

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**  
**FACULTAD DE MEDICINA, DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**  
**HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”**



**TESIS:**

Estudio de asociación entre obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón, trastorno depresivo mayor y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de *BDNF* en adolescentes de hospital psiquiátrico infantil en la Ciudad de México

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

Anabel Zarzoza Jiménez

**TUTOR:**

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

**CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2015**



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

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

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

## Hoja de Datos

### Nombre del alumno:

Anabel Zarzoza Jiménez

Correo electrónico: [ana.zarzoza@gmail.com](mailto:ana.zarzoza@gmail.com)

### Nombre del Tutor:

Dr. José Humberto Nicolini Sánchez

Correo electrónico: [nicolini\\_humberto@yahoo.com](mailto:nicolini_humberto@yahoo.com)

Institución donde labora: Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

### Nombre de los asesores:

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Correo electrónico: [adgenis@inmegen.gob.mx](mailto:adgenis@inmegen.gob.mx)

Institución donde labora: Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN)

## Resumen

**Antecedentes.** En la actualidad, la obesidad es un gran problema de salud pública a nivel mundial no sólo en la población adulta sino también en la pediátrica. En los últimos años las investigaciones han asociado la etiología de diversos trastornos mentales, como la depresión o los trastornos de alimentación, y otros trastornos como la obesidad, con el gen del factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF), en particular con el polimorfismo Val66Met. **Objetivo.** Evaluar la asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen BDNF y sobrepeso/obesidad en adolescentes del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” (HPIJNN). **Material y métodos.** Muestra conformada por 33 adolescentes de 11 a 17 años con sobrepeso / obesidad de acuerdo al IMC reclutados en el HPIJNN. Dos grupos control de 45 sujetos con IMC <25 y 51 sujetos con IMC >25. Se realizó entrevista clínica por especialista en Psiquiatría a todos los grupos y los instrumentos empleados en adolescentes fueron el MINI KID (A, S, T), y las escalas QEWP-R, DSRS, HS y C-SSRS. **Resultados.** Para el análisis se empleó el programa SPSS 20.0, con análisis descriptivo y  $\chi^2$ . No hubo relación significativa de las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* con sobrepeso / obesidad, Trastorno por atracón y Trastorno depresivo, pero se identificaron conductas alimentarias de riesgo frecuentes (Bulimia). **Conclusiones.** Es importante identificar conductas alimentarias de riesgo en la población con sobrepeso y obesidad. La diferencia étnica / genética de la población podría explicar el conflicto asociado a los resultados.

**Términos MeSH:** BDNF, Obesity, Depression.

## Índice General

Resumen	1
Introducción	5
Marco teórico	7
▪ Sobrepeso y obesidad	7
▪ Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro ( <i>BDNF</i> )	10
▪ Obesidad y <i>BDNF</i>	11
▪ Depresión, obesidad y <i>BDNF</i>	12
▪ Trastornos de alimentación, obesidad y <i>BDNF</i>	14
Planteamiento del problema	16
Justificación	16
Hipótesis	17
Objetivo general y objetivos específicos	17
Material y Métodos	17
▪ Tipo de diseño	17
▪ Muestra	18
▪ Procedimiento	19
▪ Variables	21
▪ Instrumentos de medición	22
Análisis estadístico	26
Consideraciones éticas	27
Resultados	27
Discusión	37
Conclusiones	39
Limitaciones del estudio	40
Recomendaciones	40
Referencias	41
Anexos	47
▪ Instrumentos	47
▪ Consentimiento y Asentimiento Informado	57
▪ Cartas del Comité de Investigación y Ética	63

## Índice de Tablas, Gráficas y Figuras

<b>Figura 1.</b>	8
Adultos que padecen sobrepeso y obesidad en México	
<b>Figura 2</b>	9
Prevalencia nacional de peso excesivo en México por edad	
<b>Tabla 1</b>	28
Características sociodemográficas del grupo de adolescentes con sobrepeso y obesidad	
<b>Gráfica 1</b>	28
Presencia de Trastorno Depresivo Mayor y Bulimia Nerviosa de acuerdo al MINI-KID	
<b>Gráfica 2</b>	29
Resultados de la sintomatología de Atracón o Bulimia de acuerdo al QEWP-R	
<b>Gráfica 3</b>	30
Severidad del Trastorno depresivo de acuerdo al DSRS	
<b>Gráfica 4</b>	30
Riesgo de probabilidad de Suicidio de acuerdo al HS	
<b>Gráfica 5</b>	31
Ideación y comportamiento suicida de acuerdo al C-SSRS	
<b>Gráfica 6</b>	31
Frecuencia del polimorfismo Val66Met de <i>BDNF</i> en probandos	
<b>Tabla 2</b>	32
Frecuencias del polimorfismo Val66Met del gen <i>BDNF</i> en Trastorno Depresivo Mayor	
<b>Tabla 3</b>	32
Características sociodemográficas del grupo de controles con IMC <25	
<b>Gráfica 7</b>	33
Frecuencia del polimorfismo Val66Met de <i>BDNF</i> en controles IMC <25	
<b>Tabla 4</b>	34
Características sociodemográficas del grupo de controles con IMC $\geq$ 25	
<b>Gráfica 8</b>	34
Frecuencia del polimorfismo Val66Met de <i>BDNF</i> en controles IMC $\geq$ 25	
<b>Tabla 5</b>	35
Frecuencia por grupos de genotipos y alelos del polimorfismo Val66Met del gen <i>BDNF</i> .	

## Abreviaturas

**BDNF:** Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (por sus siglas en inglés, Brain-Derived Neurotrophic Factor)

**BN:** Bulimia Nerviosa

**C-SSRS:** Escala de valoración de Gravedad del Suicidio (por sus siglas en inglés, Columbia Suicide Severity Rating Scale)

**DM2:** Diabetes Mellitus Tipo 2

**DSRS:** Escala de Evaluación de Síntomas Depresivos para niños y adolescentes de Birleson (por sus siglas en inglés, Depression Self Rating Scale)

**ENSANUT:** Encuesta Nacional de Salud y Nutrición

**GWAS:** Estudios de Asociación de Genoma Ampliado (por sus siglas en inglés, Genome-wide association study)

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

**HS:** Escala de Desesperanza de Beck (por sus siglas en inglés, Hopelessness Scale)

**IMC:** Índice de masa corporal

**MINI-KID:** Mini International Neuropsychiatric Interview

**OECD:** Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (por sus siglas en inglés, Organisation for Economic Co-operation and Development)

**OMS:** Organización Mundial de la Salud

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

**RS:** Riesgo suicida

**SNP:** polimorfismo de un solo nucleótido (por sus siglas en inglés, Single Nucleotide Polymorphisms)

**TCA:** Trastorno de la conducta alimentaria

**TDM:** Trastorno Depresivo Mayor

## Introducción

La obesidad es un gran problema de salud pública en la actualidad a nivel mundial no sólo en la población adulta sino también en la pediátrica. Las tasas de obesidad en niños y jóvenes tienen incremento entre todos los grupos de edad. Este incremento en la prevalencia ha llevado consigo el incremento paralelo de secuelas físicas y psicológicas <sup>(1)</sup>.

De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS, 2010), México ocupa el segundo lugar de prevalencia mundial de obesidad en adultos y el primer lugar en obesidad infantil, <sup>(2)</sup> datos más recientes de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OECD, 2011), ubican a México en el cuarto lugar de obesidad infantil <sup>(3)</sup>.

En la Encuesta Nacional de Salud de 2012 (ENSANUT 2012) para los niños de población preescolar (menor a 5 años) y escolar (5 a 11 años) la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad, utilizando los criterios de la OMS, fue de 34.4%; y de 35% de los adolescentes de 12 a 19 años <sup>(4)</sup>. La OMS en 2010, reportó que alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso a nivel mundial <sup>(5)</sup>.

Este problema de salud ha registrado una elevada tasa de crecimiento entre la población en México, con alta prevalencia en la población infantil y adolescente, teniendo implicaciones en la salud como Diabetes Mellitus 2, enfermedades cardiovasculares y otras comorbilidades durante estos periodos o en la adultez temprana <sup>(6, 7, 8)</sup>.

Las experiencias agudas físicas intensas o el estrés emocional, así como el estrés crónico, pueden conducir al desarrollo o puede exacerbar varias condiciones psicológicas y somáticas, incluyendo los trastornos de ansiedad, la depresión, la obesidad y el síndrome metabólico. Del mismo modo la ansiedad y la depresión han sido vinculadas a la obesidad abdominal, presión arterial elevada y anormalidades metabólicas, como la resistencia a la insulina y dislipidemia <sup>(9)</sup>.

Revisiones sistemáticas han confirmado que la persistencia de obesidad infantil hasta la edad adulta tiene implicaciones genéticas. A la fecha se han identificado 600 genes

como marcadores de riesgo y regiones cromosómicas asociadas o ligadas a fenotipos de obesidad, con solo un pequeño grupo de enfermedades monogénicas que producen obesidad, lo cual es infrecuente (alrededor del 5%), precoz y cursa con una clínica grave <sup>(6, 10)</sup>.

En los últimos años se han realizado investigaciones que han asociado la etiología de diversos trastornos mentales, como los trastornos afectivos y alteraciones del comportamiento, incluyendo los trastornos de alimentación y la obesidad con el factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*, por sus siglas en inglés); neurotrofina principalmente involucrada en la proliferación, diferenciación y plasticidad neuronal en el sistema nervioso central (SNC), pero también involucrada con neurotransmisores dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, glutamatérgicos y colinérgicos, los cuales han sido asociados a diversas enfermedades mentales <sup>(5, 11)</sup>.

La obesidad puede comprometer a quienes la padecen a comportamientos de alto riesgo asociados a la baja autoestima e imagen negativa de sí mismos <sup>(2)</sup>. La depresión y la obesidad son problemas que se encuentran ampliamente distribuidos con importantes implicaciones en salud pública. Debido a la alta prevalencia de la depresión y la obesidad, y por el hecho de que ambos llevan un mayor riesgo de enfermedad cardiovascular, se ha planteado y examinado una posible asociación entre ambas <sup>(12)</sup>.

## Marco teórico

### ***Sobrepeso y obesidad***

La obesidad es una condición caracterizada por la acumulación excesiva de grasa en el organismo. Se define como un exceso en el tejido adiposo. La obesidad y sobrepeso se miden de acuerdo al Índice de Masa Corporal (IMC), los valores se han definido de manera arbitraria y no existe un factor discriminante definido fisiológicamente. En la actualidad el 30.5% de la población de los Estados Unidos está obeso y otro 34% tiene sobrepeso. La prevalencia varía según la edad, la raza, el nivel socioeconómico y otras variables <sup>(13)</sup>.

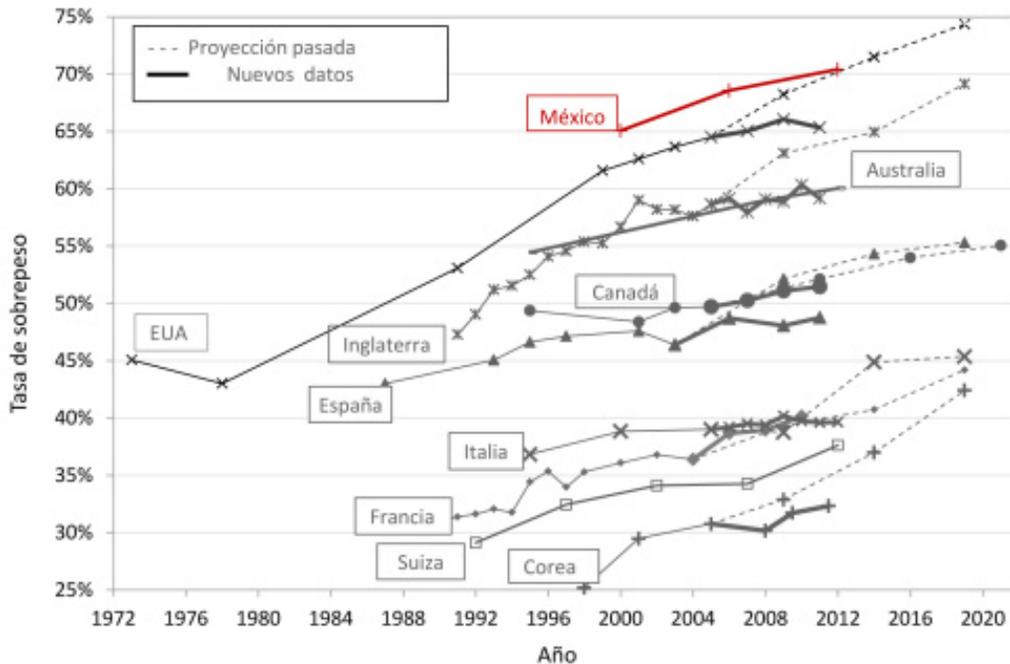
Durante el estrés, los efectores finales del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal, los glucocorticoides, estimulan el apetito e incrementan el peso corporal a través del efecto orexígeno de alimentación hipotalámica de la señal del neuropéptido Y, un efecto que es inhibido por la leptina y la insulina <sup>(9)</sup>.

Estudios limitados han investigado directamente el papel de cortisol periférico en la mediación de los efectos crónicos del estrés en la obesidad. Un estudio realizado en adultos reveló que los pacientes con depresión y niveles urinarios de cortisol elevado tenían una mayor prevalencia del síndrome metabólico, lo que sugiere que la depresión hipercolesterolémica constituye un factor de riesgo específico para el síndrome metabólico. Dado que el síndrome metabólico no puede ser diagnosticado en la niñez y la mayoría de las veces se desarrolla más tarde en la vida, se carece de estudios que relacionen directamente los trastornos de ansiedad/depresión, la desregulación del eje Hipotálamo-Pituitaria-Adrenal y el síndrome metabólico en la infancia <sup>(9)</sup>.

La OMS publicó en el 2012, una nota descriptiva que reportó alrededor de 43 millones de niños menores de cinco años con sobrepeso <sup>(5)</sup>. Al 2012, México ocupa el cuarto lugar en obesidad infantil, superado por Grecia, Estados Unidos e Italia. El 70% de la población adulta en nuestro país sufre de sobrepeso. En México la obesidad ha afectado más a las mujeres ya que el 34% sufre de sobrepeso a comparación con los hombres que son un 24.2% de la población. Hoy en día nos encontramos en segundo lugar de los países con mayor índice de obesidad en su población con el 30%, superado de nuevo por Estados Unidos de América con el 33.8%, según datos dados a

conocer por la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económico (OCDE) (14).

Figura 1. Adultos que padecen sobrepeso y obesidad en México  
Fuente: Estimaciones de la OCDE basadas en encuestas nacionales de salud (2014)

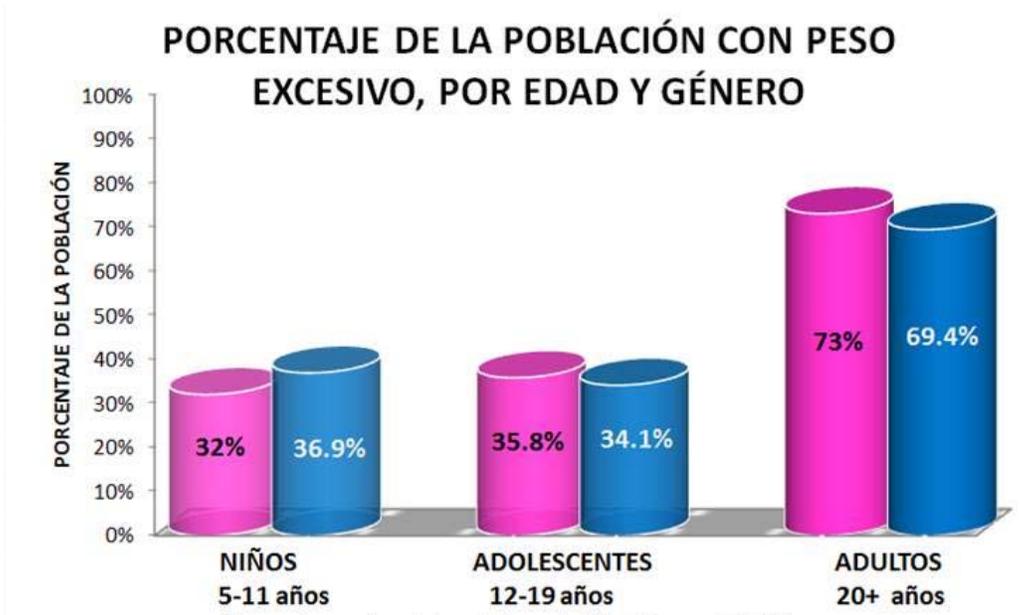


En la Encuesta Nacional de Salud de 2012 (ENSANUT 2012) se obtuvo información de 14 595 niños de 5 a 9 años y de 21 519 adolescentes. Para toda la población preescolar (menores de cinco años), escolar (5 a 11 años) y adolescente (12 a 19 años) se calculó el puntaje Z del IMC (índice de masa corporal) ( $IMC = kg/m^2$ ) para la edad. De acuerdo con el patrón de referencia de la OMS, se clasificó con sobrepeso u obesidad a los escolares y adolescentes con puntajes Z por arriba de +1 y hasta +2 para sobrepeso y arriba de +2 desviaciones estándar para obesidad. Estos mismos criterios se utilizaron para los datos antropométricos de las encuestas nacionales de 1988, 1999 y 2006 con el propósito de estudiar tendencias en el tiempo.

En niños la prevalencia nacional combinada de sobrepeso y obesidad, fue de 34.4%. Para las niñas esta cifra es de 32% y para los niños es 36.9%. El 35% de los adolescentes tiene sobrepeso u obesidad, esto indica que más de uno de cada cinco adolescentes tiene sobrepeso y uno de cada diez presenta obesidad. La prevalencia

nacional combinada de sobrepeso y obesidad en adolescentes fue de alrededor de 35.8% para el sexo femenino y 34.1% en el sexo masculino <sup>(4)</sup>.

Figura 2. Prevalencia nacional de peso excesivo en México por edad  
Fuente: Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT, 2012)



Se ha propuesto que existen ciertos periodos críticos en la infancia para el desarrollo de la obesidad; incluyendo el periodo fetal, la infancia temprana, el periodo de rebote adiposo entre los 5 a 7 años y la adolescencia <sup>(6, 15)</sup>.

Cerca del 80% de los pacientes obesos tienen antecedentes familiares de obesidad <sup>(14)</sup>. Los estudios con gemelos también han mostrado influencias genéticas sustanciales en el IMC con poca influencia en el ambiente infantil. Hasta 40 a 70% de la obesidad podría explicarse por influencias genéticas <sup>(16)</sup>.

Se han establecido los determinantes genéticos de algunos tipos de obesidad y se identificaron cinco genes que afectan el control del apetito en ratones. Las mutaciones de cada uno de estos genes causa obesidad, y todos tienen un homólogo humano. Se han identificado muchos otros genes elegibles por tener una función en la obesidad humana. Se cree que solo un pequeño porcentaje (4 a 6%) de los casos de obesidad humana es causado por mutaciones genéticas únicas, por lo que no cabe duda de que en la mayor parte de los casos la obesidad es consecuencia de la interacción de múltiples genes, factores ambientales y del comportamiento <sup>(16)</sup>.

Algunos estudios han encontrado pruebas de la participación de una disfunción de la serotonina, la dopamina y la noradrenalina en la regulación de la conducta alimentaria a través del hipotálamo. Otros factores hormonales que también pueden influir incluyen el factor de liberación de corticotropina, el neuropéptido Y, la hormona liberadora de gonadotropina y la hormona estimuladora de tiroides. La sensación de hambre es el resultado de señales metabólicas, secundaria al agotamiento de nutrientes críticos <sup>(17)</sup>.

En la última década se ha investigado la función del gen *BDNF* en la vulnerabilidad de mayor ingesta de alimento y ganancia de peso; una de las vías propuestas es que la baja actividad del gen *BDNF* favorece una mayor ingesta por su función mediadora de control de ingesta de alimento a nivel del hipotálamo principalmente, una segunda vía indirecta considera el efecto neurotrófico del *BDNF* como clave en el sistema monoaminérgico que media la desregulación del ánimo, impulsividad y disfunción ejecutiva así como la conducta alimentaria <sup>(18)</sup>.

Las variantes genéticas asociadas con la obesidad en adultos, pueden ser útiles para identificar de manera temprana los cambios de peso en la infancia que se asocian con el riesgo de obesidad tardía. Una de estas variantes es el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*. Sin embargo la mayor parte de la información publicada acerca de estudios de asociación del genoma (GWAS, por sus siglas en inglés) e IMC se enfocan en la población adulta <sup>(15)</sup>.

### ***Factor neurotrófico derivado del cerebro (BDNF)***

El Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (*BDNF*, por sus siglas en inglés) pertenece a la familia de las neurotrofinas de los factores de crecimiento, las cuales reconocen un complejo sistema de receptores dependientes de tirosina quinasa, relacionados a la familia tropomiosina quinasa (Trk). El *BDNF* juega un importante papel en la proliferación, diferenciación, sobrevivencia durante el desarrollo temprano, neurogénesis en el adulto y plasticidad neuronal, así como en la actividad sináptica y plasticidad en diversos grupos de neuronas maduras. Además su alta afinidad por el receptor TrkB se asocia con la ingesta de alimentos y el control del peso corporal. En roedores, el tratamiento con *BDNF* induce reducción en la ingesta de alimento, mientras que modelos genéticos con una señalización alterada de *BDNF/TrkB*

muestran hiperfagia y obesidad. Estudios genéticos en humanos muestran que mutaciones en los genes de *BDNF* o TrkB pueden ser responsables de ciertos tipos de obesidad u otras formas de trastornos de alimentación <sup>(19, 20)</sup>.

El *BDNF* se localiza en algunas regiones del hipotálamo como los núcleos paraventricular, arcuato y ventromedial, lo que apunta a su papel en la conducta alimentaria, regulación en la ingesta de alimentos, gasto de energía, homeostasis de la glucosa y control del peso <sup>(11)</sup>. Participando en la regulación de vías tanto orexigénicas como anorexigénicas <sup>(21)</sup>. Se ha identificado que la secreción del precursor de la proteína madura del gen *BDNF* está afectada por el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), 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) provoca un cambio de aminoácido de valina (Val) por metionina (Met) en la posición 66 de la secuencia de aminoácidos de la proteína. La variante 66Met se piensa que es la responsable del empaquetamiento intracelular anormal del precursor de *BDNF* (pro*BDNF*) disminuyendo la producción de *BDNF* maduro por las células neuronales <sup>(11, 22, 23, 24)</sup>. La variante Val66Met ha sido extensamente estudiada a través de investigaciones de ligamiento y asociación en diversos trastornos psiquiátricos. Sin embargo en los estudios realizados hasta ahora es común que exista controversia en los resultados de algunas publicaciones, esto incluye la no replicación de asociaciones positivas <sup>(25)</sup>.

### ***Obesidad y BDNF***

Estudios han proporcionado evidencia del papel de la genética en la obesidad. Se sugiere que del 30% a 70% de los fenotipos de obesidad son hereditarios. En modelos animales y humanos, se han identificado cerca de 200 genes que afectan el metabolismo, la ingesta de alimento, la expedición de energía y otras funciones relacionadas al peso. Genes específicos y mecanismos subyacentes se han propuesto para explicar la interacción gen-ambiente, pero continúa siendo un importante aspecto de la genética de la obesidad <sup>(3, 26)</sup>.

Diversos estudios han ligado el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* con susceptibilidad a obesidad en humanos. Skeledar y cols., realizaron una investigación

en 300 niños y adolescentes saludables, reclutados consecutivamente durante 2010-2011, caucásicos de origen Croata, sin medicamentos ni historia personal o familiar de psicopatología. Ninguno de ellos estuvo a dieta ni intento bajar de peso con ejercicio físico. Se combinaron los genotipos Met/Val y Met/Met dentro del grupo de los portadores Met en comparación con el genotipo homocigoto Val/Val, debido a que la frecuencia del genotipo homocigoto Met/Met es de 3-4% en población Croata. Concluyeron que los portadores de Met a diferencia del genotipo homocigoto Val/Val difirieron significativamente si presentaban uno o los dos alelos Met, encontrando en ellos un mayor IMC, siendo predominantemente obesos, con una asociación significativa en un grupo étnicamente homogéneo <sup>(11)</sup>.

Zhao y cols. han reportado asociación significativa entre el gen de *BDNF* y el IMC en niños sanos, mediante estudios de asociación de genoma ampliado (GWAS). Ellos examinaron 32 loci asociados con el IMC en el contexto de obesidad infantil en americano-europeos, reportando una asociación significativa del gen de *BDNF* con la obesidad infantil <sup>(27, 28)</sup>.

Las condiciones ambientales pre y postnatales pueden influir a corto y a largo plazo, así como la heredabilidad, en la cantidad de *BDNF* hipocampal mediado por modificaciones epigenéticas que se han asociado con comportamientos alimenticios y obesidad <sup>(21, 29)</sup>.

La correlación positiva entre los niveles séricos de *BDNF* y el IMC sugiere que los cambios en la concentración del *BDNF* circulante son secundarios a una desregulación en el balance de energía <sup>(30)</sup>. La restricción calórica en individuos con sobrepeso u obesidad ha estado significativamente asociada con reducción en el IMC e incremento en los niveles séricos de *BDNF*, lo que indica una correlación negativa entre *BDNF* y peso corporal, así como la posibilidad de que el *BDNF* puede ser modulado en humanos a través de la composición de la dieta <sup>(22, 31)</sup>.

### ***Depresión, obesidad y BDNF.***

El sobrepeso y la obesidad combinados afectan a casi el 65% de los estadounidenses. Dado que la prevalencia de la depresión se estima en cerca del 10%, existe una elevada probabilidad de que ambos trastornos coexistan por azar <sup>(13)</sup>.

Un reciente meta-análisis de 17 comunidades, que incluye 204,507 participantes, basado en estudios de corte transversal entre los adultos mostró una asociación global positiva entre la depresión y la obesidad. Confirma que la depresión está asociada con un riesgo 18% mayor de ser obesos. Sólo el sexo actuó como un factor moderador, y en los análisis de subgrupos la asociación se encontró en las mujeres pero no en los hombres, donde la edad y el continente de residencia no afectan a la asociación <sup>(32)</sup>.

En la vida fetal, la niñez y la adolescencia el desarrollo de estructuras y funciones cerebrales relacionadas con la regulación del estrés, tales como la amígdala, el hipocampo y el sistema mesocorticolímbico, son más vulnerables a los efectos del estrés en comparación con las estructuras maduras en adultos. Las alteraciones crónicas en la secreción de cortisol puede afectar el momento de la pubertad, la estatura final y la composición corporal, así como provocar de aparición temprana de obesidad, síndrome metabólico y diabetes mellitus tipo 2 <sup>(9)</sup>.

Un factor que puede aumentar más el riesgo para los niños obesos a desarrollar síntomas depresivos es el hecho de que la situación psicosocial y económica se correlacionan negativamente con ambas, obesidad y depresión <sup>(33)</sup>.

Una revisión sistemática y meta-análisis de estudios longitudinales que incluyó 15 artículos que relacionan obesidad y depresión confirma un vínculo de reciprocidad entre la depresión y la obesidad. La obesidad se encontró que aumenta el riesgo de depresión, más pronunciada entre los estadounidenses y para la depresión clínicamente diagnosticada. Además, la depresión resultó ser predictiva para desarrollar obesidad <sup>(12)</sup>.

Existe evidencia que demuestra que el estrés disminuye la expresión del *BDNF* en las estructuras límbicas que controlan el estado de ánimo. La disminución de los niveles de *BDNF* y otros factores neurotróficos, podrían contribuir a la atrofia de ciertas estructuras límbicas (incluyendo hipocampo y corteza prefrontal) que se ha observado en sujetos deprimidos. Las acciones neurotróficas de los antidepresivos podrían revertir la atrofia neuronal y la pérdida de células y con ello contribuir a las acciones terapéuticas de estos tratamientos. Aunque existen limitaciones, los resultados afirman la hipótesis de que la disminución de la expresión de *BDNF*, y posiblemente otros

factores de crecimiento, contribuye a la depresión y que la regulación positiva de *BDNF* juega un papel en las acciones de tratamiento antidepresivo <sup>(34)</sup>.

En un estudio se evaluaron los niveles de *BDNF* pre y post tratamiento en un grupo de pacientes (mujeres adultas) con depresión, y se compararon con controles sanos. Las muestras se recogieron antes del tratamiento y en la sexta semana de tratamiento con 10 mg de citalopram. Se encontró que los niveles de *BDNF* pre tratamiento eran menores que en los sujetos sanos. Durante la sexta semana, los niveles de *BDNF* de las pacientes deprimidas fueron significativamente mayores que los niveles de pre tratamiento, pero similares a los de los sujetos control. Esto sugiere que el nivel de *BDNF* puede ser un importante factor en la etiopatogenia de la depresión y puede tener un papel en el mecanismo de acción de los fármacos antidepresivos <sup>(35)</sup>.

Otros estudios mencionan que el SNP en el gen *BDNF* (Val66Met) se ha asociado con depresión. Sin embargo, la relación entre este polimorfismo y la depresión ha sido desigual, especialmente cuando se comparan los estudios de niños y adultos. Se examinó si el polimorfismo Val66Met podría predecir la depresión de forma diferente comparando madres e hijas. Se incluyeron 200 individuos (100 pares de madre-hija) de una población de alto riesgo. El polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* fue examinado en muestras de ADN, y se obtuvieron medidas de los síntomas depresivos. Entre las niñas adolescentes (10-14 años), el genotipo Val/Val se asoció con síntomas depresivos y los puntajes más altos en comparación con el genotipo Val/Met. En las madres con depresión el genotipo Val/Met se asoció con más síntomas depresivos. En ambos la rumiación (cavilación y pensamientos negativos repetitivos) mediaba entre los síntomas depresivos y el genotipo. Se considera que la rumiación puede ser considerado un endofenotipo en la vía del polimorfismo Val66Met para depresión <sup>(36)</sup>.

### ***Trastornos de alimentación, obesidad y BDNF.***

En 1959, Stunkard y cols., propusieron el denominado síndrome de atracón y Spitzer en 1992, estableció la definición de trastorno por atracón (TPA). Recientemente se describieron criterios diagnósticos provisionales para dicho trastorno <sup>(37)</sup>. Hasta mayo del 2013, los pacientes que sufrían dicho trastorno sólo podían ser diagnosticados dentro de la categoría de Trastornos de conducta alimentaria no especificado tanto en

la clasificación del DSM-IV TR como de la CIE-10. En la 5ª edición del Manual Diagnóstico y Estadístico de Trastornos Mentales (DSM-5) ya se incluyó el TPA dentro de los trastornos de alimentación y del comer <sup>(38)</sup>.

Una investigación en adolescentes mujeres con trastorno por atracón encontró que el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* modera la asociación entre la restricción de alimentos y el trastorno por atracón y que los portadores del alelo Met están más afectados por el efecto de la restricción de alimento en comparación a los sujetos Val/Val. Los estudios en animales muestran que la reducción de alimentos reduce los niveles de *BDNF* potenciando la hiperfagia, estudio que ya se ha replicado en humanos <sup>(39)</sup>. Además se ha identificado que los portadores del alelo Met muestran una fuerte reacción al estímulo emocional, <sup>(40)</sup> y exhiben altos índices de dependencia a la recompensa a diferencia de los sujetos Val/Val <sup>(42)</sup>. Gratacos y cols., en su Metaanálisis de estudios caso-control concluyeron que los portadores del alelo Met tienen 36% más riesgo de desarrollar un trastorno de alimentación que los individuos con el genotipo Val/Val <sup>(25)</sup>.

## **Planteamiento del problema**

¿Existe asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*), trastorno por atracón, trastorno depresivo mayor y sobrepeso/obesidad en adolescentes?

## **Justificación**

La obesidad es un problema de salud pública a nivel mundial, ya que incrementa el riesgo para desarrollar enfermedades crónicas. Esto a la larga condiciona mala calidad de vida e incremento en los gastos de salud pública.

Nuestro país se encuentra en los primeros lugares de obesidad a nivel mundial, tanto en población adulta como pediátrica. Esta situación no se ha modificado a pesar de los programas de prevención y tratamiento que se han implementado por el sistema de salud, posiblemente por su naturaleza multifactorial.

Como personal que labora en el área de la salud mental, el psiquiatra general y el psiquiatra infantil quedan limitados en el manejo de pacientes que sufren obesidad con y sin presencia de un trastorno psiquiátrico, dejando de lado la importancia de este padecimiento. Es nuestra responsabilidad como personal de salud evaluar al paciente como un ser completo, global, como un sistema y no sólo como una de sus partes. Esto nos da la pauta para intentar comprender y estudiar las bases tanto ambientales como genéticas de este complejo padecimiento.

La adolescencia se considera uno de los periodos críticos para el desarrollo de la obesidad y los trastornos depresivos. Esto nos permite la oportunidad de detectar padecimientos comórbidos de los trastornos mentales (como es el caso de la obesidad), y desde etapas tempranas iniciar un programa preventivo y terapéutico que permita disminuir las complicaciones que estos padecimientos conllevan en la vida adulta.

Con los actuales adelantos a nivel de medicina genómica es posible en un futuro no muy lejano, contar con marcadores genéticos de riesgo para enfermedades mentales y metabólicas, que nos permitan promover programas preventivos específicos.

## **Hipótesis**

Los adolescentes con sobrepeso u obesidad (de acuerdo al IMC) mostrarán mayor frecuencia del genotipo Met/Met o Met/Val del gen *BDNF* y trastorno depresivo mayor comparados con los controles de peso normal y obesidad.

## **Objetivo general y específicos**

### **General:**

- Evaluar la asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y sobrepeso/obesidad en adolescentes del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” (HPIJNN).

### **Específicos:**

- Identificar obesidad o sobrepeso en adolescentes (de acuerdo al valor percentilar del IMC).
- Identificar trastorno por atracón en pacientes obesos o con sobrepeso.
- Identificar trastorno depresivo mayor y su severidad en adolescentes obesos o con sobrepeso.
- Obtener las frecuencias alélicas y genotípicas del gen *BDNF*.
- Evaluar la asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* y sobrepeso/obesidad en adolescentes que buscan atención psiquiátrica vs controles delgados y con sobrepeso/obesidad sanos.
- Evaluar si las variaciones genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* podrían estar involucradas en obesidad/sobrepeso en población adolescente con psicopatología.

## **Material y métodos**

**Tipo de diseño:** transversal, comparativo y prospectivo.

**Muestra:** La muestra se conformada por 33 adolescentes de 11 a 17 años de edad, con presencia de obesidad o sobrepeso de acuerdo al IMC, reclutados en el área de Urgencias, Consulta Externa de primera vez y hospitalización de primera vez del HPIJNN. Será comparada con dos grupos control, uno de 45 sujetos sanos con peso normal, y otro de 51 sujetos con obesidad o sobrepeso.

### ***Criterios de inclusión y exclusión para sujetos y controles.***

#### ***Sujetos.***

- *Criterios de inclusión:* Pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 25, de 12 a 17 años, mexicanos con abuelos y padres nacidos en México, consentimiento para participar voluntariamente en el estudio mediante firma de consentimiento y asentimiento informado. Los pacientes con tratamiento antidepresivo previo se evaluarán de forma independiente.
- *Criterios de exclusión:* Pacientes que hubieran recibido tratamiento con antipsicótico y/o moduladores afectivos que incrementaran el peso, pacientes con algún trastorno psicótico, presencia de condición médica que condicione obesidad o ponga en riesgo la salud física, pacientes cuyos padres no acepten voluntariamente la participación de su hijo (a).
- *Criterios de eliminación:* Pacientes que posterior a firmar el consentimiento informado sus padres decidan ya no permitir su participación, a pesar de haber tomado las muestras sanguíneas y realizado la aplicación de instrumentos, y que hayan rechazado la participación por escrito.

#### ***Controles.***

- *Criterios de inclusión:* el primer grupo se conformó de adolescentes de sexo masculino o femenino, con IMC normal; el segundo grupo por adolescentes con IMC mayor a 25kg/m<sup>2</sup>. Sin psicopatología conocida o diagnosticada recientemente, mexicanos con abuelos y padres nacidos en México, que acepten participar voluntariamente en el estudio mediante firma de consentimiento informado.

- *Criterios de exclusión:* Presencia de diagnóstico psiquiátrico y/o tratamiento psiquiátrico previo, presencia de condición médica que condicione obesidad o sobrepeso, toma de fármacos que condicionen incremento de apetito y aquellos que rechacen participar en el estudio.
- *Criterios de eliminación:* Pacientes que posterior a firmar el consentimiento informado sus padres decidan ya no permitir su participación, a pesar de haber tomado las muestras sanguíneas y realizado la aplicación de instrumentos, y que hayan rechazado la participación por escrito.

### ***Procedimiento.***

El reclutamiento de pacientes tanto sujetos como controles se llevó a cabo de forma consecutiva en los servicios de consulta externa, urgencias y hospitalización del HPIJNN bajo autorización del Comité de Investigación con clave de registro I13/01/0913/Td. Este proyecto es un derivado del proyecto de investigación titulado “Asociación genética en trastornos de la conducta alimentaria y obesidad” a cargo del Dr. Humberto Nicolini Sánchez bajo autorización del Comité de Investigación con clave de registro I13/01/0913. Para determinar obesidad o sobrepeso, se tomó el peso y la talla. Se calculó el IMC de acuerdo a la fórmula  $IMC = \text{Peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$  y se clasificaron de acuerdo a los valores percentilares.

A los candidatos se les contactó a través de sus padres (o tutores) y se les explicó el objetivo del estudio. Se les proporcionó y explicó el consentimiento y asentimiento informado.

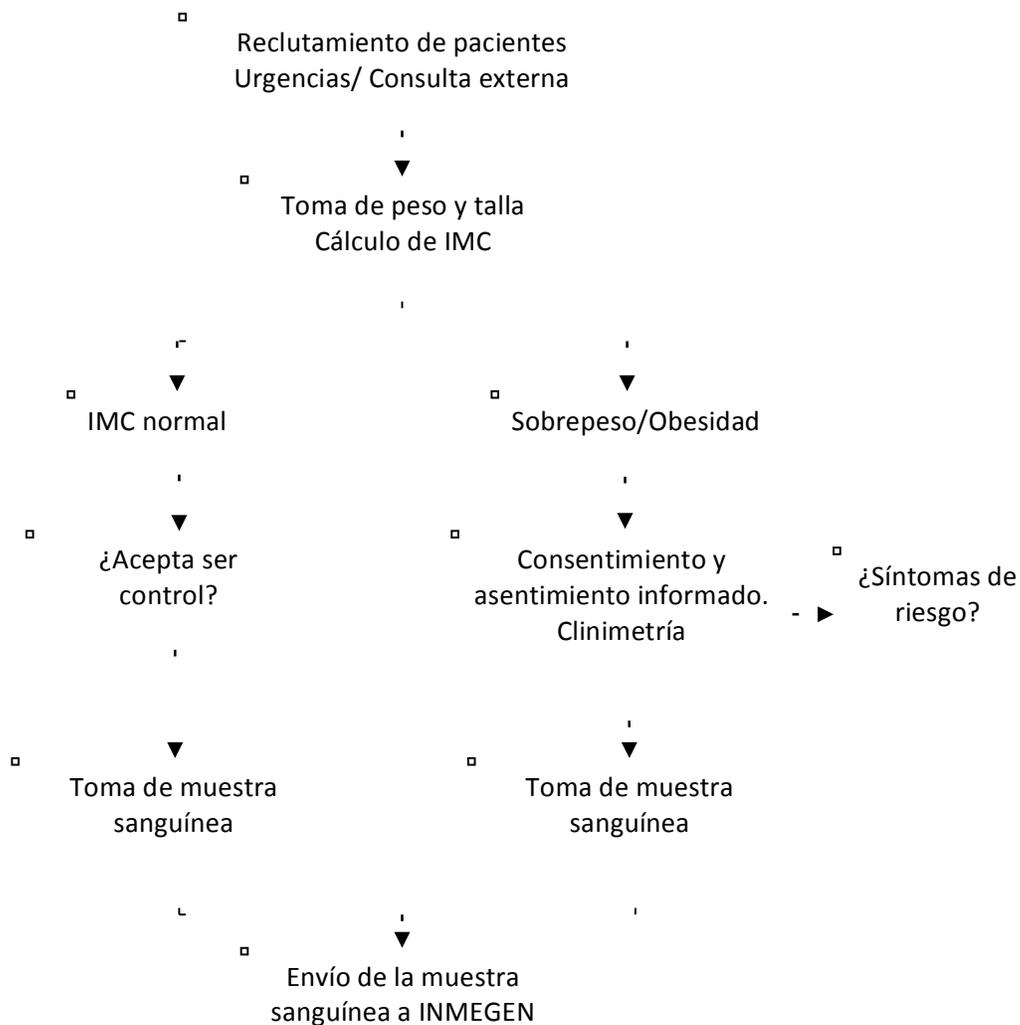
Se realizó una entrevista clínica, medición del IMC y aplicación de los instrumentos. Una vez finalizada la evaluación clínica se procedió a la toma de una muestra sanguínea, para la extracción del ADN genómico, que se obtuvo en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante de cada uno de los adolescentes y los controles.

La muestra se congeló a  $-80^{\circ}\text{C}$  hasta su procesamiento, el cual se llevó a cabo en el Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

El ADN se extrajo por medio del método de extracción por medio de un kit comercial.

- *Cuantificación de DNA:* La cuantificación del DNA se realizó con un espectrofotómetro a 260 nm y a 280 nm para determinar la pureza.
- *Discriminación alélica:* Para la genotipificación de las frecuencias, se realizó la técnica de discriminación alélica por medio de sondas Taqman, previamente diseñadas. El protocolo de amplificación se estandarizó según las condiciones del fabricante (Applied Biosystems).

### Diagrama de actividades



**Variables:**

<b>VARIABLES</b>	<b>DEFINICIÓN NOMINAL</b>
<b>Obesidad y sobrepeso (Independiente)</b>	<p>De acuerdo a la Organización Mundial de la Salud (OMS), el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación anormal o excesiva de grasa que puede ser perjudicial para la salud.</p> <p>El índice de masa corporal (IMC) es un indicador simple de la relación entre el peso y la talla que se utiliza frecuentemente para identificar el sobrepeso y la obesidad. Se calcula dividiendo el peso de una persona en kilos por el cuadrado de su talla en metros (kg/m<sup>2</sup>).</p> <p>La definición de la OMS es la siguiente:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso.</li><li>- Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.</li></ul> <p>El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población.</p> <p>Nota descriptiva N°311. Mayo de 2012</p> <p><a href="http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html">http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html</a></p>
<b>BDNF (Dependiente)</b>	<p>Es un miembro de los factores tróficos de la familia de los nervios del crecimiento. En el cerebro el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (<i>BDNF</i>) tiene una acción trófica en neuronas retinales, colinérgicas y dopaminérgicas, y en el sistema de nervios periféricos actúa tanto en neuronas motoras como sensitivas. El gen <i>BDNF</i> está en el cromosoma 11, localización 11p13.</p> <p>(Kendrew, The Encyclopedia of Molecular Biology. 1994)</p>
<b>Depresión (dependiente)</b>	<p>Trastorno mental frecuente, que se caracteriza por presentar tristeza, pérdida de interés o placer, sentimientos de culpa o falta de autoestima, trastornos del sueño o del apetito, sensación de cansancio y falta de concentración (OMS)</p>

VARIABLES	DEFINICIÓN NOMINAL
<b>Trastorno por Atracón (dependiente)</b>	Se caracteriza por episodios de ingesta de grandes cantidades de alimentos durante un periodo muy breve sin realizar conductas compensatorias (DSM-5)
<b>Variables demográficas</b>	Sexo, edad cronológica, escolaridad, ocupación.

### ***Instrumentos de medición.***

#### Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I. KID)

Se aplicó la escala en el módulo *Episodio depresivo mayor (A)* que consta de 11 ítems, el módulo *Anorexia Nerviosa (S)* que consta de 8 ítems y el módulo *Bulimia Nerviosa (T)* que consta de 6 ítems.

El M.I.N.I. KID es una entrevista estructurada de diagnóstico clínico diseñado para evaluar la presencia en base a DSM-IV y CIE-10 de los trastornos psiquiátricos en niños y adolescentes de 6 a 17 años 11 meses, que puede ser administrada fácil y rápidamente (aproximadamente 25 minutos). Se realiza al niño/adolescente junto con el padre(s), sin embargo puede administrarse a adolescentes sin el padre presente. Sigue la misma estructura y formato que el M.I.N.I. para adultos, basándose en secciones diagnósticas o módulos. Utiliza preguntas clave que se ramifican y determinan la presencia o no de cada diagnóstico, con lo cual se busca reducir el número de preguntas realizadas. El MINI KID abarca 24 trastornos psiquiátricos, divididos en forma de módulos y añade el riesgo de suicidio como uno de éstos. Se realiza en menos de 30 minutos. Las respuestas de cada uno de los módulos se responden con “sí o no” y a partir de una pregunta clave se decide completar o no el módulo <sup>(42, 43)</sup>.

En la Reunión 19 de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil de Octubre del 2004 se presentó el estudio de validez y confiabilidad de la versión en español de la entrevista en México. La confiabilidad interevaluador y la temporal fueron de 0.9 a 1 y de 0.60 a 0.75 respectivamente y la validez concurrente con entrevista clínica fue de

0.35 a 0.50 de acuerdo a lo reportado en un estudio del Instituto Nacional de Psiquiatría realizado en el 2004 <sup>(44)</sup>.

Cuestionario de patrones de alimentación y peso versión revisada (Questionnaire on Eating and Weight Patterns Revised, QEWP-R):

Se aplicó el cuestionario de patrones de alimentación y peso versión revisada. Es una escala que fue desarrollada por Spitzer y colaboradores en 1992. Se utiliza para identificar individuos con trastorno por atracón, con episodios recurrentes, sentimiento de pérdida de control y de culpa, en ausencia de conductas compensatorias inapropiadas típicas de la Bulimia nerviosa de acuerdo al DSM-IV. Se compone de 13 reactivos que indagan 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. Los individuos se diagnostican 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 Trastornos por atracón y a discriminar entre niveles clínicos y no clínicos. Se utiliza como screening y también para verificar la efectividad de las diversas formas de tratamiento de los trastornos por atracón. López Aguilar y cols., en un estudio exploratorio realizado en 448 mujeres mexicanas, concluyeron que es un instrumento adecuado de tamizaje para población mexicana con sintomatología de trastorno por atracón y bulimia nerviosa <sup>(45)</sup>.

Escala de Evaluación de Síntomas Depresivos para niños y adolescentes de Birlson (DSRS).

A los adolescentes que puntuaron positivo a Trastorno depresivo mayor se les aplicó la Escala Evaluación de Síntomas Depresivos para niños y adolescentes de Birlson (Depression Self Rating Scale, DSRS) para medición de la severidad de los síntomas.

Fue diseñada para cuantificar la severidad de síntomas depresivos en niños y adolescentes y puede utilizarse para supervisar la respuesta al tratamiento. Es una

escala auto aplicable tipo Lickert que consta de 18 ítems, pudiendo puntuar todos de 0-2 siendo la máxima calificación 36. Diez de los 18 reactivos se califican de 0 a 2 (1, 2, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13 y 16) y ocho reactivos se califican de 2 a 0 (3, 5, 6, 10, 14, 15, 17 y 18). El tiempo de respuesta varía entre 5 y 10 minutos <sup>(46)</sup>.

En México, fue la primera escala validada con población adolescente por el Dr. Francisco de la Peña en el año 1996. La DSRS como prueba diagnóstica presentó una sensibilidad de 75% y una especificidad de 81% cuando el punto de corte fue de 15. El valor alfa de Cronbach fue de 0.85 <sup>(47)</sup>.

### Escala de Desesperanza de Beck (Hopelessness Scale, HS)

A los adolescentes con resultado positivo a Trastorno depresivo mayor también se les aplicó la Escala de Desesperanza de Beck (Hopelessness Scale, HS). La HS es un instrumento autoaplicado, que está diseñado para evaluar, desde el punto de vista subjetivo, las expectativas negativas que una persona tiene sobre su futuro y su bienestar, así como su habilidad para resolver dificultades y conseguir el éxito en su vida. Las puntuaciones obtenidas en desesperanza son un predictor útil de probabilidad de suicidio. Consta de 20 ítems que el individuo responde con verdadero o falso. Las respuestas señaladas como verdadero en los ítems 2, 4, 7, 9, 11, 12, 14, 16, 17, 18 y 20 valen un punto y las señaladas como falso en esos ítems, 0 puntos. Las respuestas señaladas como falso en los ítems 1, 3, 5, 6, 8, 10, 13, 15 y 19 valen un 1 punto y las señaladas como verdadero en esos ítems, 0 puntos. La puntuación total se obtiene sumando todos los ítems. Esta puntuación puede oscilar entre 0 y 20. En función de la puntuación total el nivel de riesgo es Leve (4-8 puntos), Moderado (9-14 puntos) y Grave (15-20). Proporciona una puntuación total, y puntuaciones en tres factores diferentes: Factor afectivo (sentimientos sobre el futuro), Factor motivacional (pérdida de motivación) y Factor cognitivo (expectativas sobre el futuro). La puntuación en el factor afectivo se obtiene sumando los ítems 1, 6, 13, 15, y 19. Puede oscilar entre 0 y 5. La puntuación en el factor motivacional se obtiene sumandos los ítems 2, 3, 9, 11,

12, 16, 17 y 20. Puede oscilar entre 0 y 8. La puntuación en el factor cognitivo se obtiene sumando los ítems 4, 7, 8, 14 y 18. Puede oscilar entre 0 y 5.

En una muestra de 971 estudiantes de ambos sexos elegidos en forma aleatoria de la ciudad de México con un promedio de edad de 16.75 años, se aplicó la Escala de Desesperanza de Beck. Se calculó la consistencia interna y la estructura factorial con el procedimiento reportado por Beck, Weissman, Lester y Trexler (1974) en muestra total y por sexo. Los resultados indicaron confiabilidad adecuada ( $\geq .70$ ) en la muestra total y por sexo <sup>(48)</sup>.

#### Escala de valoración de Gravedad del Suicidio (Columbia Suicide Severity Rating Scale C-SSRS)

A los adolescentes con resultado positivo a Trastorno depresivo mayor además se les aplicó la Escala de valoración de Gravedad del Suicidio (Columbia Suicide Severity Rating Scale C-SSRS). La C-SSRS fue creada con el fin de resolver inconsistencias de nomenclatura y de impacto en la identificación del suicidio por un grupo de investigadores de las Universidades de Columbia, Pennsylvania y Pittsburgh, en los Estados Unidos. Los reactivos para evaluar la presencia y gravedad de ideación (como un plan o método específico) y la intensidad de la idea (frecuencia, duración, etc.) se basaron en los factores de predicción de intentos y de suicidios consumados identificados en otros estudios. La escala C-SSRS usa distintos periodos de evaluación dependiendo de las necesidades particulares del escenario en donde se aplique (clínico o de investigación). Consiste en dos subescalas: Ideación suicida y Comportamiento suicida. Además en caso de detectar Ideación suicida, el apartado permite la evaluación de la intensidad suicida. Evaluando el periodo «a lo largo de la vida» se considera el peor momento de ideación que el sujeto haya tenido, lo cual en comparación con el grado de ideación actual, es el predictor más potente de intentos subsecuentes. La validez de este instrumento así como la consistencia interna de su intensidad, se valoraron en tres estudios multicéntricos: uno de adolescentes con intentos suicidas (n = 124), otro de eficacia de medicación en adolescentes deprimidos

(N = 312) y en un estudio de adultos que recibieron atención en un servicio de urgencias por causas psiquiátricas (n = 237).

La escala C-SSRS demostró un buen nivel de validez tanto convergente como divergente con otras escalas de ideación y de conducta suicida. Comparada con otras escalas y con un grupo de evaluadores independientes, demostró una alta sensibilidad y especificidad para clasificar a la conducta suicida. Tanto la subescala de ideación como de conducta fueron sensibles a los cambios a lo largo del tiempo. La subescala que valoró intensidad de la ideación demostró una consistencia interna de moderada a fuerte. En el estudio de adolescentes con intento, la peor ideación suicida a lo largo de la vida predijo con un buen nivel de exactitud los intentos que se presentaron a lo largo del seguimiento de los pacientes. Estos datos llevan a considerar que esta escala es adecuada para valorar la ideación y la conducta suicida en el ámbito clínico y de investigación <sup>(49)</sup>.

### ***Análisis estadístico.***

Se realizó un análisis descriptivo de los datos sociodemográficos, los resultados obtenidos en el MINI-KID, el QEWP-R, la DSRS, la HS y el IMC, los resultados se mostraron en forma de porcentajes para variables nominales y medidas de tendencia central y de dispersión para las variables cuantitativas.

Se realizó  $\chi^2$  para comparar las variables nominales entre el grupo muestra y los grupos controles.

### ***Estudio de asociación:***

La asociación del polimorfismo se realizó por medio de los programas estadísticos:

- a) Gradpad primis 4, para obtener el análisis de  $\chi^2$ .
- b) SPSS 20.0 para obtener regresión logística y correlación.
- c) Programa para estudios de casos-contróles. Tests para desviación del equilibrio Hardy-Weinberg y tests para asociación (<http://ihg.gsf.de/cgi-bin/hw/hwa1.pl>).

El análisis de asociación de los polimorfismos se realizó por medio de las siguientes características clínicas: peso en base al IMC, sexo y comorbilidad.

### ***Consideraciones éticas.***

El estudio se adaptó 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), así como al Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en México. Fue sometido a evaluación del Comité de Ética del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, y recibió autorización cumpliendo con los lineamientos éticos básicos del Comité.

Se solicitó consentimiento y asentimiento informado de los participantes. Se canalizó a los pacientes que se consideró que lo ameritaban a servicios como Urgencias y Nutrición. Se trata de una investigación en humanos donde la meta además del conocimiento es lograr el beneficio directo del paciente al ser una investigación no solo genética, si no también diagnóstica en una población de alto riesgo.

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, investigación se clasifica en riesgo mínimo: con procedimientos comunes en exámenes físicos y psicológicos de diagnóstico <sup>(50)</sup>.

## **Resultados**

### ***Características descriptivas***

Los datos sociodemográficos se presentan en la Tabla 1. La muestra se conformó por 33 adolescentes, siendo 28 mujeres (84.8%) y 5 hombres (15.2%), todos solteros. La media de la edad fue de  $14.00 \pm 1.56$  dentro de un rango de 11 a 17 años y la moda de 14 años. En cuanto a la ocupación que ejercían, 29 eran estudiantes (87.8%) y 4 no tenían ocupación (12.2%). Con respecto al IMC, el valor más alto fue  $36.9 \text{ kg/m}^2$  y el

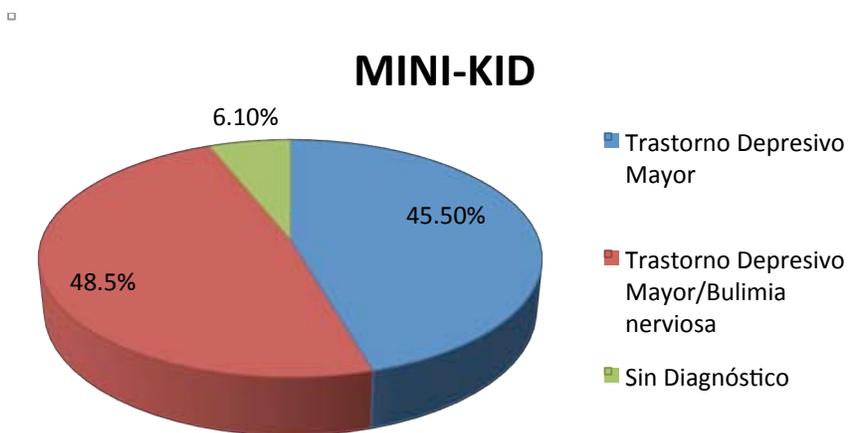
mínimo de 25.2 kg/m<sup>2</sup>, con una media de 28.99kg/m<sup>2</sup> ± 3.41, de los cuales 10 tenían Sobrepeso (30.3%) y 23 Obesidad (69.7%). La media del valor percentilar fue de 95.0 ± 2.83, con un mínimo de 86 y un máximo de 98, y correspondiendo 17 adolescentes a valores percentilares entre 86 y 95 (51.5%), y 16 a un percentil mayor al 95 (48.5%).

**Tabla 1. Características sociodemográficas del grupo de adolescentes con sobrepeso y obesidad**

Características	n = 33	Número	Porcentaje
<b>Sexo</b>	Femenino	28	84.4%
	Masculino	5	15.6%
<b>Ocupación</b>	Estudiante	29	87.5%
	Ninguno	4	12.2%
<b>Edad (años)</b>	11	1	3.1%
	12	5	15.6%
	13	7	21.9%
	14	8	25%
	15	7	21.9%
	16	2	6.3%
	17	3	6.3%
<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Sobrepeso	10	31.2%
	Obesidad	23	68.8%
<b>Percentiles (CDC)</b>	86-94	17	51.5%
	>95	16	48.5%

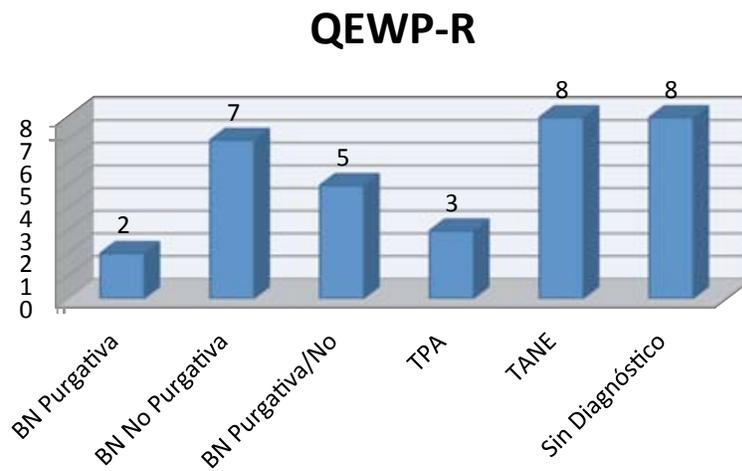
Con respecto al MINI-KID en la muestra se encontraron 31 adolescentes (94%) con Trastorno depresivo mayor, de las cuales 15 (45.5%) sólo contaban con ese diagnóstico y 16 (48.5%) con Trastorno depresivo mayor y Bulimia nerviosa; sólo 2 (6.1%) no tenían ninguno de los dos diagnósticos.

■ Gráfica 1. Presencia de Trastorno Depresivo Mayor y Bulimia Nerviosa de acuerdo al MINI-KID



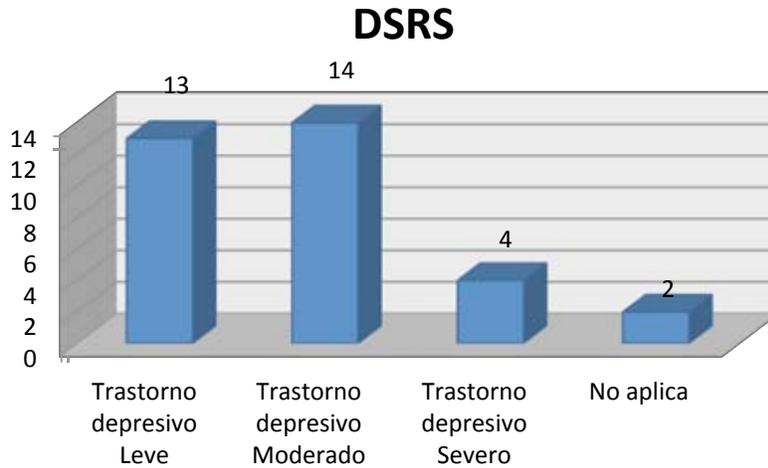
De acuerdo al QEWP-R, del total de la muestra se encontraron 25 adolescentes (75.7%) que presentaron sintomatología de Bulimia Nerviosa y Trastorno por Atracón. De éstos, 2 (6.1%) presentaron Bulimia Nerviosa Purgativa, 7 (21.2%) Bulimia Nerviosa No Purgativa, 5 (15.2%) Bulimia Nerviosa con conductas Purgativas y No Purgativas, 3 (9.1%) Trastorno por Atracón (TPA) y 8 (24.2%) Trastorno de la Alimentación sin Especificación (TANE). (Gráfica 2)

Gráfica 2. Resultados de la sintomatología de Atracón o Bulimia de acuerdo al QEWP-R



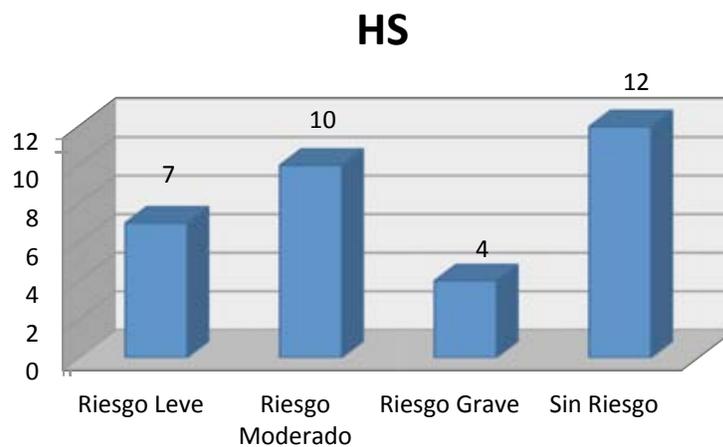
Las escalas DSRS, HS y C-SSRS se aplicaron a 31 adolescentes (94%) que obtuvieron resultado positivo a Trastorno depresivo mayor de acuerdo al MINI-KID y sintomatología compatible durante la entrevista clínica. El DSRS mostró Trastorno depresivo leve en 13 adolescentes (39.4%), moderado en 14 (42.4%), severo en 4 (12.1%) y no se aplicó en 2 (6.1%). (Gráfica 3)

Gráfica 3. Severidad del Trastorno depresivo de acuerdo al DSRS



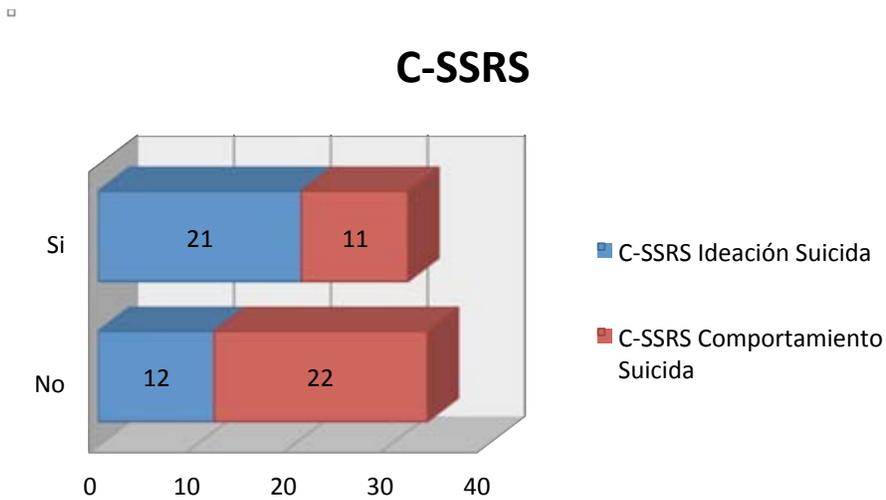
En la HS que evalúa el riesgo de probabilidad de suicidio, presentaron Riesgo leve 7 adolescentes (21.2%), Moderado 10 (30.3%), Grave 4 (12.1%). 12 adolescentes (36.4%) no presentaron riesgo. (Gráfica 4)

Gráfica 4. Riesgo de probabilidad de Suicidio de acuerdo al HS



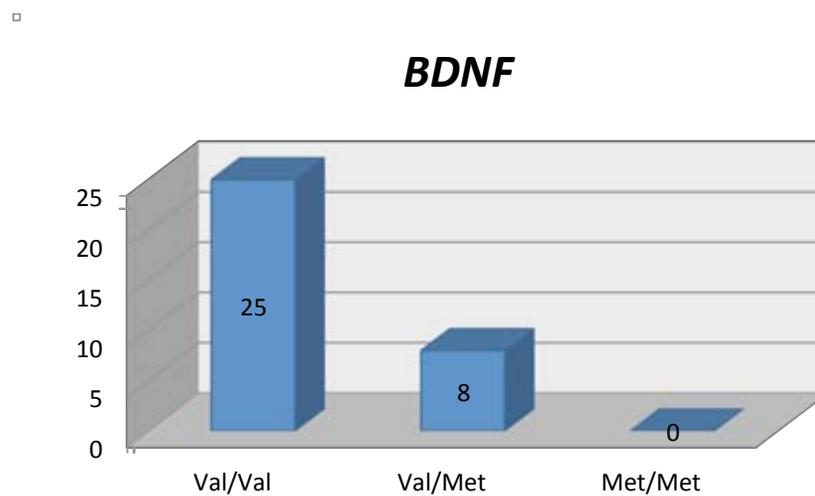
En la C-SSRS se encontró la presencia de riesgo suicida por ideación suicida en 21 adolescentes (63.6%), y de éstos se encontró comportamiento suicida en 11 (33.3%). (Gráfica 5)

Gráfica 5. Ideación y Comportamiento suicida de acuerdo al C-SSRS



La frecuencia del polimorfismo Val66Met de *BDNF* en los casos fue de 25 (75.8%) para el genotipo homocigoto Val/Val y 8 (24.2%) para el genotipo heterocigoto Val/Met. Ningún adolescente presentó el genotipo homocigoto Met/Met.

Gráfica 6. Frecuencia del polimorfismo Val66Met de *BDNF* en probandos



Las frecuencias del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en los probandos TDM (31, 94%) de acuerdo a la severidad de la depresión según el DSRS reportaron mayor número de adolescentes con el genotipo Val/Val en depresión moderada (13, 39.4%). En el caso de depresión severa, no hubo diferencias entre los grupos del genotipo Val/Val y Val/Met de *BDNF* (2, 6.06%). Los resultados se presentan en la Tabla 2.

**Tabla 2. Frecuencias del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en Trastorno Depresivo Mayor**

Severidad de TDM	Val/Val	Val/Met	Met/Met
Leve	10 (30.3%)	3 (9.09%)	0
Moderado	13 (39.4%)	1 (3.03%)	0
Severo	2 (6.06%)	2 (6.06%)	0
No Aplica	0	2 (6.06%)	0
Totales	25	8	0

El grupo control con IMC <25 se compuso por 45 sujetos, sin patología psiquiátrica o somática agregada, con un total de 27 mujeres (60.0%) y 18 hombres (40.0%). Los datos sociodemográficos se encuentran en la Tabla 3. La media de la edad fue de 31.2  $\pm$  11.09. Dentro del grupo ninguno presentó sobrepeso u obesidad, con una media de la talla de 1.65m  $\pm$  0.88 y media del peso de 61.64kg  $\pm$  9.28. La media del IMC fue de 22.49 kg/m<sup>2</sup>  $\pm$  2.07. Presentaron peso bajo con un IMC <18.5 kg/m<sup>2</sup> sólo 2 sujetos (4.4%) sin presencia de patología psiquiátrica ni somática durante las evaluaciones.

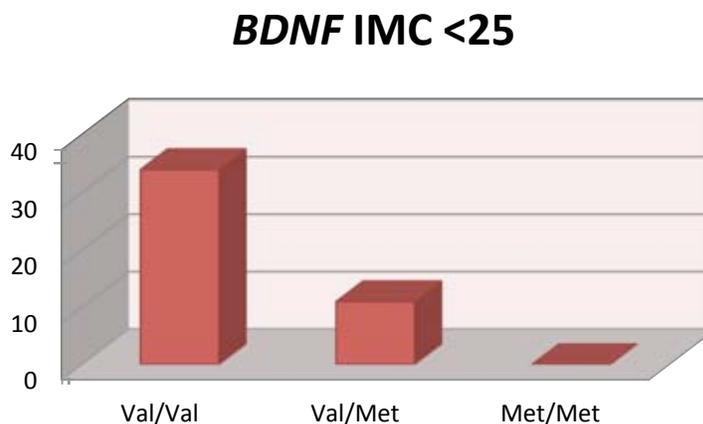
**Tabla 3. Características sociodemográficas del grupo de controles con IMC <25**

Características	n = 45	Número	Porcentaje
<b>Sexo</b>	Femenino	27	60.0%
	Masculino	18	40.0%
<b>Edad (años)</b>	<20	4	8.8%
	20-30	23	51.1%
	31-50	13	28.8%
	>50	5	11.1%
<b>Escolaridad (años de estudio)</b>	<10	3	6.7%
	11-15	15	33.3%
	>16	27	60.0%
<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Peso bajo (<18.5)	2	4.4%
	Peso normal (18.5-25)	43	95.6%
<b>Entrevista psiquiátrica</b>	Sin síntomas	45	100%

En este grupo la frecuencia del polimorfismo Val66Met de *BDNF* fue de 34 (75.6%) para el genotipo homocigoto Val/Val y 11 (24.4%) para el genotipo heterocigoto Val/Met. Ninguno presentó el genotipo homocigoto Met/Met. (Gráfica 7).

■ Gráfica 7. Frecuencia del polimorfismo Val66Met de *BDNF* en controles IMC <25

□



El grupo control con IMC  $\geq 25$  se compuso por 51 sujetos, sin patología psiquiátrica o somática agregada, con un total de 24 mujeres (47.1%) y 27 hombres (52.9%). Los datos sociodemográficos se encuentran en la Tabla 4. La media de la edad fue de  $40.9 \pm 17.02$ . Con una media de la talla de  $1.65\text{m} \pm 0.10$  y media del peso de  $80.9\text{kg} \pm 13.58$ . La media del IMC fue de  $26.66 \text{ kg/m}^2 \pm 4.20$ , perteneciendo 31 (60.7%) a sobrepeso, y 21 a Obesidad (41.2%) de los cuales, 14 correspondieron a Obesidad I (27.4%), 4 a Obesidad II (7.8%), y 2 a Obesidad III (3.9%).

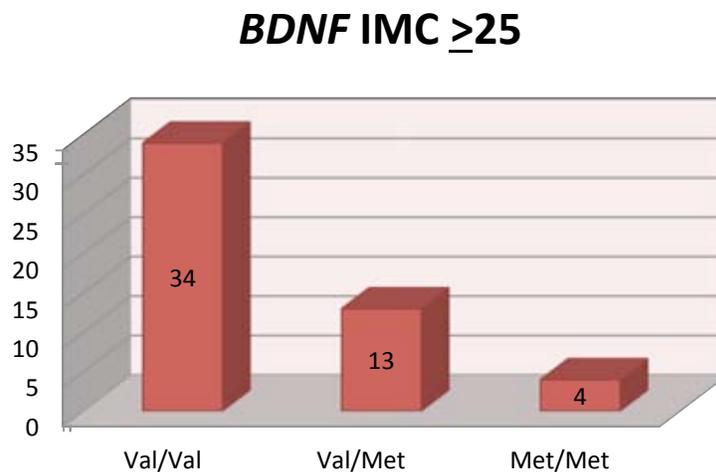
**Tabla 4. Características sociodemográficas del grupo de controles con IMC  $\geq 25$**

Características	n = 51	Número	Porcentaje
<b>Sexo</b>	Femenino	24	47.1%
	Masculino	27	52.9%
<b>Edad (años)</b>	<20	3	5.8%
	20-30	15	29.4%
	31-50	19	37.2%
	>50	14	27.5%
<b>Escolaridad (años de estudio)</b>	$\leq 10$	7	13.7%
	11-15	20	39.2%
	$\geq 16$	24	47.0%
	<b>Índice de Masa Corporal (IMC)</b>	Sobrepeso (IMC 25-29.9)	31
	Obesidad I (IMC 30-34.9)	14	27.4%
	Obesidad II (IMC 35-39.9)	4	7.8%
	Obesidad III (IMC $\geq 40$ )	2	3.9%
<b>Entrevista psiquiátrica</b>	Sin síntomas	45	100%

En este grupo la frecuencia del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* fue de 34 (66.7%) para el genotipo homocigoto Val/Val, 13 (25.5%) para el genotipo heterocigoto Val/Met y 4 (7.8%) para el genotipo homocigoto Met/Met. (Gráfica 8).

■ Gráfica 8. Frecuencia del polimorfismo Val66Met de *BDNF* en controles IMC  $\geq 25$

□



En el análisis de casos y controles no se encontró asociación entre el polimorfismo Val66Met con sobrepeso u obesidad, con Trastorno depresivo mayor, con los trastornos de la conducta alimentaria, ni con el riesgo suicida. Los resultados se encuentran en la Tabla 5.

**Tabla 5. Frecuencia por grupos de genotipos y alelos del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*.**

SNP	Test de Equilibrio Hardy-Weinber			Test para asociación C.I. 95%					
	Genotipo	Controles No Obesos	Casos (Total)	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
<b><i>BDNF</i></b> (rs6265)	Val/Val	34	25	Odds ratio = 0.991 $X^2 = 0.00$ $p = 0.984$	Odds ratio = 0.989 $X^2 = 0.00$ $p = 0.983$	Odds ratio = 1.353 $X^2 = \text{nan}$ $p = 1.000$	Odds ratio = 0.989 $X^2 = 0.00$ $p = 0.983$	Odds ratio = 0.989 $X^2 = 0.00$ $p = 0.983$	
	Val/Met	11	8						
	Met/Met	0	0						
	Alelos	Val	79						58
		Met	11						8
	Pearson	0.350	0.428						
	Genotipo	Controles Obesos	Casos (Total)	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	25	Odds ratio = 0.532 $X^2 = 2.01$ $p = 0.156$	Odds ratio = 0.837 $X^2 = 0.12$ $p = 0.732$	Odds ratio = 0.150 $X^2 = 2.81$ $p = 0.093$	Odds ratio = 0.640 $X^2 = 0.79$ $p = 0.373$	Odds ratio = 0.636 $X^2 = 1.79$ $p = 0.181$	
	Val/Met	13	8						
	Met/Met	4	0						
Alelos	Val	81	58						
	Met	21	8						
Pearson	0.115	0.428							
<b>TDM</b>	Genotipo	Controles No Obesos	Casos TDM	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	25	Odds ratio = 0.679 $X^2 = 0.24$ $p = 0.624$	Odds ratio = 0.742 $X^2 = 0.27$ $p = 0.600$	Odds ratio = 1.353 $X^2 = \text{nan}$ $p = 1.000$	Odds ratio = 0.742 $X^2 = 0.27$ $p = 0.600$	Odds ratio = 0.742 $X^2 = 0.27$ $p = 0.600$	
	Val/Met	11	6						
	Met/Met	0	0						
	Alelos	Val	79						56
		Met	11						6
	Pearson	0.350	0.550						
	Genotipo	Controles Obesos	Casos TDM	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	25	Odds ratio = 0.413 $X^2 = 3.34$ $p = 0.067$	Odds ratio = 0.628 $X^2 = 0.70$ $p = 0.403$	Odds ratio = 0.150 $X^2 = 2.81$ $p = 0.093$	Odds ratio = 0.480 $X^2 = 1.87$ $p = 0.171$	Odds ratio = 0.502 $X^2 = 2.88$ $p = 0.089$	
	Val/Met	13	6						
Met/Met	4	0							
Alelos	Val	81	56						
	Met	21	6						
Pearson	0.115	0.550							

**Tabla 5. Frecuencia por grupos de genotipos y alelos del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*.**

*(Continuación...)*

SNP	Test de Equilibrio Handy-Weinber			Test para asociación C.I. 95%					
TCA	Genotipo	Controles No Obesos	Casos TCA	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	18	Odds ratio = 1.169 $X^2 = 0.09$ $p = 0.763$	Odds ratio = 1.202 $X^2 = 0.11$ $p = 0.744$	Odds ratio = 1.865 $X^2 = \text{nan}$ $p = 1.000$	Odds ratio = 1.202 $X^2 = 0.11$ $p = 0.744$	Odds ratio = 1.202 $X^2 = 0.11$ $p = 0.744$	
	Val/Met	11	7						
	Met/Met	0	0						
	Alelos	Val	79						43
		Met	11						7
	Pearson	0.350	0.415						
	Genotipo	Controles Obesos	Casos TCA	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	18	Odds ratio = 0.628 $X^2 = 0.97$ $p = 0.032$	Odds ratio = 1.017 $X^2 = 0.00$ $p = 0.975$	Odds ratio = 0.207 $X^2 = 2.04$ $p = 0.153$	Odds ratio = 0.778 $X^2 = 0.22$ $p = 0.638$	Odds ratio = 0.748 $X^2 = 0.86$ $p = 0.353$	
	Val/Met	13	7						
Met/Met	4	0							
Alelos	Val	81	43						
	Met	21	7						
Pearson	0.115	0.415							
RS	Genotipo	Controles No Obesos	Casos RS	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	16	Odds ratio = 0.971 $X^2 = 0.00$ $p = 0.958$	Odds ratio = 0.966 $X^2 = 0.00$ $p = 0.955$	Odds ratio = 2.091 $X^2 = 0.00$ $p = 1.000$	Odds ratio = 1.017 $X^2 = 0.00$ $p = 0.955$	Odds ratio = 0.966 $X^2 = 0.00$ $p = 0.955$	
	Val/Met	11	5						
	Met/Met	0	0						
	Alelos	Val	79						37
		Met	11						5
	Pearson	0.350	0.535						
	Genotipo	Controles Obesos	Casos RS	Diferencia de Frecuencias Alélicas	Heterocigoto	Homocigoto	Alelos positivos	Test Armitage	
	Val/Val	34	16	Odds ratio = 0.521 $X^2 = 1.52$ $p = 0.218$	Odds ratio = 0.817 $X^2 = 0.11$ $p = 0.739$	Odds ratio = 0.232 $X^2 = 1.82$ $p = 0.177$	Odds ratio = 0.625 $X^2 = 0.64$ $p = 0.425$	Odds ratio = 0.630 $X^2 = 1.31$ $p = 0.251$	
	Val/Met	13	5						
Met/Met	4	0							
Alelos	Val	81	37						
	Met	21	5						
Pearson	0.115	0.535							

## Discusión

La obesidad se considera un problema de salud pública a nivel mundial. En México según la OCDE ha afectado más a las mujeres, ya que el 34% sufre de sobrepeso a comparación al 24.2% de los hombres <sup>(14)</sup>. La prevalencia nacional combinada con sobrepeso y obesidad en adolescentes en la ENSANUT 2012 fue alrededor de 35.8% para el sexo femenino y 34.1% en el sexo masculino <sup>(4)</sup>. En la muestra de probandos de nuestro estudio se observa igualmente un mayor número de adolescentes del sexo femenino en comparación al masculino, con 28 mujeres (84.8%) en comparación con 5 hombres (15.2%), situación que fue similar en el grupo control con IMC <25.

Múltiples estudios en la última década han asociado el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* en diferentes trastornos mentales tales como los trastornos de alimentación, trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión unipolar, trastornos cognitivos e incluso obesidad, hipertensión arterial y diabetes mellitus <sup>(11, 25)</sup>.

En el grupo de adolescentes de nuestro estudio la mayoría presentaron obesidad (69.7%), situación que no ocurrió en los controles IMC  $\geq$ 25, en los que predominó el sobrepeso en un (60.7%). Con respecto al Cuestionario de patrones de alimentación y peso, versión revisada (QWEP-R) se encontraron trastornos de alimentación en 25 adolescentes (75.7%), de los cuales presentaron sintomatología de Trastorno de la Alimentación sin Especificación (TANE) el 24.2% y Bulimia Nerviosa Purgativa el 21.2%. El trastorno por Atracón se presentó únicamente en el 9.1%, siendo poco frecuente y sin asociación con las variantes genéticas.

La evaluación del IMC y el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* se realizó en la muestra de 33 adolescentes con sobrepeso/obesidad y psicopatología, sin diagnóstico de trastorno de alimentación, y dos grupos control conformados por 45 sujetos de peso normal y 51 sujetos con sobrepeso/obesidad. Todos los grupos fueron evaluados para descartar enfermedad somática y/o psiquiátrica, incluyendo trastornos de alimentación que suelen tener su inicio en la adolescencia. Sin embargo sabemos el que el diagnóstico es mínimo a esta edad por la fase subsindromática <sup>(51)</sup>; motivo por el cual se decidió incluir grupos control de adultos, en los que ya se esperaba encontrar trastornos de alimentación sintomáticos.

De los polimorfismos de Val66Met del gen *BDNF*, el que se presentó con mayor frecuencia fue el genotipo homocigoto Val/Val en los tres grupos analizados, presentándose en nuestra muestra en 25 adolescentes (75.8%), seguido de Val/Met en 8 (24.2%). El polimorfismo homocigoto Met/Met es el que se relaciona con mayor riesgo con la presencia de trastornos de la conducta alimentaria en otros estudios, como en el caso de Skledar, Zhao y Akkermann<sup>(11, 27, 28, 39)</sup>, quienes identificaron una asociación del alelo Met con mayor IMC. Sin embargo en nuestra población de investigación fue el único polimorfismo que no se presentó.

En este estudio no se pudo replicar la asociación del polimorfismo de Val66Met del gen *BDNF* en los trastornos de conducta alimentaria (TCA) y obesidad, probablemente por la pobre frecuencia de los genotipos Val/Met y Met/Met. Nuestro estudio coincide más bien con lo reportado por Ando<sup>(52)</sup>, quien no pudo replicar la asociación del alelo Met con anorexia nerviosa ni con otros trastornos de la conducta alimentaria en población japonesa; y lo reportado por Arija<sup>(53)</sup> que tampoco encontró ninguna asociación entre los genotipos Val66Met y la severidad de los TCA en un estudio de cohortes entre un grupo de 141 niños con riesgo de TCA y 117 controles. Sin embargo es importante mencionar que este resultado puede deberse al número pequeño de la muestra de nuestra investigación.

El aumento en la frecuencia entre sexo femenino (84.8%) y Trastorno depresivo mayor (94%) en nuestra investigación, asociados a la mayor frecuencia del polimorfismo Val/Val del gen *BDNF* (75.8%), coincide con los resultados de Hilt<sup>(36)</sup>, quien en su estudio reporta que entre niñas adolescentes el genotipo Val/Val se asoció con síntomas depresivos con puntajes más altos en comparación con el genotipo Val/Met.

A los adolescentes que presentaron Trastorno depresivo mayor (94%), se le realizaron las escalas DSRS, HS y C-SSRS. El DSRS mostró mayor frecuencia de Trastorno depresivo moderado (42.4%), siendo el genotipo homocigoto Val/Val en este mismo grupo (13, 39.4%) el más frecuente, y no reportando en Depresión severa diferencias entre los grupos del genotipo Val/Val y Val/Met (ambos grupos con 2 adolescentes, 6.06%). La HS identificó riesgo moderado de probabilidad de suicidio en el 30.3% de los adolescentes y 36.4% no presentaron riesgo. Estos resultados agregados al Trastorno depresivo mayor tampoco se relacionaron con el polimorfismo Val66Met, y su

frecuencia puede atribuirse a que la mayoría de los adolescentes se encontraban hospitalizados durante las evaluaciones. Además los resultados corresponden a lo reportado por Hong <sup>(54)</sup>, quien en su estudio encuentra que las frecuencias genotípicas y alélicas para el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* no difirieron en la comparación de los sujetos con depresión (trastorno bipolar o depresión mayor) y el grupo control. En la escala C-SSRS se reportó la presencia de riesgo suicida por ideación suicida en el 63.6% de los adolescentes y comportamiento suicida en el 33.3%. El polimorfismo heterocigoto Val/Met y, principalmente, el polimorfismo homocigoto Met/Met son los que se consideran predictores independientes de riesgo suicida e intento suicida en pacientes deprimidos en otros estudios, como es el caso de Pregelj, Schenkel y Sarchiapone <sup>(55, 56, 57)</sup>. Sin embargo en nuestra población de investigación no se pudo replicar dicha asociación.

### **Conclusiones**

En la muestra de adolescentes probandos, la presencia de sobrepeso y obesidad que se identificó fue más frecuente en el sexo femenino en comparación al masculino, resultados que son similares a las estadísticas nacionales. Es importante mencionar que la gran mayoría presentaron obesidad en comparación a sobrepeso.

Aunque no se encontró significancia estadística del Trastorno por Atracón en los adolescentes con incremento en el IMC, si se identificaron conductas alimentarias de riesgo como la Bulimia, que dentro de sus criterios diagnósticos incluye la presencia de atracones recurrentes. Es importante identificar de forma rutinaria conductas alimentarias de riesgo en la población con sobrepeso y obesidad.

En casi todos los casos se identificaron síntomas depresivos significativos (depresión moderada), siendo en su mayoría el motivo de atención en psiquiatría infantil, lo que podría ser un parteaguas para la búsqueda de síntomas depresivos en pacientes con incremento en su IMC independientemente del diagnóstico médico o psiquiátrico previo.

Obtuvimos mayor frecuencia del genotipo Val/Val en todos los grupos analizados, situación que se puede relacionar con las múltiples mezclas entre etnias de nuestro país ya que la asociación positiva entre el polimorfismo Val66Met del gen *BDNF* se ha

demostrado en otros estudios más para la población caucásica. Este resultado nos permite pensar en la posibilidad de ampliar la evaluación a poblaciones del país con menor mezcla genética.

Se evaluó la asociación de las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *BDNF*, sobrepeso/obesidad, trastorno por atracón y Trastorno depresivo mayor en adolescentes que buscaron atención psiquiátrica de tercer nivel vs controles adultos sanos, con IMC  $<$  y  $\geq$  a 25, sin encontrar relación significativa. Sin embargo este resultado no debe ser desalentador y puede considerarse como preliminar, ya que para obtener resultados significativos en estudios genéticos son necesarias muestras mucho más grandes. Además nos motiva a la búsqueda y evaluación de otros genes candidatos.

### **Limitaciones del estudio**

Entre las limitaciones del estudio se encuentran el tamaño pequeño de la muestra para la evaluación de estudios genéticos, la necesidad de realizar un estudio poligénico en el caso de las enfermedades mentales y no de un único gen, y que la muestra de probandos se haya realizado en un área de atención psiquiátrica donde la presencia de psicopatología es más alta en comparación a la población general.

### **Recomendaciones**

Basándonos en que la investigación muestra resultados preliminares se sugiere que se continúe el estudio con poblaciones mayores y que se considere el estudio de otros genes candidatos.

Debido a que la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria son condiciones cuya etiología se considera multifactorial y multigénica, siempre es fundamental evaluar los múltiples aspectos que se asocian a ambos padecimientos, como es el caso de una sintomatología depresiva previa o comórbida. Así como evaluar los trastornos de la conducta alimentaria de forma rutinaria ante adolescentes con incremento en el IMC.

## Referencias

1. Goodman E, Must A. D. Depressive Symptoms in Severely Obese Compared With Normal Weight Adolescents: Results From a Community-Based Longitudinal Study. *Journal of Adolescent Health*. 2011; 49(1): 65-69.
2. Promocion.salud.gob.mx, Una mirada a la salud de México. El sobrepeso y la obesidad [sede web]. México: promoción.salud.gob.mx, 2010-[actualizada 7 de abril de 2010; acceso 20 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.promocion.salud.gob.mx/dgps/descargas1/programas/Boletin%20abril%202010.pdf>
3. Zimetkin AJ, Zoon ChZ, Klein AW, Munson S. Psychiatric Aspects of Child and Adolescent Obesity: A Review of the Past 10 Years. *J. Am. Acad. Child Adolesc. Psychiatry*, 2004; 43(2):134-150.
4. Gutiérrez JP, Rivera J, Shamah T, Villalpando S, Franco A, Cuevas L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales [monografía en internet]. Primera edición. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública: 2012 [acceso 18 de abril de 2014]. p. 132, 149-151, 168-171. Disponible en: [http://ensanut.insp.mx/resultados\\_principales.php#.U1mRkPI5MVA](http://ensanut.insp.mx/resultados_principales.php#.U1mRkPI5MVA)
5. Who.int, Organización Mundial de la Salud. Obesidad y sobrepeso [sede web]. who.int, 2012-[actualizada mayo de 2012; acceso 19 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
6. Lama RA, Franchb AA, Gil-Camposc M, Trabazod RL, Martínez V, Moráis A, et al. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de Asociación Española de Pediatría Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr*. 2006; 65 (6): 607-615.
7. Lobstein T, Baur L, Uauy R. Obesity in children and young people: a crisis in public health. *Obesity reviews*. 2004; 5(Suppl. 1): 4–85.
8. Cebolla A, Perpiñá C, Lurbe E, Alvarez-Pitti J, Botella C. Prevalencia del trastorno por atracón en una muestra clínica de obesos. *An Pediatr*. 2012. doi:10.1016/j.anpedi.2011.11.027

9. Pervanidou P, Chrousos G. Metabolic consequences of stress during childhood and adolescence. *Metabolism*. 2011; 611-619.
10. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics*. 2007; 120(suppl 4):S193–S228.
11. Skledar M, Nikolac M, Dodig-Curkovic K, Curkovic M, Borovecki F, Pivac N. Association between brain-derived neurotrophic factor Val66Met and obesity in children and adolescents. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*. 2012; 36(1): 136–140.
12. Luppino FS, de Wit LM, Bouby PF, Stijnen T, Cuijpers P, Penninx B, et al. Overweight, Obesity, and Depression. A Systematic Review and Meta-analysis of Longitudinal Studies. *Arch Gen Psychiatry*. 2010; 67(3): 220-229.
13. Evans DL, Charney D. Guía para el médico. Depresión y trastornos bipolares. 1ª ed. México: Mc Graw Hill; 2011. p. 185-193.
14. Oecd.org, OECD. Obesity Update 2012 [sede web]. oecd.org. [Actualizada en 2012; acceso 19 de abril de 2014]. Disponible en: <http://www.oecd.org/health/49716427.pdf>
15. Elks CE, Loos RJF, Sharp SJ, Langenberg C, Ring SM, Timpson NJ, et al. Genetic Markers of Adult Obesity Risk Are Associated with Greater Early Infancy Weight Gain and Growth. *PLoS Med*. 2010; 7(5): e1000284. doi:10.1371/journal.pmed.1000284.
16. McPhee SJ, Papadakis MA. Diagnóstico clínico y tratamiento. 47ª edición, México. Mc Graw Hill. 2008. p. 1086-1089.
17. Sadock BJ, Sadock VA. Kaplan & Sadock. Sinopsis de Psiquiatría. 10ª edición. España. 2009. Ed. Lippincott Williams & Wilkins. Pag. 739-748.
18. Ooi CL, Kennedy JL, Levitan RD. A putative model of overeating and obesity based on brain-derived neurotrophic factor: Direct and indirect effects. *Behavioral Neuroscience*. 2012; 126(4): 505-514. doi: 10.1037/a0028600
19. Lebrun B, Bariohay B, Moyse E, Jean A. Brain-derived neurotrophic factor (*BDNF*) and food intake regulation: A minireview. *Autonomic Neuroscience: Basic and Clinical*. 2006; 126–127: 30-38.

20. Noble EE, Billington JC, Kotz CM, Wang C. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol*. 2011; 300(5): R1053–R1069.
21. Rosas H, Martínez JD, Bienvenu T. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food Intake Regulation, and Obesity. *Archives of Medical Research*. 2011; 42(6): 482-494.
22. Beckers S, Peeters A, Zegers D, Mertens I, Van Gaal L, Van Hul W. Association of the BDNF Val66Met variation with obesity in women. *Mol Genet Metab*. 2008; 95(1-2): 110–112.
23. Chen ZY, Jing D, Bath KG, Ieraci A, Khan T, Siao CJ, et al. Genetic variant BDNF (Val66Met) polymorphism alters anxiety-related behavior. *Science*. 2006; 314(5796):140–143.
24. Shimizu E, Hashimoto K, Iyo M. Ethnic difference of the BDNF 196 G/A (val66met) polymorphism frequencies: the possibility to explain ethnic mental traits. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*. 2004; 126B (1):122–123.
25. Gratacos M, González JR, Mercader JM, de Cid R, Urretavizcaya M, Estivill X. Brain derived neurotrophic factor Val66Met and psychiatric disorders: metaanalysis of case–control studies confirm association to substance-related disorders, eating disorders, and schizophrenia. *Biological Psychiatry*. 2007; 61(7): 911–922.
26. Ranadive SA, Vaisse Ch. Lessons from Extreme Human Obesity: Monogenic Disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am*. 2008; 37: 733–751.
27. Zhao J, Bradfield JP, Li M, Wang K, Zhang H, Kim CE, et al. The role of obesity-associated loci identified in genome-wide association studies in the determination of pediatric BMI. *Obesity (Silver Spring)* 2009; 17(12): 2254–2257.
28. Zhao J, Bradfield JP, Zhang H, Sleiman PM, Kim CE, Glessner JT. Role of BMI-Associated Loci Identified in GWAS Meta-Analyses in the Context of Common Childhood Obesity in European Americans. *Obesity*. 2011; 19(12): 2436–2439.
29. El-Gharbawy AH, Adler-Wailes DC, Mirch MC, Theim KR, Ranzenhofer L, Tanofsky-Kraff M, et al. Serum Brain-Derived Neurotrophic Factor Concentrations in Lean and Overweight Children and Adolescents. *Endocrinol Metab*. 2006; 91: 3548–3552.
30. Cordeira J, Rios M. Weighing in the Role of BDNF in the Central Control of Eating Behavior. *Mol Neurobiol*. 2011; 44(3):441–448.

31. Araya AV, Orellana X, Espinoza J. Evaluation of the effect of caloric restriction on serum BDNF in overweight and obese subjects: preliminary evidences. *Endocr.* 2008; 33(3):300–304.
32. De Wit L.M., Luppino F.S., Van Straten A., Cuijpers P. Depression and Obesity: a meta-analysis of community-based studies. *Psychiatry Res.* 2010, July 30; 178(2): 230-235.
33. Sjöberg RL, Kent W, Leppert N, Leppert J. Obesity, Shame, and Depression in School-Aged Children: A Population-Based Study. *Pediatrics* 2005; 116(3): e389–e392.
34. Duman RS, Monteggia LM. A Neurotrophic Model for Stress-Related Mood Disorders. *Biol Psychiatry.* 2006; 59:1116 –1127.
35. Aydemir C, Yalcin ES, Aksaray S, Kisa C, Yildirim SG, Uzbay T, et al. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) changes in the serum of depressed women. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry.* 2006; 30(7):1256-60.
36. Hilt LM, Sanderb LC, Nolen-Hoeksemaa S, Simen AA. The BDNF Val66Met polymorphism predicts rumination and depression differently in young adolescent girls and their mothers. *Neuroscience Letters.* 2007; 429:12–16.
37. Devlin MJ, Goldfein JA, Dobrow I. What is this Thing Called BED? Current Status of Binge Eating Disorder Nosology. *Int J Eat Disord* 2003; 34(Suppl): S2–S18
38. American Psychiatric Association. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders.* Fifth Edition. 2013; 350-353.
39. Akkermann K, Hiio K, Villa I, Harro J. Food restriction leads to binge eating dependent upon the effect of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism. *Psychiatry Research.* 2010; 185(1-2):39–43.
40. Montag C, Reuter M, Newport B, Elger C, Weber B. The BDNF Val66Met polymorphism affects amygdala activity in response to emotional stimuli: evidence from a genetic imaging study. *NeuroImage.* 2008; 42(4):1554–1559.
41. Itoh K, Hashimoto K, Kumakiri C, Shimizu E, Iyo M. Association between brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism and personality traits in healthy subjects. *American Journal of Medical Genetics.* 2004;124B:61–63

42. Sheehan D, Lecrubier Y, Colón-Soto M. MINI KID. Mini International Neuropsychiatric Interview para niños y adolescentes. Versión en español. 2000.
43. Sheehan D, Sheehan K, Shytle D, et al. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for children and adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry* 2010; 71(3): 313-326.
44. Palacios L, De la Peña F, Heinze G. Validez y confiabilidad del MINI KID. Presentado en póster en el Congreso de Academia Americana de Psiquiatría Infantil. Washington DC. 2004.
45. López X, Mancilla JM, Vázquez R, Álvarez GL, Franco K. Un estudio exploratorio sobre propiedades psicométricas del cuestionario de patrones de alimentación y peso revisado (QEWP-R) [Sitio web]. *psicologia.com*; 2011 15:19-[acceso 18 de abril de 2014]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/10401/4090>.
46. Birmaher B. The validity of depressive disorder in childhood and the development of a self-rating scale: A research report. *J Child Psychol Psychiatry*. 1981; 22(1): 73-88.
47. De la Peña F, Lara M, Cortés J, Nicolini H. Traducción al español y validez de la escala de Birmaher (DSRS) para el trastorno depresivo mayor en la adolescencia. *Salud mental*. 1996; 19(Suplemento): 17-23.
48. Córdova M, Rosales JC. Consistencia interna y estructura factorial de la Escala de Desesperanza de Beck en estudiantes mexicanos. *Revista de Psicología*. 2011; 29(11): 289-309.
49. Posner K, Brown GK, Stanley B, Brent DA, Yershova KV, Oquendo MA et al. The Columbia-Suicide Severity Rating Scale: initial validity and internal consistency. Findings from three multisite studies with adolescents and adults. *Am J Psychiatry*, 2011; 168(12):1266-1277.
50. Salud.gob.mx, Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud. México, salud.gob.mx. 1984-[acceso el 20 de abril de 2014] Disponible en:  
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.

51. Manwaring JL, Hilbert A, Wilfley DE, Pike KM, Fairburn CG, Dohm FA, Striegel-Moore RH. Risk factors and patterns of onset in binge eating disorder. *Int J Eat Disord*. 2006; 39(2): 101–107. doi: 10.1002/eat.20208
52. Ando T, 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 Part B*. 2012; 159B: 48–52.
53. Arija V, Ferrer-Barcana M, Aranda N, Canals J. BDNF Val66Met polymorphism, energy intake and BMI: a follow-up study in schoolchildren at risk of eating disorders. *BMC Public Health*. 2010; 10: 363-374. doi: 10.1186/1471-2458-10-363
54. Hong CJ, Huo SJ, Yen FC, Tung CL, Pan GM, Tsai SJ. Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and mood disorders, age of onset and suicidal behavior. *Neuropsychobiology*. 2003; 48(4): 186-189.
55. Pregelj P, Nedic G, Pasca AV, Zupanc T, Nikolac M, Balažic J, et al. The association between brain-derived neurotrophic factor polymorphism (BDNF Val66Met) and suicide. *J Affect Disord*. 2011; 128(3): 287-290.
56. Schenkel LC, Segal J, Becker JA, Manfro GG, Bianchin MM, Leistner-Segal S. The BDNF Val66Met polymorphism is an independent risk factor for high lethality in suicide attempts of depressed patients. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2010; 16(1): 940-944.
57. Sarchiapone M, Carli V, Roy A, Iacoviello L, Cuomo C, Latella MC, et al. Association of polymorphism (Val66Met) of brain-derived neurotrophic factor with suicide attempts in depressed patients. *Neuropsychobiology*. 2008; 57(3), 139-145.

## Anexos

### M.I.N.I. K.I.D.

### A. EPISODIO DEPRESIVO MAYOR

(➡ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICAS CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

<b>En las últimas dos semanas:</b>			
A1 ¿Te has sentido triste o deprimido? ¿Has estado desanimado?	NO	SÍ	1
¿Has estado malhumorado o molesto? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA			
A2 a ¿Has estado bien aburrido o menos interesado en las cosas (Como jugar tus juegos favoritos)?	NO	SÍ	2
¿Has sentido que ya no puedes disfrutar de las cosas? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA			
➡			
¿CODIFICÓ SÍ EN A1 O EN A2?	NO	SÍ	
➡			
b ¿Te has sentido de esta manera la mayor parte del día?	NO	SÍ	
➡			
c ¿ Te has sentido de esta manera casi todos los días?	NO	SÍ	
<b>A3 En las últimas dos semanas, cuando te sentías deprimido, malhumorado o sin interés en las cosas:</b>			
a ¿Tenías menos hambre o más hambre la mayoría de los días?	NO	SÍ	3
¿Perdiste o ganaste peso sin intentarlo? [i.e., por $\pm 5\%$ de su peso corporal ó + 8 libras en el último mes] CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA			
b ¿Tenías dificultad para dormir casi todas las noches (“dificultad para dormir” significa, dificultad para quedarte dormido, despertarte a media noche, despertarte bien temprano o dormir demasiado)?	NO	SÍ	4
c ¿Hablabas o te movías más lento de lo usual? ¿Estabas inquieto o se te hacía difícil quedarte tranquilo? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	5
d ¿Te sentías cansado casi todo el tiempo ?	NO	SÍ	6
e ¿Te sentías mal acerca de ti mismo casi todo el tiempo? ¿Te sentías culpable casi todo el tiempo? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	7
f ¿Se te hacía difícil prestar atención? ¿Se te hacía difícil decidirte? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	8
g ¿Te sentías tan mal que deseabas estar muerto? ¿Pensabas en hacerte daño a ti mismo? ¿Pensabas en quitarte la vida? CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA	NO	SÍ	9
¿CODIFICÓ SÍ EN 5 O MÁS RESPUESTAS (A1-A3)?	NO	SÍ	

**EPISODIO DEPRESIVO  
MAYOR ACTUAL**

## S. ANOREXIA NERVIOSA (opcional)

(➔ SIGNIFICA: IR A LA CASILLA DIAGNÓSTICAS CIRCULAR NO Y CONTINUAR CON EL SIGUIENTE MÓDULO)

M1	a ¿Cuál es tu estatura?	<input type="checkbox"/>	pies	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>
	b ¿En los últimos tres meses, cuál ha sido tu peso más bajo?	<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				
		<input type="checkbox"/>				

Los umbrales de pesos anteriormente mencionados son calculados con un 15% por debajo de la escala normal de la estatura y sexo del paciente como es requerido por el DSM-IV. Esta tabla refleja los pesos con un 15% por debajo del límite inferior de la escala de distribución normal del "Metropolitan Life Insurance Table of Weights".

### T. BULIMIANERVIOSA(optional)

En los últimos tres meses:		➡		
T1	¿Te has dado atracones? Un "atacón" es cuando comes una gran cantidad de alimentos en un período de 2 horas.	NO	SÍ	7
T2	¿Te has dado 2 atracones o mas por semana?	NO	SÍ	8

T3 ¿Durante un atracón, has sentido que no te puedes controlar?      ➡  
NO      SI      9

T4 ¿Trataste de hacer algo para evitar ganar peso? ¿Como inducir el vómito o ejercitarte en exceso? ¿Tratar de no comer por uno o mas días? ¿Tomar pastillas que te hacen ir mas al baño? ¿ O tomar otro tipo de pastillas para evitar ganar peso?      ➡  
NO      SI      10

CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA

T5 ¿La opinión que tienes de tí mismo se ve afectada por tu peso? ¿La figura de tu cuerpo afecta la opinión que tienes de ti mismo?      ➡  
NO      SI      11

CODIFICAR SÍ, SI CONTESTÓ SÍ EN ALGUNA

¿CUMPLEN LOS SÍNTOMAS DEL PACIENTE CON LOS CRITERIOS DE ANOREXIA NERVIOSA?      NO      SI  
▼  
Ir a O8

¿Ocurren estos atracones solamente cuando está por debajo de (\_\_\_\_libras/kgs.)?      NO      SI

(ENTREVISTADOR/A: ESCRIBA EN EL PARÉNTESIS EL PESO MÍNIMO DE ESTE PACIENTE EN RELACIÓN A SU ESTATURA, BASADO EN LA TABLA DE ESTATURA/PESO QUE SE ENCUENTRA EN EL MÓDULO DE ANOREXIA NERVOSA.)

¿CODIFICÓ SÍ EN T5 O CODIFICÓ NO EN T7 O SALTÓ A O8?      NO      SI  
**BULIMIA NERVIOSA  
ACTUAL**

¿CODIFICÓ SÍ EN T7?      NO      SI  
**ANOREXIA NERVIOSA  
Tipo Compulsivo/Purgativo  
ACTUAL**

## CUESTIONARIO DE ALIMENTACION Y PATRONES DE PESO-REVISADO (QEWP-R)

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 que 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:

Comiste muy rápido SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Comiste hasta que te dolió el estómago o te sentiste enfermo del estómago SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Comiste cantidades realmente grandes de alimento, aun cuando no sentías hambre SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Comiste realmente grandes cantidades de alimento durante el día, fuera de las comidas regulares, como el desayuno, comida y cena SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

Comiste a solas porque no querías que nadie te viera cuanto comías SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

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?

De ninguna manera mal \_\_\_\_\_

Sólo un poco mal \_\_\_\_\_

Moderadamente mal \_\_\_\_\_

Muy mal \_\_\_\_\_

Totalmente mal \_\_\_\_\_

No comí demasiado \_\_\_\_\_

6. ¿Qué tan mal te sentiste al no poder parar de comer o no poder controlar que o cuando estabas comiendo?

De ninguna manera mal \_\_\_\_\_

Sólo un poco mal \_\_\_\_\_

Moderadamente mal \_\_\_\_\_

Muy mal \_\_\_\_\_

Totalmente mal \_\_\_\_\_

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)?

No fueron en absoluto importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) \_\_\_\_\_

Fueron algo importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) \_\_\_\_\_

Fueron moderadamente importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) \_\_\_\_\_

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, ¿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 intencionadamente de perder peso, comiendo menos:

SI \_\_\_\_\_ NO \_\_\_\_\_

**ESCALA DE EVALUACIÓN DE SÍNTOMAS DEPRESIVOS PARA NIÑOS Y ADOLESCENTES DE BIRLESON  
(DSRS)**

De la Peña, F. Lara, M Cortés, J. Nicolini, H. Páez, F. Almeida, L. (1996). Traducción al español y validez de la escala de Birleson (DSRS) para el trastorno depresivo mayor en la adolescencia. Salud Mental, 19 Suplemento, 17-23.

Nombre:.....Fecha:.....  
Edad:.....Escolaridad:.....

Instrucciones: Por favor responde honestamente cómo te has sentido las últimas dos semanas. No hay respuestas buenas o malas. Gracias.

	SIEMPRE	A VECES	NUNCA
1. Me interesan las cosas tanto como antes			
2. Duermo muy bien			
3. Me dan ganas de llorar			
4. Me gusta salir con mis amigos			
5. Me gustaría escapar, salir corriendo			
6. Me duele la panza			
7. Tengo mucha energía			
8. Disfruto la comida			
9. Puedo defenderme por mí mismo/a			
10. Creo que no vale la pena vivir			
11. Soy bueno para las cosas que hago			
12. Disfruto lo que hago tanto como lo hacía antes			
13. Me gusta hablar con mi familia			
14. Tengo sueños horribles			
15. Me siento muy solo			
16. Me animo fácilmente			
17. Me siento tan triste que me cuesta trabajo soportarlo			
18. Me siento muy aburrido/a			

### ESCALA DE DESESPERANZA DE BECK

Instrucciones: Por favor, señale si las siguientes afirmaciones se ajustan o no a su situación personal. Las opciones de respuestas son verdadero o falso

	V	F
1. Espero el futuro con esperanza y entusiasmo		
2. Puedo darme por vencido, renunciar, ya que no puedo hacer mejor las cosas por mí mismo		
3. Cuando las cosas van mal me alivia saber que las cosas no pueden permanecer tiempo así		
4. No puedo imaginar como será mi vida dentro de 10 años		
5. Tengo bastante tiempo para llevar a cabo las cosas que quisiera poder hacer		
6. En el futuro, espero conseguir lo que me pueda interesar		
7. Mi futuro me parece oscuro		
8. Espero más cosas buenas de la vida que lo que la gente suele conseguir por término medio		
9. No logro hacer que las cosas cambien, y no existen razones para creer que pueda en el futuro		
10. Mis pasadas experiencias me han preparado bien para mi futuro		
11. Todo lo que puedo ver por delante de mí es más desagradable que agradable		
12. No espero conseguir lo que realmente deseo		
13. Cuando miro hacia el futuro, espero que seré más feliz de lo que soy ahora		
14. Las cosas no marchan como yo quisiera		
15. Tengo una gran confianza en el futuro		
16. Nunca consigo lo que deseo, por lo que es absurdo desear cualquier cosa		
17. Es muy improbable que pueda lograr una satisfacción real en el futuro		
18. El futuro me parece vago e incierto		
19. Espero más bien épocas buenas que malas.		
20. No merece la pena que intente conseguir algo que desee, porque probablemente no lo lograré		
<b>PUNTUACION TOTAL</b>		

# ESCALA COLUMBIA PARA EVALUAR LA SERIEDAD DE LA IDEACIÓN SUICIDA (C-SSRS)

Desde la última visita

Versión del 14 de enero de 2009

*Posner, K.; Brent, D.; Lucas, C.; Gould, M.; Stanley, B.; Brown, G.; Fisher, P.; Zelazny, J.;  
Burke, A.; Oquendo, M.; Mann, J.*

*Exención de responsabilidad:*

*Esta escala es para el uso de personal médico entrenado. Las preguntas de la Escala Columbia para evaluar la seriedad de la ideación suicida (C-SSRS) son pruebas sugeridas. En última instancia, la determinación de la presencia de suicidabilidad, depende del juicio del clínico.*

*Las definiciones de las manifestaciones de comportamientos suicidas de esta escala se basan en aquellas usadas en **The Columbia Suicide History Form**, elaborado por John Mann, MD, y Maria Oquendo, MD, Conte Center for the Neuroscience of Mental Disorders (CCNMD), New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, NY, 10032. (Oquendo M. A., Halberstam B. & Mann J. J., Risk factors for suicidal behavior: utility and limitations of research instruments. In M.B. First [Ed.] Standardized Evaluation in Clinical Practice, pp. 103 -130, 2003.)*

*Para reimpressiones de la escala C-SSRS, comunicarse con Kelly Posner, Ph.D., New York State Psychiatric Institute, 1051 Riverside Drive, New York, New York, 10032; para información y requisitos de entrenamiento escriba a la siguiente dirección de correo electrónico:  
[posnerk@childpsych.columbia.edu](mailto:posnerk@childpsych.columbia.edu)*

**IDEACIÓN SUICIDA**

Haga las preguntas 1 y 2. Si ambas respuestas son negativas, pase a la sección de "Comportamiento suicida". Si la respuesta a la pregunta 2 es "sí", haga las preguntas 3, 4 y 5. Si la respuesta a la pregunta 1 y/o 2 es "sí", complete la sección "Intensidad de la Ideación" más abajo.

Desde la última visita

**1. Deseos de morir**

El/la participante reconoce tener pensamientos sobre su deseo de morir o dejar de vivir o de quedarse dormido/a y no despertar?  
*¿Ha deseado estar muerto/a o quedarse dormido/a y no despertar?*

SI  No

Si la respuesta es "sí", describa:

**2. Pensamientos suicidas activos no específicos**

Pensamientos no específicos de querer terminar con su vida/suicidarse- (p. ej., "He pensado en suicidarme") - sin pensamientos sobre las maneras de matarse, métodos relacionados, intenciones o plan durante el período de evaluación.  
*¿Ha pensado realmente en matarse?*

SI  No

Si la respuesta es "sí", describa:

**3. Ideación suicida activa con cualquier método (no un plan) sin intención de actuar**

El/la participante reconoce tener pensamientos suicidas y ha pensado en al menos un método durante el período de evaluación. Esto es diferente a un plan específico con hora, lugar o detalles del método elaborado (p. ej., ha pensado en el método para suicidarse pero no en un plan específico). Incluye a las personas que digan: "He pensado en tomar una sobredosis pero nunca he ideado un plan específico de suicidio, dónde o cómo lo haría... y nunca lo llevaría a cabo".  
*¿Ha pensado en cómo podría hacerlo?*

SI  No

Si la respuesta es "sí", describa:

**4. Ideación suicida activa con cierta intención de actuar, sin un plan específico**

El/la participante tiene pensamientos suicidas activos e informa tener cierta intención de llevarlos a cabo, a diferencia de que dijera "Tengo esas pensamientos pero definitivamente no los voy a llevar a cabo".  
*¿Ha tenido estos pensamientos y alguna intención de llevarlos a cabo?*

SI  No

Si la respuesta es "sí", describa:

**5. Ideación suicida activa con plan específico e intención**

Pensamientos de suicidio con detalles elaborados completa o parcialmente y el/la participante tiene cierta intención de llevarlos a cabo.  
*¿Ha empezado a elaborar o ya tiene elaborados los detalles de cómo se va a matar? ¿Tiene la intención de llevar a cabo este plan?*

SI  No

la respuesta es "sí", describa:

**INTENSIDAD DE LA IDEACIÓN**

Las siguientes características deben ser evaluadas con respecto al tipo más severo de ideación (p. ej., 1-5 de arriba, con 1 siendo el menos severo y 5 siendo el más severo).

Más seria

**Ideación más seria:**

Tipo N° (1-5)

Descripción de la Ideación

**Frecuencia**

¿Cuántas veces ha tenido estos pensamientos?

(1) Menos de una vez por semana (2) Una vez por semana (3) De 2 a 5 veces por semana (4) Diariamente o casi diariamente (5) Muchas veces al día

—

**Duración**

**Cuando tiene esos pensamientos, ¿cuánto tiempo duran?**

(1) Fugaces/pocos segundos o minutos (4) De 4 a 8 horas/día mayor parte del día  
(2) Menos de 1 hora/algo de tiempo (5) Más de 8 horas/permanentes o continuos  
(3) De 1 a 4 horas/mucho tiempo

—

**Control**

**¿Podría/puede dejar de pensar en matarse o en querer morirse si lo desea?**

(1) Puede controlar los pensamientos fácilmente (4) Puede controlar los pensamientos con mucha dificultad  
(2) Puede controlar los pensamientos con muy poca dificultad (5) No puede controlar los pensamientos  
(3) Puede controlar los pensamientos con alguna dificultad (6) No intenta controlar los pensamientos

—

**Impedimentos**

**¿Hay cosas - alcohol o algo (por ejemplo, la familia, la religión, el dolor al morir) - que hayan evitado que quisiera morir o que se dejara llevar por los pensamientos suicidas?**

(1) Los impedimentos definitivamente desviaron sus intentos de suicidio (4) Los impedimentos probablemente no lo/la detuvieron  
(2) Los impedimentos probablemente lo/la desviaron (5) Los impedimentos definitivamente no lo/la desviaron  
(3) No está seguro/a de que los impedimentos lo/la hayan detenido (6) No corresponde

—

**Razones para la ideación**

**¿Qué razones ha tenido para pensar en querer morirse o matarse? ¿Puede que haya sido para terminar con el dolor o con la manera en que se sentía (es decir, no podía seguir viviendo con ese dolor o con la manera en que se sentía) o para llamar la atención, vengarse u obtener una reacción de los demás?**

Absolutamente para llamar la atención, vengarse u obtener una reacción de los demás (4) Mayormente para terminar con el dolor (no podía seguir viviendo con el dolor o con la manera en que se sentía)

—

(2) Mayormente para llamar la atención, vengarse u obtener una reacción de los demás (5) Absolutamente para terminar con el dolor (no podía seguir viviendo con el dolor o con la manera en que se sentía)

—

(3) Igualmente para llamar la atención, vengarse u obtener una reacción de los demás y para terminar con el dolor (6) No corresponde

—

<b>COMPORTEAMIENTO SUICIDA</b> (Marque todos los que correspondan, con tal de que sean eventos diferentes; debe preguntar sobre todos los tipos)	Desde la última visita
<p><b>Intento real:</b> Un acto potencialmente autodestructivo cometido por lo menos con un cierto deseo de morir como resultado del mismo. El comportamiento fue concebido en parte como un método para matarse. La intención no necesita ser al 100%. Si hay cierta intención o deseo de morir asociado al acto, puede considerarse un intento suicida real. <b>No es necesario que haya alguna herida o daño</b>, sólo el potencial de herirse o dañarse. Si la persona aprieta el gatillo con una pistola en la boca pero la pistola no funciona y no se hiera, esto se considera un intento. Intención interida: aunque una persona niegue la intención o los deseos de morir, ésta puede inferirse clínicamente por medio de la conducta o de las circunstancias. Por ejemplo, un acto letal muy grave que claramente no es un accidente, solamente puede inferirse que fue con intención de suicidio (p. ej., un balazo en la cabeza, saltar de una ventana de un piso alto). También, si alguien niega la intención de morir, pero pensó que lo que hizo podría ser letal, se puede inferir la intención.</p> <p>¿Ha intentado suicidarse? ¿Ha hecho algo para hacerse daño? ¿Ha hecho algo peligroso por lo cual podría haberse muerto? ¿Qué hizo? ¿Usted _____ como una manera de terminar con su vida? ¿Quería morir (aunque fuera un poco) cuando usted _____? ¿Estaba tratando de terminar con su vida cuando usted _____? ¿O pensó que era posible que podría haber muerto por _____? ¿O lo hizo sólo por otras razones o sin NINGUNA intención de suicidarse (como aliviar el estrés, sentirse mejor, obtener empatía o para que pasara otra cosa)? (Comportamiento autodestructivo sin intención suicida) Si la respuesta es "sí", describa:</p> <p>¿Ha tenido la persona un comportamiento autodestructivo no suicida?</p>	<p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de intentos _____</p> <p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Intento interrumpido:</b> Cuando la persona es interrumpida (por una circunstancia ajena a su voluntad) al empezar un acto potencialmente autodestructivo (si no fuera por eso, el intento habría ocurrido). Sobredosis: la persona tiene las pastillas en la mano pero no las ingiere. Una vez que se ingiere cualquier pastilla, esto se convierte en un intento real más que en un intento interrumpido. Dispararse: la persona tiene una pistola apuntando hacia sí misma, otra persona le quita la pistola o evita de algún modo que la persona apriete el gatillo. Una vez que la persona aprieta el gatillo, aunque la pistola falle, es un intento. Saltar: la persona está por saltar, la sujetan y la retiran del borde. Ahorcarse: la persona tiene la soga en el cuello pero no ha empezado a ahorcarse y algo la detiene. ¿Ha habido algún momento en que empezó a hacer algo para terminar con su vida pero alguien o algo lo/la detuvo antes de que lo hiciera? Si la respuesta es "sí", describa:</p>	<p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de intentos interrumpidos _____</p>
<p><b>Intento abortado:</b> Cuando la persona empieza a prepararse para un intento de suicidio pero se detiene antes de tener un comportamiento autodestructivo. Los ejemplos se parecen a los del intento interrumpido, excepto que la persona se detiene por sí misma en lugar de ser detenida por otra cosa. ¿Ha habido algún momento en que empezó a hacer algo para tratar de terminar con su vida pero se detuvo antes de hacerlo? Si la respuesta es "sí", describa:</p>	<p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p> <p>Nº total de intentos abortados _____</p>
<p><b>Actos preparatorios o comportamiento:</b> Actos o preparativos para llevar a cabo un inminente intento de suicidio. Esto incluye algo más allá de las palabras o de los pensamientos, como estructurar un método específico (p. ej., comprar pastillas, comprar una pistola) o prepararse para su muerte por suicidio (p. ej., regalar sus cosas, escribir una nota suicida). ¿Ha hecho algún preparativo para un intento suicida o para matarse (como juntar pastillas, comprar una pistola, regalar posesiones valiosas o escribir una nota suicida)? Si la respuesta es "sí", describa:</p>	<p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Comportamiento suicida:</b> Ha habido comportamiento suicida durante el período de evaluación.</p>	<p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Suicidio consumado</b></p>	<p>Si No <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/></p>
<p><b>Responda solamente por intentos reales</b></p>	<p>Fecha del intento más letal:</p>
<p><b>Grado de letalidad y lesiones:</b> 0. No hay daño físico o muy poco daño físico (p. ej., rasguños superficiales). 1. Daño físico menor (p. ej., habla aletargada, quemaduras de primer grado, sangrado ligero, esguinces). 2. Daño físico moderado: necesita atención médica (p. ej., está consciente pero somnoliento/a, responde un poco, quemaduras de segundo grado, sangrado de conducto sanguíneo principal). 3. Daño físico moderadamente grave: necesita hospitalización y probable cuidado intensivo (p. ej., está en coma con reflejos intactos, quemaduras de tercer grado en menos del 20% del cuerpo, pérdida de sangre considerable pero puede recuperarse, fracturas graves). 4. Daño físico grave: necesita hospitalización con cuidado intensivo (p. ej., está en coma sin reflejos, quemaduras de tercer grado en más del 20% del cuerpo, pérdida de sangre considerable con signos vitales inestables, daño grave en un área vital). 5. Muerte</p>	<p>Ingrese código _____</p>
<p><b>Potencial de letalidad:</b> conteste solamente si hay causa de muerte real = 0 Auer probable en el intento real aunque sin lesiones (los siguientes ejemplos, aunque no provocaran lesiones, tuvieron gran potencial letal: puso una pistola dentro de su boca y apretó el gatillo pero la pistola falló por lo que no hubo lesiones que requirieran atención médica; se acostó en las vías de un tren que estaba a punto de pasar pero se retiró antes de que el tren lo/la arrollara). 0 = Comportamiento con poca probabilidad de lesiones 1 = Comportamiento con probabilidad de lesiones pero no de muerte 2 = Comportamiento con probabilidad de muerte a pesar de atención médica disponible</p>	<p>Ingrese código _____</p>

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO**  
**(HPIJNN)**

Estudio de asociación entre obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón, trastorno depresivo mayor y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de BDNF en adolescentes de Hospital Psiquiátrico Infantil en la Ciudad de México.

Nombre del Paciente:

Estamos invitando a sus hijo (a) a participar en un estudio de investigación en el cual colabora el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro (HPIJNN), y el cual requiere de su consentimiento voluntario. Lea cuidadosamente la siguiente información y por favor pregunte lo que no entienda claramente.

**PROPÓSITO DEL ESTUDIO**

Se le ha solicitado a su hijo (a) participar en un proyecto de investigación para determinar la existencia de algunos genes en niños y adolescentes que en otros países se ha observado que pueden favorecer la presencia de sobrepeso u obesidad.

Actualmente la obesidad es un gran problema de salud pública a nivel mundial no sólo en la población adulta sino también en la pediátrica ya que aumenta el riesgo para el desarrollo de enfermedades como Diabetes Mellitus 2, Hipertensión arterial, enfermedades que afectan el corazón y las arterias, además de que en muchas ocasiones también afecta la autoestima y favorece la presencia de conductas de alimentación poco sanas.

Hasta el momento en México son pocos los estudios genéticos en adolescentes con obesidad. Por lo que consideramos necesaria la búsqueda de posibles grupos de alto riesgo con la finalidad de poder reducir el impacto sobre la salud a través de programas de prevención más específicos.

Le pedimos a su hijo (a) que participe porque tienen las características de la población que estamos buscando. Su participación, de ninguna manera afectará o modificará su tratamiento médico. Para el estudio, requerimos de su cooperación con el objeto de contar con la mayor cantidad posible de información.

**PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN**

Esta es la única Institución Médica participante en el estudio. Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán únicamente con propósitos de investigación. Si usted acepta que su hijo (a) participe, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de la investigación en una o dos visitas:

**PASO 1:**

a. Se le realizara a su hijo (a) una entrevista (de aproximadamente 60 minutos) durante la cual se les realizaran preguntas acerca de sus problemas médicos, de salud mental y sobre la historia de enfermedades médicas y mentales en su familia. También obtendremos información que incluye su edad, escolaridad, vivienda y nivel socioeconómico. Se les solicitara que respondan un breve cuestionario por escrito. Si deciden participar en esta investigación, estarán dando permiso o “autorizando” a los investigadores para que recolecten y utilicen su información personal de salud.

**PASO 2:**

b. Les pediremos a su hijo (a) que done una muestra de sangre de aproximadamente diez centímetros cúbicos (10 cc), que se tomará por medio de una punción en su brazo por personal entrenado en ello. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. La muestra de sangre será utilizada para extraer el ADN para un análisis genético. Se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil al terminar la entrevista o en una segunda visita si así lo deciden, para ser analizada el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

La entrevista y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.

**RIESGOS Y MOLESTIAS**

Los riesgos de participar en este estudio incluyen el tiempo que emplearan en la entrevista y el hecho de revelar información personal. La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción, es decir, sentirá un pinchazo y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en su brazo. Para reducir esa posibilidad la sangre será extraída por una persona experimentada.

Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental (psiquiatras), los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenir cualquier molestia o desagrado.

**BENEFICIOS**

La participación de sus hijo (a) en este estudio le traerá como beneficio la posibilidad de identificar la presencia de conductas alimentarias de riesgo y síntomas depresivos, así como su gravedad, los cuales

de resultar positivos nos permitirán iniciar un manejo dirigido a su atención para mejorar su salud física y mental. Además de que es posible que este estudio mejore nuestro conocimiento acerca de la genética de la obesidad y trastornos de alimentación y en un futuro con este conocimiento intentar resolver problemas acerca de ellos.

Los participantes en el estudio no recibirán información concerniente a los resultados de las pruebas genéticas. Sin embargo si se brindará información amplia acerca de los padecimientos psiquiátricos del paciente al momento de finalizar la entrevista diagnóstica.

#### **DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO**

La participación en este estudio es voluntaria. Si decide que sus hijos participen en el estudio, estará autorizando el uso y divulgación de la información recolectada (NO los datos personales que puedan identificarlos) al firmar esta forma.

Puede cancelar en cualquier momento su autorización para que los investigadores recaben, usen y compartan la información personal de salud de su hijo. La solicitud para cancelar esa autorización debe hacerse por escrito con la Dra. Anabel Zarzoza Jiménez, residente de psiquiatría infantil y de la adolescencia con dirección en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro".

Si cancela su autorización, se dará por terminada su participación en el estudio y el personal del proyecto dejará de recolectar información médica acerca de su hijo, destruyendo las muestras de sangre y toda la información que se haya recabado hasta ese momento.

#### **CONFIDENCIALIDAD**

La identidad de su hijo y 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 información que los identifica será guardada en la oficina del proyecto y solamente la Dra. Anabel Zarzoza Jiménez y las personas que trabajan con ella en este proyecto en este centro tendrán acceso a ella. Esto significa que el nombre de su hijo, dirección, fecha de nacimiento y cualquier otra información que pudiera identificarlos no será proporcionado a nadie sin su consentimiento escrito. Ninguna información de este estudio será parte de su expediente clínico y no será revelada a ninguna otra persona excepto como se describe a continuación: Con base en la información que recibamos acerca de ustedes, llenaremos una forma que resume su historia de enfermedades y síntomas médicos y de salud mental y usaremos un número codificado, pero no usaremos información que los identifique. Esta forma será compartida con otros investigadores. Si otros científicos reciben su ADN para estudios relacionados, estas muestras y la forma de información serán identificadas solamente por el número codificado. La clave que conecta su número codificado con la información que le identifica será mantenida bajo resguardo del investigador principal de este proyecto solo en caso de identificar alguna conducta alimentaria u otra conducta de riesgo que no se encuentre en su expediente del Hospital es que se anexara un breve resumen a su expediente con la finalidad de que se brinde tratamiento y seguimiento adecuado para mejorar el pronóstico.

La información personal de salud de su hijo puede ser revelada al Comité de Ética e Investigación (CEI) con el único propósito de supervisar este proyecto de investigación.

#### **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 su hijo resultara lesionado como resultado de los procedimientos de investigación enlistados en el párrafo "PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN", se le proporcionará el procedimiento de seguridad adecuado.

#### **PARTICIPACIÓN 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.

#### **CONTACTOS**

Si tiene alguna pregunta ahora, por favor hágala con confianza. Si tuviera preguntas adicionales después o deseara reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, puede dirigirse con la Dra. Anabel Zarzoza Jiménez y/o el Dr. Humberto Nicolini Sánchez dentro de las instalaciones del HPIJNN en horario matutino, al teléfono 5544887657 o vía mail: aner\_16@hotmail.com El CEI que revisa las investigaciones en sujetos humanos podrá responder en caso necesario dudas acerca de sus derechos como sujeto de investigación. El teléfono es (55) 73 48 66, en la sección de Comité de Ética a cargo de la Lic. Verónica Pérez Barrón.

**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 del **Participante menor de edad (paciente)**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del **Participante menor de edad (control)**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del **Representante Legal del menor (padre, madre o tutor)**:

Parentesco: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Testigo 1**  
**NOMBRE Y FIRMA**

\_\_\_\_\_  
**Testigo 2**  
**NOMBRE Y FIRMA**

Nombre del **Investigador**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

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

Si aceptas, indirectamente ayudarás a otros pacientes al contribuir en el conocimiento sobre la naturaleza y evolución de enfermedades con influencias genética.

En el caso de que no aceptes que las muestras sean empleadas en futuros estudios, estas serán destruidas una vez que se termine con los análisis de esta investigación.

Si acepta que las muestras de sangre sean empleadas para futuros estudios genéticos, manteniendo la confidencialidad y anonimato por favor firma en el siguiente espacio.

Nombre del **Participante menor de edad (paciente)**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del **Participante menor de edad (control)**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del **Representante Legal del menor (padre, madre o tutor)**:

Parentesco: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Testigo 1**  
**NOMBRE Y FIRMA**

\_\_\_\_\_  
**Testigo 2**  
**NOMBRE Y FIRMA**

Nombre del **Investigador**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Fecha: \_\_\_\_\_

**CONSENTIMIENTO INFORMADO**  
**VERSIÓN PARA MENORES DE EDAD**  
**(ASENTIMIENTO)**  
HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "JUAN N. NAVARRO"  
**TÍTULO DEL ESTUDIO**

Estudio de asociación entre obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón, trastorno depresivo mayor y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de BDNF en adolescentes de Hospital Psiquiátrico Infantil en la Ciudad de México.

**PROPÓSITO**

Se te ha solicitado participar en un proyecto de investigación para determinar la existencia de ciertos genes en niños y adolescentes que se ha observado en otros países pueden favorecer la presencia de sobrepeso u obesidad.

Actualmente la obesidad es un gran problema de salud pública a nivel mundial no sólo en la población adulta sino también en la pediátrica ya que aumenta el riesgo para el desarrollo de enfermedades como Diabetes Mellitus 2, Hipertensión arterial, enfermedades que afectan el corazón y las arterias, además de que en muchas ocasiones también afecta la autoestima y favorece la presencia de conductas de alimentación poco sanas.

Hasta el momento en México son pocos los estudios genéticos en adolescentes con obesidad. Por lo que consideramos necesaria la búsqueda de posibles grupos de alto riesgo con la finalidad de poder reducir el impacto sobre la salud a través de programas de prevención más específicos. Te pedimos que participes porque tienes las características de la población que estamos buscando. Tu participación, de ninguna manera afectará o modificará tu tratamiento médico.

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

**PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN**

Esta es la única Institución Médica participante en el estudio. Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán únicamente con propósitos de investigación. Si aceptas participar, se te pedirá que completes los siguientes procedimientos de la investigación en una o dos visitas:

**VISITA 1:**

a. Se te hará una entrevista (de aproximadamente 60 minutos) durante la cual se te realizarán preguntas acerca de tus problemas médicos, de salud mental y sobre la historia de enfermedades médicas y mentales en tu familia con el fin de construir tu árbol familiar. También obtendremos información que incluye tu edad, escolaridad, vivienda y nivel socioeconómico. Se te solicitará que respondas dos breves cuestionarios por escrito. Si decides participar en esta investigación, estarás dando permiso o "autorizando" a los investigadores y al personal de la investigación para que recolecten y utilicen tu información personal de salud.

**VISITA 2:**

b. Te pediremos que dones una muestra de sangre de aproximadamente diez centímetros cúbicos (10 cc.), que se tomara por medio de una punción en tu brazo, por personal entrenado en ello. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. La muestra de sangre será utilizada para extraer el ADN para un análisis genético. Se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil al terminar la entrevista o en una segunda visita si así lo decides, para ser analizada el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Las entrevistas y el estudio genético serán sin cargo económico alguno.

**RIESGOS Y MOLESTIAS**

Los riesgos de participar en este estudio incluyen el tiempo que emplearás en la entrevista y el hecho de revelar información personal. La extracción de sangre puede provocar algunas molestias por la punción, es decir, sentirás un pinchazo y es posible que ocasionalmente se produzca un pequeño moretón en tu brazo, para reducir esa posibilidad la sangre será extraída por una persona experimentada.

Deseamos asegurarte que las entrevistas serán realizadas de manera privada y que la información que nos brindes no será compartida con otros miembros de tu familia. Las entrevistas serán realizadas por personas con entrenamiento en salud mental (psiquiatras), los cuales están entrenados para proteger la confidencialidad y prevenir cualquier molestia o desagrado.

## **POSIBLES BENEFICIOS**

Tu participación en este estudio te traerá como beneficio la posibilidad de identificar la presencia de conductas alimentarias de riesgo y síntomas depresivos, las cuales de resultar positivas nos permitirán iniciar un manejo dirigido a su atención para mejorar tu salud física y mental. Además de que es posible que este estudio mejore nuestro conocimiento acerca de la genética de la obesidad y trastornos de alimentación y en un futuro con este conocimiento intentar resolver problemas acerca de ellos.

Los participantes en el estudio no recibirán información concerniente a los resultados de las pruebas genéticas. Sin embargo si se te brindará información amplia acerca de los padecimientos psiquiátricos que se identifiquen al momento de finalizar la entrevista diagnóstica.

## **DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO**

La participación en este estudio es voluntaria. Si decides participar en el estudio, estarás autorizando el uso y divulgación de la información recolectada (NO los datos personales que puedan identificarte) al firmar esta forma.

Puedes cancelar en cualquier momento tu autorización para que los investigadores recaben, usen y compartan tu información personal de salud. La solicitud para cancelar esa autorización debe hacerse por escrito con la Dra. Anabel Zarzoza Jiménez residente de psiquiatría infantil y de la adolescencia con dirección en el Hospital Psiquiátrico Infantil "Juan N. Navarro". Si cancelas tu autorización, se dará por terminada tu participación en el estudio y el personal del proyecto dejará de recolectar información médica acerca de ti y destruirá las muestras de sangre y toda la información que se haya recabado hasta ese momento.

## **CONFIDENCIALIDAD**

Tu identidad y cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de ti se mantendrán resguardadas de forma confidencial. Esta información no se le dará a nadie más. Tu identidad se mantendrá confidencial en las publicaciones o presentaciones de los resultados de este proyecto. La información que te identifica será guardada en la oficina del proyecto y solamente la Dra. Anabel Zarzoza Jiménez y las personas que trabajan con ella en este proyecto en este centro tendrán acceso a ella. Esto significa que tu nombre, dirección, fecha de nacimiento y cualquier otra información que pudiera identificar tu nombre no será proporcionada a nadie sin tu consentimiento escrito. Ninguna información de este estudio será parte de tu expediente clínico y no será revelada a ninguna otra persona excepto como se describe a continuación: Con base en la información que recibamos acerca de ti, llenaremos una forma que resume tu historia de enfermedades y síntomas médicos y de salud mental y usaremos un número codificado, pero no usaremos información que te identifique. Esta forma será compartida con otros investigadores. Si otros científicos reciben tu ADN para estudios relacionados, estas muestras y la forma de información serán identificadas solamente por el número codificado. La clave que conecta tu número codificado con la información que te identifica será mantenida bajo resguardo del investigador principal de este proyecto solo en caso de identificar algún otro trastorno mental o conducta alimentaria de riesgo que no se encuentre en tu expediente del Hospital es que se anexara un breve resumen a tu expediente con la finalidad de que te den el tratamiento y seguimiento adecuados para mejorar tu pronóstico.

Tu información personal de salud puede ser revelada al Comité de Ética e Investigación (CEI) con el único propósito de supervisar este proyecto de investigación.

## **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 resultaras lesionado como resultado de los procedimientos de investigación enlistados en el párrafo "PROCEDIMIENTOS Y DURACIÓN", se te proporcionará el procedimiento de seguridad adecuado.

## **TU PARTICIPACIÓN ES VOLUNTARIA**

No tienes obligación de participar en este estudio si no lo deseas. En el caso de que no quieras participar en este estudio, no perderás ningún beneficio ni acceso a tratamientos a los cuales pudieras tener derecho.

**CONTACTOS.** Si tiene alguna pregunta ahora, por favor hágala con confianza. Si tuviera preguntas adicionales después o deseara reportar algún problema médico que pudiera estar relacionado con este estudio, puede dirigirse con la Dra. Anabel Zarzoza Jiménez y/o el Dr. Humberto Nicolini Sánchez dentro de las instalaciones del HPIJNN en horario matutino, al teléfono 5544887657 o vía mail: [aner\\_16@hotmail.com](mailto:aner_16@hotmail.com)

El CEI que revisa las investigaciones en sujetos humanos podrá responder en caso necesario dudas acerca de sus derechos como sujeto de investigación. El teléfono es (55) 73 48 66, en la sección de Comité de Ética a cargo de la Lic. Veronica Perez Barrón.

Te daremos una copia firmada de este formulario para que la conserves.

**FIRMA ESTA FORMA SÓLO SI TODO LO SIGUIENTE ES VERDADERO:**

- ✓ HAS DECIDIDO VOLUNTARIAMENTE PARTICIPAR EN ESTE ESTUDIO DE INVESTIGACION.
- ✓ AUTORIZAS LA RECOLECCIÓN, USOS Y REVELACIÓN DE TU INFORMACIÓN PERSONAL DE SALUD, TAL COMO SE DESCRIBE EN ESTA FORMA.
- ✓ HAS LEIDO LA INFORMACIÓN MENCIONADA EN ESTE FORMULARIO.
- ✓ TUS PREGUNTAS HAN SIDO CONTESTADAS SATISFACTORIAMENTE Y CREES HABER ENTENDIDO TODA LA INFORMACIÓN QUE SE TE DIÓ ACERCA DEL ESTUDIO Y ACERCA DE LOS USOS DE TU INFORMACIÓN PRIVADA.

Nombre del **Participante menor de edad**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_

Nombre del **Representante Legal del menor (padre, madre o tutor)**:

\_\_\_\_\_  
Parentesco: \_\_\_\_\_

Firma: \_\_\_\_\_

\_\_\_\_\_  
**Testigo 1**

\_\_\_\_\_  
**Testigo 2**

**NOMBRE Y FIRMA NOMBRE Y FIRMA**

Nombre del **Investigador**:

\_\_\_\_\_  
Firma: \_\_\_\_\_



**SALUD**  
SECRETARÍA DE SALUD



Comisión Coordinadora de Institutos, Secretaría de Salud y Hospitales de Alta Especialidad  
Servicio de Atención Especializada  
Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan S. Navarro

**Oficio: DI/CI/919/0415**  
**Dictamen: Aprobación**  
**México, D.F., a 1 de Abril de 2015**

**Anabel Zarzoa Jiménez**  
**Presente**

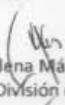
Por este medio le informamos que derivado del proyecto "Asociación genética en trastornos de la conducta alimentaria y obesidad", con la clave I13010913 el proyecto de investigación "Estudio de asociación entre obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón, trastorno depresivo mayor y variantes genéticas del polimorfismo Val66met de BDNF en adolescentes del hospital psiquiátrico infantil en la Ciudad de México" queda registrado en esta División de Investigación con la clave **I13010913/Td** y dictaminado como: **Aprobado.**

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

- Entregar una copia del presente a sus tutores.
- Deberá entregar cada 6 meses (mayo y noviembre) un informe de los avances de su proyecto, entregar su primer informe semestral del desarrollo del estudio durante la primera semana del mes de **Mayo** en la página <https://sites.google.com/site/hpicomisioninvestigacion> del año en curso, así como de los productos derivados (presentaciones en congresos, etc.) y el registro de pacientes de su investigación.
- Al concluir su tesis no olvide llenar el **informe final** en la página arriba mencionada para evitar solicitarle su informe faltante.
- Al término de su proyecto entregar un ejemplar del producto final de la tesis, 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  
Jefa de la División de Investigación

Ccp. Dr. Humberto Nicolini Sánchez. INMEGEN, Presente  
Registro de productividad  
Archivo

25/05/2015

**Dra. Anabel Zarzoza Jiménez**  
Tesisista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto: **"Estudio de asociación entre obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón, trastorno depresivo mayor, y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de BDNF en adolescentes de hospital psiquiátrico infantil de la Ciudad de México"**.

Por lo que se extiende una carta de conformidad del cumplimiento de los lineamientos éticos básicos, en el desarrollo de su proyecto de investigación.



Atte.



**Dr. Julio César Flores Lázaro**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación