0.0296	1.000	11.75
<i>DRB1*04:07</i>	<i>DQB1*03:02</i>	34	25.77	0.1428	0.904	64.54
<i>DRB1*04:10</i>	<i>DQB1*03:02</i>	1	0.76	0.0049	1.000	1.88
<i>DRB1*07:01</i>	<i>DQB1*02:02</i>	3	2.27	0.0220	1.000	98.23
<i>DRB1*07:01</i>	<i>DQB1*03:03</i>	1	0.76	0.0073	1.000	98.23
<i>DRB1*08:02</i>	<i>DQB1*04:02</i>	41	31.06	0.2141	1.000	132
<i>DRB1*12:01</i>	<i>DQB1*03:01</i>	1	0.76	0.0061	1.000	4.31
<i>DRB1*13:01</i>	<i>DQB1*03:01</i>	1	0.76	0.0061	1.000	4.31
<i>DRB1*13:02</i>	<i>DQB1*06:04</i>	1	0.76	0.0075	1.000	132
<i>DRB1*14:02</i>	<i>DQB1*03:01</i>	8	6.06	0.0340	0.691	17.43
<i>DRB1*14:06</i>	<i>DQB1*03:01</i>	10	7.55	0.0538	0.876	35.58
<i>DRB1*15:02</i>	<i>DQB1*06:01</i>	3	2.27	0.0222	1.000	132
<i>DRB1*15:03</i>	<i>DQB1*06:03</i>	1	0.76	0.0075	1.000	132
<i>DRB1*16:02</i>	<i>DQB1*03:01</i>	6	4.55	0.0368	1.000	26.9

Todos los valores son significativos. Nivel de significancia $p \leq 0.05$

Δ Coeficiente de disequilibrio de ligamiento (D)

Δ' Disequilibrio de ligamiento estandarizado (D')

DIFERENCIACIÓN POBLACIONAL

De acuerdo a los cálculos de distancia genética F_{ST} del gen *HLA-DRB1* (tabla 6), la menor distancia respecto a los otomíes es con los mixtecos (0.017) y los mazahuas (0.018). Los zapotecos resultan igualmente cercanos en ambos genes; cabe destacar que los grupos antes mencionados pertenecen al tronco lingüístico otomangué, por lo que las relaciones filogenéticas podrían ser muy antiguas. El gen *HLA-DQB1* muestra la relativa cercanía con los tarahumaras del norte del país; aunque el tronco lingüístico otomangué no está emparentado con el yutoazteca, no puede ignorarse que los movimientos

poblacionales intermitentes prehispánicos, pero sobre todo a partir de la Colonia entre individuos y poblaciones del Norte y Centro de México siempre han sido intensos (Duverger 2007). De lo anterior puede enunciarse que los otomíes del Valle del Mezquital portan una variabilidad genética históricamente compartida con algunos pueblos del mismo tronco otomangue: mixtecos, zapotecos, mazahuas, mazatecos y los nahuas, que si bien no están lingüísticamente relacionados con los otomíes, han compartido las mismas regiones desde el año 11 a.C., cuando los nahuas se asentaron en los valles centrales (Noguez 2001). La proximidad y el flujo genético constante entre los diferentes grupos que han ocupado el Altiplano Central (tablas 7 y 8), nos permiten suponer que existe una variabilidad probablemente compartida desde principios del poblamiento de la región. Por ello, no puede afirmarse que la cultura otomí corresponda a un grupo genéticamente perfilado (Gorostiza *et.al.* 2012); probablemente se trata de una cultura que abarca diferentes grupos etno-lingüísticos desde tiempos muy antiguos como apunta Wright (2005: 27) con base en códigos mixtecos, mexicas y otomíes.

Tabla 6. Distancias genéticas F_{ST} entre los otomíes y el resto de las poblaciones

Población	<i>HLA-DRB1</i>	<i>HLA-DQB1</i>
Mixtecos	0.017	0.014
Mazahuas	0.018	NR
Nahuas	0.023	0.042
Zapotecos	0.025	0.015
Mazatecos	0.025	0.046
Mayas (GTM)	0.029	0.038
Mixes	0.037	0.043
Mayas (MXN)	B/R	0.021
Tarahumaras	0.047	0.025
Teenekes	0.052	0.106
Seris	0.063	0.018
Mayos	0.077	0.085

Todos los valores son significativos. Nivel de significancia $p < 0.01$
 NR= No hay datos reportados. B/R= Datos reportados en baja resolución.

Tabla 7. Matriz de distancias genéticas F_{ST} calculadas en *HLA-DRB1* en las poblaciones analizadas

POBLACIÓN	NAHUAS	MAZAHUAS	TEENEKS	SERIS	TARAHUMARAS	MAYOS	MAZATECOS	MIXES	MIXTECOS	ZAPOTECOS	MAYAS (GTM)
MAZAHUAS	0.048										
TEENEKS	0.039	0.086									
SERIS	0.098	0.103	0.080								
TARAHUMARAS	0.064	0.065	0.125	0.094							
MAYOS	0.081	0.112	0.032	0.055	0.163						
MAZATECOS	0.018	0.051	0.027	0.088	0.094	0.061					
MIXES	0.035	0.059	0.087	0.120	0.096	0.134	0.034				
MIXTECOS	0.047	0.045	0.035	0.061	0.082	0.064	0.015	0.019			
ZAPOTECOS	0.024	0.041	0.067	0.115	0.071	0.112	0.023	0.018	0.031		
MAYAS (GTM)	0.046	0.061	0.028	0.026	0.093	0.015	0.034	0.081	0.029	0.069	
OTOMÍ	0.035	0.017	0.058	0.044	0.041	0.071	0.034	0.042	0.021	0.029	0.035

Todos los valores son significativos (nivel de significancia $p < 0.01$)

Tabla 8. Matriz de distancias genéticas F_{st} calculadas en *HLA-DQB1* entre las poblaciones del presente estudio

POBLACIÓN	NAHUAS	TEENEKS	SERIS	TARAHUMARAS	MAYOS	MAZATECOS	MIXES	MIXTECOS	ZAPOTECOS	MAYAS (MXN)	MAYAS (GTM)
TEENEKS	0.103										
SERIS	0.089	0.082									
TARAHUMARAS	0.049	0.174	0.072								
MAYOS	0.101	0.008	0.056	0.16							
MAZATECOS	0.038	0.027	0.05	0.082	0.032						
MIXES	0.035	0.138	0.084	0.02	0.14	0.05					
MIXTECOS	0.021	0.079	0.037	0.027	0.072	0.02	0.019				
ZAPOTECOS	0.017	0.074	0.038	0.03	0.07	0.016	0.017	0.001*			
MAYAS (MXN)	0.045	0.082	0.036	0.055	0.059	0.044	0.075	0.029	0.031		
MAYAS (GTM)	0.058	0.056	0.038	0.086	0.037	0.039	0.098	0.04	0.042	0.167	
OTOMI	0.042	0.106	0.018	0.025	0.085	0.046	0.043	0.014	0.015	0.021	0.038

Todos los valores son significativos, excepto aquel marcado con (*). Nivel de significancia $p < 0.01$.

Las figuras 5 y 6 muestran una comparación entre las distancias genéticas FST y PHIST, con el objeto de inferir flujos génicos a partir de las distancias más recientes (FST) y las divergencias más antiguas (PHIST) con base en la variabilidad nucleotídica.

Figura 5. Comparación entre distancias genéticas FST y PHIST en *HLA-DRB1*

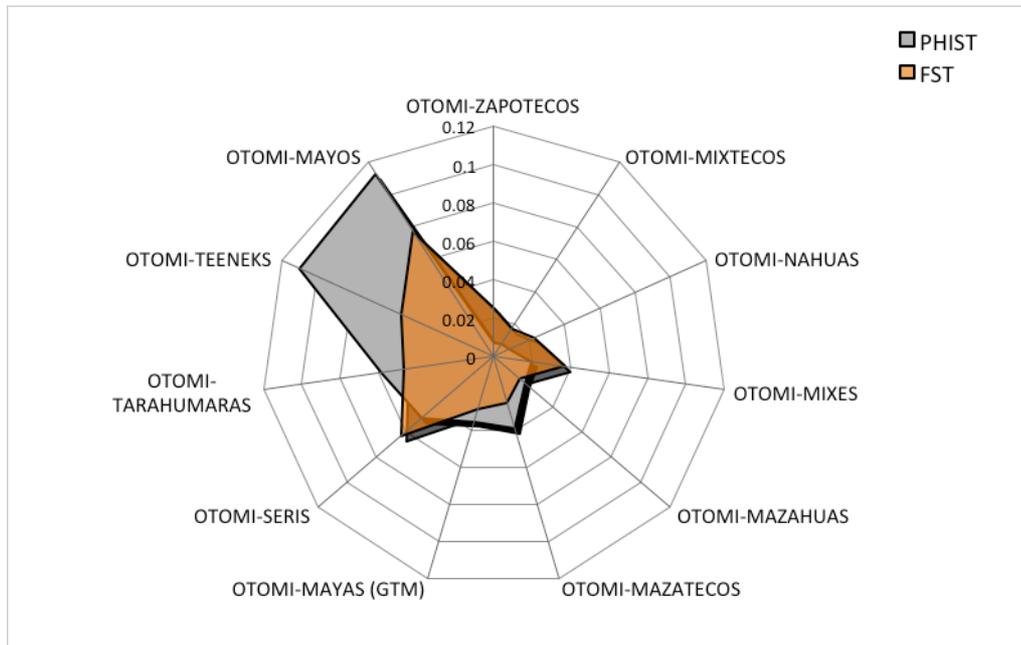
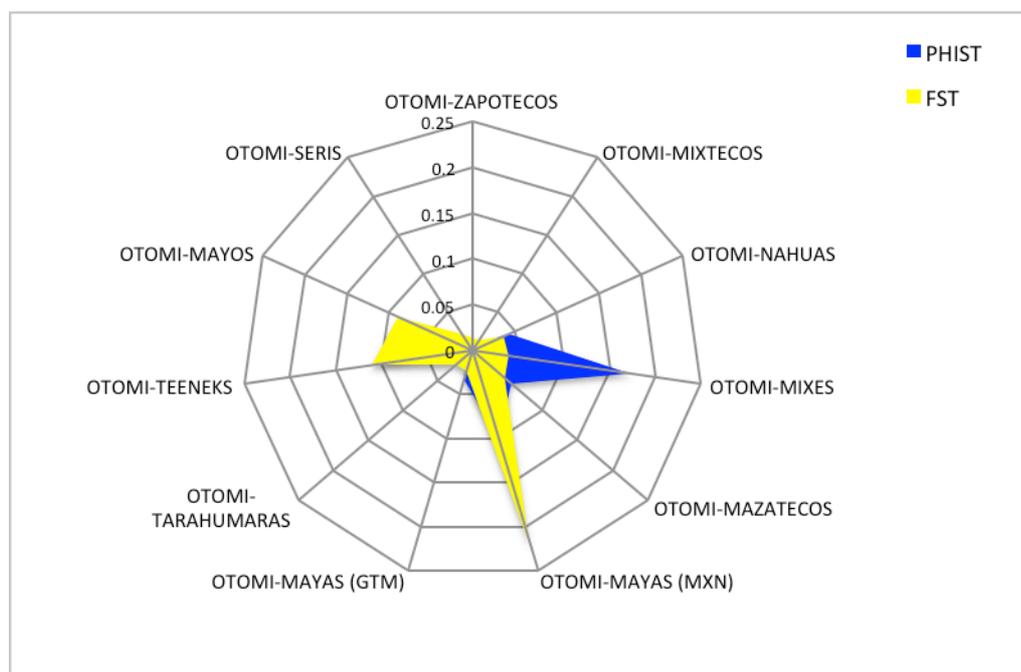


Figura 6. Comparación entre distancias genéticas FST y PHIST en *HLA-DQB1*



Aunque los estimados de F_{ST} o de $Phist$ arrojan cierta información del grado en el cual las poblaciones están históricamente conectadas, éstos no permiten determinar el momento de la ocurrencia del proceso de cambio (Holsinger 2009: 646). Sin embargo, teniendo en cuenta lo anterior, en la figura 5 se aprecia que el flujo génico más intenso ha sido entre otomíes, zapotecos, mixtecos, mazahuas y nahuas. Los valores de $PHIST$ respecto a los mayos, seris, teeneks y tarahumaras indican menor flujo génico reciente que en el resto de las poblaciones comparadas. De las poblaciones norteñas, los seris y los tarahumaras son los que parecen haber mantenido mayor intercambio con los otomíes. Por su parte, el gen *HLA_DQB1* (figura 6) muestra que el flujo genético entre los otomíes y los mayas yucatecos parece haber sido menor recientemente de lo que pudo haber sido en algún momento.

De acuerdo con el análisis molecular de varianza (AMOVA) para los subconjuntos poblacionales propuestos (ver página 110), todos los índices presentan valores estadísticos significativos ($p < 0.01$). El valor del índice entre grupos es de F_{CT} : 0.020 ($p < 0.016$), mientras que el valor de las poblaciones dentro de los grupos es de F_{SC} : 0.029 ($p < 0.000$); las subpoblaciones muestran un valor F_{ST} : 0.054 ($p < 0.000$). De lo anterior podemos señalar que los otomíes del Mezquital se agrupan significativamente en el subconjunto centro-norte junto con los mazahuas, seris, tarahumaras y mayos.

DISTRIBUCIÓN ALÉLICA DE LOS GENES *HLA-DRB1* Y *-DQB1* ENTRE LAS POBLACIONES INDÍGENAS MEXICANAS

La filogenia bayesiana llevada a cabo en *HLA-DRB1* (figura 7) muestra que las poblaciones indígenas mexicanas portan 47 alelos. Los alelos exclusivos -presentes sólo en una población- representan el 32% de la variabilidad, por lo que el 68% restante corresponde a la variabilidad compartida por todos los grupos. De acuerdo con las frecuencias del *HLA-DRB1* los que presentan mayor diversidad alélica son los mayas, los nahuas y los mazatecos (tabla 9). De toda la variabilidad presente entre las poblaciones analizadas, casi el 60% de la variación del *HLA-DRB1* está representada en la conformación genética de los mayas de Guatemala, mientras que los seris, por ejemplo, representan tan sólo el 8.5% de la variación total. Los otomíes portan alrededor del 40% de la variabilidad genética del gen *HLA-DRB1*. Si tomáramos en cuenta tan sólo las variantes que portan los nahuas de Ocotitlán, Morelos y los mayas de Quetzaltenango, tendríamos el 70% de la variación total presente en las poblaciones indígenas de la región conformada por México y Guatemala.

Si consideramos el número de cambios nucleotídicos en las secuencias, resulta que los alelos *HLA-DRB1**01:01, *10:01, *09:02, *07:01, *04:02 y *12:01 son los que exhiben el mayor número de cambios acumulados. Los alelos antes señalados son de origen europeo, asiático y africano, respectivamente. Las poblaciones con mayor número de alelos no amerindios son los mayas de Guatemala, los nahuas y los otomíes del Mezquital, no obstante, la frecuencia de los alelos caucásicos, africanos y asiáticos es menor en proporción a los alelos amerindios.

Aunque el *HLA-DRB1* es altamente polimórfico, sólo los alelos *08:02 y el *04:07 son comunes a todos los grupos de estudio, ambos de ancestría amerindia. De los alelos amerindios, el *HLA-DRB1**08:02 es el que tiene mayor diversidad nucleotídica. Con

excepción de los teeneks y los mayos, que reportan frecuencias por debajo del 10%, es en el norte donde el alelo *-DRB1*08:02* reporta las frecuencias más altas, alcanzando su máximo valor entre los tarahumaras (35.2%). El alelo *-DRB1*04:07* se presenta con frecuencias variables en todos los grupos, alcanzando valores por encima del 10% en todas las poblaciones estudiadas. Destaca entre los mayos (50%), seris (48.4%), teeneks (39.8%) y mayas (38.6%); no obstante, es entre éstos últimos donde adquiere relevancia, dada la alta variabilidad de la población maya y las bajas frecuencias que presentan para el resto de los alelos (con excepción del **08:02* que rebasa el 5%). El *HLA-DRB1*04:04*, ausente sólo en los tarahumaras, destaca entre los zapotecos (15.3%), mazatecos (9.8%) y teeneks (9.3%). El alelo *HLA-DRB1*04:11*, aunque es relativamente común, sobresale entre los teeneks con un 10.2% y entre los mazatecos con un 7.7%.

En relación al alelo *HLA-DRB1*14*, la variabilidad se concentra en los subtipos *HLA-DRB1*14:02* y *-DRB1*14:06*. La variante *HLA-DRB1*14:02* se reporta alta entre los tarahumaras (31.8%), seris (16.1%) y nahuats (9.5%), mientras que en el resto se presenta con frecuencias moderadas por debajo del 10%. El alelo *-DRB1*14:06* es común entre los nahuats (10.2%), mixtecos (9.7%), mazatecos (8.4%), mixes (7.3%), zapotecos (6.3%). El alelo *HLA-DRB1*16:02* es abundante en el centro de México, mientras está ausente en el norte; alcanza las frecuencias más altas entre los mixes (30.9%) y alrededor del 18% entre mazatecos, mixtecos y zapotecos, como se ilustra en el mapa 3 y la tabla 9. Los alelos *-DRB1*01:01*, *-DRB1*01:02* y *-DRB1*01:03*, de origen caucásico, se reportan entre los mazahuats, mayos, mayas y otomíes siendo estos últimos los que portan las frecuencias más significativas. La subunidad formada por los alelos *-DRB1*11:02/*13:10* de origen caucásico y africano, respectivamente, es una agrupación norteña, pues sólo se presenta entre mayos y tarahumaras. Asimismo, las variantes *-DRB1*13:47* y **14:27* son variantes exclusivas de los mayos. El alelo *-DRB1*10:01* en

haplotipo con el *-DQB1*05:01* -de origen africano-, es una variante que sólo se reporta entre los nahuas y los pueblos oaxaqueños (mixtecos, zapotecos y mixes). Asimismo, la variante *-DRB1*12:01*, de origen asiático, es exclusiva de otomíes y mazahuas.

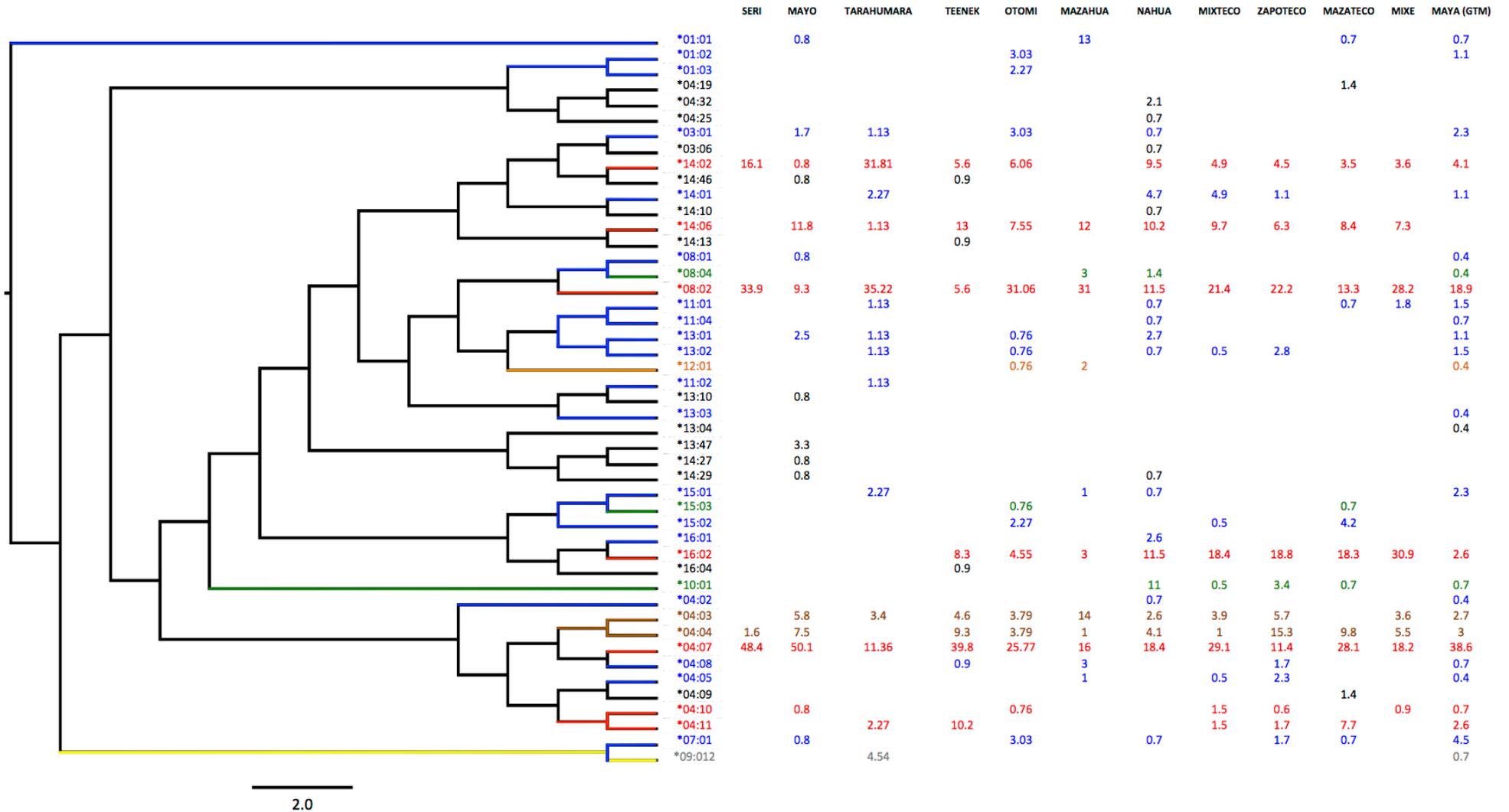
El alelo *-DRB1*09:01*, prácticamente ausente en las poblaciones mesoamericanas, alcanza una prevalencia del 18% entre los quechua de Perú, hasta un 21% entre los cayapa de Ecuador (Trachtenberg *et. al.* 1995; Tsuneto *et. al.* 2003). En nuestro país, este alelo únicamente se encuentra entre los tarahumaras (4.5%) (Vargas Alarcón *et. al.* 2006). Si comparamos las frecuencias del gen *HLA-DRB1* a nivel continental, resulta evidente que los grupos indígenas en América presentan una diversidad genética reducida, al mismo tiempo que nuevos alelos han sido reportados exclusivamente en poblaciones amerindias (Watkins *et. al.* 1992; Cerna *et. al.* 1993; Trachtenberg *et. al.* 1996; Fernández-Viña *et. al.* 1997; Parham *et. al.* 1997; Blagitko *et. al.* 1997; Hollenbach *et. al.* 2001; Gorodezky *et. al.* 2001; Layrisse *et. al.* 2001; Arnaiz *et.al.* 2006). Los pueblos indígenas americanos comparten con las poblaciones del noreste asiático y Oceanía las siguientes variantes alélicas: *HLA-DRB1*04:03/*04:04/*04:07/*04:11/*08:02/*09:01/*14:02/*14:06* y **16:02*, siendo los alelos *-DRB1*08:02* y *-DRB1*14:02*, los de mayor frecuencia (Monsalve *et.al.* 1999). El alelo *-DRB1*08:02* alcanza su valor máximo entre los ijka de Colombia (62%), los kaingang de Brasil (50%) (Trachtenberg *et.al.* 1996; Tsuneto *et.al.* 2003) y los navajo de EUA (44%). Asimismo, se reporta que el alelo *HLA-DRB1*14:02* tiene frecuencias elevadas entre los pima (74%) (Williams *et.al.* 2009), penutíes (35%) y na-dené (35%) (Monsalve *et.al.* 1998) en contraste con los valores que presentan las poblaciones mexicanas.

Por su parte, las frecuencias de los alelos *HLA-DQB1* en las poblaciones indígenas mexicanas se muestran en la tabla 10. De las poblaciones analizadas, los mayas, nahuas y mixtecos son los que presentan mayor número de alelos *HLA-DQB1* (mapa 4). Los

alelos *HLA-DQB1*03:01* y *HLA-DQB1*03:02* son los más frecuentes entre los grupos estudiados. El alelo *HLA-DQB1*03:01* es común en todos los grupos analizados con frecuencias que van del 42.7% en mixes, al 16.1% en seris. Su frecuencia es \approx 30% entre nahuas (32.2%), mazatecos (31.6%), zapotecos (30.7%), tarahumaras (30.6%) y mixtecos (29.2%). Otro alelo compartido por todas las poblaciones es el *HLA-DQB1*03:02* con porcentajes que van del 63.7% en teeneks, hasta el 21.5% en tarahumaras. Su frecuencia también es alta entre los mayos (62.6%) y cercana al 50% en seris, mazatecos y mayas. La variante *HLA-DQB1*03:03* sólo es alta entre los mayas (11.4%), tarahumaras (5.3%) y nahuas (2.7%), estando prácticamente ausente en el resto de las poblaciones indígenas. Un alto porcentaje de variabilidad entre los tarahumaras y los seris queda reducido al alelo *HLA-DQB1*04:02* (35.2%) y (33.9%), respectivamente, el cual comparten con los otomíes del Mezquital (31.54%). Las frecuencias de este *locus* para el resto de las poblaciones oscilan entre el 20% en mixes, mixtecos, zapotecos y mayas y del 13% en nahuas, mazatecos y mestizos (mapa 4). Aunque el alelo *-DQB1*05:01* alcanza su máxima frecuencia entre los nahuas (15.1%), también es encontrado entre los otomíes y en aquellas poblaciones que se localizan al sur del Valle del Mezquital, hasta Guatemala. Lo anterior sugiere que el *-DQB1*05:01* puede ser considerado como un alelo mesoamericano.

La filogenia bayesiana llevada a cabo en el gen *HLA-DQB1* (figura 8) revela una primera agrupación formada por el *-DQB1*02:01* y *-DQB1*02:02*. El alelo **02:01* ha sido reportado en poblaciones de origen europeo; en las poblaciones analizadas, este alelo está presente en una frecuencia del 16% en la población general del país (Barquera *et. al.* 2008) y en una frecuencia del 6.4% entre los mayas. Esta variante está ausente entre seris, teeneks y mixes. En contraste, el alelo *-DQB1*06:01* constituye la rama más antigua del dendrograma, la cual sólo es compartida por otomíes y mazatecos.

Figura 7. Filogenia bayesiana de los alelos *HLA-DRB1* presentes en las poblaciones indígenas mexicanas



CÓDIGO DE COLOR SEGÚN EL ORIGEN PROBABLE DEL ALELO

Rojo: Amerindio; Azul: Caucásico (mezclado con otras poblaciones); Verde: Africano; Naranja: Asiático; Amarillo: Asiático/Siberiano; Marrón: Alelo reportado en varias poblaciones a nivel mundial; Negro: Alelo no común

Figura 8. Filogenia bayesiana de los alelos *HLA-DQB1* presentes en las poblaciones indígenas mexicanas

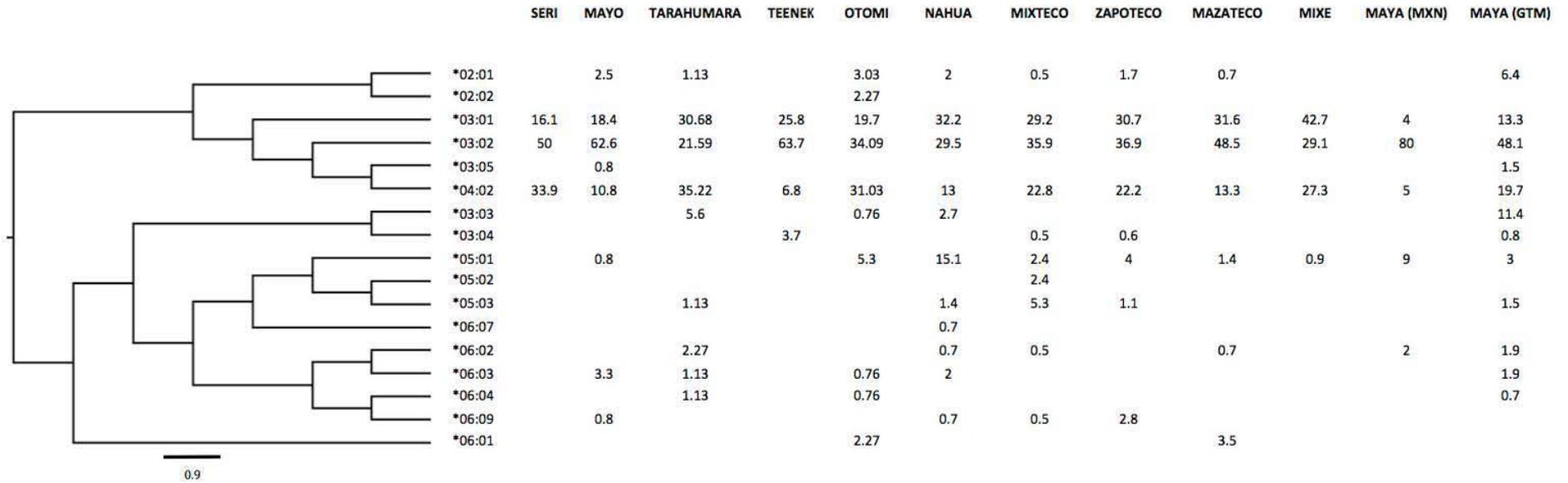


Tabla 9. Frecuencias alélicas de *HLA-DRB1* en las poblaciones indígenas mexicanas^a

Alelo	Otomi	Mazah	Nahua	Teenek	Seri	Tarah	Mayo	Mazat	Maya	Mixe	Mixte	Zapot
*01:01		13					0.8	0.7	0.7		1.9	0.6
*01:02	3.03								1.1			
*01:03	2.27						1.7					
*03:01	3.03		0.7			1.13			2.3			
*03:06			0.7									
*04									0.7			
*04:02			0.7						0.4			
*04:03	3.79	14	2.6	4.6		3.4	5.8		2.7	3.6	3.9	5.7
*04:04	3.79	1	4.1	9.3	1.6		7.5	9.8	3.0	5.5	1.0	15.3
*04:05		1							0.4		0.5	2.3
*04:07	25.77	16	18.4	39.8	48.4	11.36	50.1	28.1	38.6	18.2	29.1	11.4
*04:08		3		0.9					0.7			1.7
*04:09								1.4				
*04:10	0.76						0.8		0.7	0.9	1.5	0.6
*04:11				10.2		2.27		7.7	2.6		1.5	1.7
*04:19								1.4				
*04:25			0.7									
*04:32			2.1									
*07									4.5			
*07:01	3.03		0.7				0.8	0.7				1.7
*08:01							0.8		0.4			
*08:02	31.06	31	11.5	5.6	33.9	35.22	9.3	13.3	18.9	28.2	21.4	22.2
*08:04		3	1.4						0.4			
*09:01						4.54			0.7			
*10:01			11.0					0.7	0.7		0.5	3.4
*11:01			0.7			1.13		0.7	1.5	1.8		
*11:02						1.13						
*11:04			0.7						0.7			
*12:01	0.76	2							0.4			
*13:01	0.76		2.7			1.13	2.5		1.1			
*13:02	0.76		0.7			1.13			1.5		0.5	2.8
*13:03									0.4			
*13:04									0.4			
*13:10							0.8					
*13:47							3.3					
*14:01			4.7			2.27			1.1		4.9	1.1
*14:02	6.06		9.5	5.6	16.1	31.81	0.8	3.5	4.1	3.6	4.9	4.5
*14:03							0.8					
*14:06	7.55	12	10.2	13.0		1.13	11.8	8.4		7.3	9.7	6.3
*14:10			0.7									
*14:13				0.9								
*14:27							0.8					
*14:29			0.7				0.8					
*14:46				0.9			0.8					
*15:01		1	0.7			2.27			2.3			
*15:02	2.27							4.2			0.5	
*15:03	0.76							0.7				
*16:01			2.6									
*16:02	4.55	3	11.5	8.3				18.3	2.6	30.9	18.4	18.8
*16:04				0.9								

^a Debido al alto número de alelos presentes en las poblaciones estudiadas, sólo se tomaron en cuenta aquellos alelos cuya frecuencia es mayor al 2% o bien, son comunes en varias poblaciones. Este criterio aplica en las tablas 9 y 10. Clave de las poblaciones: Otomíes del Mezquital, Mazahuas, Nahuas, Teeneks, Seris, Tarahumaras, Mayos, Mazatecos, Mayas (Guatemala), Mixes, Mixtecos, Zapotecos.

Tabla 10. Frecuencias alélicas de *HLA-DQB1* entre las poblaciones indígenas mexicanas

Alelo	Otomi	Nahua	Teenek	Seri	Tarah	Mayo	Mazat	Maya ^a	Maya ^b	Mixe	Mixt	Zapo
*02						2.5	0.7	6.4				
*02:01	3.03	2.0			1.13						0.5	1.7
*02:02	2.27											
*03:01	19.7	32.2	25.8	16.1	30.68	18.4	31.6	13.3	4	42.7	29.2	30.7
*03:02	34.09	29.5	63.7	50.0	21.59	62.6	48.5	48.1	80	29.1	35.9	36.9
*03:03	0.76	2.7			5.6			11.4				
*03:04			3.7					0.8			0.5	0.6
*03:05						0.8		1.5				
*04:02	31.03	13.0	6.8	33.9	35.22	10.8	13.3	19.7	5	27.3	22.8	22.2
*05:01	5.3	15.1				0.8	1.4	3.0	9	0.9	2.4	4.0
*05:02											2.4	
*05:03		1.4			1.13			1.5			5.3	1.1
*06:01	2.27						3.5					
*06:02		0.7			2.27		0.7	1.9	2		0.5	
*06:03	0.76	2.0			1.13	3.3		1.9				
*06:04	0.76				1.13			0.7				
*06:07		0.7										
*06:09		0.7				0.8					0.5	2.8
Nd								0.3				

Nd= no determinado

Clave de las poblaciones: Otomíes del Mezquital, Nahuas, Teeneks, Seris, Tarahumaras, Mayos, Mazatecos, Mayas^a (Guatemala), Mayas^b (Yucatán), Mixes, Mixtecos, Zapotecos.

LA ENDOGAMIA A NIVEL DE COMUNIDAD

Se analizó la manera en los otomíes del Mezquital forman familias y si existen condiciones que favorecen el intercambio preferencial entre los miembros de una o varias comunidades.

Coefficiente de endogamia f a nivel de comunidad

COMUNIDAD	f
Las Humedades	0
San Nicolás	-0.0670
El Barrido	-0.1003
La Peña II	0.2827

Los valores negativos del coeficiente de endogamia indican que hay (o hubo) flujo genético con otras poblaciones. Las agrupaciones de San Nicolás y El Barrido, respectivamente, son las que muestran mayor intercambio genético. El caso contrario se exhibe en la Peña II, cuyo valor ($f=0.28$) refleja la preferencia matrimonial endogámica a nivel de comunidad.

En recorrido de campo, me llamó la atención el hecho de que las mujeres de las Humedades y El Barrido hicieran referencia constante a la “rareza de la gente de la Peña II”. En las conversaciones, las señoras decían que los habitantes de la Peña II son “hoscos, poco amigables y conflictivos”. Lo anterior denota la existencia de cierta barrera ideológica y cultural a nivel de comunidad. El coeficiente de endogamia nos permite correlacionar la información etnográfica con los datos moleculares a partir del análisis de las preferencias matrimoniales. De acuerdo con Oliver *et.al.* (2005: 183) y Franco (1992: 147), la tendencia de la alianza matrimonial endogámica a nivel de comunidad, es frecuente. Aunque no hay

rigidez en los criterios de parentesco, las uniones entre otomíes y no otomíes¹¹ no son comunes. Si un otomí se casa con una mestiza no es bien recibida porque “no sabe echar tortilla, estas uniones casi no se dan, el otomí prefiere a las de aquí [...]” (Oliver *ibídem*). Por otro lado, si una mujer otomí se une a un mestizo, pierde todos sus derechos en la comunidad al salir de ella. Respecto a la prescripción exogámica de grupo, casi la totalidad de los grupos domésticos actuales tienen relaciones matrimoniales con varios grupos domésticos de la comunidad. Las ventajas económicas y sociales de este tipo de preferencia se revierten principalmente en la disposición del territorio y en la organización del trabajo en el interior de la comunidad (Franco 1992: 147). La práctica de la exogamia muestra cómo el conjunto de los linajes de la comunidad proporciona aliados potenciales (a condición de cumplir con la regla que prohíbe la unión con una mujer de parentesco en 1er o 2do grado) (Galinier 1987).

¹¹ A quien no pertenece a la etnia se le llama *mboho* (hombre) y *nxumfo* (mujer) para hacer referencia a los “blancos”. En general se usa para cualquier persona que no es hñähñü u otomí, pero ambos términos tienen una carga peyorativa (v.gr. *catrín*, bien vestido, blanco, fuereño). El “blanco” no hace alusión al color de piel, es más bien una reminiscencia de los conquistadores y religiosos que incursionaron en la región. El término *fuereño*, se aplica tanto al mestizo como a los otomíes que vienen de fuera; aquel que, aún perteneciendo a la etnia, no comparte los rasgos culturales o la tradición del grupo. Para este caso se utiliza el término *ndeza* (mujer que viene de lejos). El hombre o la mujer que llega a vivir solo en la comunidad, difícilmente será incorporado a la dinámica comunitaria (Oliver *et.al.* 2003: 184).

DISCUSIÓN

Respecto a los grupos analizados, los pueblos del área denominada como Mesoamérica, los otomíes del Mezquital son el único pueblo otomangue que guarda distancia genética ($F_{ST}=0.04$) promedio con todos los pueblos del altiplano y al mismo tiempo, da cuenta de la herencia presente en los grupos más allá de la frontera norte de Mesoamérica. La constitución genética de los otomíes resulta clave para comprender la dinámica migratoria de los grupos que han ocupado y transitado por el amplio corredor formado entre las planicies norteñas y el Altiplano Central mexicano. La alta diversidad otomí, podría deberse a que las comunicaciones en estos amplios corredores siempre han sido necesarias, manteniendo un contacto permanente con otras regiones en distintas épocas por distintas razones y con diferentes grados e impacto. Las fronteras tanto geográficas como culturales se han expandido y contraído en virtud de los movimientos históricos, los cambios climáticos y las presiones políticas, económicas y sociales.

El análisis de los genes HLA proporciona evidencia de la cercanía entre los otomíes y los pueblos de las planicies norteñas de México. Los alelos *HLA-DRB1*08:02* y *HLA-DQB1*04:02* son compartidos por otomíes, mazahuas, seris y tarahumaras en frecuencias superiores al 30% (tablas 9 y 10). De acuerdo con las estimaciones de F_{ST} de *HLA-DQB1* (tabla 6), después de los mixtecos y zapotecos, los vecinos más cercanos a los otomíes son los tarahumaras ($F_{ST}=0.025$) y los seris ($F_{ST}=0.018$).

El flujo genético entre los otomíes y las poblaciones del norte y el occidente de México (tarahumaras, huicholes y coras en el primer caso y purépechas en el segundo), se hace evidente cuando se analizan aspectos históricos, junto con otros como el ADNmt (Juárez-Martín 2010).

Por otro lado, el caso de los mazahuas resulta particularmente interesante en términos lingüísticos, pues éstos se encuentran directamente emparentados con los otomíes compartiendo el mismo origen. A partir de los análisis lingüísticos basados en isoglosas, existen entre ≈ 5.8 y 7.4 siglos mínimos de separación entre los idiomas mazahua y otomí (Lastra y Valiñas 2007). Aunque la distancia genética entre otomíes y mazahuas es pequeña ($F_{ST} = 0.018$), cabe destacar que el flujo genético entre dichas poblaciones se ha mantenido relativamente estable a lo largo de su historia.

A partir de los datos de la figura 5, se hace evidente que los contactos entre nahuas y otomíes han sido intensos. Dado que estos grupos no están lingüísticamente relacionados, la distancia genética entre ellos ($F_{ST} = 0.023$) es considerable dada la cercanía histórica y geográfica, y sólo puede explicarse en términos de los procesos históricos y el flujo genético que tuvo lugar en la Meseta Central. Durante el Epiclásico (siglos VII al X), la lengua otomí junto con el náhuatl, ocuparon territorios muy extensos en el centro de México. Con el posterior establecimiento de la Triple Alianza en el siglo XV, el náhuatl se difundió cada vez más y el otomí se fue desplazando. En muchos casos dejó de haber continuidad territorial y por ende geográfica, lo que ocasionó que la lengua otomí se fuera diversificando. Poco a poco se generaron hasta 13 dialectos del mismo otomí (Lastra 1998).

El uso combinado de datos genéticos e información lingüística, geográfica e histórica, revela que los movimientos poblacionales no se produjeron solamente de Norte a Sur, sino que hubo migraciones y contactos que siguieron otros patrones geográficos.

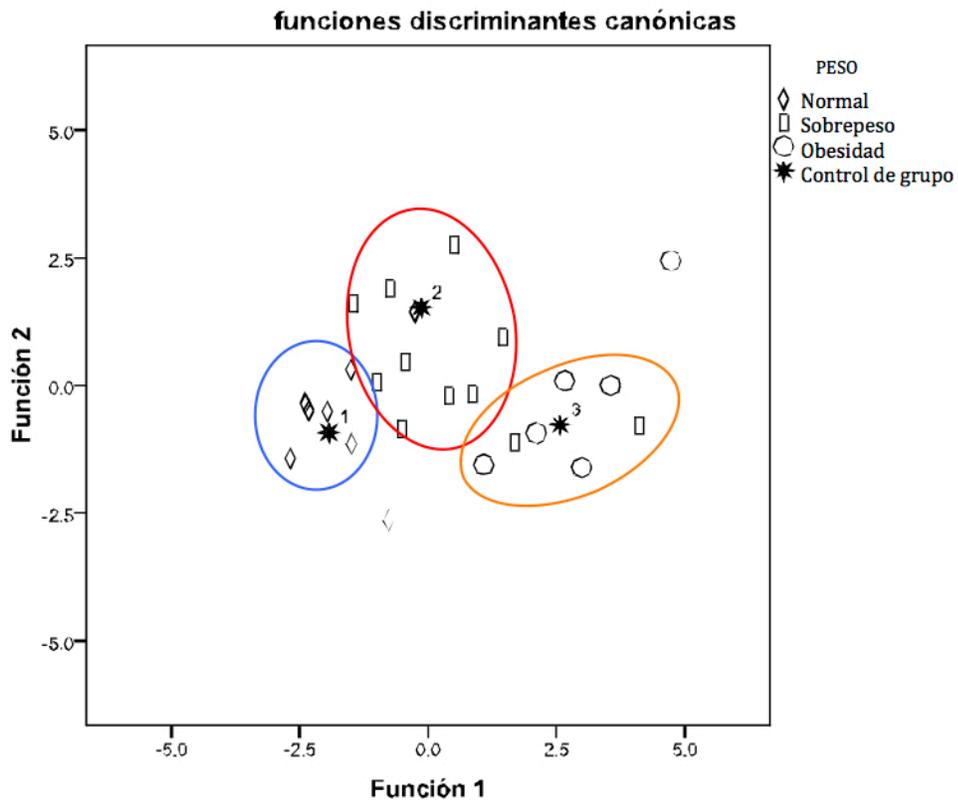
II. LA APOLIPOPROTEÍNA E (APOE)

De los 84 individuos que comprendió la muestra (42 hombres y 42 mujeres), la isoforma ApoE más común entre los otomíes es la $\epsilon 3/\epsilon 3$ con una frecuencia del 85%. Le sigue el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 4$ con el 12.5%, mientras el 2.5% de los casos restantes corresponden al $\epsilon 4/\epsilon 4$. En comparación, Morelos muestra una frecuencia del 80.6% para el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$, mientras que el $\epsilon 3/\epsilon 4$ se encontró en el 15% de los casos analizados (N= 186) en el estudio; el genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$ muestra una frecuencia del 1.1%, restando un 2.7% que corresponde al $\epsilon 2/\epsilon 3$, que es poco común entre las poblaciones indígenas mexicanas (Suástegui 2002). Los mestizos de Veracruz presentan el genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ en una frecuencia del 81%, 19% para el $\epsilon 3/\epsilon 4$ y ningún caso del $\epsilon 4/\epsilon 4$ (González-Sobrino y Ochoa 2005). Entre coras y huicholes la distribución de genotipos varía notablemente. Los coras reportan el 70% de casos de $\epsilon 3/\epsilon 3$, 27% de $\epsilon 3/\epsilon 4$ y el 2% de $\epsilon 4/\epsilon 4$. Asimismo la variabilidad entre los huicholes se concentra en los genotipos $\epsilon 3/\epsilon 3$ y $\epsilon 3/\epsilon 4$ con frecuencias del 52% y el 48%, respectivamente (González-Sobrino 2008).

De acuerdo con los análisis de correlación, existen siete indicadores que varían significativamente ($p < 0.05$) respecto al sexo del individuo: peso, estatura, pliegue del bíceps, contorno de cintura y los diámetros (humeral, femoral y de muñeca). Es decir, existen diferencias marcadas entre hombres y mujeres respecto a estas variables. De las variables antropométricas analizadas, el peso y el pliegue del tríceps son las que tienen mayor correlación con el resto de variables. El peso, que a su vez está relacionado con el sexo, también se relaciona con la estatura, el diámetro del brazo, el pliegue del tríceps, el contorno de la cintura, caderas, pantorrilla y los diámetros femoral y de muñeca.

Se llevó a cabo un análisis de correlación lineal para averiguar si existe relación significativa entre los genotipos ApoE y los niveles de colesterol total; el resultado fue negativo ($p < 0.05$). No obstante, si se realiza un análisis discriminante simultáneo estableciendo como variable de agrupación los genotipos de ApoE, los casos se agrupan correctamente en un 35.7% por validación cruzada, teniendo como variable discriminante el colesterol. En un segundo ensayo (figura 9) se tomó como variable de agrupación el IMC, resultando que los casos se clasifican correctamente en un 71.4% a partir de las variables discriminantes: pliegue subescapular, contorno de cadera y colesterol. Lo anterior revela que, de todas las variables antropométricas incluidas en la proforma® de la ISAK, las más informativas para agrupar de acuerdo al IMC son el pliegue subescapular, la cadera y los niveles de colesterol total.

Figura 9. Análisis de función discriminante (IMC como indicador de rango)



CORRELACIONES ENTRE EL PERFIL DE LÍPIDOS Y LA APOE

Con la finalidad de encontrar correlaciones significativas entre los genotipos ApoE y los niveles de lípidos en sangre, se llevó a cabo un análisis de correlación multivariada de Spearman (tabla 11) en los 84 casos referidos. Ninguno de los lípidos en sangre se correlacionó significativamente con los genotipos de ApoE; no obstante, se encontró correlación significativa entre los genotipos Apoε3/Apoε4 y el sexo del individuo (nivel de significancia $p < 0.05$). La lipoproteína de baja densidad (LDL_C) también se encuentra correlacionada con el sexo. En cuanto a los lípidos, se correlacionan significativamente de la siguiente manera: el colesterol total se correlaciona con HDL_C y LDL_C; mientras que los triglicéridos únicamente se correlacionan con la lipoproteína de alta densidad HDL_C.

Tabla 11. Correlación de Spearman entre ApoE, sexo y lípidos entre los otomíes

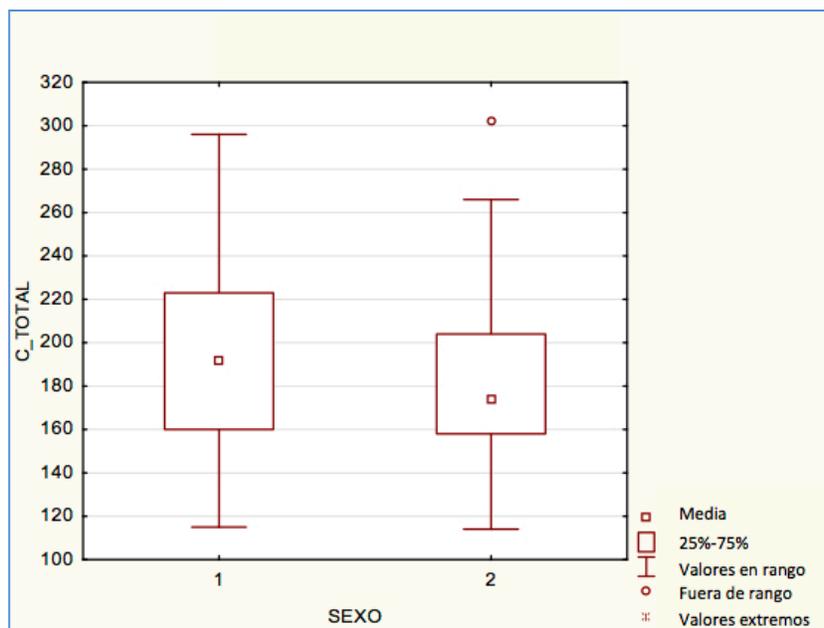
VARIABLE	CORRELACIÓN DE SPEARMAN					
	N= 84 P< 0.05 (correlaciones significativas marcadas en negritas)					
	MEDIA	D. ESTANDAR	SEXO	APOE	C_TOTAL	TRIGLICERIDOS
SEXO			1.000	0.230	-0.168	0.053
APOE			0.230	1.000	-0.158	-0.086
C_TOTAL	187.6	41.9	-0.168	-0.158	1.000	0.199
TRIGLICERIDOS	216.4	120.9	0.053	-0.086	0.199	1.000
HDL_C	37.8	10.0	-0.064	0.047	0.455	-0.341
LDL_C	89.0	28.2	-0.327	-0.159	0.909	0.167

Teniendo en cuenta las correlaciones significativas ($p < 0.05$) del primer análisis exploratorio, se llevaron a cabo dos análisis más con función discriminante teniendo como variables de agrupación los genotipos ApoE y el sexo de los individuos. De los 84 casos de estudio, 72 corresponden al genotipo ε3/ε3, de los cuales, 39 son hombres y 33 mujeres. Por su parte, los 12 casos restantes corresponden al genotipo ε4, distribuidos en 9 mujeres (7 casos ε3/ε4 y 2 homocigotos ε4/ε4) y 3 hombres. El IMC promedio en los hombres con

genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ es de 28.95, mientras que el promedio en las mujeres con el mismo genotipo es de 28, ambos en el rango de sobrepeso. En contraste, el valor promedio del IMC en los hombres que portan el genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$ es de 25.91 y 26 en las mujeres.

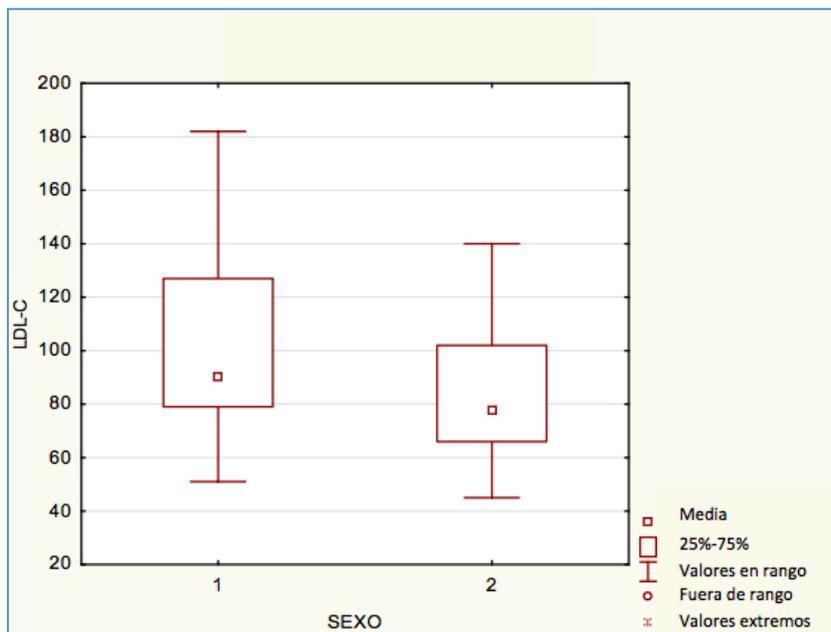
En los 72 casos con genotipo $\epsilon 3/\epsilon 3$ se encontró correlación significativa entre el sexo y los valores de colesterol total ($p < 0.001$) (gráfica 6) y LDL_C ($p < 0.000$) (gráfica 7). En cuanto al genotipo $\epsilon 4/\epsilon 4$, sólo encontramos correlación significativa ($p < 0.05$) entre el colesterol total vs triglicéridos y LDL_C. No se encontró ninguna correlación entre los lípidos y el sexo en los 12 portadores de $\epsilon 4/\epsilon 4$.

Gráfica 6. Colesterol total agrupado por sexo (genotipo Apo $\epsilon 3/\epsilon 3$)



Correlación significativa. Nivel de significancia $p < 0.001$
1= Hombres; 2= Mujeres

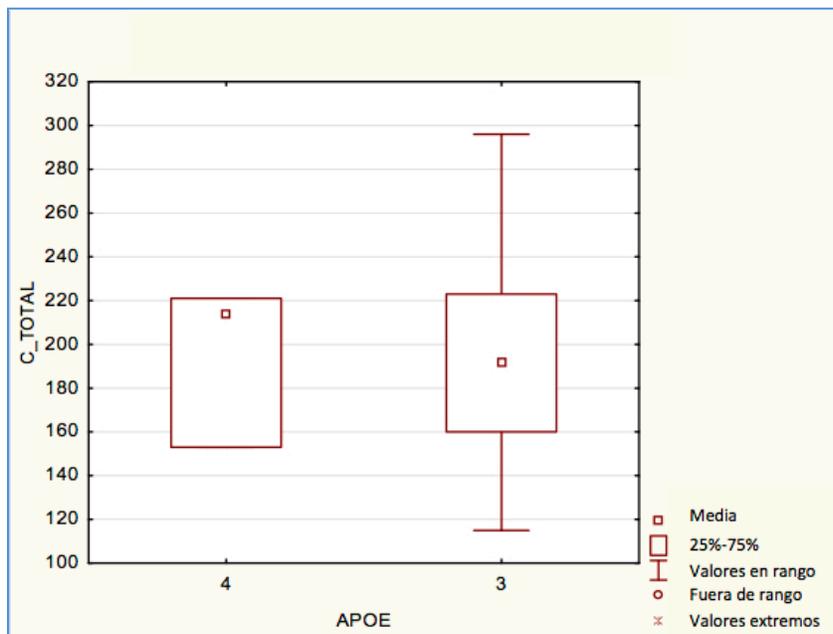
Gráfica 7. LDL_C agrupado por sexo (genotipo Apoε3/ε3)



Correlación significativa. Nivel de significancia $p < 0.000$
1= Hombres; 2= Mujeres

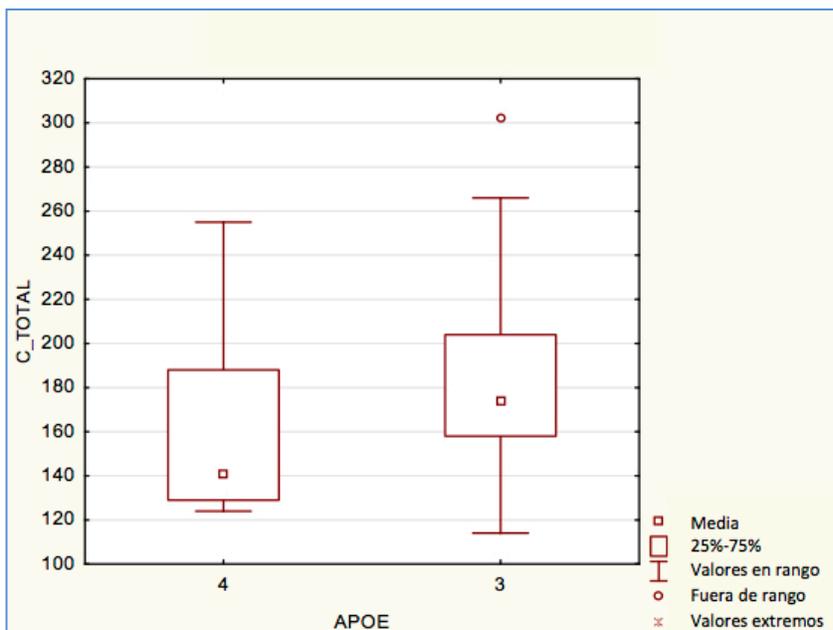
Una vez exploradas las correlaciones teniendo como variable de agrupación el genotipo ApoE, se realizó una exploración por sexo. Estudiando a los hombres únicamente (gráfica 8), encontramos correlación significativa ($p < 0.05$) entre el HDL_C y el resto de las variables: colesterol total, triglicéridos y LDL_C. El colesterol total se correlaciona sólo con HDL_C y LDL_C. En contraste, el análisis de las mujeres (gráfica 9) arroja correlaciones significativas ($p < 0.05$) entre el colesterol total y HDL_C/ LDL_C/ triglicéridos. Asimismo, los triglicéridos están correlacionados con los valores de LDL_C.

Gráfica 8. Correlación entre colesterol total y genotipo ApoE en hombres



Correlación significativa. Nivel de significancia $p < 0.001$
3= Apoε3; 4= Apoε4

Gráfica 9. Correlación entre colesterol total y genotipo ApoE en mujeres



Correlación significativa. Nivel de significancia $p < 0.001$
3= Apoε3; 4= Apoε4

Tabla 12. Valores promedio de lípidos distribuidos por genotipos ApoE y sexo

VARIABLE	C_TOTAL		TGR		HDL_C		LDL_C	
	X	DS	X	DS	X	DS	X	DS
APOε3	190	40	231	139	37	10	90	27
APOε4	172	45	186	98	39	7	78	33
HOMBRES	193	40	225	149	37	11	97	28
MUJERES	181	43	223	120	37	8	79	25

X= Valores promedio; DS= Desviación estándar

A partir del análisis de correlación entre los lípidos en sangre y los genotipos ApoE, en síntesis se puede apuntar lo siguiente:

- 1) No existe correlación significativa entre los genotipos Apo ϵ_3/ϵ_3 , ϵ_3/ϵ_4 y ϵ_4/ϵ_4 y los valores de colesterol total, triglicéridos, HDL_C y LDL_C.
- 2) El sexo se correlaciona significativamente ($p < 0.05$) con los genotipos ApoE y los valores de LDL_C (tabla 11).
- 3) Los valores promedio del colesterol total y LDL_C son significativamente ($p < 0.01$) menores en las mujeres que en los hombres (tabla 12).
- 4) Los portadores del genotipo Apo ϵ_4/ϵ_4 tienen niveles de colesterol total, triglicéridos y LDL_C significativamente más bajos ($p < 0.05$) que los casos de Apo ϵ_3/ϵ_3 (tablas 11 y 12).
- 5) Existe correlación significativa ($p < 0.001$) entre el sexo y los valores de colesterol total y LDL_C en los portadores de Apo ϵ_3 . El sexo no se correlaciona con ninguna variable en los casos de Apo ϵ_4 .

- 6) Los valores promedio de lípidos en los portadores de Apoε4 son los que menor dispersión presentan, al tener los valores de desviación estándar más pequeños (tabla 12).
- 7) El colesterol total se correlaciona significativamente ($p < 0.01$) con los valores de LDL_C y HDL_C, y en menor grado con los triglicéridos ($p < 0.05$).
- 8) De los 84 casos estudiados, 47 presentan valores normales tanto de triglicéridos (TG < 200), como de colesterol de alta densidad (HDL_C > 35); 30 casos presentan valores altos de triglicéridos y valores por debajo del rango de referencia de HDL_C; los 7 casos restantes presentan valores muy altos de triglicéridos (TG > 500 mg/dL). Si se analizan los valores de lípidos por rangos, existe correlación significativa ($p < 0.05$) entre los casos del rango alto de triglicéridos (200-500 mg/ dL) y los casos por debajo del valor de referencia en HDL_C (< 35 mg/dL).

DISCUSIÓN

Los otomíes portadores de Apoε3/ε3 presentan valores promedio de triglicéridos en los límites del rango alto (TG > 200 mg/dL), mientras los valores promedio de HDL_C apenas rebasan el límite de normalidad (HDL_C > 35). Los valores promedio del perfil de lípidos de los doce portadores de Apoε4, que en su mayoría son mujeres (9 casos), son los que mejor se ajustan a los índices de normalidad e idoneidad para dichos indicadores.

Retomando los datos epidemiológicos revisados para la población hidalguense en el periodo entre 1980-2002 (*vid. supra.* página 80), las enfermedades digestivas han representado la principal causa de muerte de los hombres hidalguenses durante las décadas recientes, destacando como enfermedades específicas la cirrosis y las crónicas del hígado. El abuso del alcohol -particularmente del pulque- entre la población otomí ha llamado la

atención de las autoridades de salud por la alta frecuencia de casos de cirrosis hepática reportados en esta región. El índice de mortalidad por cirrosis hepática en México es de 27.6/100,000 habitantes, ocupando la quinta causa de muerte en nuestro país. El índice de mortalidad entre los indígenas otomíes es de 44.8/100,000, debido presuntamente a la alta susceptibilidad al alcohol (Montano Loza 2006: 73). Estadísticamente existe una correlación positiva significativa entre la disponibilidad de recursos pulqueros y su consumo entre los otomíes. Esta misma relación es negativa para el consumo de cerveza, y positiva -aunque no significativa- para otras bebidas destiladas (Narro-Robles *et.al.* 1992: 388). Aunque el daño al hígado puede ser ocasionado por múltiples causas, el estudio de Montano Loza *et.al.* (2006) señala que los otomíes metabolizan el alcohol de manera distinta a como lo hace la población caucásica o mestiza.

Los indicadores demográficos y epidemiológicos tomados en cuenta por los modelos teóricos revisados anteriormente, parecen evidenciar la transición en las principales causas de muerte, donde las enfermedades infecciosas han cedido el paso a las crónico-degenerativas. Así, las dislipidemias son cada vez más frecuentes en la población otomí. La hipertrigliceridemia aislada (en ausencia de hipercolesterolemia), es una dislipidemia muy frecuente, que prácticamente siempre se asocia con una reducción del colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (HDL_C). En la población general, las cifras de triglicéridos (TG) aumentan en los varones a partir de los 20 años de edad, mientras que las mujeres muestran prácticamente las mismas cifras hasta la menopausia. En el rango de edad de 30-50 años, alrededor de 1 de cada 4 varones por sólo 1 de cada 20 mujeres presenta cifras de TG >200 mg/dL. Esta dependencia de los TG con respecto al sexo y la edad está claramente relacionada con el depósito de grasa abdominal, que predomina en el varón y a partir de la menopausia en la mujer.

III. RESULTADOS NUTRICIONALES

LA DIETA ACTUAL DE LOS OTOMÍES DEL MEZQUITAL

Los hábitos alimentarios entre los otomíes de distintas comunidades del Mezquital continuamente llamaron la atención de los investigadores (Gini 1935; Anderson *et.al.* 1946; Schreider 1955; Cravioto *et.al.* 1955) debido a que su dieta estaba constituida casi exclusivamente por tortilla, pulque, frijol, chile y algunos vegetales verdes, careciendo casi en absoluto de alimentos de origen animal. La dieta actual de los otomíes de Ixmiquilpan en general sigue siendo alta en carbohidratos (maíz y leguminosas) y plantas de hojas verdes (Chávez 1982). Sin embargo, como refieren Peña Sánchez y Hernández (2005) “[...] hoy en día esta caracterización se encuentra en transición hacia una dieta de tipo urbano que presenta un alto consumo de alimentos procesados como salchicha, jamón, yogurt y atún, además de una serie de alimentos considerados chatarra de adquisición directa en tiendas como el pan de caja “Bimbo”, las frituras o papitas “Sabritas”, los refrescos “Coca Cola, Fanta y Sprite” además de una amplia dulcería procesada”.

Si bien la dieta de los otomíes ha estado basada preponderantemente en alimentos agrícolas, es cada vez más asiduo el consumo de productos industrializados (Aguilar Piña 2012). Para analizar el cambio en la composición de la dieta se tomó como modelo el estudio clásico realizado por Anderson (*et.al.* 1946), debido a que es el reporte nutricional más completo llevado a cabo en la población otomí del Mezquital y nos permite contrastar los valores nutricionales, la dieta y algunas condiciones de salud en la misma población hace casi siete décadas. De acuerdo con los datos recabados en campo para el presente estudio (tabla 13), el cambio más sensible en la dieta actual de los otomíes ha sido el aumento en la ingesta de proteínas. Si comparamos los valores reportados para la misma

población en la década de 1940, destaca que la adecuación de la mayoría de los nutrientes se sigue manteniendo en la actualidad, no obstante, la fuente alimentaria de la que provienen dichos nutrientes ha cambiado. El caso más destacado es la fuente de proteínas; mientras que en décadas pasadas las proteínas eran primordialmente de origen vegetal, hoy se observa que éstas son de origen animal.

Aunado a dicha circunstancia, destaca que el pulque –componente esencial de la dieta otomí que aportaba la mayor fuente de vitamina C, además de calorías, proteínas, calcio, hierro, tiamina y riboflavina–, se consume cada vez menos entre la población. Además, la vitamina C se relaciona con la disminución de la metilación del ADN, específicamente en líneas de células madre humanas HES2 y HES3 (Coppieters y Dragunow, 2011).

Recientemente Escalante y colaboradores (2004) hicieron el análisis de las secuencias del ADNr 16s y las compararon con bibliotecas de clones a partir de tres muestras de pulque, logrando identificar *Lactobacillus acidophilus*, *Lactobacillus* cepa ASF360, *L. kefir*, *L. acetotolerans*, *L. hilgardii*, *L. plantarum*, *Leuconostoc pseudomesenteroides*, *Microbacterium arborescens*, *Flavobacterium johnsoniae*, *Acetobacter pomorium*, *Gluconobacter oxydans*, y *Hafnia alvei*. El 80.9% de los microorganismos identificados correspondieron al género bacteriano ácido-resistente *Lactobacillus*, reconocido por su capacidad para funcionar como probiótico debido a: (1) la inhibición de patógenos y la restauración de la homeostasis microbiana a través de interacciones microbio-microbio, (2) el aumento de la función de la barrera epitelial y (3) la modulación de la respuesta inmune. Por otra parte es conveniente hacer notar que no fueron aislados bacilos Gram negativos que pudieran indicar alguna contaminación de origen fecal (Escalante *et al.*, 2004).

Según los grupos alimentarios, la dieta actual de los otomíes que se recopiló en campo, se compone de los siguientes alimentos:

Grupo I. Cereales (carbohidratos, que son los que aportan mayor cantidad de energía). El principal cereal es el maíz, que se consume de manera extendida en toda la población diariamente. Constituye aproximadamente el 41% del total de carbohidratos y es la fuente principal de calorías. Otros cereales importantes son el arroz y el trigo, que son consumidos entre 3-4 veces por semana. La sopa de pasta se consume alrededor de 2 veces por semana. Las legumbres no son consideradas en este grupo (a pesar de la cantidad de hidratos de carbono) porque difieren en el total de proteínas.

Grupo II. Legumbres. Las más consumidas en el Mezquital son el frijol y las lentejas; también ingieren haba, garbanzo y alverjón. A partir de las legumbres, se adquieren hidratos de carbono, minerales y vitaminas del complejo B, así como proteínas de origen vegetal. Si son de tipo integral, también proveen fibras y mayor cuota de vitaminas y minerales.

Grupo III. Frutas, verduras y hortalizas (vitaminas, fibras y sales minerales). El jitomate, el chile y la cebolla son ampliamente consumidos, en múltiples maneras de preparación. Asimismo, consumen calabaza, nopal, quelite, brócoli, zanahoria, papa, hongos y hojas verdes (acelgas, espinacas, malva), que se comen a diario, alternadamente. El consumo de frutas es en promedio de 3 a 4 veces por semana, siendo habitual la compra de naranja, plátano, manzana, guayaba y limón. Además existe una gran variedad de flores silvestres que se recolectan, como las de pitajaya, mayo, mezquite, garambullo, maguey, sábila y biznaga, entre otras.

Grupo IV. Carnes (proteínas y grasas saturadas de origen animal). El consumo más generalizado es el de la carne de aves (pollo y gallina). En menor frecuencia se consume la

carne de res, el pescado y el atún. La barbacoa y el carne de puerco se consumen muy esporádicamente y regularmente están asociadas con las festividades. Se alimentan de huevo un promedio de 2 veces por semana. Asimismo los embutidos como el jamón y las salchichas se reservan principalmente para los infantes. La región del Mezquital es rica en variedad de insectos, entre los cuales prefieren los escamoles, las chicharras de nopal, mezquite y encino, las chinches y las hormigas, entre otros.

Grupo V. Lácteos y derivados (aportan proteínas, grasa y calcio fundamentalmente, también algunas vitaminas como A, D y B2). La leche y el yogurt contienen hidratos de carbono, al igual que algunos quesos magros, siendo éstos los principales productos que se consumen.

Grupo VI. Aceites vegetales y animales (grasas saturadas e insaturadas, vitaminas liposolubles como E y A.). El consumo referido de este grupo de alimentos es bajo. Se consume aceite vegetal para preparar o freír algunos alimentos, mientras que la manteca, se reporta como esporádica y sólo en alimentos de la cocina tradicional. En algunas temporadas del año consumen nueces y cacahuates.

En lo que respecta a las bebidas consumidas por los otomíes, destacan el agua natural y de frutas, el aguamiel, refrescos, café e infusiones de hojas y flores. El pulque se sigue consumiendo en las festividades. Asimismo, es de importancia referir la serie de recursos alimenticios que se utilizan en la preparación de platillos considerados por la comunidad como tradicionales¹².

¹² Entre los ingredientes utilizados en los platillos tradicionales otomíes son frecuentes la calabaza, el quelite, nopal, flor de golumbo, sábila y garambullo, maíz, frijol, alverjón y haba; los insectos como chinicuil, xónhue, escamol y chapulín; y animales como conejo, ardilla y tlacuache (Peña Sánchez, 2009).

CÁLCULOS NUTRICIONALES

En la tabla 13 se resume el consumo promedio por persona observado actualmente, los valores reportados en la década de 1940 para la misma población (Anderson *et.al.* [1946] 2009), así como las recomendaciones diarias.

Tabla 13. Valores nutricionales promedio entre los otomíes del Mezquital (hombres)

	Kcal	Proteína (g)	Ca	Fe (mg)	Vitamina A (U.I.)	Tiamina (mg)	Riboflavina (mg)	Niacina (mg)	Vitamina C (mg)
Recomendación <i>National Research</i>	2430	64	0.96	11.4	4331	1.19	1.66	11.9	68.1
Consumo promedio observado 1946	1706	51	0.82	23.2	5498	1.61	0.69	9.4	93.3
% del consumo recomendado	70	80	85	203	127	135	42	79	141
Consumo promedio observado 2012	1911	62.84	0.79	12.27	7238	1.29	1.52	12.83	120.2

Si comparamos los datos alimentarios del Valle del Mezquital a través del tiempo, tenemos que el consumo promedio de calorías diarias en la década de 1940 era de 1,706 kcal, mientras que actualmente es de 1,911 kcal. El porcentaje de calorías que proviene de los carbohidratos no ha variado (68%). No así el consumo de proteínas, el cual se ha incrementado sensiblemente de 51 a 65 gramos en la actualidad. El porcentaje de calorías que provenían de las proteínas pasó del 12% al 14%. Además, el origen de las proteínas también ha variado, pues era inminentemente vegetal, con un consumo esporádico de proteína animal. Anteriormente, la carne de oveja y cabra eran de consumo ocasional, lo mismo que otros productos de origen animal, debido a su elevado costo (Cravioto, *et.al.* 1955). Asimismo, el porcentaje de calorías que provienen de las grasas aumentó del 11% al 18%. El resto de calorías de la dieta provienen del consumo alcohólico. Tan sólo en la

década de 1940 se reporta que el 10.4% de las calorías provenía del alcohol del pulque. En la actualidad, el consumo de pulque ha disminuido paulatinamente, reservándose para las celebraciones; ahora es frecuente el consumo de cerveza entre los hombres de la región. El consumo de vitamina A, tiamina, riboflavina y niacina se ha incrementado en los últimos años. No obstante el fierro y el calcio muestran valores menores en la dieta otomí actual.

Se recomienda que los hidratos de carbono aporten del 60 al 65% del total de la energía. En cuanto a los lípidos, son una fuente de energía concentrada (9 kcal/g), son precursores de hormonas, forman parte de las membranas celulares y algunos son vitaminas liposolubles. La recomendación de lípidos en la dieta no debe de exceder del 30% en condiciones normales. La proteína es un nutriente que se involucra en funciones de tipo estructural y catalítico, además de ser una fuente alterna de energía. Un gramo de proteína aporta 4 kcal. La dieta debe proporcionar del 10 al 15 % del total de energía a partir de las proteínas.

Si tomamos algunos valores de referencia reportados por las Encuestas Nacionales de Alimentación (ENALES) de 1979, 1989 y 1996 encontramos que el promedio de la ingesta de energía diaria por persona en 1979 fue de 1,943 kcal (83% de adecuación nutricional); un consumo de 52 g de proteínas (73% de adecuación), con un aporte energético del 11%. Las zonas con mayor ingesta se localizaron en el norte del país (la zona Noroeste reportó 2,360 kcal). Diez años más tarde, el consumo promedio de energía a nivel nacional fue de 2,118 kcal (90.5% de adecuación), con 60 g de proteínas que aportaban el 13% de la energía, las grasas aportaban el 23% y los carbohidratos el 64%. La zona con menor consumo fue la del Altiplano Este con 1,610 kcal (79.8% de adecuación), con 47.6 g de proteínas (75.9% de adecuación) que aportaban el 12% de la energía, las grasas el 18% y los hidratos de carbono el 70%. No obstante que el consumo de alimentos y nutrientes reportado en la encuesta del 1989 fue menor al observado diez años antes, el porcentaje de

adecuación de energía y de proteínas obtenido resultó superior, debido a que también se registró un cambio en la estructura poblacional atribuible a la migración de la población masculina (Madrigal 1994). En la encuesta ENAL de 1996 el promedio de consumo *per cápita* de energía fue de 1,910 kcal, con un porcentaje de adecuación de 87.3%. La principal fuente de energía se obtenía de los carbohidratos 65%, las grasas aportaban el 23% y las proteínas 12% (Ávila *et. al.* 1997 y Muñoz *et. al.* 1996). El consumo de proteínas, mostró una media de 61 g a nivel nacional; la zona Noroeste refirió el mayor consumo con 69 g de proteínas y la Noreste fue la de consumo menor con una ingesta de 58 g. No se observó una ingesta excesiva de grasas, en tanto que el promedio de consumo fue de 49 g. La zona Noroeste registró nuevamente los valores más altos (63 g); el consumo en el resto de las zonas varió entre 45 g y 47 g (*ibídem*).

LA RESPUESTA FENOTÍPICA NUTRICIONAL DE LOS OTOMÍES A TRAVÉS DEL TIEMPO

La exploración longitudinal de los indicadores de peso, estatura e IMC entre hombres otomíes del Mezquital, desde 1933 hasta la actualidad, revela que hasta la década de 1960, el peso promedio oscilaba en 53 kg, con un IMC de 21; estos valores caen en el rango de normalidad. A partir de 1980 tanto el peso, como la estatura, mostraron un incremento resultado de la transición epidemiológica que atravesó el país. De 1,580 cm de estatura pasaron a 1,628 cm, con un aumento de 4 kg de peso promedio; no obstante, los valores reportados seguían estando en los rangos de normalidad. Existe un vacío de información desde los años ochenta del siglo XX hasta el presente estudio, por lo que no se puede saber con exactitud cuándo comenzó el aumento dramático de peso que se observa en la actualidad. De acuerdo a nuestra muestra, el peso promedio entre los hombres otomíes es

de 75.4 kg con una estatura promedio de 1,648 cm. El cálculo del IMC arroja un valor de 27.8 (tabla 14), que cae en el rango de sobrepeso, de acuerdo a los parámetros aceptados.

Tabla 14. Valores promedio de peso/estatura entre hombres del Mezquital

Series	Gini	Schreider	Gómez-Robleda	M.E. Ramírez	Presente estudio
Año del estudio	1933	1955	1959	1976	2012
N	28	109	270	94	20
Peso (kg)	52.82	52.2	53.06	57.17	75.4
Estatura (cm)	1597	1575	1581	1628	1648
IMC	20.57	21.10	21.23	21.72	27.89

Para las mujeres, el único estudio es el reportado por Anderson *et.al.* en 1946. En aquel tiempo, el peso promedio de las mujeres era de 47.6 kg y 54 kg el de los hombres. No fue posible calcular el IMC debido a que no tomaron en cuenta la estatura. Si comparamos los valores de peso en la actualidad, resulta que el peso promedio de las mujeres es de 61.1 kg con una estatura de 1,510 cm; el cálculo del IMC es de 26.7, cuyo valor cae asimismo en los rangos de sobrepeso. La desviación estándar del peso en las mujeres ($s= 9.6$) indica mucha variación al interior de la muestra, es decir, que tenemos una gama amplia de fenotipos, pasando por los valores de peso normales, hasta el sobrepeso. En nuestro caso de estudio, a pesar de que el gen ApoE está relacionado con el metabolismo de los lípidos, de acuerdo al análisis de correlación no existe asociación significativa ($p < 0.05$) entre las variables genotípicas ($\epsilon 3/\epsilon 3$, $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$) y los niveles de lípidos en sangre. No obstante, es significativa la correlación entre el IMC, el colesterol total, el pliegue subescapular y el contorno de cadera -todas ellas variables relacionadas con la dieta-. Actualmente la población en el Mezquital está presentando valores de sobrepeso no reportados anteriormente. El consumo calórico de los otomíes a mediados del siglo XX era de 1,700 kcal diarias, cifra considerablemente menor que las 1,900 kcal que en promedio consumen

hoy en día. Es notorio que aunque la ingesta calórica es mayor, ésta no alcanza los valores registrados para otras regiones del país.

Si las muestras provienen de la misma población y han estado sometidas al mismo ambiente, no se esperarían diferencias significativas para las dimensiones corporales individuales, ni para las combinaciones de ellas expresadas en forma de índices. La premisa anterior al parecer se sostuvo a lo largo del siglo XX, cuando el entorno y la dieta de los otomíes les permitía un abasto relativamente estable de productos agrícolas que, combinados con el consumo esporádico de proteínas y baja ingesta de grasas y azúcares, los mantenía dentro de los rangos normales de peso. Al parecer, el consumo de maíz, pulque, frijol, frutas, verduras y la baja ingesta de proteína animal, resultaba ser una dieta suficientemente adecuada para los otomíes del Mezquital. Tomemos en cuenta que los otomíes portan la herencia genética amerindia de los pueblos agrícolas mesoamericanos, así como de los cazadores-recolectores reportadas con diferente frecuencia en relación con los genotipos ApoE $\epsilon 3/\epsilon 4$ y $\epsilon 4/\epsilon 4$ (Corbo y Scacchi 1999).

La antigüedad de los primeros otomianos en los valles centrales de México y la continuidad de la ocupación humana en el Mezquital, los hace herederos de una larga tradición de adaptaciones ecológicas y de múltiples estrategias para la subsistencia; aunado al hecho de que, dada su situación geográfica, son grupos formados a partir del flujo genético del norte y del sur a través del tiempo. El fluctuante entorno geográfico y ecológico del Mezquital ha inducido a sus pobladores a la sobrevivir con base en una gama muy variada de alimentos. Desde las formas agrícolas mesoamericanas hasta la tradición de cazadores-recolectores, los otomíes son un pueblo de frontera que ha transitado por distintas tradiciones alimentarias.

V

INTERACCIONES GENÉTICAS, FENOTÍPICAS Y SOCIO-AMBIENTALES EN LA TRANSICIÓN NUTRICIONAL DE LOS OTOMÍES DEL MEZQUITAL

COMENTARIOS FINALES

En el presente estudio se analizó el impacto de la reciente transición nutricional en la respuesta fenotípica a la dieta entre los otomíes del Valle del Mezquital, como resultado de la interacción entre el componente genético y los factores socio-ambientales. A diferencia de los contextos donde la transición nutricional va acompañada de una clara sustitución de un modo de vida predominantemente campesino por uno plenamente industrial, en términos económicos, epidemiológicos y alimentarios, el Mezquital muestra un caso de transición hacia la coexistencia de distintos escenarios nutricionales, es decir que, con una fuerte presencia de la llamada dieta tradicional, se da una paulatina incorporación de productos y bebidas industrializadas (refrescos, jugos envasados, saborizantes artificiales).

La fórmula tradicional con la que estos pueblos han logrado reproducirse se está viendo alterada por una nueva configuración económica, en la cual hay cada vez mayor dependencia de las importaciones (i.e. maíz), aunado al declive del cultivo del agave, la disminución de la producción agrícola local y el fomento de la disminución en el consumo del frijol. Ante el desplome agropecuario que se comenzó a gestar a partir de la década de 1980, se redujo considerablemente el consumo de granos básicos, carnes rojas, huevos, frutas, verduras y lácteos, aumentando el consumo de cereales, pan blanco, pastas y fórmula láctea, lo cual está teniendo serias consecuencias en la salud, sobre todo en aquellas poblaciones cuya dieta tradicional está estrechamente ligada a la economía de subsistencia y la práctica agrícola.

Aunque la dieta otomí sigue siendo predominantemente agrícola, el abandono paulatino de la economía de auto-subsistencia ha conllevado a la reducción en la ingesta de algunas frutas, verduras y plantas endémicas. Por otro lado, las fluctuaciones monetarias han provocado el encarecimiento de algunos productos -como los granos básicos- teniendo que disminuir o incluso sacrificar su consumo. Al disminuir la ingesta de frutas, verduras y plantas endémicas, los otomíes están perdiendo una importante fuente de antioxidantes, vitaminas y minerales esenciales para el mantenimiento óptimo del organismo. Aunado a lo anterior, el aumento relativo en el consumo de alimentos fritos y de azúcares refinados (refrescos, jugos) sólo ha agravado la resistencia a la insulina y las hepatopatías. En el caso de los hombres, el consumo crónico de alcohol deriva en las altas cifras de cirrosis hepática que se reportan para la región (Montano Loza *et.al.* 2006); lo anterior, aunado a un cambio cultural con cada vez menor exigencia del trabajo físico, está generando mayores cifras de enfermedades cardiovasculares, diabetes *mellitus* y tumores malignos, compartiendo la obesidad y el síndrome metabólico como factores de riesgo.

Según los indicadores tomados en cuenta por los modelos teóricos de transición en el estado de Hidalgo, se puede señalar que entre los otomíes las distintas fases de la transición no se suceden la una a la otra. En el Mezquital las nuevas fases alcanzadas no cancelan las expresiones que les anteceden; por el contrario, existe continuidad de las estrategias económicas creadas posiblemente desde la época prehispánica -y culturalmente transmitidas hasta nuestros días-, que se traslapan con aquellas creadas más recientemente. Los trabajadores otomíes y sus familias han experimentado un constante ir y venir entre distintas prácticas y lógicas económicas. Este proceso, se ha intensificado y vuelto más evidente con el crecimiento de la migración transnacional, que ha abierto la puerta a un nuevo proceso de adaptación y cambio que se agrega a la tensión regional entre formas de

vida agrícola e industriales, entre el ámbito de la producción doméstica y local y los grandes mercados nacionales e internacionales.

MODELO TEÓRICO DE TRANSICIÓN NUTRICIONAL EN EL VALLE DEL MEZQUITAL

A partir del análisis integrado de los datos genéticos, antropométricos, metabólicos y nutricionales, se puede dar cuenta de una realidad más compleja en la respuesta fenotípica a la dieta entre la población otomí. Para abordar el problema de la transición nutricional en el Valle del Mezquital se propone un modelo que plantea la coexistencia de distintos escenarios económicos, epidemiológicos y nutricionales, que derivan en respuestas fenotípicas distintas (figura 10).

El eje del modelo es la expresión fenotípica, que resulta de la interacción entre el componente [epi]genético y los elementos socioculturales relacionados con la alimentación (dieta, hábitos alimenticios, disponibilidad de recursos agrícolas, actividad física), que permiten la expresión de una gama de fenotipos que van de los rangos de bajo peso hasta el sobrepeso. Respecto a la transición que se observa actualmente en el Mezquital cabría preguntarse ¿por qué un rasgo con aparente componente hereditario -como la obesidad- se presenta cada vez con mayor frecuencia entre los otomíes del Mezquital, aún cuando su constitución genética no haya variado sensiblemente en las últimas tres décadas? ¿cómo interactúan los factores genéticos y los ambientales en la expresión de determinados fenotipos? Si la población se había mantenido estable en los rangos normales de peso durante el siglo XX (tabla 14), los cambios observados en los valores de peso y lípidos en sangre probablemente pueden ser atribuibles a las modificaciones directas en la dieta y a la reducción de la actividad física, que han inducido un diferencial entre el entorno nutricional experimentado durante los primeros años de vida (o incluso el periodo de gestación

ontogénica) y el ambiente tanto socioeconómico, como cultural en el que se desarrolla cada individuo en la vida adulta.

I. FACTORES SOCIO-AMBIENTALES

Actualmente coexisten dos escenarios nutricionales entre los otomíes del Mezquital. [1] El primer caso retrata el escenario nutricional que probablemente se ha mantenido durante milenios. Según los datos reportados, al menos hasta *c.* 1980 los otomíes seguían la dieta tradicional, presentando valores de peso en rangos normales (Gini, 1933; Anderson, 1946; Schreider, 1955; Gómez-Robleda, 1959; M.E. Ramírez, 1976). La actividad física era intensa cuando la economía estaba basada en la práctica agrícola. Este contexto afectó a la gente de mayor edad actualmente.

A lo largo de la historia, los otomíes han tenido ciclos económicos intercalados entre abundancia y escasez de recursos. Cuando la disponibilidad de recursos agrícolas ha sido abundante, los otomíes han tenido un consumo adecuado de proteínas, carbohidratos, grasas, vitaminas y minerales. Su dieta se ha complementado con el consumo esporádico de productos de origen animal, y la ingesta de azúcares ha sido baja. No obstante, la fluctuación histórica de recursos en la región ha conllevado el ciclo de enfermedad formado por el hambre y los agentes infecciosos, que se ha reportado durante décadas (Saucedo *et.al.* 2001). Si bien es cada vez menos frecuente dicho escenario, aún existen familias que sufren condiciones de salud y nutrición deficientes.

[2] El segundo caso retrata el escenario nutricional que se observa cada vez con mayor frecuencia entre las familias otomíes, en el cual se combina la dieta agrícola tradicional, con productos industrializados y bebidas con alto valor energético. La actividad física entre

los otomíes del Mezquital ha disminuido en relación a las décadas anteriores, debido al paulatino abandono de la práctica agrícola doméstica, la mejora de los caminos, los transportes y el abasto local, entre otros factores. La expansión de la dependencia a la economía de mercado ha favorecido el acceso a una variedad de productos no convencionales, a la par de la reducción de la capacidad de la economía de auto-subsistencia. La oferta cada vez más amplia de comida y productos industrializados, aunado a la precariedad económica, propicia el aumento en el consumo de carbohidratos simples (harinas y azúcares refinadas). En consecuencia, como ya se dijo, ha disminuido el consumo de frutas, verduras y plantas endémicas, pues el ingreso promedio impide comprar en el mercado productos que antes se cultivaban en las casas (huertos de traspatio).

II. LA VARIACIÓN DE LA RESPUESTA FENOTÍPICA NUTRICIONAL

Generalmente la respuesta fenotípica es percibida como la expresión de un genotipo en un ambiente determinado. Para evaluar las variaciones fenotípicas, en este estudio se tomaron en cuenta dos tipos de variables que pueden ser estudiadas por rangos: 1) antropométricas (peso, talla, pliegues subcutáneos, diámetros y perímetros corporales) y 2) serológicas (niveles de colesterol total, LDL_C, HDL_C y triglicéridos). De los índices antropométricos analizados (perfil restringido de la ISAK), podemos identificar dos conjuntos de variables: a) los indicadores asociados con el peso del individuo: perímetro del brazo, cintura, caderas, pantorrilla, femoral, diámetro de muñeca y b) aquellas variables relacionadas con el género del individuo que nos permiten agrupar entre hombres y mujeres: peso, estatura, pliegue del bíceps, perímetro de cintura y diámetros humeral, femoral, y de muñeca. La variación de la respuesta fenotípica obedece a procesos más complejos en la interacción entre el componente genético y los factores socio-ambientales. [A] La respuesta fenotípica

que se observó cuando los otomíes siguen con su dieta tradicional comprende valores de peso, niveles de lípidos e índices antropométricos en rangos normales. [B] El fenotipo que se expresa ante un escenario de escasez y enfermedades infecciosas corresponde al bajo peso y de snutrición. Los valores antropométricos observados están en los límites bajos. Aunque cada vez es menos habitual la condición de bajo peso entre los otomíes, encontramos algunos casos (N= 2) en nuestra muestra. [C] La acción combinada entre el aumento del consumo de carbohidratos, la disminución del consumo de frutas y verduras, así como de grasas de origen vegetal, está rompiendo el equilibrio mantenido durante milenios. En consecuencia, actualmente se presentan casos de sobrepeso y valores de lípidos fuera de rango normal.

III. FACTORES GENÉTICOS

Se ha propuesto que el cambio de dieta y la falta de actividad física como los principales responsables del sobrepeso que actualmente atraviesan numerosas poblaciones a nivel mundial (Popkin 2011).

Cuando se estudia la variabilidad de un rasgo genético particular, generalmente se toma en cuenta la diversidad alélica (a menos que se trate de un análisis de expresión génica). Sin embargo dicho rasgo genético puede estar estadísticamente asociado o no con la respuesta fenotípica a la dieta; en nuestro caso de estudio la diversidad genotípica de la apolipoproteína E obtenida, resultó independiente de la expresión fenotípica de las variables antropométricas y los niveles de lípidos en sangre. El inminente cambio en la constitución somática de los actuales otomíes probablemente tiene que ver con el desequilibrio que se observa entre el escenario nutricional reportado en décadas pasadas y el ambiente cada vez más industrializado que se advierte actualmente en el Mezquital. No

obstante que la transición nutricional a la que se hacemos referencia ha tenido lugar de manera paulatina, contrasta la velocidad en los cambios fenotípicos entre los otomíes respecto a los valores de peso e índices antropométricos, que apuntan hacia la obesidad. Al no encontrar relación directa entre el genotipo-fenotipo en nuestro caso de estudio, la dieta ocupa un lugar preponderante en la compleja problemática que engloba el llamado síndrome metabólico.

Sin embargo, la relación gen-dieta podría ser un poco más compleja que el simple aumento del tejido adiposo como consecuencia del consumo directo de productos novedosos en la dieta. Se sabe que la expresión de un gen puede ser modificada por ciertos mecanismos epigenéticos que involucran la inhibición del acceso a la transcripción de algunos genes. Existe evidencia que muestra que los factores ambientales tales como la dieta, están involucrados en dichos mecanismos epigenéticos (Mastroeni *et. al.*, 2011). Debido a que en el presente estudio se analizó la variabilidad alélica, sólo es posible enunciar de manera teórica, la posibilidad de que algunos mecanismos epigenéticos pudiesen estar interactuando en el complejo proceso que involucra la respuesta fenotípica y el entorno alimentario.

La respuesta fenotípica que los otomíes han exhibido a lo largo del tiempo, expresa la interacción entre el componente genético, la dieta y el ambiente -que incluye ecología, cultura (hábitos alimenticios y actividad física) y economía-, lo que ha permitido la plasticidad fenotípica que se observa actualmente en el Mezquital. Cuando se estudian los rasgos genéticos (genotipo), no se puede conocer exactamente si existen (o existieron) procesos epigenéticos involucrados en la respuesta fenotípica individual. Teniendo en cuenta la edad de la muestra analizada y que los escenarios económicos en el Valle del Mezquital han sido fluctuantes (y por ende el origen y la cantidad de los alimentos), se

parte del hecho de que actualmente existe un entorno distinto al que se tenía hace tan sólo tres décadas. El aumento en los valores de peso y dislipidemias podrían ser el resultado del diferencial que existe entre un entorno dietético agrícola tradicional y un escenario mixto de alimentación, en el que la incorporación de productos industrializados es cada vez más frecuente, a la par de la disminución de la actividad física. Así, el riesgo de padecer una enfermedad relacionada con la alimentación, sería notablemente aumentada por un desajuste entre el entorno dietético encontrado durante los primeros años de vida o incluso en las primeras fases del desarrollo ontogénico (en la fase de programación metabólica) (Heijmans *et.al.* 2008; Einstein *et.al.* 2010; Godfrey *et.al.* 2011) y las condiciones a las que se está expuesto en la vida adulta. El epigenotipo adquirido durante la vida temprana parece conferir una susceptibilidad mucho más fuerte para este síndrome, que el mismo genotipo (Stöger 2008, Slomko *et.al.* 2012). Los dos escenarios alimentarios (dieta tradicional/ disponibilidad de recursos variable *vs* dieta industrializada/ abundancia de recursos) probablemente son las condiciones ambientales que ajustan los límites de la norma de reacción canalizada, al estar involucrados en los mecanismos epigenéticos que modulan la programación metabólica (*vid. supra.* p. 65- 75). En el modelo propuesto, [3.1] un entorno con disponibilidad de recursos variable, cuya dieta es eminentemente agrícola con consumo esporádico de proteína animal, programaría un epigenotipo metabólico ahorrador; en contraste [3.2], una dieta mixta industrializada con oferta estable de productos podría programar un epigenotipo «abundancia» robusto, que despliegue una mínima variabilidad.

Al combinar la información de la constitución genética otomí con los datos de los genotipos ApoE y su correlación con los valores de lípidos en sangre, se cuenta con un panorama más

completo y a la vez específico, de las posibles interacciones entre los factores genéticos (p.e. la programación metabólica) y la respuesta fenotípica.

Se puede apuntar que los otomíes del Mezquital son un pueblo de frontera cuya estructura genética forma parte del Altiplano Central (compartida mayoritariamente por los hablantes de náhuatl y de lenguas otomangués), al mismo tiempo que del norte de México. Por otra parte, los otomíes también pueden ser considerados de frontera al ser la población indígena con mayor herencia europea del país ($\approx 24\%$ según el gen *HLA-DRB1*; 24% según el cromosoma Y, así como el mayor número de haplotipos no-amerindios 38.2%).

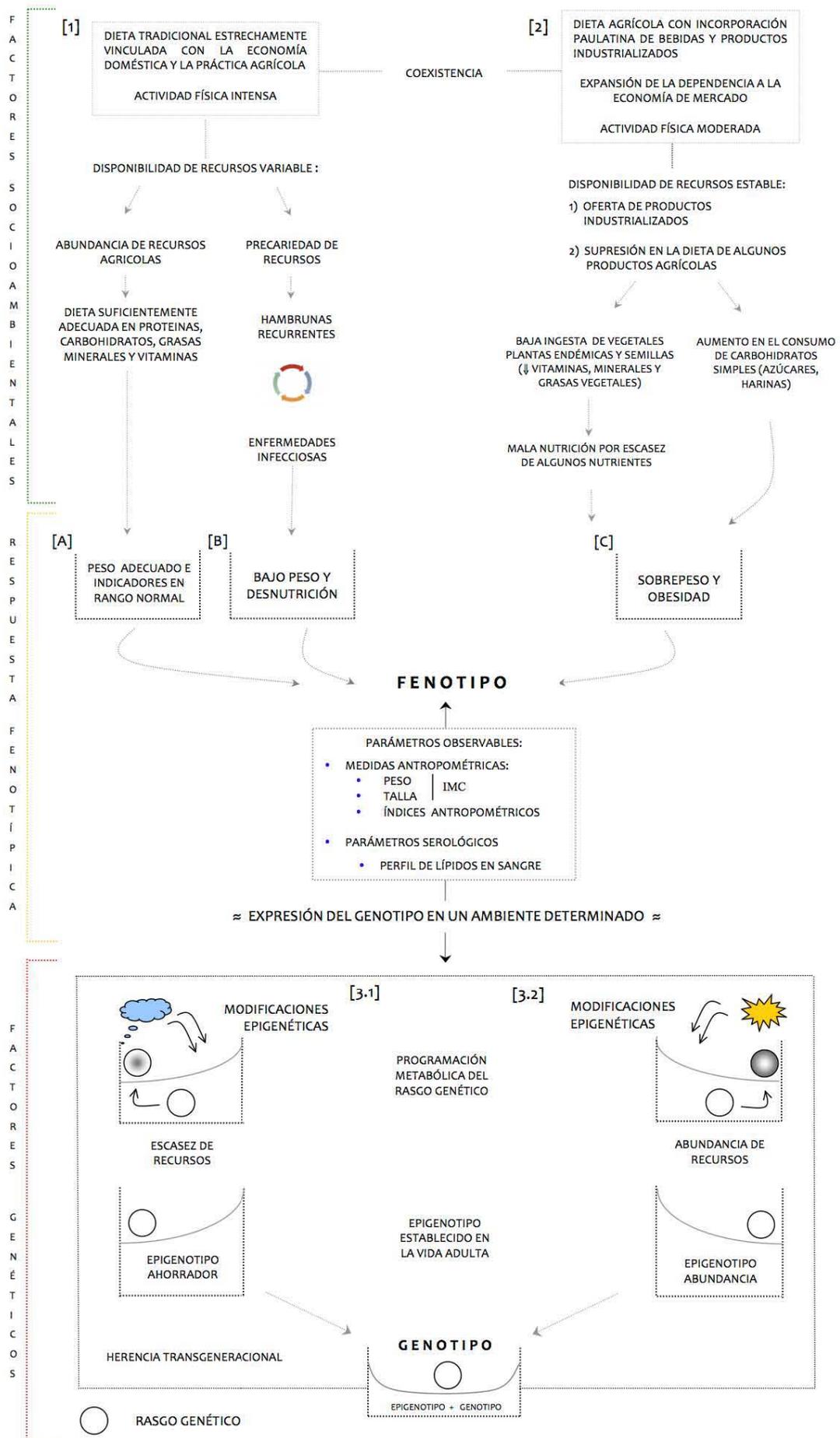
De esta manera, es claro que la variabilidad que porta cada sistema genético se ha conformado históricamente por la acción del flujo genético no simétrico respecto al sexo. El análisis combinado de los alelos *HLA-DRB1* y *-DQB1*, los genotipos ApoE ($\epsilon 3/\epsilon 4$; $\epsilon 4/\epsilon 4$), el cromosoma Y (González-Sobrino *et.al.* 2014) y el ADN mitocondrial (Juárez-Martín, 2010) nos permite señalar que alto grado de mestizaje entre otomíes y europeos, africanos y asiáticos es preponderantemente masculino y que la base poblacional femenina es claramente amerindia. Por lo cual es notorio que 9 de los 12 casos de Apo $\epsilon 4$ reportados en el presente estudio sean mujeres y que esta correlación sea significativa ($p < 0.05$).

Ante la no correspondencia entre la variabilidad de la ApoE y el perfil de lípidos, se puede proponer que la presencia de alelos Apo $\epsilon 4$ -reportados en mayor frecuencia en las poblaciones nortenas del país y en grupos cuyo estilo de vida estuvo asociado con la caza-recolección- responde probablemente a los efectos de la deriva genética, más que a los procesos de selección positiva sugeridos por algunos autores (Borinskaya *et.al.* 2007; Eisenberg *et.al.* 2010).

Los valores en los indicadores de riesgo: colesterol total, HDL_C, triglicéridos e índices antropométricos, demandan mayor énfasis en la intervención médica, políticas económicas y de salud entre los grupos indígenas mexicanos. Al parecer, la fórmula para mantener el equilibrio homeostático es aquella que ya ha sido probada por estos grupos a lo largo de milenios, que implica una dieta alta en carbohidratos complejos, semillas, vegetales, consumo esporádico de proteína animal e ingestión nula de azúcares procesados, en combinación con actividad física de moderada a intensa.

Aunque el crecimiento de la prevalencia de sobrepeso y obesidad que se venía observando en México desde la década de 1980 disminuyó notablemente para el año 2012 (ENSANUT <http://ensanut.insp.mx>), los niveles actuales distan mucho de ser aceptables. El reconocimiento de la variabilidad genética de las poblaciones indígenas mexicanas, a la par de la recuperación de algunos alimentos fundamentales en su dieta tradicional, son factores que deberían ser tomados en cuenta en la formulación de las políticas de salud pública encaminadas a prevenir el avance de las enfermedades relacionadas con el síndrome metabólico y en su caso, poder revertir los daños en la salud asociados a los recientes cambios en el estilo de vida.

FIGURA 10. MODELO TEÓRICO DE TRANSICIÓN NUTRICIONAL EN EL VALLE DEL MEZQUITAL



ANEXO 1

1. LA TÉCNICA ANTROPOMÉTRICA

PROTOCOLO DE MEDICIÓN

Siguiendo a Betancourt (2008), se debe tomar en cuenta que casi todas las medidas se realizan con el sujeto en posición de atención antropométrica, que es el sujeto de pie con el cuerpo erecto, la cabeza ubicada en el plano de Frankfort (determinado por una línea imaginaria, perpendicular al eje longitudinal del cuerpo, que une el borde inferior de la órbita izquierda con el tragio), los brazos relajados a los lados del cuerpo con las palmas de las manos hacia los muslos -en pronación-, los talones juntos y las puntas de los pies separadas en un ángulo aproximado de 45°.

- Explicar el objetivo de la toma de datos y del estudio.
- Mantener una distancia adecuada y una ética profesional en la toma de medidas.
- Anotar la fecha, hora y nombre completo del sujeto.
- Calibrar el equipo de medición con antelación.
- Localizar el punto antropométrico siguiendo las estructuras óseas con la yema del dedo. Realizar las marcas de los puntos con lápiz dermográfico. Confirmar la correcta localización (en algunas ocasiones la grasa se mueve con la presión y la piel se estira, por lo que el punto puede variar cuando se deja de presionar).
- Tomar las mediciones, tratando de hacer la secuencia de arriba hacia abajo. Las medidas se toman por duplicado, siempre del lado derecho del sujeto. Los pliegues se sujetan con la mano izquierda, mientras que el instrumental se maneja con la derecha.

2. EL EQUIPO ANTROPOMÉTRICO

Tallímetro (o estadiómetro).- mide la estatura y la talla sentado. Puede ser una cinta milimétrica apoyada en la pared y con un cursor deslizante para indicar la medición.

Báscula.- mide el peso. Puede ser mecánica o digital, pero su precisión no debe rebasar los 100 g.

Antropómetro.- es una barra metálica con un cursor deslizante que se extiende gracias a cuatro segmentos desmontables. Sirve para medir desde diámetros, hasta longitudes y alturas.

Cinta antropométrica.- mide perímetros y ayuda a localizar los puntos medios de los segmentos corporales. Deberá ser de un material flexible, no extensible y de una anchura máxima de 7 mm.

También es conveniente que la graduación no comience justo en el extremo de la misma para tener una sección libre para manipular la cinta.

Plicómetro.- es un aparato que sirve para medir el pánículo adiposo. Dependiendo del modelo puede tener una precisión de 0,2 a 1 milímetro. El rango de mediciones debería estar, al menos entre los 0 y los 48 mm. Las ramas del plicómetro deberán tener una presión constante igual a 10 gr/mm².

Segmómetro.- mide las longitudes de segmentos corporales y algunas alturas. Es una cinta metálica con dos extensiones de 6 a 7 cm, una fija en un extremo y la otra deslizante a lo largo de la cinta métrica.

3. PLANOS

1. Plano sagital: divide al cuerpo en partes derecha e izquierda.

2. Plano coronal o frontal: divide al cuerpo en partes anterior y posterior.

3. Plano horizontal o transversal: divide al cuerpo en una parte superior y otra inferior.

4. PUNTOS SOMATOMÉTRICOS

4.1 PUNTOS SOMATOMÉTRICOS DEL PLANO SAGITAL

Vértex.- es el punto superior de la cabeza en el plano medio-sagital. Será el punto superior de la cabeza cuando ésta se encuentra en el Plano de Frankfort. Para ello, el borde inferior de la órbita (*orbitale*) debe formar una línea imaginaria paralela al suelo con el punto más alto del conducto auditivo externo (*tragion*).

Genumedial.- punto más prominente del cóndilo interno del fémur.

Iliocrestal.- punto más saliente en sentido lateral de la cresta ilíaca.

Ilioespinal.- punto más inferior y prominente de la espina ilíaca anterosuperior.

Mesobraquial.- punto que marca la distancia media entre el acromio y el olécranon.

Mesoesternal (*mesoesternale*)- es el punto situado en el cuerpo del esternón a nivel de la cuarta articulación condroesternal, en la intersección de los planos medio sagital y horizontal.

Olécranon.- situado en la apófisis del mismo nombre en el extremo superior del cúbito.

Onfalio.- punto ubicado en el centro del ombligo.

Supraesternal (*supraesternale*)- es el punto localizado en el borde superior de la escotadura supraesternal en el plano medio sagital.

Supraileoespinal anterior.- punto situado por encima del punto ileoespinal anterior, sobre la cresta ilíaca en la línea imaginaria que desciende de la línea axilar anterior.

4.2 PUNTOS SOMATOMÉTRICOS DEL MIEMBRO SUPERIOR

Acromial (*acromiale*).- es el punto situado en el borde superior externo del acromion. Para localizarlo, se debe seguir la espina de la escápula hasta su punto más externo y subir para localizar el punto superior más externo.

Humeral medial.- punto más prominente del epicóndilo interno del húmero.

Humeral lateral.- punto más prominente del epicóndilo externo del húmero.

Radial (*radiale*).- es el borde más superior y lateral de la cabeza del radio. Para localizarlo se palpa la fosa lateral del codo y se le realiza al sujeto una pronación/supinación del codo. Notaremos que la cabeza del radio rota y el húmero permanece fijo.

Estiloideo (*stylion*).- punto más distal de la apófisis estiloides del radio.

Dactilio.- punto más distal del dedo medio cuando los brazos caen a lo largo del cuerpo y los dedos están en extensión. La distancia entre el medio estiloideo y el punto dedal se utiliza para medir la longitud de la mano.

4.3 PUNTOS SOMATOMÉTRICOS DEL MIEMBRO INFERIOR

Ileocrestal.- punto más lateral del tubérculo iliaco de la cresta iliaca.

Ileoespinal.- punto más inferior de la espina iliaca antero-superior. Es el punto donde se inserta el sartorio, por lo que una rotación externa del muslo ayuda a localizar el punto. Este punto se utiliza para localizar la zona donde se tomará el pliegue supraespinal.

Trocantéreo (*trochanterion*).- es el punto superior del trocánter mayor del fémur (no el mas lateral). Es muy difícil de localizar cuando existe un gran desarrollo de los abductores. Se puede realizar una presión de la cadera contraria o pedirle al sujeto que ponga la pierna derecha sobre el banco antropométrico para que se relaje el tensor de la fascia lata.

Tibial lateral.- punto más proximal y lateral de la superficie glenoidea de la cabeza tibial.

ANEXO 2

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

PROYECTO DE INVESTIGACIÓN ANTROPOLÓGICA: IMPACTO SOCIAL E IMPLICACIONES GENÉTICAS DEL USO DEL PULQUE ENTRE LOS OTOMÍES DEL VALLE DEL MEZQUITAL

Por medio de la presente manifiesto que estoy de acuerdo en donar voluntariamente una muestra consistente en 16 ml de mi sangre con fines exclusivos de investigación.

El propósito del estudio es conocer el vínculo entre algunos aspectos culturales relacionados con la alimentación y los datos del material genético, asociados exclusivamente con la variabilidad a nivel grupal.

El procedimiento es gratuito y los datos obtenidos son confidenciales. Las muestras biológicas extraídas estarán resguardadas en el Laboratorio de HLA del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias.

Al firmar la presente carta, entiendo y acepto que:

- Se me ha explicado de manera previa en qué consiste mi participación.
- He aceptado de manera voluntaria.
- Que los resultados obtenidos no ofrecen ninguna mejoría en el tratamiento de ninguna enfermedad, así como no tienen validez diagnóstica.
- Que puedo decidir no participar, sin que se vean afectados mis derechos o el trato que reciba posteriormente.

Nombre del otorgante: _____

Firma _____ Fecha: _____

Testigo 1

Testigo 2

Nombre y Firma

Nombre y Firma

Investigador responsable:
Mtra. en Antropología: Ana Itzel Juárez Martín.



Vo. Bo.
Delegación
Municipal
San Nicolás.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Achilli A., Perego U.A., Bravi C.M., Coble M.D., Kong Q-P, *et. al.*
2008 The Phylogeny of the Four Pan-American MtDNA Haplogroups: Implications for Evolutionary and Disease Studies. *PLoS ONE* 3(3): e1764.
- Aguilar, C.; Talavera G., Ordovas J., Barriguete J., Guillén L., Leco M., Pedro-Botet J., González-Barranco J., Gómez-Pérez F. y Rull J.
1999 The apolipoprotein E4 allele is not associated with an abnormal lipid profile in a Native American population following its traditional lifestyle. *Atherosclerosis* 142: 409-414.
- Aguilar, Adrián y Graizbord, Boris
2001 La distribución espacial de la población. Concentración y dispersión, en Gómez de León, José y Cecilia Rabell (Coord.). *La población de México. Tendencias y Perspectivas sociodemográficas hacia el siglo XXI*. CONAPO/FCE, México, 553-604.
- Aguilar Piña, Paris
2012 Tradición y alimentación en el Valle del Mezquital. En *Los pueblos indígenas de Hidalgo. Atlas etnográfico*. Báez L., G. Garrett, D. Pérez (Coords.) Instituto Nacional de Antropología e Historia/ Gobierno del Estado de Hidalgo México. 147-173.
- Alaez, C., Infante, E., Pujol, J., Duran, C., Navarro, J.L., Gorodezky, C.
2002 Molecular analysis of HLA-DRB1, DQA1, DQB 1, DQ p romoter polymorphism and extended class I/class II haplotypes in the Seri Indians from Northwest Mexico. *Tissue Antigens* (59): 388–396.
- Anderson, R., Calvo, J., Serrano, G., Payne, G.
2009 Estudio del estado de nutrición y los hábitos alimentarios de comunidades otomías en el Valle del Mezquital de México. *Salud Pública de México/ vol. 51, (4):S657-S674*.
- Arnaiz-Villena, A., Vargas-Alarcon, G, Granados, J., Gomez-Casado, E., Longas, J, Gonzales-Hevilla, M., Zuniga, J., Salgado, N., Hernandez-Pacheco, G., Guillen, Martinez-Laso, J.
2000 HLA alleles in Mexican Mazatecs, the peopling of the Americas and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* (56): 405–416.
- Arnaiz-Villena, A., Siles, N., Moscoso, J., Zamora, J., Serrano-Vela, J.I., Gomez-Casado, E., Castro, M.J., Martinez-Laso, J.
2005 Origin of Aymaras from Bolivia and their relationship with other Amerindians according to HLA genes. *Tissue Antigens* (65): 379–390.
- Arnaiz-Villena, A., Moscoso, J., Serrano-Vela, J., Marínez-Laso, J.
2006 The uniqueness of Amerindians according to HLA genes and the peopling of the Americas. *Inmunología* 25(1): 13-24.
- Arnaiz-Villena, A., Moscoso, J., Granados, J., Serrano-Vela, J.I., Peña de la A., Reguera, A., Ferril, A., Seclen, E., Izaguirre, R., Perez-Hernandez, N., y Vargas-Alarcon, G.
2007 HLA Genes in Mayos Population from Northeast Mexico. *Current Genomics* 8:466-475.
- Arnaiz-Villena, A., A. Sedeka, J. Granados-Silvestre, et al.
2011 Human leukocyte antigen-DRB1 class II genes in Mexican Amerindian Mazahuas: genes and languages do not correlate. *Genet. Test. Mol. Biomarkers* 15, 97–102.
- Arzate Salgado, Jorge
2011 Región y desigualdades económico-sociales. El caso del Valle de Toluca y el Valle del Mezquital. México. *Espacios públicos* (14)32: 248-257.

- Arzate Salgado, J. y Vizcarra Bordi, I.
2007 About Transnational Male Migration: Structural Violence and Gender in Campesino Communities of Estado de México, México. *Migración y Desarrollo*, 2007.
- Ávila A., Shama T y Chávez A.
1997 Encuesta Nacional de Alimentación y nutrición en el medio rural 1996, México, Instituto Nacional de la Nutrición/ SEDESOL – DIF – SSA – IMSS – INI – UNICEF, 156 p.
- Báez Cubero, Lourdes y Moreno Alcántara, Beatriz
2012 Organización social y política en Acaxochitlán y el Valle del Mezquital. En *Los pueblos indígenas de Hidalgo. Atlas etnográfico*. Báez L., G. Garrett, D. Pérez (Coords.) Instituto Nacional de Antropología e Historia/ Gobierno del Estado de Hidalgo México. 147-173.
- Barquera Cervera, S. y Tolentino, L.
2005 Geografía de las enfermedades asociadas con la nutrición en México: Una perspectiva de transición epidemiológica. *Papeles de Población*, enero-marzo, número 43: 133-148.
- Barquera Cervera, S., Campos Nonato, I., Rojas, R., Rivera, J.
2010 Obesidad en México: epidemiología y políticas de salud para su control y prevención. *Gaceta Médica de México* (146): 397-407.
- Barquera R, Zúñiga J, Hernández-Díaz R, Acuña V, Montoya-Gama K, Moscoso J. et.al.
2008 HLA class I and class II haplotypes in admixed families from several regions of Mexico, *Molecular Immunology* (45): 1171–1178.
- Bartra, R.; Boege, E.; Calvo, P.; Gutiérrez, J.; Martínez, V; Paré, L.
1978 *Caciquismo y poder político en el México rural*. México. Instituto de Investigaciones Sociales/ UNAM/ Siglo XXI Editores.
- Bartra, Roger
1982 Campesinado y poder político en México. México. Ediciones Era. (Colección Problemas de México).
- Becher, J.; J. Keeling, N. McIntosh, B. Wyatt y J. Bell.
2006 The distribution of apolipoprotein E alleles in Scottish perinatal deaths. *Journal of Medical Genetics* (43): 414-418.
- Bergstrom, T., Josefsson, A., Erlich, H. y Gyllensten, U.
1998 Recent origin of HLA-DRB1 alleles and implication for human evolution. *Nature Genetics* (18): 237-242.
- Betancourt León, H.
2008 *El cuerpo humano del bailarín de ballet : un análisis clasificatorio del danzante contemporáneo cubano*. Tesis doctoral en Antropología, Instituto de Investigaciones Antropológicas/ UNAM, México
- Blagitko, N., O'hUigin, C., Figueroa, F. et al.
1997 Polymorphism of the *HLA-DRB1* locus in Colombian, Ecuadorian, and Chilean Amerinds. *Hum Immunol* (54):74–81.
- Borinskaya, S.; N. Kal'ina, E. Sanina, Z. Kozhekbaeva, E. Gupalo, I. Garmash, P. Ogurtsov, O. Parshukova, S. Bojko, E. Veselovsky, G. Vershubskaya, A. Kozlov, E. Rogaev y N. Yankovsky
2007 Polymorphism of the apolipoprotein E gene (APOE) in the populations of Russia and neighboring countries. *Russian Journal of Genetics* 43 (10): 1201-1207.

- Brambila, Rosa (coord.)
2002 *Episodios novohispanos de la historia otomí*, México, Instituto Mexiquense de Cultura.
- Carosella, E.D.
2008 Homenaje a Jean Dausset. *Inmunología* 27(3): 147- 150.
- Carrasco, Pedro
1950 *Los otomíes: cultura e historia prehispánica de los pueblos mesoamericanos de habla otomiana*, México, Instituto de Historia/ UNAM.
- Cassidy, C.M.
1984 Nutrition and health in agriculturalists and hunter-gatherers, en Jerome, N, Rose, W, Pelto, G y Kandel R. (eds.) *Nutritional Anthropology*, Pleasantville, Redgrave Pub. Co., New York: 117: 145.
- Cavalli-Sforza, L.; P. Menozzi y A. Piazza
1994 *The history and geography of Human genes*. Princeton University Press. Princeton,
- Cerna, M., Falco, M., Friedman, H., Maccagno, A., Raimondi, E., Fernández-Viña, M. y Stastny
1993 Differences in HLA class II Alleles of isolated South American Indian populations from Brazil and Argentina". *Hum. Immunol* (37): 213-220.
- Cohen, M.N. y Armelagos, G.J.
1984 *Paleopathology at the Origins of Agriculture*. Academic Press Orlando.
- Cohen, D.A.
2008 Obesity and the built environment: changes in environmental cues cause energy imbalances. *Int J Obes* (Lond) 32 (Suppl 7): S137–S142.
- Consejo Nacional de Población (CONAPO)
2011 *La situación demográfica de México* (SDM). México.
- Cook, Sherburne, Borah, Woodrow
1989 Demografía y ecología históricas de la Teotlalpan, en *El pasado de México: aspectos sociodemográficos*, México, FCE, (Sección de Obras de Historia).
- Coppieters, N., & Dragunow, M.
2011 Epigenetics in Alzheimer's Disease: A focus on DNA modifications. *Current Pharmaceutical Design*, 17(31): 3398-3412.
- Corbo, R.; R. Scacchi, O. Rickards, C. Martinez-Labarga, G. Stefano
1999 An investigation of human apolipoprotein B and E polymorphisms in two African populations from Ethiopia and Benin. *Am J of Hum Biol* (11): 297-304.
- Corbo R. M., Scacchi R.
1999 Apolipoprotein E (APOE) allele distribution in the world. Is APOE*4 a 'thrifty' allele? *Ann Hum Genet* (63): 301–310.
- Corder, E.; A. Saunders, W. Strittmatter, D.Schmechel, P. Gaskel, G. Small, A. Roses, J. Haines y M. Pericak-Vance
1993 Gene dose of apolipoprotein E type 4 allele and the risk of Alzheimer's disease in late onset families. *Science* 261(5123): 921-923.
- Corella, D y Ordovás J.M
2007 Genes, dieta y enfermedades cardiovasculares. *Investigación Científica (Genética)*: 74-83.

Corella D., Portolés O.

2008 Avances en el conocimiento de las bases genéticas de la obesidad, *Nutrición y Enfermedad*. Instituto Tomás Pascual Sanz y Consejo Superior de Investigaciones Científicas.

Cubillo Moreno, Gilda,

1991 *Los dominios de la plata: el precio del auge, el peso del poder. Empresarios y trabajadores en las minas de Pachuca y Zimapán, 1550-1620*, México, INAH.

Cravioto, R., Massieu R, Guzmán J.

1955 El problema de las proteínas en la dieta mexicana. *Boletín de la Oficina Sanitaria Panamericana*.

Chávez A. y Martínez, C.

1982 *Nutrición y desarrollo infantil*. Editorial Interamericana. México.

Chen, J., Li Q., Wang J.

2011 Topology of human apolipoprotein E3 uniquely regulates its diverse biological functions. *PNAS* 108 (36): 14813- 14818.

Debaz, H., Olivo, A., Vázquez, M.N., Lino, L., Burgos, R., Fernández, M., Stastny, P. y Gorodezky,

1998 Relevant residues of DRB1 third hypervariable region contributing to the expression and to severity of rheumatoid arthritis (RA) in Mexicans". *Human Immunol* (59): 287-294.

Demarchi, D., F. Salzano, M. Altuna, M. Fiegenbaum, K. Hill, A. Hurtado, L. Tsunetto, M. Petzler y M. Hutz.

2005 APOE polymorphism distribution among Native Americans and related populations. *Annals of Human Biology* 32(3): 351-365.

Duverger, Christian

2007 *El primer mestizaje. La clave para entender el pasado mesoamericano*, 1ª edición, México, Editorial Taurus/ CNCA/ INAH/ UNAM, 740 p.

Egert, S.; G. Rimbach y P. Huebbe.

2012 ApoE genotype: from geographic distribution to function and responsiveness to dietary factors. *Proceedings of the Nutrition Society* 71: 410-424.

Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANut). Resultados por entidad federativa, Hidalgo.

2007 Instituto Nacional de Salud Pública/ Secretaría de Salud.

Einstein F, Thompson RF, Bhagat TD, Fazzari MJ, Verma A, Barzilai N, Greally JM.

2010 Cytosine methylation dysregulation in neonates following intrauterine growth restriction

Eisenberg, D; C. Kuzawa y G. Hayes.

2010 Worldwide allele frequencies of the Human Apolipoprotein E gene: climate, local adaptations, and evolutionary history. *American Journal of Physical Anthropology* 143: 100-111.

Erlich, H.A., Mack, S.J., Bergstrom, T. y Gyllensen, U.B.

1997 HLA class II alleles in Amerindian populations: implication for the evolution of HLA polymorphism and the colonization of the Americas. *Hereditas* (127): 19-24.

Escalante, Pablo

- 1989 Un milenio de lucha cotidiana. Apuntes para la historia otomí, en *Imágenes de lo cotidiano. Anuario conmemorativo del V centenario del Descubrimiento de América*, México, Universidad Autónoma Metropolitana, p. 23- 46.
- Escalante A, Rodríguez ME, Martínez A, López-Munguía A, Bolívar F, Gosset G.
2004 Characterization of bacterial diversity in pulque, a traditional Mexican alcoholic fermented beverage, as determined by 16S rDNA analysis. *FEMS Microbiol Lett* 235(2): 273-9
- Excoffier L, Smouse P, Quattro J.
1992 Analysis of molecular variance inferred from metric distances among DNA Haplotypes: application to human mitochondrial DNA restriction data, *Genetics* (131): 479- 491.
- Excoffier, L., G. Laval, S. Schneider.
2005 Arlequin ver. 3.0: an integrated software package for population genetics data analysis. *Evol Bioinform Online* (1), 47–50.
- Fabré, Danú
2004 *Una mirada al Valle del Mezquital desde los textos*, México, Universidad Autónoma del Estado de Hidalgo, 151 p.
- Falfán Valencia, Ramcés
2004 MHC: Polimorfismos genéticos en autoinmunidad. *Rev Inst Nal Enf Resp Méx* 17(2):126-134.
- Fernandez-Vina M., A. Lazaro, C. Marcos *et.al.*
1997 Dissimilar evolution of B-locus versus A-locus and class II loci of the HLA region in South American Indian tribes. *Tissue Antigens* 50: 233.
- Finch, C. y C. Stanford
2004 Meat-adaptive genes and the evolution of slower aging in humans. *Quarterly Review of Biology* 79 (1): 3-50.
- Fonseca Hernández, Carlos y Quintero Soto, Ma. Luisa.
2004 La feminización de la pobreza en el medio rural mexicano, Brasil, *Espacio Femenino* (12) 15.
- Fournier, Patricia
1996 De la Teotlalpan al valle del Mezquital: una reconstrucción etnohistórico-arqueológica del modo de vida de los hñähñü” en *Cuicuilco*, México, volumen 3, número 7, mayo-agosto, p. 175- 194. (Nueva Época).
- Fournier, Patricia
2002 El modo de vida de los hñähñü del Valle del Mezquital: una reconstrucción arqueológica, histórica y etnográfica”, Otopames. Memorias del 1er coloquio. Querétaro 1995, México, unam, p. 133-143.
- Fournier, Patricia
2012 Los otomíes o ñähñu en la época prehispánica. En *Los pueblos indígenas de Hidalgo. Atlas etnográfico*. Báez L., G. Garrett, D. Pérez (Coords.) Instituto Nacionanl de Antropología e Historia/ Gobierno del Estado de Hidalgo, México. 101-122.
- Franco, Víctor
1992 Grupo doméstico y reproducción social. Parentesco, economía e ideología en una comunidad otomí del Valle del Mezquital, México, cieras. (Colección Miguel Otón de Mendizábal).

- Frenk J y Chacon, F.
1991 International health in transition. *Asia Pacific Journal of Public Health* 5(2).
- Frenk J., Bodabilla L, Sten, C., Frejka T, Lozano R.
1991 Elements for a theory of transition in health. *Health transition Review*, 1(1): 21-38.
- Freyermuth Millán, Alejandro
2013 Variación e identidad del gen ApoE en tres etnias mexicanas (mixes, coras y otomíes). Tesis de Licenciatura en Biología. Facultad de Ciencias/ UNAM.
- Fullerton, S.; A. Clark, K. Weiss, D. Nickerson, S. Taylor, J. Stengard, V. Salomaa, E. Vartiainen, M. Perola, E. Boerwinkle y C. Sing.
2000 Apolipoprotein E variation at the sequence haplotype level: implications for the origin and maintenance of a major human polymorphism. *American Journal of Human Genetics* (67): 881-900.
- Galinier, Jacques
1987 *Pueblos de la Sierra Madre. Etnografía de la comunidad otomí*, México, INI-CEMC.
- Galinier, Jacques
1990 *La mitad del mundo. Cuerpo y cosmos en los rituales otomíes*, México, UNAM / INI.
- Garavito, Gloria
2003 Asociación HLA y artritis reumatoidea juvenil. En busca de las bases moleculares dependientes del MHC, tesis doctoral, Universidad Autónoma de Barcelona, España, 210 p.
- García López J. y Gloria Hernández L.
2005 *Principales causas de muerte en las etapas del curso de vida 1980-2002 Hidalgo*. Consejo Nacional de Población
- García-Ortiz, J.E., Sandoval-Ramírez, L., Rangel-Villalobos, H., Maldonado-Torres, H., Cox, S., García-Sepúlveda, C.A., Figuera, L.E., Marsh, S.G., Little, A.M., Madrigal, J.A., Moscoso, J., Arnaiz-Villena, A., Argüello, J.R.
2006 High-resolution molecular characterization of the HLA class I and class II in the Tarahumara Amerindian population. *Tissue Antigens* Aug; 68 (2): 135-46.
- Gaynor, J.; G. Wernovsky, G. Jarvik, J. Bernbaum, M. Gerdes, E. Zackai, A. Nord, R. Clancy, S. Nicolson y T. Spray.
2007 Patient characteristics are important determinants of neurodevelopmental outcome at one year of age after neonatal and infant cardiac surgery. *Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery* 133: U1344-U1391.
- Gerdes, L.; I. Klausen, I. Sihm y O. Faegerman
1992 Apolipoprotein-E polymorphism in a Danish population compared to findings in 45 other study populations around the world. *Genetic Epidemiology* 9: 155-167.
- Gerhard, Peter
1986 *Geografía histórica de la Nueva España*, México, UNAM.
- Gini, Conrado
1935 Premiers résultats d'une expedition italo-mexicaine du Mexique, *Boletín de la Sociedad de Geografía y Estadística*, núm. 45. México.

- Ginsberg Henry N.
1996 Diabetic Dyslipidemia. Basic Mechanisms Underlying the Common Hypertriglyceridemia and Low HDL Cholesterol Levels. *DIABETES*, (45) SUPPL. 3.
- Godfrey K, Sheppard A, Gluckman P, Lillycrop K, Burdge G, McLean C, Rodford J, Slater-Jefferies J, Garratt E, Crozier S, Emerald B, Gale C, Inskip H, Cooper C, Hanson MA.
2011 Epigenetic gene promoter methylation at birth is associated with child's later adiposity. *Diabetes* (60):1528–1534.
- Gómez-Casado, E., Martínez-Laso, J., Moscoso, J., Zamora, J., Martín-Villa, M., Pérez-Blas, M., López-Santalla, M., Lucas Gramajo, P., Silvera, C., Lowy, E., Arnaiz-Villena, A.
2003 Origin of Mayans according to HLA genes and the uniqueness of Amerindians. *Tissue Antigens* (61): 425–436.
- Gómez de León Cruces, J., y Partida Bush, V.
2001 Niveles, tendencias y diferenciales de la mortalidad. En J. Gómez de León Cruces, & C. Rabell Romero, *La población de México* (págs. 81-108). México. CONAPO/FCE
- Gómez Robleda.
1961 *Estudio biotipológico de los Otomíes*, Instituto de Investigaciones Sociales/ UNAM. México
- González Quintero, Lauro
1968 *Tipos de vegetación del Valle del Mezquital*, Hidalgo, INAH. (Paleoecología/ 2).
- González Sobrino, B., Ochoa Ocaña, MA.
2005 Genética y nutrición en dos poblaciones de la región de Orizaba, *Estudios de Antropología Biológica*, volumen 12.
- González Sobrino, Blanca
2008 *Una lectura del cuerpo humano como identidad biológica y simbólica en el Gran Nayar*, México, Instituto de Investigaciones Antropológicas/ unam/ Instituto Nacional de Antropología e Historia/ Consejo Nacional para la Cultura y las Artes, 202 p.
- González Sobrino B, Sebastián-Medina, L., Pin tado-Cortina, A.P, Aguilar, Y.E., Chávez-Benavides, J., Carrillo-Roríguez, A., Morales-Mandujano, F., Contreras, A.V., Zolzezi-Silva, I. y Medrano-González, L.
2014 Genetic diversity and differentiation in Mexican populations of indigenous languages and urban Spanish speakers: patterns of mitochondrial DNA and the chromosome Y (en prensa).
- Gorodezky, Clara
2000 *Métodos para el análisis estadístico del complejo HLA Mexico*, 2000. p.1-9
- Gorodezky, C., C. Alaez, M. Vazquez-Garcia et al.
2001 The genetic structure of Mexican Mestizos of different locations: tracking back their origins through MHC genes, blood group systems, and microsatellites. *Hum Immunol*, 62: 979–91.
- Gorodezky, C., Alaez, C., Murguía, A., Rodríguez, A., Balladares, S., Vazquez, A., Flores, H., Robles C.
2006 HLA and autoimmune diseases: Type 1 diabetes (T1D) as an example. *Autoimmunity Reviews* 5(3): 187-194.

- Gorostiza, A, Acunha-Alonzo, V., Regalado-Liu, L., Tirado, S., Granados, J., Sámano, D., Rangel-Villalobos, H., González-Martín, A.
2012 Reconstructing the History of Mesoamerican Populations through the Study of the Mitochondrial DNA Control Region. *PLoS ONE* 7(9): e44666.
- Graham, William.
2009 The Thrifty Gene Hypothesis: Considering the Significance of a 4 7-year-old theory Volume 2, Spring 2009
- Guadarrama Romero, X., Vizcarra Bordi, I. y Lutz Bachère, B.
2009 De la migración: ausencias masculinas y reacciones femeninas Mazahuas, México, *Relaciones* 30(118): 118: 183-219.
- Guerrero Guerrero, Raúl
1983 *Los otomíes del Valle del Mezquital* (Modos de vida, Etnografía, Folklore), México, INAH.
- Hales CN, Barker DJ.
1992 Type 2 (non-insulin-dependent) diabetes mellitus: the thrifty phenotype hypothesis. *Diabetologia* 35:595 – 601.
- Hamilton, D.N. y Reid, W.A.
1984 Yu Yu Voronoy and the first human kidney allograft. *Surg Gynecol Obstet* 159(3):289-94.
- Hartl, D.L.
1980 *Principles of populations genetics*. Sinauer Associates. Inc. Publishers.
- Harvey, Herbert
1964 Cultural continuity in central Mexico: a case for Otomangue, en XXXV Congreso Internacional de Americanistas, México, 1962, Actas y Memorias, vol. 2, México, INAH, p. 525- 532.
- Hedrick P., Klitz W, Robinson W, Kuhner M, Thomson G.
1991 Population genetics of HLA en Selander, Clark y Whittam (eds.) *Evolutions at the molecular level*. Capítulo 12: 248- 271
- Heijmans BT, Tobi EW, Stein AD, Putter H, Blauw GJ, Susser ES, Slagboom PE, Lumey LH.
2008 Persistent epigenetic differences associated with prenatal exposure to famine in humans. *PNAS* 105(44): 17046-17049.
- Hernández de Valera y Arenas O.
1993 Índice de Masa Corporal (peso/talla²) en la población venezolana hasta los 18 años de edad. *Ann Ven Nutr* 6: 41-46.
- Hojyo, T., Granados, J., Vargas-Alarcón, G., Yamamoto, J., Vega, E., Cortés, R., Flores, O., Teixeira, F., Domínguez, L.
1997 Further evidence of the role of HIA-DR4 in the genetic susceptibility to actinic prurigo. *J Am Acad Dermatol* (36): 935-7.
- Holden, C.
1999 Were Spaniards among the first Americans? *Science* (286): 1467-1468.
- Hollenback, J.A., Thomson, G., Cao, K., Fernández-Viña, M., Erlich, H.A., Bugawan, T.L., Winkler, C., Winter, M., Klitz, W.
2001 HLA diversity, differentiation, and haplotype evolution in Mexican Natives. *Hum Immunol* (62): 378–390.

- Holsinger Kent and Weir Bruce.
2009 Genetics in geographically structured populations: defining, estimating and interpreting FST. *EEB Articles* (22).
- Índice de rezago social de los pueblos indígenas 2000-2005 (IRSPI)*
2009 Comisión Nacional para el Desarrollo de los Pueblos Indígenas. Dirección de Información e Indicadores. México.
- Infante, E., Olivo, A., Alaez, C.
1999 Molecular analysis of HLA class I alleles in the Mexican Seri Indians: implications for their origin. *Tissue Antigens* (54): 35–42.
- Innerarity TL, Pitas RE, Mahley RW.
1979 Binding of arginine-rich (E) apoprotein after recombination with phospholipid vesicles to the low density lipoprotein receptors of fibroblasts. *J Biol Chem* 254(10):4186–4190.
- Ishibashi, S.; J. Goldstein, S. Brown, J. Herz y D. Burns.
1994 Massive xanthomatosis and atherosclerosis in cholesterol-fed low density lipoprotein receptor-negative mice. *Journal of Clinical Investigation* (93): 1885-1893.
- Jablonka E, Lamb M.
2005 *Evolution in four dimensions*. Cambridge MA: MIT Press: 1-472.
- Johnston, C., Corte, C. y Swan, P.
2006 Marginal vitamin C status is associated with reduced fat oxidation during submaximal exercise in young adults. *Nutrition & Metabolism* (3):35.
- Juárez-Martín A.I.
2010 Lengua, Historia y Genética de los Otomíes del Valle del Mezquital, en Lastra, Y, Salazar A (Eds.), *Estudios de Cultura Otopame*, vol. 7. Instituto de Investigaciones Antropológicas/UNAM, Mexico, p. 49-69.
- Kesteloot, H., E. Ndam, M. Kowo, O. Njoya, c. Cobbaert, S. Sasaki y v. Segers.
1997 Serum lipid levels in a Pygmy and Bantu population sample from Cameroon. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular diseases* 7(5): 383-387.
- Khush G.
2003 Productivity improvements in rice. *Nutr Rev* (61): S114–S116.
- Kirchhoff, Paul
1943 Mesoamérica, *Suplemento de la Revista Tlatoani*, 3º Edición, Edit. Aguirre y Beltrán CPAENAH, INAH, México, 1943, 8 pp.
- Kirk, Dudley
1996 Demographic Transition Theory, *Population Studies*, Núm. 50: 361–387.
- Koch HM, Calafat AM.
2009 Human body burdens of chemicals used in plastic manufacture. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* (364): 2063–2078.
- Lastra, Yolanda
1998 Los estudios sobre las lenguas otopames. *Estudios de cultura otopame*. México, Instituto de Investigaciones Antropológicas/ UNAM, p. 61- 87.
- Lastra, Yolanda

- 2006 Los otomíes, su lengua y su historia, México, Instituto de Investigaciones Antropológicas/UNAM, 525 p.
- Lastra Yolanda y Valiñas Leopoldo
 2007 Mazahua y otomí: ¿lenguas o dialectos? in Clasificación de las lenguas indígenas de México. Memorias del III Coloquio Internacional Mauricio Swadesh.
- Layrisse, Z., Y. Guedez, E. Dominguez et.al.
 2001 Extended HLA haplotypes in a Carib Amerindian population: the Yucpa of the Perija Range. *Hum. Immunol.* 62(9):992-1000.
- López Aguilar, Fernando
 1997 Las distinciones y las diferencias en la historia colonial del Valle del Mezquital. *Dimensión Antropológica*, México, Año 4, Vols. 9-20, enero/agosto, p. 27-70.
- López Aguilar, Fernando y Bali, Guillermo
 2002 La distribución de los asentamientos del Valle del Mezquital como un modelo de desarrollo social” en *Estudios de cultura otomame*, México, Instituto de Investigaciones Antropológicas/ UNAM.
- López Aguilar, Fernando
 2005 *Símbolos del tiempo. Inestabilidad y bifurcaciones en los pueblos de indios del Valle del Mezquital*, México, Consejo Estatal para la Cultura y las Artes de Hidalgo 424 p.
- López Aguilar, Fernando y Fournier, Patricia.
 2009 Espacio, tiempo y asentamientos en el Valle del Mezquital: un enfoque comparative con los desarrollos de William T. Sanders. *Cuicuilco* (47): 113- 146.
- Madrigal, H.
 1994 Encuesta Nacional de Alimentación en el Medio Rural por Regiones Nutricionales 1979-1989. División de Nutrición de Comunidad, Instituto Nacional de la Nutrición "Salvador Zubirán", Comisión Nacional de Alimentación.
- Mahley, R. y S. Rall,
 2000 Apolipoprotein E: far more than a lipid transport protein. *Annual Review of Genomics and Human Genetics* 1: 507-537.
- Mahley, R. y T. Innerarity,
 1983 Lipoprotein receptors and cholesterol homeostasis. *Biochimica et Biophysica Acta* 737: 197-222.
- Mahley, R., K. Weisgraber y Y. Huang
 2009 Apolipoprotein E structure determines function, from atherosclerosis to Alzheimer's disease to AIDS. *Journal of Lipid Research* (50): S183-S188.
- Martínez, J, Navarrete, A, Arrazola A, Suárez, A, Sonana-Nacach, A, Camargo, A, García, B, Rivera, R, Ambriz, R, Jiménez, F.
 2008 Subtipos de HLA-B27 en familias de pacientes mestizos mexicanos con espondilitis anquilosante. *Rev Mex Med Tran* (1)1: 18-22.
- Márquez Morfín, Lourdes y Jaén, Ma. Teresa
 1997 Una propuesta metodológica para el estudio de la salud y la nutrición de poblaciones antiguas. *Estudios de Antropología Biológica* (8): 47-63.

- Márquez Morfín, Lourdes y Hernández, Patricia (eds.)
2006 *Salud y Sociedad en el México Prehispánico y Colonial*, CONACULTA/ INAH/ PROMEP.
- Mastroeni, D., Grover, A., Delvaux, E., Whiteside, C., Coleman, P. D., Rogers, J.
2011 Epigenetic mechanisms in Alzheimer's Disease. *Neurobiology of Aging* 32(7):1161-80.
- Medina, Andrés y Quezada, Noemí
1975 *Panorama de las artesanías otomías del Valle del Mezquital. Ensayo metodológico*, México, Instituto de Investigaciones Antropológicas/ unam. (Serie Antropológica: 27).
- Melville, Elinor
1999 *Plaga de ovejas: consecuencias ambientales de la Conquista de México*. México. Fondo de Cultura Económica. 299 p.
- Mendizábal, Miguel
1947 *Evolución económica y social del Valle del Mezquital*, Obras completas, tomo VI, México.
- Menéndez Taboada, M.T. y Civera Cerecedo, M.
2011 Minería y enfermedad en los habitantes de Zimapán, Hidalgo, en: *Estudios de Antropología Biológica*, vol. 15, núm. 1.
- Mesa Santurino, M.S.
2011 Predisposición genética a la obesidad: nuevos enfoques diagnósticos. *Revista de Nutrición Práctica* (15): 95-97.
- Monsalve, M.V., Helgason, A., Devine, D.V.
1999 Languages, geography and HLA haplotypes in native American and Asian populations. *Proc Biol Sci Nov 7*; 266(1434): 2209-16.
- Monsalve, M.V, Edin, G., Devine, D.V.
1998 Analysis of HLA class I and class II in Na-Dene and Amerindian populations from British Columbia Canada. *Hum Immunol* (59): 48-55.
- Montano Loza A., Ramírez Iglesias, M.T., Pérez Díaz, I., Cruz Castellanos, S., García Andrade, C., Medina Mora, M.E., Robles Díaz, G., Kershenovich, D., Gutiérrez Reyes, G.
2006 Association of alcohol-metabolizing genes with alcoholism in a Mexican Indian (Otomi) population. *Alcohol* (39): 73-79.
- Moreno Beatriz; Garret, Gabriela y Fierro, Ulises
2006 *Otomías del Valle del Mezquital*, México, CDI, 52 p. (Pueblos Indígenas del México Contemporáneo).
- Muñoz, M., Roldán, J.A., Ledesma, J.A., Mendoza, E., Chávez, A., Pérez Gil, F., Hernández, S. y Chaparro, A.
1996 *Tablas de valor nutritivo de los alimentos de mayor consumo en México*. Editorial Pax, México.
- Narro Robles J, Gutiérrez Ávila J.H. López Cervantes M., Borges G., Rosovsky H.,
1992 Liver cirrhosis mortality in Mexico. II. Excess mortality and pulque consumption. *Salud Pública Mex Jul-Aug*;34(4):388-405.
- Neel JV.
1962 Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress". *Am J Hum Genet*, 14: 353-62.

- Nickerson, D. A.; Taylor, S. L.; Fu llerton, S. M.; Weiss, K. M.; Clark, A. G.; Stengard, J. H.; Salomaa, V.; Boerwinkle, E. y C.F. Sing.
2000 Sequence diversity and large-scale typing of SNPs in the human apolipoprotein E gene. *Genome Research* (10):1532–1545.
- Nicolau-Nos, R. y Pujol-Andreu J.
2011 Aspectos políticos y científicos del modelo de la transición nutricional: evaluación crítica y nuevos desarrollos. *Sociedad Española de Historia Agraria - Documentos de Trabajo*. (DT-SEHA n. 11-05)
- Noguez, Xavier
2001 La zona del Altiplano central en el Posclásico: la etapa tolteca, en Manzanilla Linda y López Luján (coords.) *Historia Antigua de México*, volumen III El horizonte Posclásico, segunda edición, México, INAH/ UNAM / Editorial Miguel Ángel Porrúa, p. 199-235.
- Obregón, Ma. Concepción
2001 La zona del Altiplano central en el Posclásico: la etapa de la Triple Alianza, en Manzanilla Linda y López Luján (coords.) *Historia Antigua de México*, volumen III El horizonte Posclásico, 2da edición, México, INAH/ UNAM/ Grupo Editorial Miguel Angel Porrúa, pp. 277- 318.
- O'Keefe JH, Vogel R, Lavie CJ, Cordain L.
2011 Exercise like a hunter-gatherer: a prescription for organic physical fitness. *Prog Cardiovasc Dis* (53): 471–479.
- Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J.
2006 *Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANut)*. México. Instituto Nacional de Salud Pública/ Secretaría de Salud.
- Oliver, Beatriz; Moreno, Beatriz y Muñoz, Susana
2003 Cambios y tradiciones. Estructura comunitaria y transformaciones sociales en el Valle del Mezquital”, en Millán Saúl/ Valle (coord.) *La comunidad sin límites. La estructura social y comunitaria de los pueblos indígenas de México*, Vol. II, México, INAH, 103- 142. (Etnografía de los Pueblos Indígenas de México).
- Oliver, Beatriz; Moreno, Beatriz y Garrett, Gabriela
2005 Relaciones interétnicas e intraétnicas de los nāhñu del Valle del Mezquital, Hidalgo”, en Bartolomé Miguel A. (coord.) *Visiones de la diversidad. Relaciones interétnicas e identidad indígenas en el México actual*, Vol. III, México, INAH, 176- 223. (Etnografía de los Pueblos Indígenas de México/ Serie Ensayos).
- Olshansky, S.J. And Ault, A.B.
1986 The fourth stage of the epidemiologic transition: The age of Delayed Degenerative Diseases, *The Milbank Quarterly*, 64, (3): 355-391.
- Oriá, R.; P. Patrick, M. Oriá, B. Lorntz, M. Thompson, O. Azevedo, R. Lobo, R. Pinkerton, R. Guerrant y A. Lima.
2010 ApoE polymorphism and diarrheal outcomes in Brazilian shanty town children. *Brazilian Journal of Medical and Biological Research* 43(3): 249-256.
- Paik, Y.; D. Chang, C. Reardon, G. Davies, R. Mahley y J. Taylor
1985 Nucleotide sequence and structure of the human apolipoprotein E gene. *Proceedings of the National Academy of Sciences* 82: 3445-3449.

- Parham, P, K. Arnett, E. Adams et.al.
1997 Episodic evolution and turnover of HLA in the indigenous human populations of the Americas. *Tissue Antigens* 50:219.
- Parolín, M. y Carnese, F.
2007 Distribución alélica del locus HLA-DRB1 en poblaciones nativas americanas. Evaluación de afinidades evolutivas intra e intercontinentales. *Revista Argentina de Antropología Biológica* 9 (2): 123-144.
- Parsons, J
1998 El norte-centro de México como zona de transición entre Mesoamérica y la Gran Chichimeca desde el formativo hasta el posclásico. In *Estudios de cultura otopame*. Lastra, Y. And N. Quezada (Eds.). Instituto de Investigaciones Antropológicas, Universidad Nacional Autónoma de México. Mexico. 53–59.
- Pasca A, Pasca L
2011 Transición nutricional, demográfica y epidemiológica. Determinantes subyacentes de las enfermedades cardiovasculares. *Insuf Card*; 6(1): 27-29.
- Peña Sánchez, E.Y. y Hernández Albarrán L.
2005 Principales padecimientos y enfermedades en preescolares del Valle del Mezquital, Hidalgo. *Estudios de Antropología Biológica*. Vol. 12, No. 1
- Peña Sánchez, Edith Y.
2009 *Olores y sabores de la cocina hñâhñû, Valle del Mezquital, Hidalgo*. Instituto Nacional de Antropología e Historia. (Colección Divulgación).
- Popkin Barry M.
1993 Nutritional Patterns and Transitions. *Population and Development Review*. 19 (1): 138-157.
- Popkin Barry M.
2011 Contemporary nutritional transition: determinants of diet and its impact on body composition. *Proceedings of the Nutrition Society* 70(1): 82- 91.
- Prieto, Diego; Utrilla, Beatriz
2003 Ar Hgú, ar hnini, ya meni. La casa, el pueblo, la descendencia. (Los otomíes de Querétaro) en Millán Saúl (coord.), *La comunidad sin límites. La estructura social y comunitaria de los pueblos indígenas de México*, Vol. II, México, INAH. (Etnografía de los Pueblos Indígenas de México).
- Quezada, Noemí
1976 El Valle del Mezquital en el siglo XVI” en *Anales de Antropología*, vol. XIII, México, Instituto de Investigaciones Antropológicas/ UNAM, p. 85- 198.
- Ramírez, María Eugenia
1976 Cambios morfométricos en los otomíes. *Anales de Antropología*. IIA/ UNAM: 311-322.
- Ramírez Mayans, JA, García Campos, M., Cervantes Bustamante, R., Mata Rivera, N., Zárate Mondragón, F., Mason Cordero T. y Villarreal Espinosa, A
2003 Transición alimentaria en México. *An Pediatr*, 58(6):568-73.
- Reséndiz, Hernández Juan Manuel
2011 Identificación de un perfin genético asociado a inflamación y daño al DNA como factor de riesgo a enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC). Tesis de Maestría en Ciencias Biológicas. México. Facultad de Medicina/ UNAM.

- Reyes, Luis; Odena, Lina
 2001 La zona del Altiplano central en el Posclásico: la etapa chichimeca”, Manzanilla Linda y López Luján (coords.) *Historia Antigua de México*, volumen III El horizonte Posclásico, segunda edición, México, INAH/ UNAM / Grupo Editorial Miguel Angel Porrúa, 237- 276.
- Rodríguez, J. y G. Busso
 2009 *Migración interna y desarrollo en América Latina entre 1980 y 2005. Un estudio comparativo con perspectiva regional basado en siete países*, Santiago de Chile, CEPAL.
- Rodríguez Solera, Carlos,
 2007 *Menores jornaleros migrantes. Derechos, educación y cultura en el Valle del Mezquital*, México, UAEH-Editorial Praxis.
- Romo Viramontes, R., Ruiz Guzmán L., Velázquez Isidro, M.
 2011 *El papel de la migración en el crecimiento de la población: análisis de los componentes de la dinámica demográfica a nivel entidad federativa, 2000-2010. La situación demográfica de México*. CONAPO. México.
- Ronquist, F. and J. P. Huelsenbeck.
 2003 MRBAYES 3: Bayesian phylogenetic inference under mixed models. *Bioinformatics* 19:1572-1574.
- Ros, E. y Laguna, J.
 2006 Tratamiento de la hipertrigliceridemia: fibratos frente a ácidos grasos omega-3. *Rev Esp Cardiol Supl* (6): 52D-61D.
- Rose, J.C., Burnett, B.A., Nassaney, M.S., Blaeuer, M.W.
 1984 Paleopathology and the origins of maize Agriculture in the Lower Mississippi Valley and Caddoan Culture Areas, en Cohen y Armelagos (eds.), *Paleopathology at origins of agriculture*, Academic Press, New York.
- Rubio MA y Zolla Luque C.
 2000 *Estado del desarrollo económico y social de los pueblos indígenas de México*, Primer Informe. Programa Naciones Unidas para el Desarrollo/ Instituto Nacional Indigenista.
- Ruiz de la Barrera, Rocío
 2000 *Breve historia de Hidalgo*, México, FCE, 271 p. (Serie Breves Historias de los Estados de la República Mexicana).
- Sahagún, Bernardino de
 2000 *Historia general de las cosas de Nueva España*, vol II, México, CONACULTA.
- Salinas, Jesús
 2000 Testimonio de un otomí, *Artes de México: el maguey* [revista-libro], número 51. México, p. 30- 45.
- Saucedo Arteaga, G, Merino, B., Chávez, A. y Madrigal, H.
 2001 La desnutrición histórica en el Valle del Mezquital: sus cambios en los últimos 20 años. *Estudios de Antropología Biológica* 10(1): 217- 235.
- Schreider, E.
 1955 Recherches anthropologiques sur les Otomis de la région d'Ixmiquilpan. *L'Anthropologie* (57): 453- 489.

- Sharloo, W,
1991 Canalization: Genetic and developmental aspects. *Annu Rev Ecol Syst* (22): 65-93.
- Shen C.M., Zhu B., Deng Y., Ye S., Yan J. *et. al.*
2010 Allele polymorphism and haplotype diversity of HLA-A, -B and -DRB1 loci in sequence based typing for Chinese Uyghur ethnic group. *PLoS ONE* (5): e13458.
- Single, R.M, Meyer, D., Mack, S., Erlich, H., Thomson, G.
2007 14th International HLA and Immunogenetics Workshop: report of progress in methodology, data collection, and analyses. *Tissue Antigens* 69(1): 185- 187.
- Singh, P.; M. Singh y S. Mastana,
2006 APOE distribution in world populations with new data from India and the UK. *Annals of Human Biology* 33(3):279-308.
- Slack, JMW,
2002 Conrad Hal Waddington: the last renaissance biologist? *Nat Rev Genet* (3): 889-895.
- Slomko, H., Heo, H., y Einstein F.
2012 Epigenetics of Obesity and Diabetes in Humans. *Endocrinology* 153 (3): 1025–1030.
- Sociedad Internacional para el Avance de la Kinantropometría
2001 *Estándares Internacionales para la Valoración Antropométrica*. Murcia. 133 p.
- Solís Lizama, Miriam y Fortuny Loret de Mola, Patricia
2010 Otomíes hidalguenses y mayas yucatecos. Nuevas caras de la migración indígena y viejas formas de la migración, *Migraciones internacionales* 5(4): 101- 138.
- Stöger, Reinhard
2008 The thrifty epigenotype: an acquired and heritable predisposition for obesity and diabetes? *BioEssays* (30):156–166.
- Suástegui Román RA, Yescas Gómez P, Guerrero Camacho JL, Ochoa Morales A, Granados J, Jara Prado A, López-Caro OA, Alonso Vilatela ME.
2002 Frequency of apolipoprotein E in a Nahua population. *Rev Invest Clin* 54(5):415-21.
- Tamayo-Orrego, L
2013 Ontogenia y Fisionomía del paisaje epigenético: un modelo general para explicar sistemas en desarrollo. *Acta Biológica Colombiana*, vol. 18 (1): 3-18.
- Torquemada, Juan de
1975 *Monarquía Indiana*, México, Instituto de Investigaciones Históricas/ UNAM.
- Trachtenberg, A., Jobim, L.F.J., Kraemer, E., Sa lzano, F., M oraes, M.E.M., Moraes, J.R.F., Gerbase De Lima, M., Arce, B., Ferreira, E.
1988 The HLA polymorphism in fiveBrazilian populations. *Ann Hum Biol*, 15(3): 213-221.
- Trachtenberg, E., Erlich, H., Rickards, O., DeStefano, G.F. y Klitz, W.
1995 HLA class II disequilibrium and haplotype evolution in the Cayapa Indians of Ecuador. *Am J Hum Genet* 57(2): 415-424.
- Trachtenberg, E., Keyeux, G., Bernal, J., Rhodas, M., Erlich, H.
1996 Results of Expedición Humana. I. Analysis of HLA class II (DRB1.DQA1-DPB1) alleles and DR-DQ haplotypes in nine Amerindian populations from Colombia”, *Tissue Antigens* 48 (3): 174- 181.

Tranfo, Luigi

1974 *Vida y magia en un pueblo otomí del Mezquital*, México, INI/SEP, 365 p. (Colección SEP/INI número 34).

Tsuneto LT, Probst CM, Hutz MH, Salzano FM, Rodriguez-Delfin LA, Zago MA, et.al.

2003 HLA class II diversity in seven Amerindian populations. Clues about the origins of the Ache. *Tissue Antigens* (62): 512–26.

Vamathevan, J.; S. Hasan, R. Emes, H. Amrine-Madsen, D. Rajagopalan, V. Kumar, M. Word, M. Simmons, S. Foord, P. Sanseau, Z. Yang y J. Holbrook

2008 The role of positive selection in determining the molecular cause of species differences in disease. *BMC Evolutionary Biology* (8): 273.

Van Speybroeck L.

2002 From epigenesis to epigenetics. The case of CH Waddington. *Ann NY Acad Sci* (981): 61-81

Vandiedonck Claire y Knight Julian

2009 The Human Major Histocompatibility Complex as a Paradigm in Genomics Research. *Brief Funct Genomic Proteomic* 8(5): 379- 394.

Vargas-Alarcon, G., Hernandez-Pacheco, G., Moscoso, J., Perez-Hernandez, N., Murguia, L.E., Moreno, A., Serrano-Vela, J.I., Granados, J., Arnaiz-Villena, A.

2006 HLA genes in Mexican Teeneks: HLA genetic relationship with other worldwide populations. *Mol Immunol* (43): 790–799.

Vargas-Alarcon, G., Moscoso, J., Martinez-Laso, J., Rodriguez-Perez, J.M., Flores-Dominguez, C., Serrano-Vela, J.I., Moreno, A., Granados, J., Arnaiz-Villena, A.

2007 Origin of Mexican Nahuas (Aztec) according to HLA genes and their relationship with worldwide populations. *Mol Immunol* (44): 747–755.

Vargas-Alarcón, G., Granados, J., Pérez-Hernández, N., Rodríguez-Pérez, Canto-Cetina, T.

2011 HLA-Class II Genes in Mexican Amerindian Mayas: Relatedness with Guatemalan Mayans and Other Populations. *Immunological Investigations*, (40): 101–111.

Vázquez, Héctor; Saldaña, Ma. Cristina

1995 Los otomíes del Valle del Mezquital, Hidalgo, *Etnografía contemporánea de los pueblos indígenas de México. Región centro*. México, INI.

Villamil Ramírez, Hugo

2011 Estudio de genes candidatos funcionales en el desarrollo de obesidad en población infantil, adulta e indígena mexicana. Tesis de maestría en Ciencias de Salud. Escuela Superior de Medicina/ Instituto Politécnico Nacional.

Waddington, C.H.

1966 Principles of development and differentiation. NY: The Macmillan Company: 1-128.

Wallace, D., Garrison, K. y Knowler, W.

1985 Dramatic founder effects in Amerindian mitochondrial DNA species. *Am J Phys Anthropol* (68): 149–156.

Wang, H.; F. Zhang, J. Gao, J. Fan, P. Liu, Z. Zheng, H. Xi, Y. Su, X. Gao, T. Huang, J. Ke, G. Guo, G. Feng, G. Breen, D. St Clair y L. He.

2000 Apolipoprotein E is a genetic risk factor for fetal iodine deficiency disorder in China. *Molecular Psychiatry* (5): 363-368.

- Watkins, D., S. McAdam, X. Liu et.al.
 1992 New recombinant HLA-B alleles in a tribe of South American Amerindians indicate rapid evolution of MHC class I loci. *Nature* (357): 329.
- Weir, B., Cockerham, C.
 1984 Estimating F-Statistics for the Analysis of Population Structure. *Evolution* (38):1358-70.
- Welsh-Bohmer, K. A., Plassman, B. L., y Hayden, K. M.
 2010 Genetic and environmental contributions to cognitive decline in aging and Alzheimer's Disease. *Annual Review of Gerontology & Geriatrics* (30): 81-114.
- Wenham P.R, Price H, Blundell G.
 1991 Apolipoprotein E genotyping by one stage PCR. *Lancet* 337: 1158-1159.
- Williams, R., Chen Y., Endres, R., Middleton, D., Trucco, M., Knowler, W.
 2009 Molecular Variation at the HLA-A, B, C, DRB1, DQA1, and DQB1 loci in full heritage American Indians in Arizona: private haplotypes and their evolution. *Tissue Antigens* 74(6): 520- 533.
- Wright, David
 1997 Manuscritos otomíes del Virreinato”, en Rueda Smithers S., Vega Sosa C. y Martínez Baracs (eds.), Códices y documentos sobre México: segundo simposio, vol. 2, México, INAH/CNCA, p. 437- 462. (Serie Historia).
- Wright, David
 2005 Lengua, cultura e historia de los otomíes, en *Arqueología mexicana, Otomíes. Un pueblo olvidado*, no. 73. Vol. XIII. México, Editorial Raíces/ INAH, mayo-junio, p. 26-29.
- Zetterberg, H.; M. Palmer, A. Ricksten, J. Poirier, L. Palmqvist, L. Rymo, A. Zafirooulos, D. Arvanitis, D. Spandidos, y K. Blennow
 2002 Influence of the apolipoprotein E epsilon 4 allele on human embryonic development. *Neuroscience Letters* 324: 189-192.
- Zúñiga, J., Neng Y., Barquera, R., Alosco, S., Ohashi, M. et.al.
 2013 HLA Class I and Class II Conserved Extended Haplotypes and Their Fragments or Blocks in Mexicans: Implications for the Study of Genetic Diversity in Admixed Populations. *PLoS ONE* 8(9): e74442.