

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO
DEPARTAMENTO DE PSIQUIATRÍA Y SALUD MENTAL**



HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”

TESIS:

Asociación del polimorfismo Val66Met del gen BDNF en niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria.

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA DE ESPECIALISTA
EN PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA PRESENTA:

Verónica Fernández Córdova

TUTOR

Dr. Humberto Nicolini Sánchez

CIUDAD DE MÉXICO, ENERO 2014



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.

RESUMEN

INTRODUCCION:

Los trastornos de alimentación tienen relevancia social por la gravedad, resistencia al tratamiento, por su alteración de los hábitos alimentarios, la percepción forma y peso corporal llevando al deterioro de la salud. El factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), regula la eficiencia de la sinapsis a través de la modulación de neurotransmisores en los trastornos de alimentación.

OBJETIVO:

Evaluar cuál es el alelo de riesgo del gen factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), en niños y adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

MATERIAL Y MÉTODOS:

La muestra fue de 70 participantes se les realizó una entrevista clínica, la aplicación de la entrevista MINI KID, Cuestionario de actitud hacia la comida (ETA-26), Cuestionario de peso revisado(QEWP-R); cuantificación y discriminación alélica del gen *BDNF* incluyendo al grupo control de 141 participantes.

RESULTADOS:

Se empleo el Tests de la Derivación del Equilibrio de Hardy-Weinberg. La frecuencia del polimorfismo de Val66Met del gen *BDNF* fue 69% para Val/Val, 28% Val/Met, 3% Met/Met. No se encontró asociación de Val66Met en los trastornos de la conducta alimentaria.

CONCLUSIONES:

No se encontró asociación del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* con los trastornos de la conducta alimentaria en población mexicana.

PALABRAS CLAVE: Trastornos de alimentación, *BDNF*, polimorfismo.

KEYWORDS: eating disorder, *BDNF*, polymorphism.

INDICE

RESUMEN.....	1
INTRODUCCIÓN.....	4
1.- MARCO TEÓRICO.....	5
Trastornos de la conducta alimentaria.....	5
Factor neurotrófico derivado del cerebro.....	10
Trastornos de la conducta alimentaria en México.....	12
Polimorfismo Val66Met del gen BDNF y los trastornos de la conducta alimentaria.....	13
2.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.....	17
3.-JUSTIFICACIÓN.....	17
4.- HIPÓTESIS.....	18
5.- OBJETIVOS.....	19
5.1 GENERAL.....	19
5.2 ESPECÍFICO.....	19
6.- MATERIAL Y MÉTODO.....	20
6.1 TIPO DE DISEÑO.....	20
6.2 POBLACION Y/O MUESTRA.....	20
6.3 PROCEDIMIENTO.....	20
6.4 VARIABLES.....	21
6.5 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.....	24
6.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.....	28
6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO.....	28
7.- RESULTADOS.....	29

8.- DISCUSIÓN.....	35
9.- CONCLUSIONES.....	38
10.- PERPESPECTIVAS Y RECOMENDACIONES.....	39
11.- REFERENCIAS.....	40
12.- ANEXOS.....	48
12.1 ANEXO A.....	48
12.2 ANEXO B.....	49
12.3 ANEXO C.....	50
12.4 ANEXO D.....	52
12.5 ANEXO E.....	55
12.6 ANEXO F.....	58
12.7 ANEXO G.....	59

INDICE DE TABLAS Y GRÁFICAS

Tabla 1	Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria de acuerdo al DSM-IV TR y CIE-10.....	7
Tabla 2.	Distribución por sexo de los participantes en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria.	27
Tabla 3	Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria.....	27
Tabla 4	Distribución del estado nutricional en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta de limentación.....	28
Tabla 5	Resultados de la razón de momios en las variables de los trastorno de la conducta alimentaria	30
Tabla 6	Presencia de padecimientos comórbidos en los trastornos de la conducta alimentaria.....	32

Tabla 7	Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo e Val66Met del gen BDNF	33
Gráfica 1	Distribución por edad de los participantes en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria.....	28
Gráfica 2	Distribución de Las frecuencias genotípicas polimorfismo Val66Met del gen BDNF de los participantes en estudio de niños y adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria.	30

ÍNDICE DE ABREVIATURAS

AN: Anorexia Nerviosa.

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (por sus siglas en inglés).

BN: Bulimia Nerviosa.

ENSANUT: Encuesta Nacional en Salud y Nutrición.

ED: Episodio depresivo.

DIS: Distimia.

DS: Desviación estándar.

HPIJNN: Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

IMC: Índice de masa corporal.

QEWP-R: Cuestionario de patrones de alimentación y peso versión revisada (por sus siglas en inglés, Questionnaire on Eating and Weight Patterns Revised).

SNP: polimorfismo de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés).

TAG: Trastorno de ansiedad generalizada.

TAI: Trastorno de ansiedad inespecífica

TANE: Trastorno de alimentación no especificado.

TCA: Trastorno de la conducta alimentaria.

TEPT: Trastorno de estrés postraumático.

TDAH: Trastorno de déficit de atención e hiperactividad.

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria son entidades o síndromes y no enfermedades específicas con una causa, un curso y unas características comunes¹.

Los trastornos de la conducta alimentaria tienen relevancia social debido a la gravedad de la sintomatología, la elevada resistencia al tratamiento y el riesgo de recaídas; se caracteriza por alteración de los hábitos alimentarios, la percepción de la forma y peso corporal llevando a un deterioro de la salud en todos sus aspectos^{2,3}.

En el pasado, se creía que los trastornos de alimentación eran simplemente influencias socioculturales, como el ámbito familiar o la presión de la sociedad para tener una delgadez ideal. El tener antecedente de un trastorno en la familia, aumenta 10 veces el riesgo de padecer dicho padecimiento⁵. La estimación de la heredabilidad en la anorexia nerviosa se encuentra entre los valores del 33 al 84%^{6,7}. y en el caso de la bulimia nerviosa es del 28% al 83%⁸.

Actualmente está en auge la identificación de endofenotipos para conocer los rasgos biológicos, fisiológicos y psicológicos que definen a cada tipo de trastorno de la alimentación entre ellos el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)²⁰.

El gen BDNF es expresado en el núcleo hipotalámico y se ha asociado con la regulación del peso y saciedad²¹.

En las últimas décadas ha ido en aumento la prevalencia de estos trastornos en México, el riesgo de tener un trastorno de la conducta alimentaria fue de 1.3% (1.9% en el sexo femenino y 0.8% en el masculino)²⁵. Esta proporción fue medio

punto porcentual más alta (0.9 y 0.4% puntos porcentuales para el sexo femenino y masculino, respectivamente) que la registrada en la ENSANUT 2006^{25,26}.

Estudios que se han realizado mundialmente han reportado asociación del polimorfismo Val66Met del gen BDNF con los trastornos de la conducta alimentaria, lo que nos hace reconocer la preocupación creciente en la búsqueda de encontrar los orígenes tanto sociales y genéticos en los trastornos de la conducta alimentaria con el fin de poder apoyar a los tratamiento debido es un padecimiento de difícil control con múltiples recaídas.

1. MARCO TEORICO

Trastornos de la conducta alimentaria

Los trastornos de la conducta alimentaria son conocidos desde tiempos remotos en la civilización occidental¹. Se encuentran referencias de casos de anorexia nerviosa en la literatura cristiana^{2,3}. Los trastornos de la conducta alimentaria son entidades o síndromes y no enfermedades específicas con una causa, un curso y unas características comunes. Es mejor conceptualizarlos como síndromes y, por tanto se clasifican según el conjunto de síntomas¹.

Los trastornos de la conducta alimentaria tienen relevancia social debido a la gravedad de la sintomatología, la elevada resistencia al tratamiento y el riesgo de recaídas; se caracterizan por la alteración de los hábitos alimentarios, la percepción de la forma y peso corporal produciendo un deterioro en la salud del paciente en todos sus aspectos^{1,4}.

El termino anorexia nerviosa deriva del griego, significa pérdida del apetito y una palabra latina que implica un origen nervioso. La anorexia es un síndrome

caracterizado por tres criterios fundamentales. Una inanición autoinducida de una intensidad significativa; el segundo una búsqueda implacable de la delgadez o un miedo mórbido a la obesidad y tercero la presencia de signos y síntomas médicos debidos a la inanición⁴. Alrededor de la mitad de las personas anoréxicas perderá peso reduciendo drásticamente su ingesta de alimentos, la otra mitad solo seguirá una dieta, regularmente se dará atracones y presentará conductas de purga. La anorexia nerviosa es mucho más prevalente en las mujeres que en los hombres y suele iniciarse durante la adolescencia^{1,4}.

Bulimia es un término que significa ingestión voraz, otros opinan que representa un intento fallido de anorexia nerviosa, con la que comparte el objetivo de alcanzar una delgadez importante, pero se produce en un individuo con menos capacidad para mantener la semi-inanición prolongada o un hambre intensa con la consistencia de los pacientes con anorexia nerviosa de tipo clásica⁴. Estos atracones de comida provocan pánico que dan lugar a intentos secundarios de evitar el temido aumento de peso utilizando conductas compensatorias como purgas o excesivo ejercicio físico^{1,2,3,4}.

Tanto la anorexia como la bulimia nerviosa se subdividen en dos tipos. Todo ello se detalla en la siguiente tabla 1:

Tabla 1: Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria según DSM-IV TR y CIE 10.

DSM-IV TR	CIE-10
<p>Anorexia nerviosa</p> <p>A. Rechazo a mantener el peso corporal igual o por encima del valor mínimo normal considerando la edad y la talla (ej. pérdida de peso que da lugar a un peso inferior al 85% del esperable, o fracaso en conseguir el aumento de peso normal durante el período de crecimiento, dando como resultado un peso corporal inferior al 85% del peso esperable).</p> <p>B. Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, incluso estando por debajo del peso normal.</p> <p>C. Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o negación del peligro que comporta el bajo peso corporal.</p> <p>D. En las mujeres pospuberales, presencia de amenorrea; por ejemplo, ausencia de al menos tres ciclos menstruales consecutivos. (Se considera que una mujer presenta amenorrea cuando sus menstruaciones aparecen únicamente con tratamientos hormonales, ej. con la administración de estrógenos.)</p> <p>Especificar el tipo:</p> <p>Tipo restrictivo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo no recurre regularmente a atracones o a purgas (ej. provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas)</p> <p>Tipo compulsivo/purgativo: durante el episodio de anorexia nerviosa, el individuo recurre regularmente a atracones o a purgas (ej. provocación del vómito o uso excesivo de laxantes, diuréticos o enemas)</p>	<p>F50.0 Anorexia nerviosa</p> <p>A. Pérdida significativa de peso (índice de masa corporal de menos de 17,5). Los enfermos prepúberes pueden no experimentar la ganancia de peso propia del período de crecimiento.</p> <p>B. La pérdida de peso está originada por el propio enfermo, a través de: (1) evitación de consumo de "alimentos que engordan" y por uno o más de uno de los síntomas siguientes: (2) vómitos autoprovocados, (3) purgas intestinales autoprovocadas, (4) ejercicio excesivo, y (5) consumo de fármacos anorexígenos o diuréticos.</p> <p>C. Distorsión de la imagen corporal que consiste en una psicopatología específica caracterizada por la persistencia, con el carácter de idea sobrevalorada intrusa, de pavor ante la gordura o la flacidez de las formas corporales, de modo que el enfermo se impone a sí mismo el permanecer por debajo de un límite máximo de peso corporal.</p> <p>D. Trastorno endocrino generalizado que afecta al eje hipotalámico-hipofisariogonadal, manifestándose en la mujer como amenorrea y en el varón como una pérdida de interés y de la potencia sexual (una excepción aparente la constituye la persistencia de sangrado vaginal en mujeres anoréxicas que siguen terapia hormonal de sustitución, por lo general con píldoras contraceptivas). También puede presentarse altas concentraciones de hormonas del crecimiento y cortisol, alteraciones del metabolismo periférico de la hormona tiroidea y anomalías en la secreción de insulina.</p> <p>E. Si el inicio es anterior a la pubertad, se retrasa la secuencia de las manifestaciones de la pubertad, o incluso ésta se detiene (cesa el crecimiento; en las mujeres no se desarrollan las mamas y hay amenorrea primaria; en los varones persisten los genitales infantiles). Si se produce una recuperación, la pubertad suele completarse, pero la menarquía es tardía.</p> <p><i>Excluye:</i> <i>Anorexia, falta de apetito (R63.0)</i> <i>Anorexia psicógena (F50.8)</i></p> <p>F50.1 Anorexia nerviosa atípica</p> <p>Este término debe ser utilizado para los casos en los que faltan una o más de las características de la anorexia nerviosa (F50.0), como amenorrea o pérdida significativa de peso, pero que por lo demás presentan un cuadro clínico bastante característico.</p>

Tabla 1: Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria según DSM-IV TR y CIE 10 continuación.

DSM-IV TR	CIE-10
<p>F50.2 Bulimia nerviosa (307.51)</p> <p>A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por: (1) ingesta de alimento en un corto espacio de tiempo (ej. en un período de 2 horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias (2) sensación de pérdida de control sobre la ingesta del alimento (ej. sensación de no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o la cantidad de comida que se está ingiriendo).</p> <p>B. Conductas compensatorias inapropiadas, de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito; uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos; ayuno, y ejercicio excesivo.</p> <p>C. Los atracones y conductas compensatorias inapropiadas tienen lugar, como promedio, al menos dos veces a la semana durante un período de 3 meses.</p> <p>D. La autoevaluación está exageradamente influida por el peso y la silueta corporales.</p> <p>E. La alteración no aparece exclusivamente en el transcurso de la anorexia nerviosa.</p> <p>Especificar tipo: Tipo purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo se provoca regularmente el vómito o usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso Tipo no purgativo: durante el episodio de bulimia nerviosa, el individuo emplea otras conductas compensatorias inapropiadas, como el ayuno o el ejercicio intenso, pero no recurre regularmente a provocarse el vómito ni usa laxantes, diuréticos o enemas en exceso</p>	<p>F50.2 Bulimia nerviosa</p> <p>A. Preocupación continua por la comida, con deseos irresistibles de comer, de modo que el enfermo termina por sucumbir a ellos, presentándose episodios de polifagia durante los cuales consume grandes cantidades de comida en períodos cortos de tiempo.</p> <p>B. El enfermo intenta contrarrestar el aumento de peso así producido mediante uno o más de los siguientes métodos: vómitos autoprovocados, abuso de laxantes, períodos intercalados de ayuno, consumo de fármacos tales como supresores del apetito, extractos tiroideos o diuréticos. Cuando la bulimia se presenta en un enfermo diabético, éste puede abandonar su tratamiento con insulina.</p> <p>C. La psicopatología consiste en un miedo morboso a engordar, y el enfermo se fija de forma estricta un dintel de peso muy inferior al que tenía antes de la enfermedad, o al de su peso óptimo o sano. Con frecuencia, pero no siempre, existen antecedentes previos de AN con un intervalo entre ambos trastornos de varios meses o años. Este episodio precoz puede manifestarse de una forma florida o por el contrario adoptar una forma menor o larvada, con una moderada pérdida de peso o una fase transitoria de amenorrea.</p> <p>Incluye: Bulimia sin especificar Hiperorexia nerviosa</p> <p>F50.3 Bulimia nerviosa atípica</p> <p>Este término debe ser utilizado para los casos en los que faltan una o más de las características de la bulimia nerviosa (F50.2), pero que por lo demás presentan un cuadro clínico bastante típico. Los enfermos tienen con frecuencia un peso normal o incluso superior a lo normal, pero presentan episodios repetidos de ingesta excesiva seguidos de episodios de vómitos o purgas.</p> <p>Incluye: Bulimia con peso normal</p>

Los trastornos de alimentación no específicos se definen como aquellos trastornos que no cumplen los criterios para un trastorno de la conducta específico, considerándose como síndromes parciales.

Tabla 1: Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria según DSM-IV TR y CIE 10 continuación.

DSM IV TR
<p>F50.9 Trastorno de la conducta alimentaria no especificado</p> <p>Hay seis tipos de TCANE:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. En mujeres se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa, pero las menstruaciones son regulares. 2. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la anorexia nerviosa excepto que, a pesar de existir una pérdida de peso significativa, el peso del individuo se encuentra dentro de los límites de la normalidad. 3. Se cumplen todos los criterios diagnósticos para la bulimia nerviosa, con la excepción de que los atracones y las conductas compensatorias inapropiadas aparecen menos de 2 veces por semana o durante menos de 3 meses. 4. Empleo regular de conductas compensatorias inapropiadas después de ingerir pequeñas cantidades de comida por parte de un individuo de peso normal (p. ej., provocación del vómito después de haber comido dos galletas). 5. Masticar y expulsar, pero no tragar, cantidades importantes de comida. 6. Trastorno por atracón: se caracteriza por atracones recurrentes en ausencia de la conducta compensatoria inapropiada típica de la bulimia nerviosa.

En el pasado, se creía que los trastornos de alimentación eran simplemente influencias socioculturales, como el ámbito familiar o la presión de la sociedad para tener una delgadez ideal. Este concepto ha ido cambiando en la actualidad, se valoran los factores genéticos e implicación en los trastornos de la conducta alimentaria. Los estudios realizados en familiares y con gemelos son estudios importantes que han ayudado a ver la implicación genética en estos padecimientos. El tener antecedentes de trastornos psiquiátricos y/u obesidad en la familia, aumenta 10 veces el riesgo de padecer dicho padecimiento⁵. La estimación de la herencia en la anorexia nerviosa se encuentra entre los valores del 33 al 84%^{6,7}, y en el caso de la bulimia nerviosa del 28% al 83%⁸.

La mayoría de las investigaciones se centran en neurotransmisores como la serotonina y la dopamina que influyen en la regulación del apetito y en el comportamiento⁹.

Actualmente está en auge la identificación de endofenotipos para conocer los rasgos biológicos, fisiológicos y psicológicos que definen a cada tipo de trastorno de la alimentación entre ellos el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF).

El factor neurotrófico derivado del cerebro

El factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF) pertenece a la familia de las neurotrofinas. Esta familia abarca cuatro proteínas estructurales relacionadas llamadas factor del crecimiento del nervio (NGF), el BDNF y las neurotrofinas 3 y 4/5¹⁰.

El BDNF se une a uno o más receptores tropomiosina cinasa (trk), la activación del receptor es por medio de la dimerización, subsecuentemente pasa a autofosforilación para crear sitios específicos de unión para proteínas intracelulares. Existen receptores de Trk tanto en una forma de longitud completa (trkB), así como truncado (trkB.T1 trkB.T2) forma que carece del dominio quinasa¹¹. Aunque la mayoría de las funciones atribuidas a BDNF se asocian con los receptores de longitud completa trkB, varios papeles se han sugerido para los receptores truncados, incluyendo el crecimiento, desarrollo y modulación negativa de la expresión del receptor trkB^{12,13,14}.

La regulación del gen BDNF es por una multitud de estímulos, se han descrito que alteran la expresión del gen BDNF tanto fisiológicos y patológicos; por ejemplo, la

ingesta de alimentos, gasto de energía, homeostasis de glucosa que aumentan o disminuyen la expresión de BDNF y NGF¹⁵

El BDNF promueve acciones de supervivencia y crecimiento en una gran variedad de neuronas y desempeña un papel importante en la proliferación, diferenciación de neuronas en el sistema nervioso central y periférico durante el desarrollo, cuando existe un exceso de BDNF o bloqueo de la señalización del BDNF conduce a un patrón anormal de columnas neuronales¹⁶. También juega un papel crítico en la actividad sináptica y plasticidad en muchos grupos de neuronas maduras, promoviendo la plasticidad neuronal y neurogenesis¹⁷.

El BDNF da soporte trófico a neuronas noradrenérgicas, dopaminérgicas y serotoninérgicas, en donde se encuentran alterados los neurotransmisores de estas neuronas presentes en muchas enfermedades mentales, tales como la depresión, ansiedad, esquizofrenia y adicciones a drogas, pudiendo ser el resultado de la desregulación local de la plasticidad sináptica¹⁸. Una posible explicación para esta teoría es la alteración de la síntesis y/o liberación de neurotrofinas, es decir que los niveles de BDNF o la expresión del gen influyan en las neuronas y estas a su vez dan la alteración en la neurotransmisión¹⁹.

Otro punto a tener en cuenta es la existencia de la hipótesis de la implicación de las neurotrofinas en los trastornos mentales debido a la alteración de la plasticidad sináptica, cuyo papel del BDNF es fundamental. Esta alteración sináptica podría ser debida al polimorfismo Val66Met del gen BDNF el cual altera la regulación de la secreción de la forma madura de BDNF^{17,19}.

El gen BDNF es expresado en el núcleo hipotalámico como el núcleo paraventricular, núcleo arcuato y núcleo ventromedial, asociado con la regulación del peso y la saciedad²⁰. En los humanos se ha relacionado la alteración del apetito con niveles bajos séricos de BDNF, los cuales podrían estar implicados en la severidad de los trastornos de alimentación a través de la modulación de rasgos psicopatológicos que son asociados con los fenotipos de los trastornos de la conducta alimentaria^{19,20}. Esta alteración sináptica podría ser debido al polimorfismo Val66Met del gen BDNF el cual altera la secreción madura del BDNF^{22,23}.

El polimorfismo G196 (Val66Met) del gen BDNF es un polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés) SNP con número de referencia rs6265, en la región codificante en el exón V del gen de BDNF, localizado en el cromosoma 11p13-11p14. Este SNP (BDNF Val66Met) en el gen donde las variantes de alelos de adenina y guanina provocan un cambio de aminoácido de valina (Val) por metionina (Met) en la posición 66 de la secuencia de aminoácidos de la proteína. Este polimorfismo no afecta la función de la proteína madura del BDNF, pero se ha demostrado que altera dramáticamente el tráfico intracelular y empaquetamiento del pro-BDNF y por tanto la regulación de la secreción de la proteína BDNF madura^{20,22,24}.

Trastornos de la conducta alimentaria en México

En las últimas décadas ha ido en aumento la prevalencia de estos trastornos en México la porción de adolescentes que participo en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición de 2012 (ENSANUT)²⁵ y estaban en riesgo de tener un trastorno de la conducta alimentaria fue de 1.3% (1.9% en el sexo femenino y 0.8% en el

masculino). Esta proporción fue medio punto porcentual más alta (0.9 y 0.4% puntos porcentuales para el sexo femenino y masculino, respectivamente) que la registrada en la ENSANUT 2006²⁶.

Las conductas alimentarias de riesgo más frecuentes en adolescentes mexicanos fueron la preocupación por engordar, comer demasiado y perder el control sobre lo que se come. En las adolescentes, la principal conducta de riesgo fue la preocupación por engordar (19.7%). En los varones, la conducta de riesgo más frecuente fue hacer ejercicio para perder peso (12.7%). Al comparar la frecuencia de conductas para intentar bajar de peso entre adolescentes de ambos sexos, en las adolescentes fue más frecuente hacer ayuno, dietas, tomar pastillas, diuréticos o laxantes ($p < 0.01$)²⁵.

En la comparación entre grupos de edad, los varones de 14 a 19 años tuvieron una mayor prevalencia de conductas de riesgo, como comer demasiado y hacer ejercicio, que los adolescentes de 10 a 13 años. Por otro lado, las adolescentes de 14 a 19 años tuvieron una mayor prevalencia de todos los trastornos de la conducta alimentaria (excepto inducir el vómito) que las adolescentes de 10 a 13 años²⁵.

Polimorfismo Val66Met y los trastornos de la conducta alimentaria.

La anorexia nerviosa de tipo restrictivo y el índice de masa corporal mínimo se han asociado con el polimorfismo Val66Met sugiriendo que el alelo Met puede ser un factor de susceptibilidad en los trastornos de conducta²⁷. También se han encontrado asociaciones significativas entre una mayor puntuación con el Cuestionario de Edimburg y el genotipo Met/Met en pacientes con BN y trastorno por atracón²⁸.

Gratacos y colaboradores, publicaron un meta-análisis en el 2007, de población caucásica, la asociación del polimorfismo Val66Met del gen BDNF con los trastornos de la conducta alimentaria y un patrón mal adaptativo es mantenido a pesar de las consecuencias negativas desarrollando trastornos crónicos de alimentación, reportando en su análisis genotípico de alelos homocigóticos de Met y heterocigotos de Val/Met que incrementan el riesgo de trastorno de la alimentación arriba del 30%²⁹.

En el 2007, un estudio da nuevas señales de las influencias genéticas del gen BDNF en la susceptibilidad para anorexia y bulimia nerviosa en relación a la regulación de los niveles sanguíneos de BDNF, sin que exista un común halotipo asociado a los trastornos de alimentación. Sin embargo los análisis de estratificación para cada subtipo de trastornos de alimentación demuestran significancia tanto para anorexia nerviosa como para bulimia nerviosa. Como los subtipos de alimentación purgativos puede ser más similar a la bulimia que a la anorexia, se ha demostrado que los subtipos frecuentemente tienen variaciones en el curso de la enfermedad intercambiándose entre ellos, sin dejar de presentar el trastorno de alimentación³⁰. Además se ha tratado de asociar el polimorfismo con el IMC en población adulta. El Met/Met se ha asociado significativamente con el bajo IMC, comparado con los genotipos Val/Met o Val/Val³¹. Con su implicación en la regulación de la ingesta alimentaria, actuando como factor anorexígeno. De forma contradictoria se observó que pacientes con bulimia nerviosa portadores del alelo Met66 del gen BDNF y del alelo 7R del gen del receptor de dopamina 4 tienen el IMC más elevado^{31, 32}.

En el proyecto de factores saludables para la alimentación el cual inicia en España y posteriormente se extiende a 5 países Europeos siendo Francia, Alemania, Italia y Reino Unido, donde fue analizado la variante de polimorfismo Val66Met del BDNF con el fin de relacionarlo a los trastornos de alimentación. En el análisis de todas las poblaciones de los distintos centros reportaron significancia con los portadores de la variante Met66 en anorexia de tipo purgativo y bulímico, así como en la bulimia nerviosa pura.

Cuando se analizó a los participantes con trastorno de alimentación también se encontró asociación entre BDNF y trastornos de alimentación, mientras la anorexia fue asociado más a la variante Val/Met, en el grupo de bulimia nerviosa fue testado alelos heterocigóticos, siendo el fenotipo asociado con bulimia ya sea el Val/Met o Met/Met dependiendo de la población en estudio. Como no encontrar diferencias entre los controles en los diferentes centros, esta variabilidad en la población puede deberse a las diferencias étnicas de las frecuencias Val/Met³³.

El proyecto de factores saludables para la alimentación se extiende a otras naciones formándose en conjunto por Austria, Francia, Alemania, Italia, Eslovenia, España y Reino Unido, donde obtienen una muestra total de 453 trios, su objetivo principal fue encontrar la presencia genética y fenotípica en los trastornos de alimentación. Los resultados de este estudio dan la existencia de una heterogeneidad en la población Europea, el alelo Met de Val66Met está asociado con la anorexia nerviosa restrictiva. Sin embargo en la aplicación de la prueba de transmisión del desequilibrio no se encontró una diferencia significativa para Val66Met y -270c, pero fue detectada una preferencia de transmisión de -270C/Met66 en los haplotipos afectados de anorexia nerviosa restrictiva. Al realizar

un análisis por medio del riesgo relativo por haplotipo y la prueba de de transmisión del desequilibrio no se encontró asociación en los trastornos de conducta alimentarios y todos sus estratos³⁴.

No se encontró la evidencia significativa del BDNF en anorexia purgativa y bulimia nerviosa previamente reportada en la población de los 6 países. Posiblemente sea por la discrepancia en la heterogeneidad genética. Se encontró en ese estudio la evidencia del BDNF en la vulnerabilidad para anorexia nerviosa y el mínimo de índice de masa corporal en la población de los 7 países Europeos^{33,34}.

En una publicación de Monteleone en 2006, quien estudio 210 mujeres caucásicas (126 con BN, 84 con trastorno por atracón y 121 controles sanos). No se encontraron diferencias significativas en las frecuencias alélicas de Val66Met (196G/A) del gen BDNF entre los pacientes con bulimia nerviosa o trastorno por atracón y controles sanos. En ambos grupos bulimia nerviosa y trastorno por atracón, los sujetos que llevan el polimorfismo Val66Met (Val/Met) mostraron una frecuencia semanal de atracones y gravedad de atracones (según la evaluación de bulimia por escala de Edimburgo) significativamente mayor que aquellos con los genotipos Val/Val. Estos resultados sugieren que ella variante Met del gen BDNF no contribuye a la susceptibilidad genética a bulimia nerviosa y trastornos por atracón, pero pueden predisponer a los pacientes a un exceso más grave de la conducta alimentaria²⁸.

Estudio realizado en Japón en 2011, participaron 712 participantes mujeres con historia de anorexia nerviosa, tomando en cuenta los índices de masa corporal, edad y los criterios del DSM IV, 347 participantes fueron diagnosticados con anorexia nerviosa tipo restrictiva, 219 anorexia nerviosa tipo bulímica, 56 bulimia

nerviosa purgativa, 14 bulimia no purgativa y 31 como trastorno de la alimentación no especificado³⁵.

No pudieron replicar la asociación de alelo Met66 en anorexia reportada previamente por Koizumi, quien reporta la asociación del alelo Met66 con anorexia restrictiva³⁶, no encontraron esa tendencia, ni con el índice de masa corporal mínimo en los participantes. La falta de una asociación entre AN y Val66Met de BDNF en la muestra no pudo ser debido a la desviación de las frecuencias de los alelos en la población de control y la frecuencia de los alelos encontrados en los japoneses es aproximadamente el doble que en los participantes europeos, lo que podría ser posible la ausencia de una asociación entre AN y Val66Met^{35,36}.

2. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

¿Qué alelo del gen BDNF se encuentra asociado en los trastornos de la conducta alimentaria en niños y adolescentes en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”?

3. JUSTIFICACIÓN.

Los trastornos de la conducta alimentaria actualmente afectan a la población adolescente principalmente. Estos inician a edades más tempranas cada día mostrándose como los síndromes completos de anorexia y bulimia nerviosa, mismos que han alcanzado gran relevancia social debido a la gravedad de su sintomatología y las dificultades en el tratamiento. Por lo cual es importante conocer si existen factores de riesgos como la presencia genética y conocer la evolución de estas conductas y sobre todo la implicación en el medio ambiente en cual se desarrollan. Esto con el fin de implementar medicina preventiva en un futuro y poder reducir los costos beneficios para la atención de estos padecimientos.

En el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” en la última década se presentaron 72 casos y la incidencia en el último año fue de 0.5%, comprendiendo que los valores pueden ser sesgados por la comorbilidad que estos trastornos presentan en la evaluación médica, ya que no son el principal motivo de consulta y por la misma familia, debido en muchas ocasiones a estereotipos sociales o simplemente porque no se le brinda la relevancia que merece por ser socialmente aceptable ser delgado.

De modo que tener el conocimiento genético podría ayudar a establecer modelos de prevención y riesgo de la enfermedad en los pacientes que consultan este centro hospitalario.

4. HIPOTESIS

Los niños y adolescentes que padecen trastornos de la conducta alimentaria, presentarán con más frecuencias el alélo Met66 del gen BDNF.

5. OBJETIVOS

5.1 GENERAL

Evaluar cuál es el alelo de riesgo del gen en el factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), en niños y adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

5.2 ESPECÍFICO

5.2.1. Identificar pacientes con trastornos de la conducta alimentaria en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

5.2.2. Obtener las frecuencias genotípicas y alélicas del gen BDNF en pacientes diagnosticados con trastornos de la conducta alimentaria.

5.2.3 Realizar la asociación del alélo de riesgo del gen BDNF en pacientes con trastornos de la conducta alimentaria con índice de masa corporal, edad y sexo.

6. MATERIAL Y MÉTODO

La muestra fue conformada por 70 participantes formada por niños (as) y adolescentes que presentan trastorno de la conducta alimentaria, siendo reclutados en el área de la consulta de urgencias y consulta externa del HPIJNN. Con un grupo control, que incluye 141 sujetos sanos.

6.1 TIPO DE DISEÑO

Es un estudio transversal, que se llevó a cabo en el periodo de Septiembre de 2012 a junio de 2013.

6.2 POBLACION Y/O MUESTRA.

Niños y adolescentes de ambos sexos diagnosticados con trastornos de la conducta alimentaria en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” y un grupo control. La muestra abarca un grupo de 70 participantes tomando en cuenta la frecuencia alélica del polimorfismo Val66Met.

CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Niños y adolescentes que tengan la edad entre los 6 a 17 años con 11 meses.

Femenino y masculinos.

Presenten el diagnóstico de trastornos de la conducta alimentaria según el DSM-IV.

Tengan un índice de masa corporal entre los percentiles +1DS y -2DS de los normales para su edad.

Niños (as) y adolescentes que firmen su asentimiento y los padres que firmen el consentimiento informado correspondiente.

Los niños (as) y adolescentes con ascendencia mexicana y que por lo menos dos de sus abuelos sean mexicanos.

CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Adolescentes mayores de 17 años 11 meses.

Presencia de padecimiento médico que condicionen alteraciones de la alimentación y de su estado nutricional.

Niños (as) y adolescentes de origen extranjero.

Niños (as) y adolescentes nacidos en México con padres de origen extranjero.

Niños (as) y adolescentes mexicanos con 4 abuelos de origen extranjero.

Niños y (as) y adolescentes que no deseen participar.

CRITERIO DE ELIMINACIÓN

Participante que no deseara continuar con el estudio y retire su consentimiento.

Participantes que no terminaron el seguimiento clínico de la investigación.

6.3 PROCEDIMIENTO

El estudio se llevó a cabo con participantes del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” durante el periodo de septiembre de 2012 a junio de 2013, quienes aceptaron participar en forma voluntaria en el estudio, los padres firmaron el consentimiento informado y los sujetos de estudio el asentimiento informado. Se realizó una entrevista clínica, en la cual se aplicó un set de instrumentos psicométricos: la Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional con una duración de 40 min aproximadamente³⁷, Cuestionario

de Actitud hacia la Comida y Cuestionario de Alimentación y Peso Revisado en versión autoaplicable^{38,39,40,41,42}.

Posteriormente acudieron al laboratorio clínico para la toma de muestra, ahí se les extrajo una muestra sanguínea venosa con anticoagulante EDTA mediante técnicas de enfermería habituales, siguiendo las normas de bioseguridad establecido en la ley general de salud en materia de investigación para la salud.

Las muestras sanguíneas fueron trasladadas al laboratorio de Genómica de las enfermedades psiquiátricas y neurodegenerativas del Instituto Nacional de Medicina Genómica; siguiendo las normas de bioseguridad establecidas, con el apoyo del personal especializado, se realizó la extracción del ADN, cuantificación y discriminación alélica para la identificación de los genotipos de los participantes.

6.3.1 Extracción de ADN

El ADN se obtuvo por medio del método de extracción de Lahiri modificado, o por medio de un kit comercial.

a) Cuantificación de ADN.

La cuantificación del ADN se realizó con un espectrofotómetro a 260 nm a 280 nm para determinar la pureza.

b) Discriminación alélica.

La genotipificación de las frecuencias, se realizó por medio de técnica de discriminación alelica de sondas Taqman, previamente diseñadas y el protocolo de amplificación fue estandarizado según las condiciones del fabricante (Applied Biosystems)

6.4 VARIABLES.

6.4.1 Anorexia nerviosa.

6.4.1.1 Definición conceptual: Es el trastorno alimenticio que se caracteriza por el rechazo a mantener el peso corporal en los valores mínimos normales^{1,2,3,4}.

6.4.1.2 Definición operacional: Es el trastorno alimenticio que se caracteriza por el rechazo a mantener el peso corporal en los valores mínimos normales^{1,2,3,4}.

6.4.1.3 Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

6.4.1.4 Escala de medición: presente o ausente.

6.4.2 Bulimia nerviosa

6.3.2.1 Definición conceptual: Trastorno de alimentación que se caracteriza por ingesta de alimentos en cantidades excesivas y posteriormente tener conductas compensatorias como purgas o ejercicio físico^{1,2,3,4}.

6.3.2.2 Definición operacional: Trastorno de alimentación que se caracteriza por ingesta de alimentos en cantidades excesivas y posteriormente tener conductas compensatorias como purgas o ejercicio físico^{1,2,3,4}.

6.3.2.3 Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

6.3.2.4 Escala de medición: presente ausente.

6.4.3 Trastorno de alimentación no especificado.

6.4.3.1 .Definición conceptual: Aquellos trastornos que no cumplen con los criterios para un trastorno de conducta específico: anorexia o bulimia nerviosa^{1,2,3,4}.

6.4.3.2 Definición operacional: Aquellos trastornos que no cumplen con los criterios para un trastorno de conducta específico: anorexia o bulimia nerviosa^{1,2,3,4}.

6.4.3.3 Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

6.4.3.4 Escala de medición: presente o ausente.

6.4.4 BDNF.

6.4.4.1 Definición conceptual: Neurotrofina^{11,13}.

6.4.4.2 Definición operacional: Neurotrofina^{11,13}.

6.4.4.3 Tipo de variable: cualitativa dicotómica.

6.4.4.4 Escala de medición: presente o ausente.

6.5 INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN

6.5.1 Mini Entrevista Neuropsiquiátrica Internacional.

Es una entrevista diagnóstica clínica estructurada (MINI KID), que fue desarrollada en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV y CIE-10, dirigida a los niños y adolescentes de 6 a 17 años 11 meses; sigue la misma estructura y formato que la de adultos, por lo que se basa en

preguntas clave que se ramifican a determinar la presencia o ausencia de cada diagnóstico, con lo cual se busca reducir el número de preguntas realizadas. La entrevista abarca 23 trastornos psiquiátricos, divididos en forma de módulos y añade el riesgo de suicidio. Se administró en forma heteroaplicada por una persona entrenada en psiquiatría infantil y de la adolescencia, en la presencia del padre o tutor, con una duración aproximada de 40 min, las preguntas fueron leídas literalmente.

Las respuestas de cada uno de los módulos se respondieron con “sí o no” y a partir de una pregunta clave se decide completar o no el módulo,

Con respecto al K-SADS-PL tiene concordancia en todos los trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias, trastorno de déficit de atención con hiperactividad, trastornos del comportamiento y los trastornos de alimentación (AN y BN), (AUC= 0.81-0.96, $k=0.56-0.86$). La sensibilidad fue sustancial (0.61-1.0) para 15/20 trastornos individuales del DSM-IV. La especificidad fue de 0.81-1.0 para 18 trastornos incluyendo trastornos de alimentación. El MINI-KID identifica una media de 3 trastornos por sujeto comparado con 2 con el K-SADS-PL, además de que se realiza en dos terceras parte de tiempo menos (34 vs 103 minutos). El test-retest fue de $k=0.64-1.0$ para todos los trastornos individuales excepto Distimia³⁷.

6.5.2 Cuestionario de Actitud hacia la Comida.

El Cuestionario de actitud hacia la comida originalmente fue de 40 preguntas, en 1982 Garner y colaboradores a partir de un análisis factorial lo rediseñaron a 26 preguntas. La versión original y la abreviada tiene un índice de de correlación ($r=0.89$), similar capacidad predictiva positiva y negativa, sensibilidad y especificidad e igual confiabilidad de prueba/post prueba en un periodo de dos a tres semanas que llega a ser del 84%^{38,39}.

Está compuesta por 3 dominios o sub escalas:

- a) Dieta
- b) Bulimia
- c) Preocupación por comer y control oral.

Se evalúa cada pregunta desde siempre a nunca y el rango de la puntuación va de 0 a 78.

Su validación en población mexicana por Álvarez y colaboradores en 2002⁴⁰, consistencia interna (α de cronbach=0.93) y punto de corte de 28 para sensibilidad del 83% y especificidad del 91%. Poder predictivo positivo es del 82% para EAT -40 y del 79% para EAT-26, poder predictivo negativo del 93% para EAT -40 y del 94% para EAT-26.

Puntos de corte para identificar riesgo de TCA:

Más de 20 puntos para EAT-26.

Más de 30 puntos para EAT-40⁴¹.

6.5.3 Cuestionario de Alimentación y Patrones de Peso Revisado

Se utiliza para identificar individuos con trastorno por atracón con un sentimiento de pérdida de control y de culpa, en ausencia de conductas compensatorias inapropiadas típicas de la BN de acuerdo al DSM-IV TR. Está compuesto por 13 reactivos, donde se indaga acerca de la cantidad de comida consumida en el atracón, la duración del mismo y sobre sentimientos de culpa con respecto a la comida, la dieta y el peso. Debido a que los Trastornos de la conducta alimentaria se presentan a edades cada vez más tempranas, este trastorno puede aparecer en los niños y adolescentes.

Los reactivos se califican de acuerdo a la regla de decisión propuesta por Spitzer. De esta manera, los individuos pueden ser diagnosticados con trastorno por atracón o con bulimia nerviosa. El QEWP-R es capaz de identificar de manera precisa a individuos con probabilidad baja y alta para trastorno por atracón y a discriminar entre niveles clínicos y no clínicos de este trastorno⁴².

Adaptado para población mexicana por el proyecto de investigación en Nutrición UNAM-FES, Iztacala. Realizado en 448 mujeres mexicanas se concluyó que es un adecuado instrumento de tamizaje para población mexicana con sintomatología de Trastorno por atracón y bulimia nerviosa⁴³.

6.6 CONSIDERACIONES ÉTICAS.

El estudio se basó a los principios científicos y éticos para la investigación en seres humanos de acuerdo a la Declaración de Helsinki (59ª Asamblea General, Seúl, Corea, octubre 2008), y al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México. Fue sometido a evaluación y autorización del Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” Comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”.

Se solicitó consentimiento y asentimiento informado de los participantes. Se canalizo a los pacientes que ameritaban servicios de Nutrición y Psicología.

De acuerdo al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, en el Título Segundo (De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos, CAPITULO I), Artículo 17, nuestra investigación se clasifico en riesgo mínimo: con procedimientos comunes en exámenes físicos y psicológicos de diagnóstico⁴⁴.

6.7 ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se realizó análisis descriptivo de los datos sociodemográficos, de los resultados obtenidos de QEWP-R, IMC y edad, los resultados se muestran en porcentajes para las variables nominales.

La razón de momios se utilizo para comprobar si algunas de las variables es factor para presentar trastorno de la conducta alimentaria.

En el estudio de asociación del polimorfismo se realizó por medio del Test de derivación del equilibrio de Hardy-Weinberg y Test de asociación de casos y controles, basado en los polimorfismo de Val66Met encontradas en el estudio.

7. RESULTADOS

Los datos sociodemográficos fue una muestra de 70 participantes formada por 54 mujeres y 16 varones, el grupo control cuenta con 141 participantes formado por 76 mujeres y 65 varones (Tabla 2).

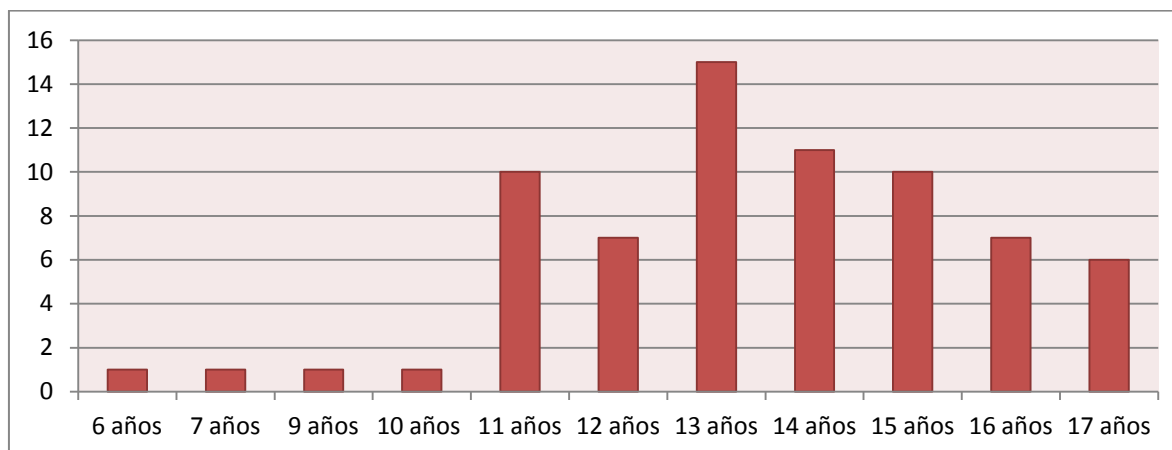
Tabla 2. Distribución por sexo de los participantes en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013

Sexo	Casos	Controles	Total
Hombres	16 (23%)	65 (46.9%)	81
Mujeres	54 (77%)	76 (53.09%)	130
Total	70 (100)	141 (100%)	211

Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

La media de edad fue de 13.4 años comprendida en un rango de 6 a 17 años de edad y la moda de 13 años (Grafica 1).

Gráfica 1. Distribución por edad de los participantes en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.



Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

Los padecimientos de trastornos de la conducta alimentaria fueron trastorno de la alimentación inespecífica 58, anorexia nerviosa 6 y bulimia nerviosa 6 (Tabla 3).

Tabla 3. Clasificación de los trastornos de la conducta alimentaria.

Tipo de trastorno de la alimentación	
Trastorno inespecífico de la alimentación	58 (82%)
Anorexia nerviosa	6 (8.5%)
Bulimia nerviosa	6 (8.5%)
	70 (100%)

Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

La clasificación del estado nutricional de los participantes de acuerdo a su índice de masa corporal basado en tablas percentiles según su edad, en trastorno de la conducta alimentaria inespecífica: delgadez 1, normal 48, sobrepeso 6, obesidad 3; en anorexia nerviosa: delgadez 1 y normal 5; en bulimia nerviosa: normal 3,

sobrepeso 1, obesidad 2; en el grupo control: delgadez 10, normal 80, sobrepeso 21 y obesidad 30. (Tabla 4).

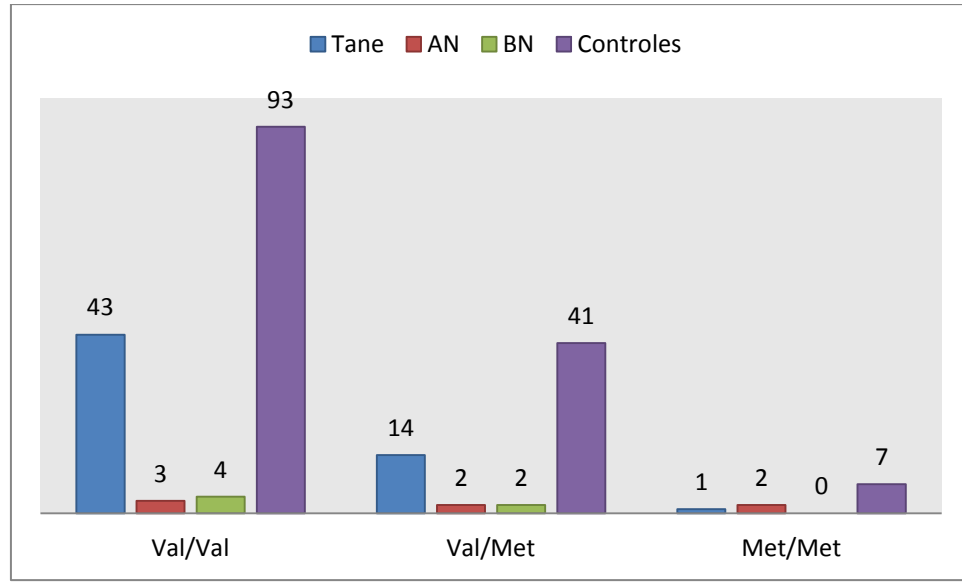
Tabla 4. Distribución del estado nutricional en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta de alimentación.

	Tane	Anorexia	Bulimia	Controles	Total.
Delgadez	1 (6.66%)	1 (6.66%)	3 (20%)	10 (66.66%)	15 (100%)
Normal	48 (36.09)	5 (3.75%)	0 (0%)	80 (60.15%)	133 (100%)
Sobrepeso	6 (21.42%)	0 (0%)	1 (3.57)	21 (75%)	28 (100%)
Obesidad	3 (8.57%)	0 (0%)	2 (5.71%)	30 (85.71%)	35 (100%)
Total	58	6	6	141	211

Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

La frecuencia genotípica del polimorfismo Val66Met del gen BDNF en la muestra de los trastornos de la alimentación en general fue: Val/Val 47 (69%), Val/Met 19 (28%) y Met/Met 2 (3%). En cuanto al trastornos de la alimentación inespecífica: Val/Val 43 (74%), Val/Met 14 (24%) y Met/Met 1 (2%); anorexia nerviosa es: Val/Val 3 (50%), Val/Met 2 (33.33%) y Met/Met 1 (16.666%); bulimia nerviosa es: Val/Val 4 (66.66%), Val/Met 2 (33.33%); en el grupo control: Val/Val 93 (66%), Val/Met 41 (29%) y Met/Met 7 (5%). (Gráfica 2).

Grafica 2. Distribución de Las frecuencias genóticas polimorfismo Val66Met del gen BDNF de los participantes en estudio de niños y adolescentes con trastornos de la conducta alimentaria. HPIJNN 20013.



Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

Al realizar la prueba de razón de momios para comprobar si algunas de las variables es factor de riesgo solo se encontró que el sexo femenino es un riesgo para presentar trastorno de la conducta alimentaria con una razón de momios 2.8 (Tabla 5).

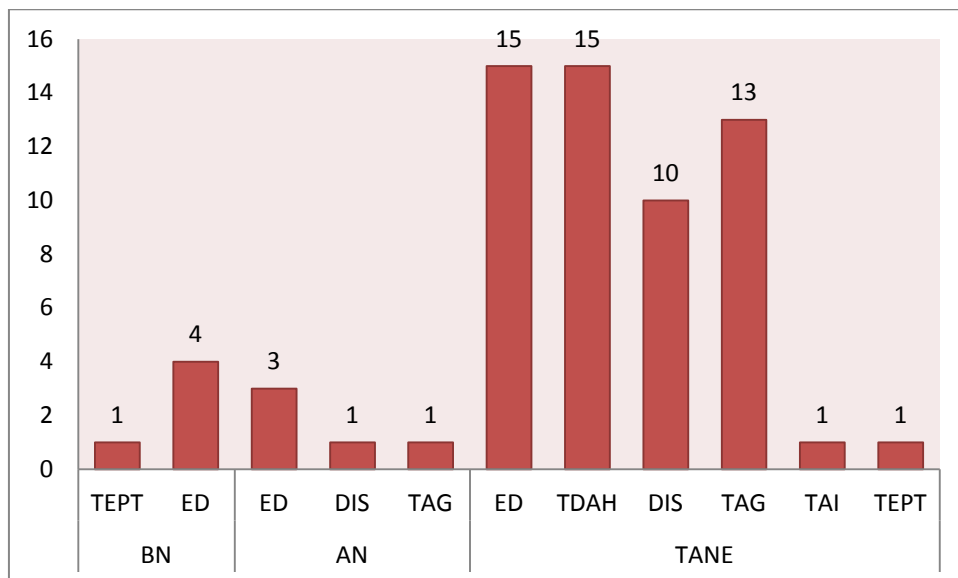
Tabla 5. Resultados de la razón de momios en las variables de los trastorno de la conducta de alimentaria.

Variable	Razón momios	Xmh	IC 95%	
			Inf.	Sup.
Sexo	2.89	3.26	1.85	4.51
Val/Val	1.29	0.8	0.83	2
Val/Met	0.84	-0.51	0.48	1.49
Met/Met	0.56	-0.71	0.1	3.11

Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

Se encontró que el padecimiento comórbido más frecuente encontrado en los trastornos de la conducta alimentaria fue el episodio depresivo, en el TANE los padecimientos comórbidos reportados fueron el episodio depresivo y el trastorno de déficit de atención e hiperactividad (Tabla 6).

Tabla 6. Presencia de padecimientos comórbidos en los trastornos de la conducta alimentaria.



Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013

Como se demuestra en la tabla 15, no se encontró asociación entre el polimorfismo Val66Met del gen BDNF con los trastornos de la conducta alimentaria en la población mexicana (Tabla 6).

Tabla 7.. Frecuencia genotípica y alélica del polimorfismo e Val66Met del gen *BDNF*, por grupo

SNP	GENOTIPO	Test del equilibrio Hardy-Weinber		Test para asociación C.I. 95%					
		controles	Casos	Diferencia Frecuencia alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
BDNF	Val/Val	93	47	Odds ratio: : 0.906 X ² =0.13 p=0.72067	Odds ratio: : 0.906 X ² =0.07 p=0.79292	Odds ratio: : 0.791 X ² =0.07 p=0.78419	Odds ratio: : 0.903 X ² =0.10 p=0.74946	Odds ratio: 0.903 X ² =0.13 p=0.72236	
	Val/Met	41	19						
	Met/Met	5	2						
	Alelos	Val	227						113
		Met	51						23
Pearson	p=0.855	p=0.96							
TANE	Val/Val	93	40	Odds ratio: 0.758 X ² =0.80 p=0.37212	Odds ratio: 0.794 X ² =0.41 p=0.52413	Odds ratio: 0.465 X ² =0.50 p=0.48112	Odds ratio: 0.758 X ² =0.62 p=0.43127	Odds ratio: 0.745 X ² =0.79 p=0.37397	
	Val/Met	41	14						
	Met/Met	5	1						
	Alelos	Val	227						94
		Met	51						30
Pearson	p=0.8563	p=0.856							
BULIMIA NERVIOSA	Val/Val	93	4	Odds ratio: 0.890 X ² =0.02 p=1.03758 (F)	Odds ratio: 1.134 X ² =0.02 p=0.88696	Odds ratio: 1.889 X ² =0.21 p=0.64318	Odds ratio: 1.011 X ² =0.00 p=0.99025	Odds ratio: 0.963 X ² =0.02 p=0.88330	
	Val/Met	41	2						
	Met/Met	5	0						
	Alelos	Val	227						10
		Met	51						2
Pearson	p=0.855	p=0.624							
ANOREXIA NERVIOSA	Val/Val	93	3	Odds ratio: 2.225 X ² =1.68 p=0.28233 (F)	Odds ratio: 1.512 X ² =0.20 p=0.65515	Odds ratio: 6.200 X ² =2.75 p=0.09735	Odds ratio: 2.022 X ² =0.73 p=0.39133	Odds ratio: 2.280 X ² =1.62 p=0.20250	
	Val/Met	41	2						
	Met/Met	5	1						
	Alelos	Val	227						8
		Met	51						4
Pearson	p=0.855	p=0.540							

Fuente encuestas realizadas en el estudio de niños y adolescentes con trastorno de la conducta alimentaria. HPIJNN 2013.

8. DISCUSIÓN.

El objetivo de esta investigación fue evaluar la asociación del polimorfismo de Val66Met del gen BDNF en los trastornos de la conducta alimentaria.

Se aprecia que en los trastornos de alimentación, el sexo femenino es quien presenta mayor porcentaje en comparación con los hombres, en ambos sexos el trastorno de alimentación no específicos se reportó con mayor frecuencia en los trastornos de conducta alimentarias puros de anorexia o bulimia nerviosa.

De los polimorfismos de Val66Met del gen BDNF, el que se presentó con mayor frecuencia fue Val/Val, seguido de Val/Met y en último el Met/Met; siendo este el reportado con mayor riesgo en la presencia de trastornos de la conducta alimentaria, sin embargo en nuestra población de investigación que es mexicana fue el polimorfismo que menos se presentó.

En este estudio no se pudo replicar la asociación del polimorfismo de Val66Met del gen BDNF en los trastornos de conducta alimentaria. Aunque varios estudios previos realizados por otros investigadores reportan el polimorfismo de Val66Met en anorexia nerviosa restrictiva principalmente^{27,28,29,36}.

Nuestro estudio coincide con lo reportado por Teksuya y colaboradores realizado en población japonesa en 2011, teniendo como resultado la no asociación del alelo Met con anorexia nerviosa ni con cualquier otro trastorno de la conducta alimentaria, como lo había reportado Koizumit y colaboradores en 2004, hecho en población japonesa. A pesar de que nuestra población fue pequeña en comparación con la estudiada por Koizumit y colaboradores, no encontramos la

asociación replicado por Koizumi que si encontró, siendo un tema debatido por Tetsuya, al mencionar la razón por la cual Koizumi encuentra la asociación del polimorfismo de Val66Met en su propia población pudiendo ser en base a la muestra que obtuvieron y la forma de analizar sus datos³⁵.

En el proyecto de factores saludables para la alimentación que se realizó en 7 países en su segunda fase en Europa; tenemos resultados similares con ellos, de no tener evidencia significativa con el polimorfismo Val66Met del gen BDNF en anorexia y bulimia nerviosa, aunque posiblemente sea por el número pequeño de nuestra muestra de investigación, además que el trastorno de la conducta alimentaria que más predominó fue el trastorno de alimentación sin especificación y este haya sido un factor determinante para no encontrar la correlación con el polimorfismo de Val66Met del gen BDNF.

Con los resultados encontrados podemos discernir conforme la evolución humana se ha presentado y como nuestro continente americano se pobló en la antigüedad bajo la teoría procedente del Estrecho de Bering; esta población predominante de origen asiático; con la última investigación realizada por Ruiz-Linares y colaboradores en 2012, por medio de análisis genéticos en razas indígenas de Perú-México-EE.UU-Canadá, contienen segmentos genéticos similares a los asiáticos y relacionando además la lingüística en algunos fonemas de los dialectos hablados por nuestras razas prehispánicas donde comparten similitud fonética con las lenguas asiáticas, esto nos podía explicar la concordancia de nuestra investigación con la de Tetsuya y colaboradores a pesar de tener una muestra pequeña los participantes son descendientes de pobladores de origen mexicano⁴⁶.

Es importante recordar cuando el proyecto de factores saludables para los trastornos de la conducta alimentaria al extenderse a 7 países, no hubo evidencia significativa entre los trastornos de la conducta alimentaria y el polimorfismo de Val66Met del gen BDNF; es necesario tomar en cuenta el descubrimiento de América con lo cual llegó la conquista a México y se originan diversas castas de mestizaje que aún persisten en la actualidad, siendo una constante determinante en la integración de material genético para cada individuo y pueda determinar en que no encontramos la asociación del polimorfismo de Val66Met para los trastornos de la conducta alimentaria en México, tanto por el origen de la población de América como por la misma conquista Europea.

Debemos de tener en cuenta conforme nuestra raza evoluciona se va aplicando la deriva genética; esto genera una heterogeneidad en que actualmente no se logra precisar la asociación, dado que la deriva es aleatoria y puede ser probable que las frecuencias alélicas aumenten y disminuyan, siendo las condicionantes que dan la asociación del polimorfismo Val66Met en los trastornos de la conducta alimentaria, tomando en cuenta que tenemos heredabilidad tanto de Asia como de Europa más la deriva genética en la que se encuentre la población estudiada, en este momento no existe la asociación del polimorfismo Val66Met del gen BDNF en los trastornos de la conducta alimentaria en la población mexicana⁴⁷.

Tomemos en cuenta la existencia de la interacción gen-ambiente aparte de la del gen-gen que discutimos previamente, a pesar de no tener la frecuencia alélica para el trastorno de la conducta alimentaria, la sociedad en que vivimos y los estándares de belleza anatómica que se tienen provenientes de las tendencias estéticas del lado occidental del mundo principalmente por tomarse a Grecia como la cuna de la

cultura y estética sin tomar en cuenta el estándar de belleza de nuestra propia cultura sea uno de los principales influyentes en el desarrollo de los padecimientos de trastornos de la conducta alimentaria.

9. CONCLUSIONES

- A. En los resultados encontrados en el estudio, no se demostró un alélo de riesgo del polimorfismo del gen de BDNF.
- B. En cuanto a la identificación de los trastornos de la conducta alimentaria observamos son más frecuentes en las mujeres.
- C. Las frecuencias alélicas presentes en los trastornos de la conducta alimentaria de predominancia del polimorfismo Val66Met del gen BDNF fue: Val/Val con 49 (69%), seguido por la variante Val/Met con 19 (28%), por último Met/Met con 2 (3%), tomando en cuenta los estratos de los trastornos de la conducta alimentaría también resulto el predominio del polimorfismo de Val/Val en el gen de BDNF en cada uno de ellos.
- D. El estudio de asociación de los polimorfismos Val66Met del gen BDNF, no hubo asociación en los polimorfismos encontrados con los trastornos de la conducta alimentaria, sin embargo se encontró una tendencia en el polimorfismo Met para anorexia nerviosa, sin llegar a ser significativa. En cuanto a los factores de riesgo encontramos que el sexo femenino es un factor de riesgo para su presencia.

10. RECOMENDACIONES Y LIMITACIONES

Debido al pequeño número de población investigada sería recomendable extender el tamaño de la población mexicana además tomar otros parámetros como diversas áreas geográficas, grupos sociales y regiones indígenas para valorar nuevamente la existencia o no de la asociación del polimorfismo Val66Met del gen BDNF en los trastornos de la conducta alimentaria. Aunque a pesar de poblaciones numerosas hechas en Japón y Europa reportan no encontrar asociación o evidencia significativa del polimorfismo Val66Met del gen BDNF en los trastornos de la conducta alimentaria, observamos que la presencia de los trastornos de la conducta alimentaria tienen un origen multifactorial, presentando una conducta determinante la influencia social en los estándares de belleza actual y aunque no exista una predisposición genética no significa no la vaya a presentar en el futuro.

Nuestra principal limitación fue el tamaño de la muestra y no tener una diversidad de la población mexicana.

11. REFERENCIAS

1. Hales R, Yudofky S, Talbott. Tratado de psiquiatría. 3.^a Ed. Barcelona: Masson; 2009. 987-1002.
2. Pichot P. Manual de diagnóstico y estadístico de los trastornos mentales. Masson; 1995. 553-567.
3. García P, López M. Clasificación de los trastornos mentales y del comportamiento. 2006. 140-142.
4. Sadock B, Sadock V. Sinopsis de psiquiatría. 10.^a Ed. Barcelona: Lippincott William & Wilkins; 2009. 727-739.
5. Bulik CM. Exploring the gene-environment nexus in eating disorders. J Psychiatry Neurosci. 2005; 30: 335-339.
6. Wade TD, Bulik CM, Neale M, Kendler KS. Anorexia nervosa and major depression: Shared genetic and environmental risk factors. Am J Psychiatry. 2000; 157: 469-471.
7. Bulik CM, Bacanu SA, Klump KL, Fichter MM, Halmi KA, Keel P. et al. Selection of eating-disorder phenotypes for linkage analysis. Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet. 2005; 139B: 81-87.
8. Bulik CM, Tozzi F. Genetics in eating disorders: state of the science. CNS Spectr. 2004; 9: 511-515.
9. Rios M. New insights into the mechanisms underlying the effects of BDNF on eating behavior. Neuropsychopharmacol. 2011; 36: 368-269.
10. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) and food intake regulation: A minireview. Auton. Neurosci. 2006; 126-127: 30-38.

11. Patapoutian A, Reichardt LF. Patapoutian A, Reichardt LF. Trk receptors: mediators of neurotrophin action. *Curr Opin Neurobiol.* 2001;11:272–280.
12. Segal RA. Selectivity in neurotrophin signaling: theme and variations. *Annu Rev Neurosci* 2003;26:299–330.
13. Climent E. Astrocytes in culture express the full-length Trk-B receptor and respond to brain derived neurotrophic factor by changing intracellular calcium levels: effect of ethanol exposure in rats. *Neurosci Lett* 2000;288:53–56.
14. Rose CR, et al. Truncated TrkB-T1 mediates neurotrophin-evoked calcium signalling in glia cells. *Nature* 2003;426:74–78.
15. Bramham CR, et al. Unilateral LTP triggers bilateral increases in hippocampal neurotrophin and trk receptor mRNA expression in behaving rats: evidence for interhemispheric communication. *J Comp Neurol* 1996;368:371–382.
16. Benraiss A, et al. Adenoviral brain-derived neurotrophic factor induces both neostriatal and olfactory neuronal recruitment from endogenous progenitor cells in the adult forebrain. *J Neurosci.* 2001;21:6718–6731.
17. Leibrock J, Lottspeich F, Hohn A, Hofer M, Hengerer B, Masiakowski P, Thoenen H, et al. Molecular cloning and expression of brain-derived neurotrophic factor. *Nature.* 1989; 341: 149-152.
18. Tapia L, Rage F, Arancibia S. Physiology of BDNF: focus on hypothalamic function. *Front Neuroendocrinol.* 2004;25:77-107.
19. Lang E, Jockers M, Hellweg R. State of the neurotrophin hypothesis in psychiatric disorders. Implications and limitations. *J Neural Transm.* 2004; 11:387-411.

28. Monteleone P, Zanardini R, Tortorella A, Gennarelli M, Castaldo E, Canestrelli B, Maj M. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *Neurosci Lett.* 2006c; 406: 133-137.
29. Gratacòs M, González JR, Mercader JM, De Cid R, Urretavizcaya M, et al. Brain-derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: meta-analysis of case-control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biol Psychiatry.* 2007; 61: 911-922.
30. Gunstad J, Schofield P, Paul RH, Spitznagel MB, Cohen RA, Williams LM, y col. BDNF Val66Met Polymorphism Is Associated with Body Mass Index in Healthy Adults. *Neuropsychobiology.* 2006; 53:153.
31. Bariohay B, Lebrun B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology.* 2005; 146: 5612- 5620.
32. Kaplan AS, Levitan RD, Yilmaz Z, Davis C, Tharmalingam S, Kennedy JL. A DRD4/BDNF gene-gene interaction associated with maximum BMI in women with bulimia nervosa. *Int J Eat Disord.* 2008; 41:22-28.
33. Ribasés M, Gratacòs M, Fernández-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, Cavallini MC, et al. Association of BDNF with anorexia, bulimia and age of onset of weight loss in six European populations. *Hum Mol Genet.* 2004; 13: 1205-1212.
34. Ribases M, Gratacos M, Fernandez-Aranda F, Bellodi L, Boni C, Anderluh M, et al. Association of BDNF with restricting anorexia nervosa and minimum body

- mass index: a family-based association study of eight European populations. *Eur J Hum Genet.* 2005; 13: 428-434.
35. Monteleone P, Zanardini R, Tortorella A, Gennarelli M, Castaldo E, Canestrelli B, Maj M. The 196G/A (val66met) polymorphism of the BDNF gene is significantly associated with binge eating behavior in women with bulimia nervosa or binge eating disorder. *Neurosci Lett.* 2006c; 406: 133-137.
 36. Tetsuya A, Ishikawa T, Hotta M, Naruo T, Okabe K, Nakahara T, et al. NO association of brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with anorexia nervosa in Japanese. *Am J Med Genet B.* 2011; 48-52.
 37. Koizumi H, Hashimoto K, Itoh K, Nakazato M, Shimizu E, Ohgake S y col. Association between the brain-derived neurotrophic factor G196A polymorphism and eating disorders. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2004; 127:125-127.
 38. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry.* 2010;71 (3):313-326
 39. Garner D, Garfinkel P. the eating attitudes test: an index of the symptoms of anorexia nervosa. *Psychol Med.* 1979;9:273-279.
 40. Garner DM, Olmsted MP, Bohr Y, Garfinkel PE. The eating attitudes test: psychometric features and clinical correlates. *Psychol Med.* 1982;12(4):871-878.
 41. Monterrosa-Castro A, Boneu-Yépez DJ, Muñoz-Méndez JT, Almanza-Obredor PE. Trastornos del comportamiento alimentario: Escalas para valorar síntomas y conductas de riesgo. *Rev.cienc.biomed.* 2012;3(1):99-111.

42. Johnson W, Grieve F, Adams C, Sandy J. Measuring Binge Eating in adolescents: Adolescent and parent version of the Questionnaire of Eating and Weight Patterns. *Int J Eat Disord.* 1999; 26:301-314
43. López Aguilar X, Mancilla Díaz JM, Vázquez Arévalo R, Álvarez Rayón GL, Franco Paredes K. Un estudio exploratorio sobre propiedades psicométricas del cuestionario de patrones de alimentación y peso revistado (QEWP-R). *Psicologia.com.* 2011; 15:19. <http://hdl.handle.net/10401/4090>.
44. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
45. Mercader JM, Ribasés M, Gratacò M, González JR, Baye M, De Cid R et al. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes, Brain and Behavior.* 2007; 6: 706–716.
46. Ribasés M, Gratacòs M, Armengol L, de Cid R, Badía A, Jiménez L, Solano R, et al. Met66 in the brain-derived neurotrophic factor (BDNF) precursor is associated with anorexia nervosa restrictive type. *Mol Psychiatry.* 2003; 8: 745-51.
47. Ruiz-Linares A, Rojas W, Reich D, Patersson N, Campell D, Mesa N. Reconstructing native American population. *Nature.* 2012;488:370-374. doi:10.1038/nature11667.
48. Pierce B. *Genética: Un enfoque conceptual.* 2.^a Ed. México: Editorial Médica Panamericana; 2006.
49. Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, Smidt J, y col. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF):

- identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2005; 132: 96-99.
50. Bariohay B, Lebrun B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor plays a role as an anorexigenic factor in the dorsal vagal complex. *Endocrinology.* 2005; 146: 5612-5620.
51. Bersani G, Iannitelli A, Fiore M, Angelucci F, Aloe L. Data and hypotheses on the role of nerve growth factor and other neurotrophins in psychiatric disorders. *Medi Hypotheses.* 2000; 55: 199-207.
52. Hashimoto K, Koizumi H, Nakazato M, Shimizu E, Iyo M. Role of brain-derived neurotrophic factor in eating disorders: recent findings and its pathophysiological implications. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2005; 29: 499-504.
53. Monteleone P, Tortorella A, Castaldo E, Maj M. Association of a functional serotonin transporter gene polymorphism with binge eating disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet.* 2006a; 141B: 7-9.
54. Poyastro-Pinheiro A, Bulik C, Thornton L, Sullivan P, Root T, Blos C, Berrettini W, et al. Association study of 182 candidate genes in anorexia nervosa. *Am J Med B Neuropsychiatr Genet.* 2010; 153b(5):1070-1080.
55. Scherag S, Hebebrand J. Eating disorders: the current status of molecular research. *Eur child Adolesc Psychiatry* 2010; 19: 211-226.
56. Mazzeo S, Mitchell K, Bulik C, Reichborn-kjennerud T, Kendler K, Neale M. Assessing the heritability of anorexia nervosa symptoms using a marginal maximal likelihood approach. *Psychol Med.* 2009; 39 (3) 463-473.

57. Youl-Ri K, Jong- Min W, Si Young H, Jeong K, Soo L, Bum H. an association study of the A218C polymorphism of the tryptophan hydroxylase I gene with eating disorders in Korean population: a pilot study. 2009; 6:44-49.
58. Gray J, Yeo G, Cox J, Morton J, Adlam A, Keogh J, et al. Hyperphagia, severe obesity, impaired cognitive function, and hyperactivity associated with functional loss of one copy of the brain-derived neurotrophic factor gene. *Clinic Diabetes* 2006; 55:3366-3371.
59. Holsen L, Lawson E, Blum J, Ko E, Makris N, Fazeli P, et al. Food motivation circuitry hypoactivation related to hedonic and nonhedonic aspects of hunger and satiety in women with active anorexia nervosa and weight-restored women with anorexia nervosa. *J psychiatry neurosci*. 2012; 12:1-10.
60. Santos J, Pérez F, Carrasco E, Albalá C. Uso de trios caso-padres en estudios epidemiológicos de asociación entre polimorfismos genéticos y enfermedades complejas. *Rev. Méd. Chile*. 2002 130(11):1307-1315.
61. Inesta R, Guino E, Moreno V. Análisis estadístico de polimorfismo genético en estudios epidemiológicos. *Gac. Sanit*. 2005;19(4)333-341.
62. Flores E, Burguete A, Salazar E. Diseños de investigación en epidemiología genética. *Rev Panam Salud Pública*. 2012; 31(1):88-94.
63. Gandarillas A, Zorilla B, Muñoz P, Sepúlveda AR, Galan I, León C. Validez del Eating Attitudes test (EAT-26) para cribado de trastornos del comportamiento alimentario. *Gac Sanit*. 2002;1:40-42.
64. Maloney MJ, McGuire JB, Daniels SR. Reliability testing of a children's version of the Eating Attitudes Test. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 1988;27(5):541-543.

12. ANEXOS

Anexo “A”

MINI ENTREVISTA NEUROPSIQUIÁTRICA INTERNACIONAL

Para niños y adolescentes

Spanish for the US Translation Version 6.0

DSM-IV

EE.UU.: D. Sheehan, D. Shytle, K. Milo, J. Janavs
University of South Florida College of Medicine – Tampa, USA

FRANCIA: Y. Lecrubier
Centre Hospitalier Sainte-Anne – Paris, France

© Copyright 1998-2010 Sheehan DV y Lecrubier Y.

Todos los derechos reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en cualquier forma, o por cualquier medio, electrónico o mecánico, incluso por fotocopiado, o por cualquier sistema de recuperación o almacenaje de información, sin el permiso por escrito del Dr. Sheehan. Los investigadores y clínicos que trabajan en organizaciones sin fines de lucro o en organizaciones públicas (incluyendo universidades, hospitales sin fines de lucro e instituciones gubernamentales) pueden hacer únicas impresas del instrumento M.I.N.I. KID para su propio uso clínico e investigación.

RENUNCIA DE RESPONSABILIDAD

Nuestro objetivo es asistir con mayor eficacia y exactitud en la evaluación y el rastreo de pacientes. Antes de llevar a cabo cualquier acción sobre los datos recolectados y procesados por este programa, los mismos deberán ser revisados e interpretados por un/una profesional de la salud mental certificado/a. Este programa no ha sido diseñado ni tiene como objetivo suplir una completa evaluación médica y psiquiátrica por parte de un/una médico/a o psiquiatra calificado/a y certificado/a. Fue diseñado sólo como un instrumento para facilitar la recopilación precisa de datos y el procesamiento de síntomas obtenidos por personal capacitado.

M.I.N.I. KID 8.0 (October 10, 2010) (10/10/10).

- 1 -

M.I.N.I. KID - United States/Spanish - Mapl Institute
ID:11201/MLH1/PGM2_Alt01_age-10-10.doc

Anexo "B"

CUESTIONARIO DE ACTITUDES HACIA LA COMIDA

NOMBRE: _____
 EDAD: _____ TELEFONO: _____
 FECHA: _____ FECHA DE NACIMIENTO _____

		SIEMPRE	MUY A MENU DO	A MENU DO	ALGUNAS VECES	RARAMENTE	NUNCA
1	Me da mucho miedo pesar demasiado						
2	Procuro no comer aunque tenga hambre						
3	Me preocupo mucho por la comida						
4	A veces me he atracado mucho de comida sintiéndome incapaz de parar de comer						
5	Corto mis alimentos en trozos pequeños						
6	Tengo en cuenta las calorías de los alimentos que como						
7	Evito, comer muchos alimentos que tienen muchos hidratos de carbono						
8	Noto que los demás quisieran que comiera más.						
9	Vómito después de haber comido						
10	Me siento culpable después de comer.						
11	Me preocupa el deseo de estar más delgado (a).						
12	Hago mucho ejercicio para quemar calorías.						
13	Los demás piensan que estoy demasiado delgado (a).						
14	Me preocupa la idea de tener grasa en el cuerpo.						
15	Tardo en comer más que las otras personas.						
16	Procuro no comer alimentos con azúcar.						
17	Como alimentos de régimen (dieta).						
18	Siento que los alimentos controlan mi vida.						
19	Me controlo en las comidas.						
20	Noto que los demás me presionan para que coma						
21	Paso demasiado tiempo pensando y ocupándome de la comida.						
22	Me siento incomoda (o) después de comer dulces.						
23	Me comprometo hacer dietas.						
24	Me gusta sentir el estomago vacío.						
25	Disfruto probando comidas nuevas y sabrosas.						
26	Tengo ganas de vomitar después de las comidas.						

Anexo "C"

CUESTIONARIO DE ALIMENTACION Y PATRONES DE PESO-REVISADO (QWP-R)

NOMBRE: _____ EDAD: _____ FECHA: _____

Selecciona con una X la opción que más se acerque a tu modo de actuar y/o pensar:

1. Durante los pasados 6 meses, alguna vez comiste más que la mayoría de la gente, (por ejemplo: más que tus amigos), y pensarías que ¿fue realmente una gran cantidad de alimento?
SI _____ NO _____
- ¿Alguna vez comiste una cantidad realmente grande de alimento en un período de tiempo (más o menos 2hrs)? SI _____ NO _____
2. Cuando comiste una cantidad realmente grande de alimento ¿alguna vez sentiste que no podías parar de comer? o ¿Sentiste qué no podías controlar que o cuanto estabas comiendo?
SI _____ NO _____
3. Durante los pasados 6 meses ¿Qué tan a menudo comiste una cantidad realmente grande de alimento con la sensación de que estabas fuera de control? (pudo haber unas semanas en las que no comiste de esta manera)
 - a). Menos de un día a la semana _____
 - b). Un día a la semana _____
 - c). 2 ó 3 días a la semana _____
 - d). 4 ó 5 días a la semana _____
 - e). Más de 5 días a la semana _____
4. Cuando comiste una gran cantidad de comida y no pudiste controlar tu alimentación, tú:
 - a) Comiste muy rápido SI _____ NO _____
 - b) Comiste hasta que te dolió el estómago o te sentiste enfermo del estómago SI _____ NO _____
 - c) Comiste cantidades realmente grandes de alimento, aun cuando no sentías hambre SI _____ NO _____
 - d) Comiste realmente grandes cantidades de alimento durante el día, fuera de las comidas regulares, como el desayuno, comida y cena SI _____ NO _____
 - e) Comiste a solas porque no querías que nadie te viera cuanto comías SI _____ NO _____
 - f) Te sentiste realmente mal contigo mismo(a) después de comer una gran cantidad de alimento SI _____ NO _____
5. Durante los pasados 6 meses, ¿qué tan mal te sentiste cuando comiste demasiado o más alimento del que crees que sería óptimo para ti?
 - a) De ninguna manera mal _____
 - b) Sólo un poco mal _____
 - c) Moderadamente mal _____
 - d) Muy mal _____
 - e) Totalmente mal _____
 - f) No comí demasiado _____
6. ¿Qué tan mal te sentiste al no poder parar de comer o no poder controlar que o cuando estabas comiendo?
 - a) De ninguna manera mal _____
 - b) Sólo un poco mal _____
 - c) Moderadamente mal _____
 - d) Muy mal _____
 - e) Totalmente mal _____
 - f) No comí demasiado _____
7. Durante los pasados 6 meses ¿ha importado tu peso o la forma de tu cuerpo en cómo te sientes contigo mismo (a)?
 - a) No fueron en absoluto importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____
 - b) Fueron algo importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____
 - c) Fueron moderadamente importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____
 - d) Fueron totalmente importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____

8. ¿Alguna vez te has provocado el vómito para impedir la ganancia de peso después de comer una cantidad realmente grande de alimento?
 SI _____ NO _____ (En caso de que tu respuesta sea "NO", pasa a la pregunta número 9)
 ¿Qué tan a menudo, en promedio, hiciste esto?
 a). Menos de una vez a la semana _____
 b). Una vez a la semana _____
 c). 2-3 veces a la semana _____
 d). 4-5 veces a la semana _____
 e). Más de 5 veces a la semana _____
9. ¿Alguna vez has tomado medicamentos (pastillas, té u otros productos) que te hacían ir al baño con el fin de no ganar peso después de comer mucho?
 SI _____ NO _____ (En caso de que tu respuesta sea "NO", pasa a la pregunta número 10)
 ¿Fueron laxantes (hacen que tengas movimiento intestinal) o diuréticos (hacen que orines frecuentemente)?
 Laxantes _____ Diuréticos _____
 ¿Alguna vez ingeriste más del doble de la cantidad que está indicada en la caja o envase?
 SI _____ NO _____
 ¿Qué tan a menudo, en promedio, hiciste esto?
 a). Menos de una vez a la semana _____
 b). Una vez a la semana _____
 c). 2-3 veces a la semana _____
 d). 4-5 veces a la semana _____
 e). Más de 5 veces a la semana _____
10. ¿Alguna vez no comiste nada en todo un día para impedir la ganancia de peso después de comer una gran cantidad de alimento?
 SI _____ NO _____ (En caso de que tu respuesta sea "NO", pasa a la pregunta número 11)
 ¿Qué tan a menudo, en promedio, hiciste esto?
 a). Menos de una vez a la semana _____
 b). Una vez a la semana _____
 c). 2-3 veces a la semana _____
 d). 4-5 veces a la semana _____
 e). Más de 5 veces a la semana _____
11. ¿Alguna vez hiciste ejercicio de una hora seguida únicamente para impedir la ganancia de peso después de comer mucho?
 SI _____ NO _____ (En caso de que tu respuesta sea "NO", pasa a la pregunta número 12)
 ¿Qué tan a menudo, en promedio, hiciste esto?
 a). Menos de una vez a la semana _____
 b). Una vez a la semana _____
 c). 2-3 veces a la semana _____
 d). 4-5 veces a la semana _____
 e). Más de 5 veces a la semana _____
12. Durante los pasados 6 meses, ¿alguna vez tomaste pastillas para impedir la ganancia de peso después de comer mucho?
 SI _____ NO _____
 ¿Qué tan a menudo, en promedio, hiciste esto?
 a). Menos de una vez a la semana _____
 b). Una vez a la semana _____
 c). 2-3 veces a la semana _____
 d). 4-5 veces a la semana _____
 e). Más de 5 veces a la semana _____
13. Estoy tratando intencionalmente de perder peso, comiendo menos:
 SI _____ NO _____

Anexo "D"

CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "DR. JUAN N. NAVARRO".

TÍTULO DEL ESTUDIO

LA DELGADEZ HACIÀ LOS TRASTORNOS DE ALIMENTACION EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

PROPÓSITO

Conocer la presencia de los trastornos de alimentación y del polimorfismo genético en niños y adolescentes que no desean subir de peso. Debido a que su hijo presenta o presente un problema para comer se le solicita la autorización en la participación de este estudio, teniendo el beneficio de corroboración del diagnóstico con por medio de una entrevista clínica, aplicación de cuestionarios y análisis de sangre.

PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN

Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán para apoyar el diagnóstico de su hijo (a) y si existe alguna otra situación importante se le informara a su médico tratante. Si acepta participar, se le pedirá que a complete los siguientes procedimientos:

UNICA VISITA:

- a. Se le hará una entrevista (de 30 a 60 minutos) durante la cual se le realizarán preguntas acerca de los problemas médicos de salud y enfermedades mentales en los miembros de su familia. También obtendremos información demográfica que incluye su edad, estado civil y los años de escolaridad. Los instrumentos son cuestionarios que se darán a su hijo (a) para contestarlos siendo los siguientes: cuestionario de actitud hacia la comida, cuestionario de alimentación y peso revisado.
- b. Le pediremos a su hijo (a) que nos dé una muestra de sangre de aproximadamente 10 ml, que puede ser tomada por punción en el brazo, la cual será realizada por personal técnico entrenado en el procedimiento y utilizada para extraer el ADN para un análisis genético. El equipo que se utilizará para la toma de muestra vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas.

RIESGOS Y MOLESTIAS

La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción es decir un pinchazo y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en el brazo.

POSIBLES BENEFICIOS

Se estudiara con instrumentos especializados a su hijo (a) para revisar el diagnóstico y se podra dar amplia información sobre nuevos hallazgos médicos detectados en ese momento, en caso que amerite serán canalizados al servicio de nutrición y/o pediatría. Al finalizar la valoración se reportará en el expediente clínico los resultados para que su médico tratante los conozca.

DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria. Si decide participar en el estudio, estará autorizando el uso y divulgación de la información recolectada (no los datos personales que puedan identificarlo a usted o a su hijo (a)).

Puede cancelar en cualquier momento su autorización que los investigadores recabaron. Si así lo decide informe a la Dra. Verónica Fernández Córdova residente de la especialidad de psiquiatría infantil y de la adolescencia con dirección en el Hospital Psiquiátrico "Dr. Juan N. Navarro", teléfono 55 73 48 66 con ext. 108 de la jefatura de enseñanza para su localización.

EN CASO DE LESIÓN

Como se mencionó anteriormente, la extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en el brazo. Si resultará lesionado como parte del procedimiento de investigación enlistado en el párrafo "PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN", se le atenderá de acuerdo a los procedimientos establecidos del área de laboratorio del hospital.

CONFIDENCIALIDAD

Deseamos asegurarle que las entrevistas serán realizadas de manera privada y la información que nos brinde no será compartida con otros miembros de su familia. Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental en los campos de la psiquiatría, los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenir cualquier molestia o desagrado.

Su identidad y la de su hijo (a) o cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de ustedes se mantendrán resguardadas de forma confidencial. Esta información no se le dará a nadie más. Su identidad se mantendrá confidencial en las publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto.

La muestra podrá ser utilizada para crear un banco de genes, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

SU PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA

No tiene obligación de participar en este estudio si no lo desea. En el caso de que no quiera participar en este estudio, no perderá ningún beneficio ni acceso a tratamientos a los cuales pudiera tener derecho en el hospital su hijo.

CONTACTOS

Si tiene alguna pregunta ahora, por favor hágala con confianza. Si tuviera preguntas adicionales después o deseará reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, el Dr. José Humberto Nicolini Sánchez y la maestra en ciencias médicas Alma Delia Genis Mendoza quienes se pueden localizar en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro" en el área de investigación y son responsables de la misma; a la Dra. Verónica Fernández Córdova puede ser localizada las 24 hrs al mandar un mensaje de texto dejando su nombre y teléfono para que ella se comunique con usted al número 55 42 23 46 17

El Comité de ética de investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro", es el grupo que supervisa las investigaciones en la institución, puede dirigirse a él para preguntar todo asunto con respecto a sus derechos como sujetos de investigación, puede localizarlo a través de la dirección del hospital

Le daremos una copia firmada de este formulario para que la conserve.

FIRMA DEL CONSENTIMIENTO:

- HA DECIDIDO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACION.
- AUTORIZA LA RECOLECCIÓN, USOS Y REVELACIÓN DE TU INFORMACIÓN PERSONAL DE SALUD, TAL COMO SE DESCRIBE EN ESTA FORMA.
- HA LEIDO LA INFORMACIÓN MENCIONADA EN ESTE FORMULARIO.
- SUS PREGUNTAS HAN SIDO CONTESTADAS SATISFACTORIAMENTE Y HA ENTENDIDO TODA LA INFORMACIÓN QUE SE LE DIÓ ACERCA DEL ESTUDIO Y ACERCA DE LOS USOS DE TU INFORMACIÓN PRIVADA
- SU MUESTRA SI ASÍ LO DESEA PODRÁ SER UTILIZADA PARA CREAR UN BANCO DE GENES, ES DECIR SERÁ ALMACENADA POR TIEMPO INDEFINIDO PARA FUTUROS ESTUDIOS GENÉTICOS QUE POR SUS CARACTERÍSTICAS TÉCNICAS AÚN NO ESTÁN DISPONIBLES EN NUESTRO LABORATORIO.

Nombre del hijo (a): _____

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre de la madre: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del padre: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del **Testigo 1**: _____

Dirección: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Nombre del **Testigo 2**: _____

Dirección: _____

Firma: _____ Fecha: _____

Investigador: Verónica Fernández Córdova.

Firma: _____ Fecha: _____

Anexo "E"

CARTA DE ASCENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO (HPIJNN)

LA DELGADEZ HACIA LOS TRASTORNOS DE ALIMENTACION EN NIÑOS Y ADOLESCENTES

Te estamos invitando a participar en un estudio de investigación en el cual participa el hospital al que acudes a tu consulta psiquiátrica, el cual requiere de tu consentimiento voluntario. Le cuidadosamente la siguiente información y por favor pregunta lo que no entiendes.

Propósito del estudio

El objetivo es estudiar por medio de entrevistas a pacientes con las enfermedades que presentas o presentaste a lo largo de tu vida. Nos interesa estudiar cómo se está presentando la enfermedad en tu cuerpo.

Para el estudio, requerimos de tu cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

Para el diagnóstico y evaluación de los pacientes se utilizarán entrevistas médicas y se requerirá de una muestra de sangre para estudiar algunos genes que se han relacionado con la conducta suicida.

Evaluaciones clínicas

Si decides participar en este estudio serás entrevistado junto con tus padres por la Dra. Verónica Fernández Córdova y se te aplicará una entrevista diagnóstica para niños y adolescentes. La duración aproximada de dicha entrevista será de 60 minutos, y en caso necesario, se podrá aplicar a lo largo de distintos días, en un plazo máximo de una semana.

Asimismo, se te solicitará la extracción de 10 ml de sangre para examinar el tus genes.

Posibles riesgos y molestias

El riesgo por la extracción de sangre es mínimo y en raras ocasiones puede relacionarse con la aparición de un moretón. Para reducir esta posibilidad la sangre será extraída por una persona experimentada.

Tu participación en este estudio es completamente voluntaria y tu podrás retirarte en el momento que lo desees sin inconvenientes para tu futuro tratamiento en esta o cualquier otra institución.

Beneficios

Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno. Se brindará información amplia acerca de los padecimientos psiquiátricos del paciente al momento de finalizar la entrevista diagnóstica.

Confidencialidad

Los datos obtenidos a partir de esta entrevista son completamente confidenciales y no se incluirá el nombre del paciente en ningún reporte científico.

Retiro de esta investigación

La participación en el estudio es completamente voluntaria, si tu cambias su decisión sobre participar debes notificarlo a la Dra. Verónica Fernández Córdova que tus derechos dentro de esta institución se vean afectados.

Información complementaria

Si tienes necesidad de información complementaria no dudes en acudir a las instalaciones del HPI con el responsable del proyecto, Dr. Humberto Nicolini durante horas regulares de trabajo. O bien podrás acudir con la Dra. Verónica Fernández Córdova dentro de las instalaciones del HPI en horas de trabajo.

Carta de Consentimiento

He leído la hoja de información y entiendo de qué se trata el estudio, se me han respondido todas mis preguntas en términos que he podido entender. Basado en esta información, acepto voluntariamente participar en este estudio.

Nombre y Firma del Paciente

Fecha

Nombre y Firma del padre o tutor

Fecha

Nombre y firma de la madre o tutora

Fecha

Nombre y Firma del Investigador

Fecha

Nombre y firma de testigo

Fecha

Nombre y Firma de testigo

Fecha

Tu muestra si así lo desea podrá ser utilizada para crear un banco de genes, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

Nombre y Firma del Paciente

Fecha

Nombre y Firma del padre o tutor

Fecha

Nombre y firma de la madre o tutora

Fecha

Nombre y Firma del Investigador

Fecha

Nombre y firma de testigo

Fecha

Anexo "F"

Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud
y Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica

Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

Oficio: DI/CI/810/0912

Asunto: Aprobación

México, D.F., a 17 de Septiembre de 2012.

**DRA. VERÓNICA FERNÁNDEZ CÓRDOBA
PRESENTE**

Por este medio le informamos que el proyecto de investigación titulado "*Espectro obsesivo por delgadez hacia la anorexia nerviosa en asociación con el polimorfismo Val66Met en niños y adolescentes*" registrado en esta División de Investigación la clave IT2/16/0812, para obtener la diplomación en la Especialidad de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia ha sido **aprobado**.

Se notifican las siguientes obligaciones que adquiere en calidad de tesista:

- Entregar una copia del presente a sus tutores, así como a la División de enseñanza
- Entregar informe semestral del desarrollo del estudio durante la primera semana del mes de noviembre del año en curso con firma de sus tutores, así como de los productos derivados (presentaciones en congresos, etc.), así como su formato de registro de pacientes de su investigación.
- Entregar dos ejemplares del producto final de la tesis, uno para el área de investigación y otro como acervo para la biblioteca del hospital incluyendo los sellos de la biblioteca de la UNAM y del HPIDJNN.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE



**Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Presidenta de la Comisión de Investigación.**

C.c.p Registro de productividad del HPIDJNN
Archivo.

Anexo "G"



Comisión Coordinadora de Institutos Nacionales de Salud
Hospitales de Alta Especialidad
Servicios de Atención Psiquiátrica

Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"



08 de Mayo del 2013

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN

Dra. Verónica Fernández Córdova

Presente

Comunico a usted que el comité de ética en investigación, ha evaluado y aprobado el protocolo titulado "ASOCIACION DEL POLIMORFISMO VAL66MET EN NIÑOS Y ADOLESCENTES CON ANOREXIA NERVOSA EN EL HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "JUAN N. NAVARRO", con clave en el hospital IT2/16/0812, en donde usted aparece como investigador principal.

Le recuerdo que debe cumplir con la obligación de notificar a este comité sobre todo cambio realizado que restructure las condiciones éticas del proyecto, así como de comunicar el inicio y fin de estudio, y la entrega de un informe final.

Atentamente

Dr. Emmanuel I. Sarmiento Hdez.

Secretario del Comité de Ética en Investigación.

C.c.p. Comité de Investigación HPIJNN



Av. San Buenaventura 86 Col Belisario Domínguez Del. Tlalpan C.P 14080 México DF
5573-2855 5573-4866 5573-4844