

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



HOSPITAL PSIQUIÁTRICO INFANTIL “DR. JUAN N. NAVARRO”

TESIS:

Estudio de asociación de obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de *bdnf* en adolescentes

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

Gabriela María Cortés Meda

TUTOR

Dr. Humberto Nicolini Sánchez

CIUDAD DE MÉXICO, AGOSTO 2013



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.

AGRADECIMIENTOS

Para la realización de esta tesis conté con el apoyo incondicional de cinco personas, que fueron imprescindibles, cuyo conocimiento y constancia me permitió que la pudiera llevar a cabo en tiempo y forma:

El Dr. Humberto Nicolini Sánchez, mi tutor y maestro.

La Maestra en Ciencias Genómicas Alma Delia Genis Mendoza, siempre dispuesta a enseñar y compartir su conocimiento.

Los Q.F.B. Galo Gerardo Ortiz García y Gustavo López Presa, junto con su equipo, quienes siempre se mostraron dispuestos y colaboradores.

Por último, pero no por ello menos importante la Dra. Armida Granados Rojas, quien siempre tuvo la respuesta correcta, la mejor recomendación y me dio el mejor ejemplo de entrega a lo que se hace, con la mezcla adecuada de constancia y disciplina.

Quiero agradecer también a las personas que de manera indirecta participaron, como mis maestros en estos dos años, en especial al Dr. Emmanuel I. Sarmiento Hernández, la Dra. María del Carmen Beltrán Rodríguez, la Dra. María Elena Márquez Caraveo, la Dra. Tizbe Sauer Vera, la Dra. Mirna Brenes Prats y la Dra. Dalia M. Becerra Alcántara.

A mi familia, mis padres Julia Meda Zamudio y Eduardo Cortés Núñez, mis hermanos Lalo y Alejandro. No solo por la confianza, amor, apoyo y constancia que siempre me han mostrado, sino por las bases que construyeron en los cimientos que hoy se levantan.

Gracias a Heber y a mis amigos por alentarme cuando no encontraba motivo, por sentarse a mi lado cuando había caído y por compartir conmigo: Juan, Adrián, Claudia, Vale, Angélica, Norma.

RESUMEN

ANTECEDENTES. La obesidad infantil es un problema de Salud Pública de alcance mundial. Investigaciones recientes han asociado diversos trastornos mentales, incluyendo los trastornos de alimentación y la obesidad con el factor neurotrófico derivado del cerebro, en especial con el polimorfismo Val66Met del gen *bdnf*. **OBJETIVO.** Evaluar la asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *bdnf*, sobrepeso/obesidad y trastorno por atracón en adolescentes del Hospital Psiquiátrico Infantil “Juan N. Navarro” (HPIJNN). **MATERIAL Y MÉTODOS.** Muestra conformada por 48 adolescentes de 12 a 17 años con obesidad o sobrepeso reclutados en el HPIJNN. Dos grupos control de 44 sujetos con IMC < 25 y 36 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 y el Cuestionario de patrones de alimentación y peso versión revisada (QEWP-R). **RESULTADOS.** Para el análisis se empleó el programa SPSS 20.0, con análisis descriptivo y χ^2 . No se encontró asociación del polimorfismo Val66Met con sobrepeso u obesidad, ni con trastorno de alimentación. Se observó una asociación significativa del alelo Met entre el grupo de adolescentes y el grupo con IMC > 25.

CONCLUSIONES. La asociación con la presencia del alelo Met en adolescentes vs grupo control con IMC > 25, podría sugerir que es un alelo de riesgo para la presencia de psicopatología en población joven con sobrepeso u obesidad. La diferencia étnica y genética en la población podría explicar el conflicto asociado con los resultados.

Palabras clave: Polimorfismo, BDNF, obesidad, índice de masa corporal.

Key words: Polymorphism, BDNF, obesity, Body Mass Index.

INDICE

AGRADECIMIENTOS	1
RESUMEN	2
INTRODUCCIÓN	5
MARCO TEÓRICO	7
- SOBREPESO Y OBESIDAD	7
- FACTOR NEUROTRÓFICO DERIVADO DEL CEREBRO (BDNF)	11
- OBESIDAD Y BDNF	12
- TRASTORNOS DE ALIMENTACIÓN, OBESIDAD Y BDNF	14
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
JUSTIFICACIÓN	18
HIPÓTESIS	19
OBJETIVO GENERAL Y ESPECÍFICOS	19
MATERIAL Y MÉTODOS	20
- TIPO DE DISEÑO	20
- POBLACIÓN Y/O MUESTRA	20
- PROCEDIMIENTO	20
- VARIABLES	22
- INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN	22
CONSIDERACIONES ÉTICAS	23
ANÁLISIS ESTADÍSTICO	24
RESULTADOS	24
DISCUSIÓN	28
CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES	30
REFERENCIAS	32
ABREVIATURAS	37
ANEXOS	38
- Anexo 1. CONSENTIMIENTO Y ASENTIMIENTO INFORMADO	38
- Anexo 2. INSTRUMENTOS	47
- Anexo 3. CARTAS DE COMITÉ DE INVESTIGACIÓN Y ÉTICA	50

LISTA DE TABLAS, GRÁFICAS Y FIGURAS

<u>FIGURA 1.</u> Niños de 5-17 años con sobrepeso (incluyendo obesidad).	8
<u>FIGURA 2.</u> Sobrepeso y obesidad en menores de edad, tendencias de 1988-2006	9
<u>FIGURA 3.</u> Alteraciones asociadas a obesidad	9
<u>FIGURA 4.</u> Rebote adiposo después de los 6 años	10
<u>FIGURA 5.</u> Clasificación del Índice de Masa Corporal según la OMS	21
<u>TABLA 1.</u> Características sociodemográficas y presencia de trastorno de alimentación en el grupo de adolescentes	25
<u>GRAFICA 1.</u> Sintomatología de atracón o bulimia de acuerdo al QEWP-R	25
<u>TABLA 2.</u> Características sociodemográficas y presencia de trastorno de alimentación en grupo control con IMC < 25	26
<u>GRAFICA 2.</u> Frecuencia de genotipos del polimorfismo VAL66MET de <i>bdnf</i> en los probandos	26
<u>TABLA 3.</u> Características sociodemográficas y presencia de trastorno de alimentación en grupo control con IMC > 25	27
<u>GRAFICA 3.</u> Frecuencia de genotipos del polimorfismo VAL66MET de <i>bdnf</i> en el grupo control con IMC < 25	27
<u>TABLA 4.</u> Frecuencia por grupo de los genotipos y alelos de VAL66MET de <i>bdnf</i>	28
<u>GRAFICA 4.</u> Frecuencia de genotipos del polimorfismo VAL66MET de <i>bdnf</i> en el grupo control con IMC > 25	28

INTRODUCCIÓN

La obesidad es una entidad patológica que se caracteriza por un aumento en la masa corporal grasa y constituye un problema de salud pública de alcance mundial ¹.

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 ², datos más recientes de la Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico (OECD, 2011), ubican a México en el cuarto lugar de obesidad infantil ³, lo cual continua siendo un dato alarmante.

La prevalencia de sobrepeso es dramáticamente elevada en países desarrollados, aumentando significativamente en casi todo el mundo. Lobstein y colaboradores (2004), estimaron que el 10% de los niños en edad escolar eran portadores de un exceso de grasa corporal, de ese porcentaje una cuarta parte (2.5%) eran obesos, lo que implicó un mayor riesgo para desarrollar enfermedades crónicas ⁴.

La Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (2006), calculó que el 26.35% de los niños de 5 a 11 años y el 31.85% de los adolescentes entre 12 y 19 años, padecían obesidad o sobrepeso ⁵. La OMS en 2010, reportó que alrededor de 40 millones de niños menores de 5 años tenían sobrepeso a nivel mundial ⁶. Esta epidemia registra una elevada tasa de crecimiento entre la población infantil en México, con alta prevalencia en la población desde la etapa preescolar hasta la adolescencia, teniendo importantes implicaciones en la salud como Diabetes Mellitus 2, enfermedades cardiovasculares y otras comorbilidades antes o durante la adultez temprana ^{1,4,7}.

Existe una asociación entre obesidad infantil y pobres hábitos alimentarios, sobreingesta, carencia de ejercicio, historia familiar de obesidad, enfermedades médicas endocrinas, medicamentos y eventos estresantes en la vida. Si un padre es obeso, existe un 30% - 40% de probabilidad de que el hijo también lo sea, sin embargo cuando ambos padres son obesos, su hijo tiene un 70% de probabilidad de serlo, lo anterior implica un importante factor de riesgo a considerar ^{1,7}.

Revisiones sistemáticas han confirmado la persistencia de obesidad infancia 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 (5%), precoz y cursando con clínica grave, debiendo ser evaluado en centros de tercer nivel ^{1,8}.

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 involucrado con neurotransmisores dopaminérgicos, noradrenérgicos, serotoninérgicos, glutamatérgicos y colinérgicos, los cuales han sido asociados a diversas enfermedades mentales ^{6,9}.

La obesidad puede comprometer a quienes la padecen a comportamientos de alto riesgo asociados a la baja autoestima e imagen negativa de sí mismos, lo que puede traer como consecuencia trastornos de la alimentación o ser la consecuencia de alguno de estos, como es el caso del trastorno por atracón ².

Está claro que la obesidad es una condición crónica, compleja y multifactorial, determinada por la interacción de factores genéticos, biológicos, socioeconómicos, conductuales y ambientales, actuando a través de mediadores fisiológicos de ingesta y gasto de energía.

En la presente tesis, investigamos principalmente la influencia de los factores genéticos y conductuales en adolescentes con sobrepeso y obesidad.

MARCO TEÓRICO

Sobrepeso y Obesidad.

De acuerdo con la OMS, el sobrepeso y la obesidad se definen como una acumulación excesiva de grasa que puede perjudicar la salud ². 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^2). La OMS definió que un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso y un IMC igual o superior a 30 determina obesidad. El IMC proporciona la medida más útil del sobrepeso y la obesidad en la población, puesto que es la misma para ambos sexos, utilizada en adolescentes y adultos. Sin embargo, hay que considerarla a título indicativo ya que hay que considerar la población y etnicidad. Además de que el IMC no indica adiposidad, masa muscular en deportistas, complexión en ancianos, sin embargo es la medición utilizada hasta hoy por la mayoría de los estudios epidemiológicos y el recomendado por diferentes sociedades médicas y organizaciones de salud internacionales para el uso clínico dada su reproductibilidad y fácil utilización en la mayor parte de la población ^{3, 6, 10}.

A pesar de la gran cantidad de publicaciones sobre este tópico en décadas pasadas, la obesidad continúa en aumento y existe una carencia de éxito en revertir la tendencia en la prevalencia. Algunas intervenciones se han enfocado a la pérdida de peso como un indicador satisfactorio, lo cual ha contribuido en la población a preocupación por la alimentación y el peso, ciclos repetidos de pérdida y ganancia de peso, trastornos de alimentación e incluso estigma y discriminación ¹¹.

De acuerdo con la Encuesta Nacional de Nutrición (ENN) 1999 y (ENSANUT) 2006, basadas en criterios propuestos por la Fuerza Internacional de Tareas de Obesidad (International Obesity Task Force, IOTF) la prevalencia de sobrepeso aumentó progresivamente entre los 5 y los 11 años de edad, tanto en niños (de 12.9 a 21.2%) como en niñas (de 12.6 a 21.8%) y la prevalencia de obesidad aumentó entre las mismas edades 6.5 puntos porcentuales (pp) en niños (de 4.8 a 11.3%) y 3.3 pp en niñas (de 7.0 a 10.3%). Entre 1999 y 2006, la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad en los sexos combinados aumentó un tercio; los mayores aumentos se dieron en obesidad y en el sexo masculino. Con respecto a la población de 12 a 19 años se reportó que uno de cada tres hombres o mujeres adolescentes tiene sobrepeso u obesidad, por lo que hay alrededor de 5 757 400 adolescentes en el país. Los resultados

señalaron, la urgencia de aplicar medidas conducentes en la prevención de obesidad en población infantil ⁵, sin embargo los resultados no fueron satisfactorios pues en el 2011 la OECD publico que México era el cuarto país en obesidad infantil, solo después de países como Grecia, Estados Unidos e Italia ¹² (Fig. 1 y 2).

La OMS publico en el 2012, una nota descriptiva que reportó alrededor de 43 millones de niños menores de cinco años con sobrepeso ⁶.

Figura 1. Niños de 5-17 años con sobrepeso (incluyendo obesidad).

Fuente: Asociación Internacional para el estudio de la Obesidad (2011)

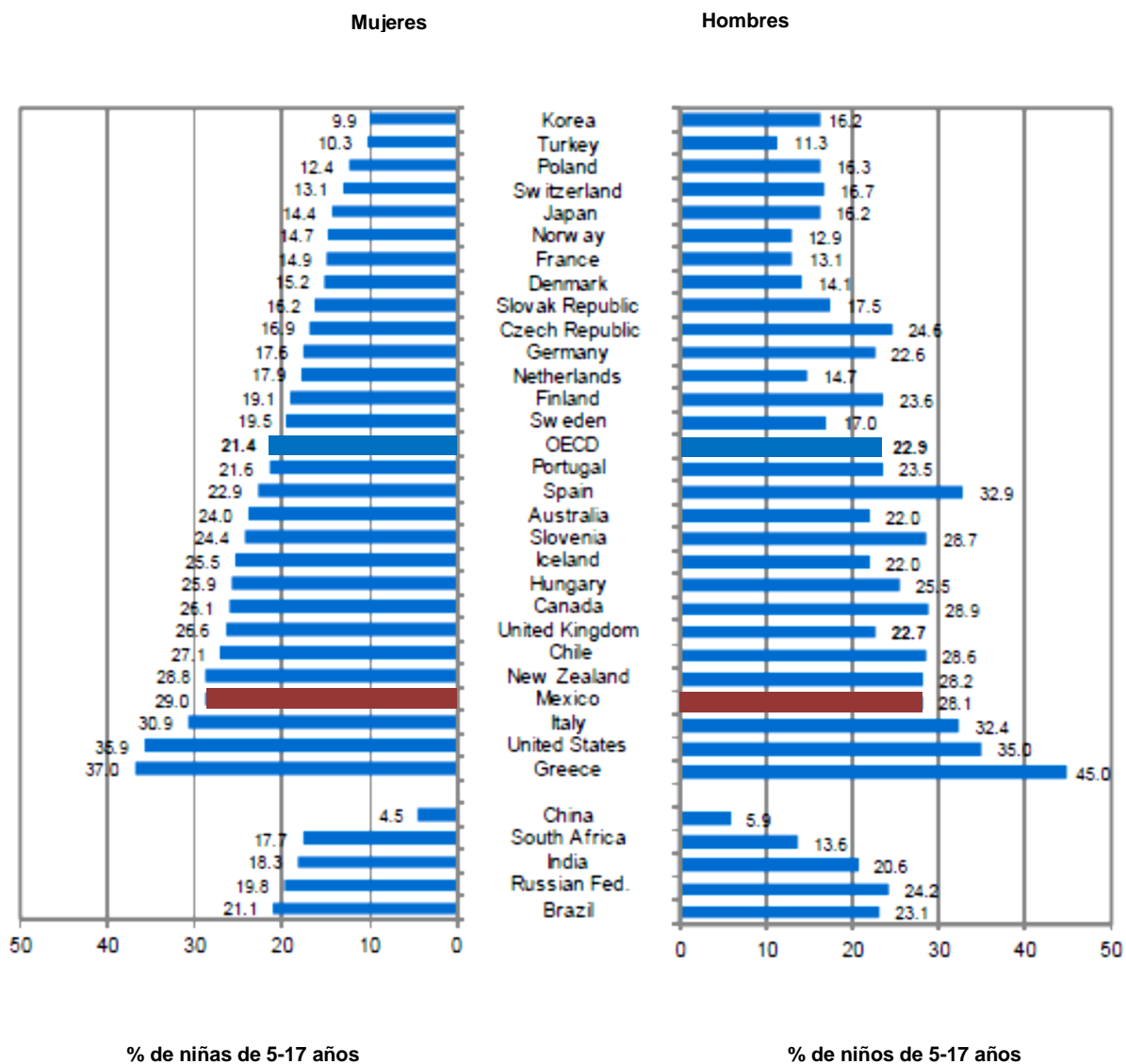
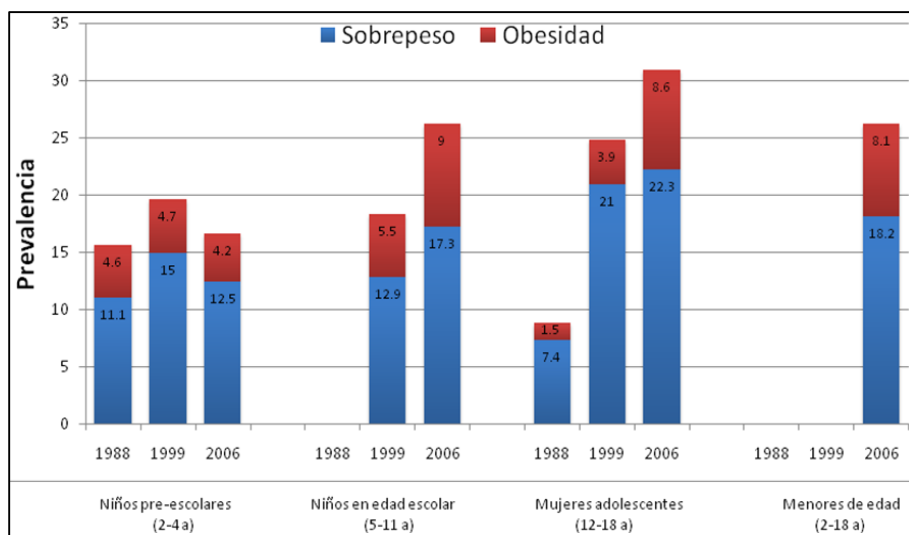


Figura 2. Sobrepeso y obesidad en menores de edad, tendencias de 1988-2006.
Salud Pública de México, 2009, 51: s4, s586-s594



El incremento en la prevalencia de sobrepeso y obesidad en la población infantil es alarmante por las repercusiones en la salud mental y física (Fig. 3), por ello es que existe la necesidad de comprender determinantes tempranas y potenciales blancos de acción para su prevención.

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 1, 13:

- Periodo Fetal: David Barker (1995), propuso la hipótesis del origen fetal de las enfermedades del adulto, estableció que una agresión *in utero* produce una programación anormal del desarrollo de órganos y aparatos que se manifestará en etapas tardías de la vida. El sobrepeso y la obesidad materna se asocia con sobrepeso en el hijo en la edad infantil y obesidad en la edad adulta 14. Varios estudios han documentado la asociación entre el tabaquismo durante el embarazo y el sobrepeso en la infancia, explicado por la pérdida de apetito materno que provoca la nicotina, además del compromiso en la circulación útero-placentaria por el efecto vasoconstrictor de ésta o la exposición a niveles mayores de CO² que disminuyen el aporte de oxígeno al feto y, por

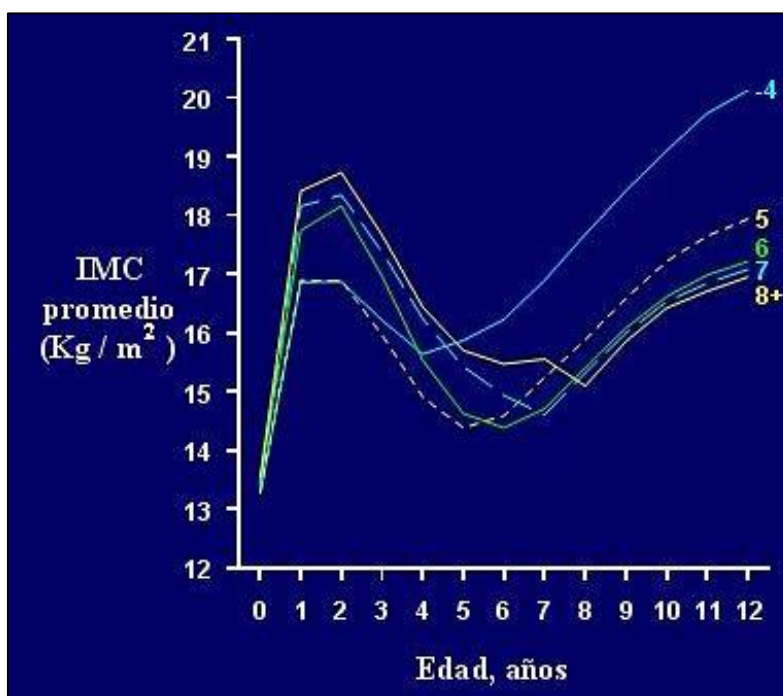
Figura 3. Alteraciones asociadas a Obesidad
(Rubio y cols.)

Enfermedad cardiovascular arteriosclerótica
- Cardiopatía isquémica
- Enfermedad cerebrovascular
Otras alteraciones cardiorrespiratorias
- Insuficiencia cardíaca congestiva
- Insuficiencia ventilatoria
- Síndrome de apneas obstructivas del sueño
Alteraciones metabólicas
- Resistencia a la insulina y diabetes tipo 2
- Hipertensión arterial
- Dislipemia aterógena
- Hiperuricemia
Alteraciones de la mujer
- Disfunción menstrual
- Síndrome de ovarios poliquísticos
- Infertilidad
- Aumento del riesgo perinatal
- Incontinencia urinaria
Digestivas
- Colelitiasis
- Esteatosis hepática
- Esteatohepatitis no alcohólica, cirrosis
- Reflujo gastroesofágico, hernia de hiato
Músculo-esqueléticas
- Artrosis
- Lesiones articulares
- Deformidades óseas
Otras alteraciones
- Insuficiencia venosa periférica
- Enfermedad tromboembólica
- Cáncer (mujer: vesícula y vías biliares, mama y endometrio en posmenopausia; hombre: colon, recto y próstata).
- Hipertensión endocraneal benigna
- Alteraciones cutáneas (estrias, acantosis nigricans, hirsutismo, foliculitis, intertrigo)
- Alteraciones psicológicas
- Alteraciones psicosociales
- Disminución en la calidad de vida
- Trastornos del comportamiento alimentario

tanto, su crecimiento y desarrollo, con alteraciones metabólicas y efectos sobre su salud a corto, medio y largo plazo ^{1, 3}.

- **Infancia temprana:** Durante el primer año de vida, el peso y la alimentación del recién nacido tienen influencia en el exceso de peso durante la infancia y la adolescencia. Los niños alimentados con lactancia materna (LM) tienen menos riesgo de desarrollar obesidad que los lactados artificialmente. Además, se ha observado que el niño alimentado con LM, tiene mayor capacidad de autorregular su alimentación en comparación con el que recibe fórmula ^{1, 3}.
- **Rebote Adiposo:** Este término se ha empleado como predictor de diabetes mellitus. Se espera que los niños ganen peso en los primeros 2 años, luego adelgazan y después rebotan (Fig. 4). El rebote puede ocurrir a los 4, 5, 6, 7 u 8 años, es decir, el rango de edad en que ocurre este fenómeno, al igual que la pubertad, es muy amplio. Numerosos estudios han relacionado el adelanto de éste con el desarrollo de obesidad en la edad adulta ¹⁵.
- **Adolescencia:** Este periodo supone otra de las etapas de riesgo; la probabilidad de que un niño obeso se convierta en adulto obeso aumenta, de un 20-25% a los 4-6 años a un 75-80% en la adolescencia ^{1, 3}.

Figura 4. Edad del rebote adiposo en 8760 niños.
(Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP, 2003)



La obesidad es una condición multifactorial que está influenciada por factores genéticos y ambientales. El componente hereditario es responsable de 30% a 70% de la predisposición a obesidad. Por lo tanto, se considera que la ganancia de peso es provocada por la interacción de factores dietéticos, biológicos, estilo de vida y susceptibilidad genética ¹⁶. Clarificar qué sistemas cerebrales conducen a una mayor sobreingesta de alimento podría ser útil para nuevas intervenciones en la prevención y tratamiento.

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 ¹⁷.

Por otro lado, 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 de *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 ¹³.

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 ha asociado con la ingesta de alimentos y el control del peso corporal. En roedores, el tratamiento farmacológico 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 ^{18, 19}.

El BDNF se localiza en regiones del hipotálamo como el núcleo paraventricular, núcleo arcuato y núcleo 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 ⁹. Participando en la regulación de vías tanto orexigénicas como anorexigénicas ²⁰. Se ha identificado que la secreción del precursor de la proteína madura de BDNF está afectada por el polimorfismo de un solo nucleótido (SNP, por sus siglas en inglés), SNP con número de referencia rs6265, en la región codificante en el exón V del gen de *bdnf*, localizado en el cromosoma 11p13-11p14. Este SNP (*bdnf* Val66Met) 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 (proBDNF) disminuyendo la producción de BDNF maduro por las células neuronales ^{9, 21, 22, 23}. 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 ²⁴.

Obesidad y BDNF.

Estudios familiares han proporcionado evidencia del papel de la genética en la obesidad, sugiriendo que del 30% a 70% de los fenotipos de obesidad son hereditarios. En modelos animales y humanos, los investigadores 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 explicarla, pero la interacción gen-ambiente continúa siendo un importante aspecto de la genética de la obesidad ^{3, 25}.

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. Se entrevistó a los padres para descartar patología que ameritara intervención médica o terapéutica. Ninguno de ellos estuvo a dieta ni intentó bajar de peso con ejercicio físico. El promedio de edad fue de 10.78 ± 4.06 (rango de 5-18 años), el promedio de peso fue $43.24 \text{ kg} \pm 18.68$ (15.5-99), la talla promedio fue de $146.77 \text{ cm} \pm 23.09$ (96-190) y el promedio de IMC $19.02 \pm 3.92 \text{ kg/m}^2$ (11-35.3). Con la finalidad de ganar mayor poder estadístico, 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. El estudio tuvo un poder estadístico adecuado (≥ 0.800) y finalmente 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 ⁹.

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 ^{26, 27}.

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 ^{20, 28}.

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 ²⁹. 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 ^{21, 30}.

Se han reportado niveles en plasma de BDNF inversamente correlacionados con la glucosa plasmática en ayunas entre pacientes con Diabetes Mellitus tipo 2 (DM2), asociados con la severidad de la resistencia a la insulina. Karczewska-Kupczewska y cols., examinaron a 46 jóvenes (promedio 25.15 años \pm 5.16) aparentemente saludables y mujeres no obesas (IMC 24.02 \pm 2.84 kg/m²) con tolerancia normal a la glucosa. Se sometieron a una prueba de tolerancia a la glucosa y se encontró una correlación positivamente significativa entre el BDNF sérico y la sensibilidad a la insulina, evaluado por hiperinsulinismo euglicémico. El diseño transversal del estudio no permitió identificar una relación causa-efecto ³¹. Sin embargo esto sugiere que el BDNF regula la homeostasis de la glucosa sanguínea y la sensibilidad periférica a la insulina. Por lo tanto, tejidos específicos sobrerregulan los niveles endógenos de BDNF en tejidos periféricos lo que podría explicar un efecto protector dependiente del IMC sobre la DM2, para los alelos (rs4923461) de *bdnf*, confiriendo riesgo para obesidad ¹⁵. Contradictoriamente,

existe otro alelo (rs925946) de riesgo en el gen *bdnf* asociado con elevación de los niveles de glucosa plasmática ³².

Evidencia sobre individuos con deleciones de los genes WT1 y PAX6 en el cromosoma 11p13, cercanos al *bdnf*, provoca un síndrome conformado por tumor de Wilms, aniridia, anomalías genitourinarias y retraso mental, (WAGR). Las investigaciones han reportado que el 100% de un subgrupo de estos pacientes tienen el fenotipo de hiperfagia-obesidad con características similares al trastorno de alimentación por atracón, atribuible a las deleciones que inducen haploinsuficiencia de *bdnf*, en contraste con aquellos que tienen alelos intactos y de los cuales solo el 20% desarrolla obesidad, en este sentido, en modelos animales con este genotipo, la conducta puede ser revertida mediante la infusión de BDNF exógeno ^{29, 33}.

Estudios de asociación son controversiales con el alelo de riesgo del polimorfismo Val66Met del gen *bdnf* y trastornos de alimentación ^{34, 35}. Un metaanálisis que incluyó individuos de descendencia europea en busca de un loci cercano al *bdnf* para la susceptibilidad a la obesidad o su influencia en el peso al nacimiento no encontró asociación alguna ³⁶.

Las diferencias étnicas y genéticas en la población podrían explicar el conflicto asociado con resultados que muestran que el genotipo Met/Met de Val66Met de *bdnf* siendo más frecuente en individuos con elevado IMC ⁹.

Trastornos de alimentación, obesidad y BDNF.

No se considera que la obesidad sea un trastorno de la conducta alimentaria (TCA). Sin embargo, un subgrupo importante de obesos presenta alteraciones de la conducta alimentaria, aunque se ha considerado que la relevancia clínica y pronóstica de estas alteraciones son controvertidas. 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 ³⁷. Hasta mayo 2013, los pacientes que sufrían dicho trastorno sólo podían ser diagnosticados dentro de la categoría de TCA 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 TA dentro de los trastornos de alimentación y del comer ³⁸.

Arias Horcajadas y cols., estudiaron a 210 adultos con criterios de obesidad mórbida que fueron valorados de forma consecutiva en la unidad de psiquiatría de un hospital general por diversos motivos (valoración prequirúrgica, alteraciones de la conducta alimentaria o alteraciones psicopatológicas). Se realizó una entrevista clínica, se recogió de forma

sistematizada una serie de variables clínicas y sociodemográficas y se usaron diversas escalas para valoración de alteraciones psicopatológicas y la conducta alimentaria: Escala de Depresión de Beck (BDI), Escala de Ansiedad de Beck (BAI), Test de Actitudes hacia la Comida (EAT), Inventario de Trastornos de la Alimentación (EDI), Test de Bulimia de Edimburgo (BITE), Cuestionario sobre la Figura Corporal (BSQ), Inventario de Obsesiones-Compulsiones de Maudsley (MOCI) y Escala de Impulsividad de Barrat (BIS). En todos los pacientes se evaluó de forma sistemática si cumplían o no todos los criterios diagnósticos de BN del DSM-IV y de la CIE-10 y los criterios diagnósticos de investigación para el TPA del DSM-IV. Se llevó a cabo una comparación entre grupos (pacientes con y sin atracones) con la prueba de la χ^2 para variables cualitativas y la prueba de la t de Student para variables cuantitativas, realizando previamente una prueba de homogeneidad de las varianzas para variables cuantitativas con el test de Levene. Se usó la prueba exacta de Fisher cuando no era aplicable la de la χ^2 . Los obesos mórbidos con atracones forman un grupo posiblemente homogéneo (independientemente del diagnóstico de TCA) y diferenciado del resto de los obesos mórbidos, porque tienen más alteraciones psicopatológicas, fundamentalmente de tipo afectivo, mayor impulsividad y mayor severidad en las escalas que evalúan conducta alimentaria e insatisfacción corporal. Estos pacientes presentaron baja autoestima y mayor obsesión por el peso y la comida, a pesar de no tener una obesidad severa ³⁹.

Recientemente 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, lo anterior resulta interesante dado que 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 ⁴⁰. Además se ha identificado que los portadores del alelo Met muestran una fuerte reacción al estímulo emocional ⁴¹, y exhiben altos índices de dependencia a la recompensa a diferencia de los sujetos Val/Val ⁴².

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 ²⁴.

Mercader y cols., realizaron una investigación en mujeres españolas de origen caucásico, hospitalizadas, con trastorno de alimentación, 49 con Anorexia Nerviosa (AN) y 57 Bulimia Nerviosa (BN). Se realizaron entrevistas cara a cara, la muestra clínica consistió de 106

familias nucleares (106 tríos, 64 de las cuales tenían un hermano no afectado) de pacientes. El subgrupo empleado para analizar los niveles plasmáticos de BDNF consistió de 110 pacientes, 49 casos con AN (44.5%; 25 con AN restrictiva y 24 subtipo purgativo/atracón) y 61 pacientes con BN (55.5%; 58 con BN purgativa con atracón y 3 subtipo no purgativo). Se aplicó la escala SCID-I para diagnosticar trastornos de alimentación, se determinó el IMC, el promedio de edad fue de 25.8 años. El grupo control de hermanos saludables consistió en 50 participantes que se entrevistaron para excluir psicopatología, el promedio de edad fue de 23.8 años. El estudio confirmó el papel del gen *bdnf* en la variabilidad de los trastornos de alimentación, dado que explica cómo es la modulación de los niveles de BDNF en plasma y proporciona evidencia fisiológica de que el BDNF juega un importante papel en el desarrollo de AN y BN. Varios SNPs estuvieron asociados con niveles sanguíneos de BDNF tanto en los pacientes con TA (independiente de la AN o BN) como en los hermanos no afectados ⁴³.

Kaplan y cols., investigaron a 163 mujeres caucásicas con BN de tipo purgativo, definida por DSM-IV, con o sin historia de AN. Fueron reclutadas de un programa de tratamiento comunitario para trastornos de alimentación. Primero se realizó un tamizaje telefónico y posteriormente fueron entrevistadas personalmente, después se aplicó la escala SCID-1 y la Evaluación de Trastornos de Alimentación (EDE, por sus siglas en inglés), se calculó el IMC. El estudio fue altamente consistente en su hipótesis de hipofuncionalidad de variantes del gen *drd4* y/o *bdnf* asociado con elevado IMC en BN. El haplotipo Met66 de *bdnf* interactuó con el alelo 7R de DRD4 para promover un mayor IMC a los largo de la vida. Esto proporcionó evidencia de la influencia del *bdnf* en la interacción con otros genes para influir en la regulación de peso en sujetos con BN. Ellos sugirieron posteriores estudios en poblaciones clínicas con sobrealimentación y obesidad, así como con trastorno por atracón para determinar el papel de estos genes en la regulación del alimento y el peso ⁴⁴.

Dingemans y cols., estudiaron a 174 sujetos con TPA que fueron reclutados de un estudio previo para evaluación de tratamiento, en un estudio controlado aleatorizado y dos estudios experimentales. Tenían entre 17 y 65 años con diagnóstico primario de TPA de acuerdo a los criterios del DSM-IV o TPA subsindromático (un episodio a la semana), el 98% fueron mujeres. Se aceptaron con otros diagnósticos psiquiátricos excepto trastornos psicóticos, comportamiento de autoagresión y deficiencia mental. Consideraron variables demográficas, se aplicó la Evaluación de Trastornos de Alimentación (Eating Disorder Examination, EDE), el

Inventario de depresión de Beck y se calculó el IMC. Encontraron hallazgos similares de psicopatología entre sujetos obesos y no obesos con TPA ⁴⁵.

Son pocas las investigaciones con TPA, posiblemente porque en nuestro medio es poco valorado el TPA y la psicopatología asociada, además de que la mayor cantidad de estudios realizados son en población adulta.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

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

JUSTIFICACIÓN.

En la actualidad la obesidad es un problema de salud pública mundial, aumentando los costos en los servicios de salud a pesar del progreso en la instauración de programas de prevención. México se encuentra en los primeros lugares de prevalencia a nivel mundial en obesidad tanto infantil como en adultos ¹².

La obesidad ha tomado gran importancia por sus implicaciones en la salud; incrementa el riesgo de enfermedades crónicas como hiperinsulinemia, intolerancia a la glucosa, diabetes mellitus 2, hipertensión arterial sistémica, apnea del sueño, entre otras. Además se ha identificado que la obesidad infantil no sólo incrementa el riesgo de morbilidad y los índices de mortalidad en la edad adulta, sino que también puede condicionar un número de problemas adicionales, como la exclusión social, baja autoestima, depresión y trastornos de alimentación principalmente ^{4, 8, 46}. Sin embargo, en la actualidad es poca la participación de los profesionales en salud mental ³ con respecto al manejo de esta alteración crónica y sus consecuencias.

En 2006, la ENSANUT reportó que uno de cada tres adolescentes tenía sobrepeso u obesidad, además de identificar que de 1999 a 2006 la prevalencia combinada de sobrepeso y obesidad aumentó un tercio en escolares, señalando entonces la urgencia de aplicar medidas conducentes a la prevención en esta población ⁵. Revisiones sistemáticas han confirmado que la obesidad persiste de la infancia a la edad adulta, con una probabilidad de 20% a 39.9% para niños con obesidad de los 3 a los 5 años, de 40% a 59.9% de 6 a 11 años y mayor al 60% de los 12 a los 20 años de edad; para las niñas de 20% a 39.9% de 5 a 11.5 años, 40% al 59.9% de 11.5 a 16 años de edad y más del 60% de los 17 a los 20 años ^{1, 8}.

Con respecto a las consecuencias en la salud mental, la historia de obesidad en la infancia se ha asociado con algunos trastornos de alimentación, especialmente con el Trastorno por Atracón, lo cual resulta interesante, ya que en algunos individuos esto podría ser la causa más que la consecuencia ⁴⁶. Sin embargo el hecho de que la obesidad exista sin antecedentes en la infancia y sin trastorno por atracón nos recuerda la contribución que tiene el estilo de vida, factores ambientales y más recientemente estudiados, los factores genéticos. Parece ser que las diferencias genéticas individuales pueden explicar porque algunas personas ganan más

peso que otras en un mismo ambiente obesigénico. La evidencia indica que la influencia genética sobre el IMC varía con la edad; estimándose que la heredabilidad del IMC llega a ser fuerte durante la infancia y los cambios asociados a esta, llegan a ser altos en la adolescencia. Una de las variantes genéticas asociada a obesidad en la última década, es el *bdnf*¹³.

Con los actuales adelantos genómicos, es posible que en un futuro se pueda contar con un marcador genético de riesgo para enfermedad, como se ha hecho ya con otros padecimientos, esto con la finalidad de identificar el riesgo de presentar obesidad y/o trastornos de alimentación en nuestra población, y así lograr instaurar programas de prevención más específicos.

Finalmente, parece que la adolescencia es una edad de riesgo para obesidad en la edad adulta, por lo que esta etapa nos brinda una oportunidad para identificar a tiempo los cambios de peso y posibles alteraciones asociadas^{1,8}. Lo cual nos da una pauta para intentar estudiar y comprender posibles determinantes tempranas y potenciales objetivos de intervención.

HIPÓTESIS.

Los adolescentes con sobrepeso u obesidad (IMC > 25) mostrarán mayor frecuencia del genotipo Met/Met o Met/Val y trastorno por atracón en comparación 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 “Juan N. Navarro” (HPIJNN).

Específicos:

- Identificar obesidad o sobrepeso en adolescentes.
- Identificar trastorno por atracón en adolescentes obesos o con sobrepeso.
- Obtener las frecuencias alélicas y genotípicas.
- Evaluar la asociación entre las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de *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 de *bdnf* podrían estar involucradas en obesidad/sobrepeso en población adolescente con psicopatología.

MATERIAL Y MÉTODOS.

El diseño del estudio fue transversal, comparativo y prospectivo.

La **muestra** estuvo conformada por 48 adolescentes de 12 a 17 años con obesidad o sobrepeso reclutados en el área de Urgencias y Consulta Externa del HPIJNN. Con dos grupos control, que incluyeron 44 sujetos, sanos con peso normal, de 18 a 30 años y 36 sujetos con obesidad o sobrepeso de 19 a 55 años. La muestra se obtuvo durante el periodo diciembre 2012 a mayo del 2013.

Los criterios de inclusión y exclusión para sujetos y controles:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Pacientes con índice de masa corporal (IMC) mayor a 25, de 12 a 17 años, mexicanos de nacimiento y de ascendencia, consentimiento para participar voluntariamente en el estudio mediante firma de consentimiento y asentimiento informado.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Que hubieran recibido tratamiento con antipsicótico y/o moduladores afectivos, pacientes con algún trastorno psicótico, presencia de condición médica que condicionó obesidad o ponía en riesgo la salud física, pacientes cuyos padres no aceptaron voluntariamente la participación de su hijo(a).
- **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.** Adolescentes extranjeros o de ascendencia diferente a la mexicana, IMC < 25, que no completaron la entrevista.

Grupos control:

- **CRITERIOS DE INCLUSIÓN.** Sexo masculino o femenino, de 18 a 55 años, sanos, con IMC normal y otro grupo con IMC mayor de 25, sin psicopatología conocida o diagnosticada recientemente, mexicanos de nacimiento y de ascendencia, aceptaron participar voluntariamente en el estudio mediante firma de consentimiento informado.
- **CRITERIOS DE EXCLUSIÓN.** Diagnóstico psiquiátrico y tratamiento, presencia de condición médica que condiciona obesidad o sobrepeso, toma de fármacos que condicionen incremento de apetito, que rechazaron participar en el estudio.
- **CRITERIOS DE NO INCLUSIÓN.** Sujetos extranjeros o de ascendencia diferente a la mexicana.

PROCEDIMIENTO.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo de forma consecutiva en los servicios de consulta externa y urgencias del HPIJNN, en la búsqueda de pacientes con índice de masa

corporal mayor a 25.

Para determinar obesidad o sobrepeso, se tomó el peso y la talla. Se empleó el IMC tanto en probandos como en controles, de acuerdo a la formula $IMC = \text{Peso}/\text{Talla}^2$.

FIGURA 5. Clasificación del índice de masa corporal según OMS

Tipo	Explicación	Valores
A	Bajo peso	<18.5
B	Normal	18.5-24.9
C	Sobrepeso	25-29.9
D	Obesidad G I	30-34.9
E	Obesidad G II	35-39.9
F	Obesidad G III	>40

A los candidatos que pasaron el escrutinio inicial 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. Posteriormente se procedió a la entrevista clínica, medición del IMC y aplicación de los instrumentos. Una vez finalizada la evaluación clínica se procedió a la extracción de la muestra sanguínea, para la extracción del ADN genómico, obteniéndose una muestra de sangre (10 cc en tubos vacutainer con EDTA como anticoagulante) de cada uno de los adolescentes y los controles. La muestra se congeló a -80°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 ⁽⁴⁹⁾.

- **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 fue estandarizado según las condiciones del fabricante (Applied Biosystems).

- **VARIABLES.**

VARIABLES	Definición nominal
OBESIDAD Y SOBREPESO (Independiente)	<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/m²).</p> <p>La definición de la OMS es la siguiente:</p> <p>Un IMC igual o superior a 25 determina sobrepeso.</p> <p>Un IMC igual o superior a 30 determina obesidad.</p> <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 http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/index.html</p>
BDNF (Dependiente)	<p>Es un miembro de los factores tróficos de la familia de los nervios de crecimiento. En el cerebro el Factor Neurotrófico derivado del Cerebro (BDNF) 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 <i>bdnf</i> está en el cromosoma 11, localización 11p13 (Kendrew. The Encyclopedia of Molecular Biology, 1994).</p>

VARIABLES DEMOGRAFICAS.

Sexo, edad cronológica, escolaridad, ocupación.

INSTRUMENTOS DE MEDICIÓN.

- **Mini Entrevista Internacional Neurosiquiátrica para niños y adolescentes, (Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents, MINI KID):**

Se aplicó a los adolescentes participantes esta entrevista diagnóstica clínica estructurada, desarrollada en base a los criterios diagnósticos del DSM-IV y CIE-10, dirigida a los niños y adolescentes (de 6 a 17 años 11 meses), se aplica fácil y rápidamente (aproximadamente 25-35 minutos). El MINI KID incluye 23 trastornos psiquiátricos, divididos en módulos y añade el riesgo de suicidio como uno de éstos. Preferentemente se debe administrar al niño o al adolescente menor de 13 años en presencia del padre o el tutor. Con respecto al K-SADS-PL tiene concordancia en todos los trastornos del ánimo, trastornos de ansiedad, trastornos por uso de sustancias, trastorno de déficit de atención con hiperactividad (TDAH) y trastornos del comportamiento, así como en los trastornos de alimentación (AN y BN), (AUC= 0.81-0.96, k=0.56-0.86). La sensibilidad fue sustancial (0.61-1.0) para 15/20 trastornos individuales del

DSM-IV. La especificidad fue de 0.81-1.0 para 18 trastornos incluyendo trastornos de alimentación. El MINI-KID identifica una media de 3 trastornos por sujeto comparado con 2 con el K-SADS-PL, además de que se realiza en dos terceras parte de tiempo menos (34 vs 103 minutos). El test-retest fue de $k=0.64-1.0$ para todos los trastornos individuales excepto Distimia ⁴⁸.

- **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, que fue desarrollado por Spitzer y colaboradores en 1992. Se utiliza para identificar individuos con TPA, recurrentes, con un sentimiento de pérdida de control y de culpa, en ausencia de conductas compensatorias inapropiadas típicas de la BN de acuerdo al DSM-IV. Está compuesto por 13 reactivos, donde se indaga acerca de la cantidad de comida consumida en el atracón, la duración del mismo y sobre sentimientos de culpa con respecto a la comida, la dieta y el peso. Los reactivos se califican de acuerdo a la regla de decisión propuesta por Spitzer. De esta manera, los individuos pueden ser diagnosticados con trastorno por atracón o con bulimia nerviosa. El QEWP-R es capaz de identificar de manera precisa a individuos con probabilidad baja y alta para TPA y a discriminar entre niveles clínicos y no clínicos de este trastorno. Tiene una adecuada confiabilidad y validez en mujeres europeas y americanas. Se utiliza en la investigación como prueba de tamiz para identificar individuos que podrían tener TPA. También puede utilizarse 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 TPA y BN ⁴⁹.

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 y autorización del Comité de Ética del HPIJNN.

Se solicitó consentimiento y asentimiento informado de los participantes. Se canalizó a los pacientes que se consideró lo ameritaban a servicios como Nutrición y Psicología. Se tuvo

claro que se trató de una investigación en humanos donde la meta además del conocimiento fue lograr el beneficio directo del paciente al ser una investigación no solo genética, 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, nuestra investigación se clasificó en *riesgo mínimo*: con procedimientos comunes en exámenes físicos y psicológicos de diagnóstico ⁵⁰.

ANÁLISIS ESTADÍSTICO.

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

Se realizará χ^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 χ^2 .
- b) SPSS 20.0 para obtener regresión logística y correlación.

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

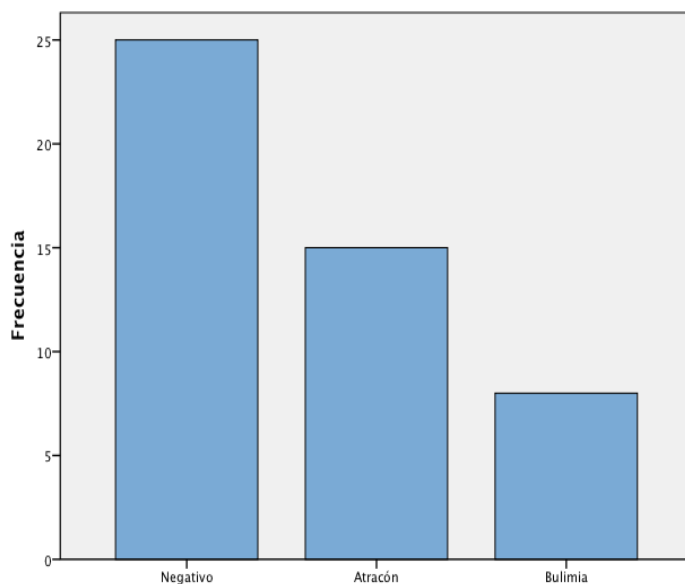
RESULTADOS.

Características Descriptivas.

Los datos sociodemográficos se ilustran en la Tabla 1. Se trató de una muestra conformado por 24 adolescentes del sexo femenino (50%) y 24 del sexo masculino (50%), todos solteros. La media de edad fue de 14.25 años \pm 2.25 dentro de un rango de 12 a 17 años. Con respecto a su ocupación 39 (81.25%) fueron estudiantes, 2 (4.1%) trabajaban como empleados y 7 (14.5%) no tenían ocupación. La media de peso fue 77.1 kg \pm 14.1 y de talla 1.62 metros \pm .06. El IMC mínimo reportado fue de 26 y el máximo de 50.6, la media fue de 29.3 \pm 14.8, con sobrepeso 36 (75%), con Obesidad I se identificó a 11 (22.91%) y una paciente con Obesidad III (2%), no se encontró Obesidad II.

Tabla 1. Características sociodemográficas y presencia de trastorno de alimentación en el grupo de adolescentes			
Características	n = 48	Número	Porcentaje
Genero	Femenino	24	50%
	Masculino	24	50%
Estado Marital	Soltero	48	100%
Ocupación	Estudiante	39	81.25%
	Empleado	2	4.16%
	Ninguna	7	14.58%
Edad en años	12	9	18.8%
	13	9	18.8%
	14	9	18.8%
	15	7	14.6%
	16	10	20.9%
	17	4	8.3%
Índice de Masa Corporal	Sobrepeso (25-29.9)	36	75%
	Obesidad I (30-34.9)	11	22.91%
	Obesidad II (35-39.9)	0	0
	Obesidad III (>40)	1	2%
QEWP-R	Sin síntomas	25	52.1%
	Síntomas de Atracón	15	31.3%
	Síntomas de Bulimia	8	16.7%

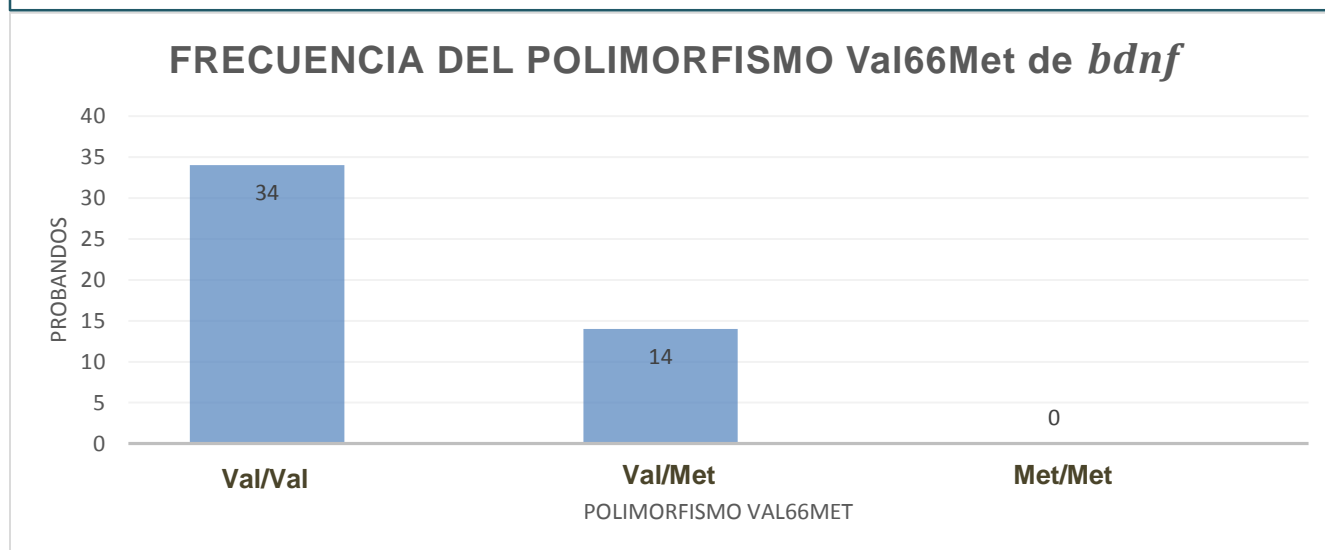
Gráfica 1. Sintomatología de Atracón o Bulimia de acuerdo al QEWP-R



De acuerdo al QEWP-R del total de la muestra se identificaron síntomas de Atracón y Bulimia en 23 casos, 15 (31.3%) con sintomatología de TPA y 8 (16.7%) con sintomatología para BN, sin síntomas 25 (52.1%), ver gráfica 1.

La frecuencia del polimorfismo Val66Met de *bdnf* fue de 70.8% (34) para el genotipo homocigoto Val/Val y 29.2% (14) para el genotipo heterocigoto Val/Met, es importante señalar que no se encontró ningún genotipo homocigoto Met/Met (Gráfica 2).

Gráfica 2. Frecuencia de genotipos del polimorfismo Val66Met de *bdnf* en los probandos

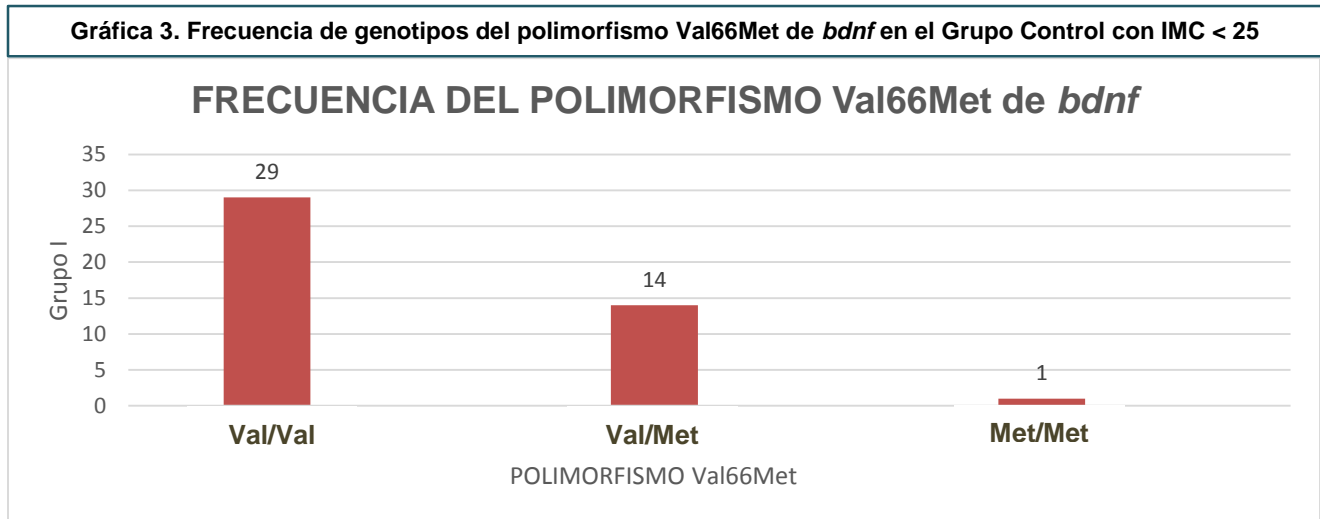


El grupo control con IMC < 25 conto con 44 sujetos de los cuales 31 fueron mujeres (70.4%) y 13 hombres (39.6%) con IMC por debajo de 25. Los datos sociodemográficos se muestran en la tabla 2. La media de edad fue de 23.7 años \pm 4.1, el 52.3 % (23) tuvo una escolaridad mayor a 16 años. La media de peso fue 58.8 kg \pm 9.3 y de talla 1.64 metros \pm 0.08. El IMC mínimo reportado fue de 26 y el máximo de 50.6, la media fue de 17.56 y el máximo de 24.43 con una media de 21.5 \pm 2.1, presentaron peso bajo el 11.4% (5). Sin datos de patología psiquiátrica y somática.

Tabla 2. Características sociodemográficas y presencia de trastorno de alimentación en grupo control con IMC < 25

Características	n = 44	Número	Porcentaje
Genero	Femenino	31	70.5%
	Masculino	13	29.5%
Edad en años	< 20	10	22.7%
	21-30 años	34	77.3%
	> 30 años	0	0%
Escolaridad	< 10 años	4	9.1%
	11 a 15 años	17	38.6%
	> 16 años	23	52.3%
Índice de Masa Corporal	Bajo peso (<18.5)	5	11.4%
	Peso normal (18.6-25)	39	88.6%
Entrevista Psiquiátrica	Sin síntomas	44	100%
	Síntomas de Atracón	0	0%
	Síntomas de Bulimia	0	0%

La frecuencia del polimorfismo Val66Met de *bdnf* fue de 65.9% (29) para el genotipo homocigoto Val/Val, 2.2% (1) para el genotipo homocigoto Met/Met y 31.8% (14) para el genotipo heterocigoto Val/Met (Gráfica 3).

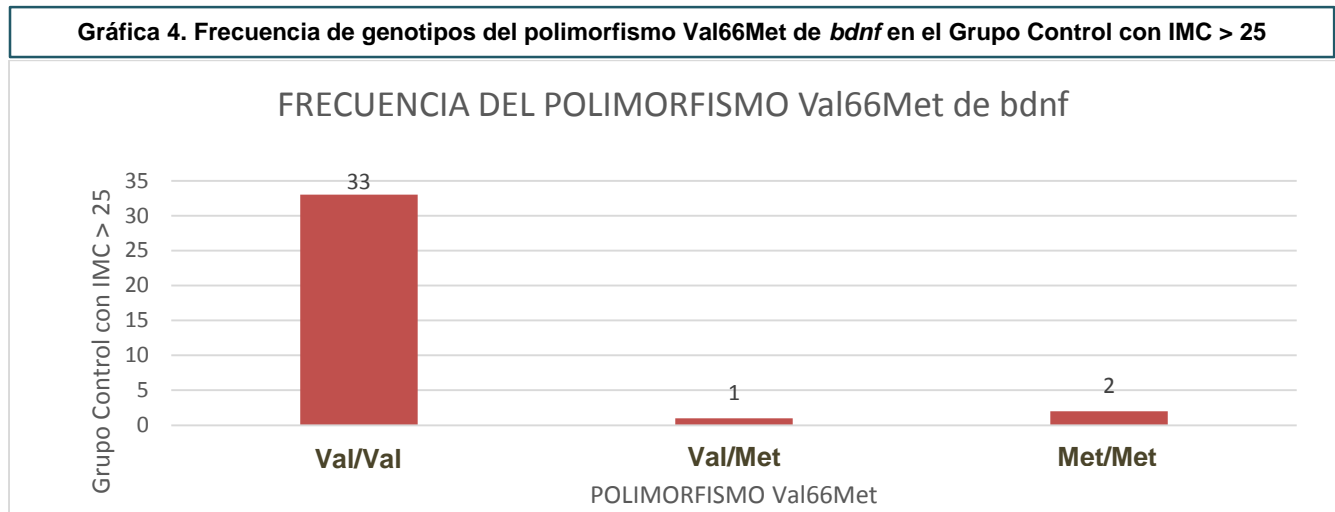


El grupo control con IMC > 25 constó de 36 sujetos con obesidad o sobrepeso, sin patología agregada, 18 mujeres (50%) y 18 hombres (50%). Los datos sociodemográficos se muestran en la tabla 3. La media de edad fue de 34.25 años \pm 9.4, el 50% (18) tuvo una escolaridad mayor a 16 años. La media de peso fue de 80.4 kg \pm 12.6 y de talla 1.65 metros \pm 0.07. La media del IMC fue de 29.2 \pm 3.98, el 63.8% (23) presento sobrepeso. Sin datos de patología psiquiátrica y somática.

Tabla 3. Características sociodemográficas y presencia de trastorno de alimentación en grupo control con IMC > 25

Características	n = 36	Número	Porcentaje
Genero	Femenino	18	50%
	Masculino	18	50%
Edad en años	< 20	2	5.5%
	21-30 años	11	30.5%
	31-55 años	23	63.8%
Escolaridad	< 10 años	2	5.5%
	11 a 15 años	16	44.4%
	> 16 años	18	50%
Índice de Masa Corporal	Sobrepeso (25-29.9)	23	63.8%
	Obesidad I (30-34.9)	11	30.5%
	Obesidad II (35-39.9)	1	2.7%
	Obesidad III (>40)	1	2.7%
Entrevista Psiquiátrica	Sin síntomas	36	100%
	Síntomas de Atracón		
	Síntomas de Bulimia		

La frecuencia del polimorfismo Val66Met de *bdnf* fue 91.6% (33) para el genotipo homocigoto Val/Val, 5.5% (2) para el genotipo homocigoto Met/Met y 2.7% (1) para el genotipo heterocigoto Val/Met (Gráfica 4).



No se encontró asociación del polimorfismo Val66Met con trastorno de alimentación, ni con sobrepeso u obesidad, sin embargo se observó una asociación significativa con la presencia del alelo Met entre el grupo de adolescentes y el grupo con IMC > 25 (tabla 4).

Tab. 4 FRECUENCIA POR GRUPO DE LOS GENOTIPOS Y ALELOS DE Val66Met DE *bdnf*

BDNF (rs6265)	GENOTIPO	ADOLESCENTES n: 48 (%)	GRUPO IMC < 25 n: 44 (%)	GRUPO IMC > 25 n: 36 (%)	p (Adolesc/Gpo < 25)	p (Adolesc/Gpo > 25)
	Val/Val	34 (70.8)	29 (65.9)	33 (91.6)		
Val/Met	14 (29.2)	14 (31.8)	1 (2.7)	0.33	0.002	
Met/Met	0	1 (2.2)	2 (5.5)	0.28	0.001	
Alelos	Val	82 (85.4)	72 (81.8)	67 (93)	0.51	0.12
	Met	14 (14.6)	16 (18.2)	5 (7)		

DISCUSIÓN.

Numerosos estudios en la última década han asociado con polimorfismo Val66Met del gen *bdnf* en diferentes trastornos mentales como los trastornos de alimentación, trastorno bipolar, esquizofrenia, depresión unipolar e incluso obesidad, que si bien no se considera una enfermedad, en la actualidad es una condición crónica que afecta tanto la salud física como la mental ^{9, 24} y se considera un problema de Salud Pública a nivel mundial ¹. Recientemente

se han asociado trastornos mentales y riesgo de obesidad como es el caso del TPA ⁴⁵, motivo por el cual se decidió valorar este último en la actual investigación.

La evaluación del IMC y el polimorfismo Val66Met del gen *bdnf* en un grupo de 48 adolescentes con sobrepeso/obesidad y psicopatología, sin diagnóstico de trastorno de alimentación y dos grupos control conformados por 44 sujetos de peso normal y 36 sujetos con sobrepeso/obesidad. Todos los grupos fueron evaluados para descartar enfermedad somática y/o psiquiátrica, incluyendo trastornos de alimentación que frecuentemente tienen un inicio en la adolescencia, en especial el TPA, sin embargo con escaso diagnóstico por la fase subsindrómica ⁵¹; motivo por el cual se decidió incluir grupos control de adultos, en los que ya se esperaba encontrar trastornos de alimentación sintomáticos.

Tanto el grupo de probandos como el grupo control con IMC > 25, no presentó ninguna correlación con respecto al género, a diferencia del grupo I con IMC menor a 25, en el que predominó el sexo femenino (70.5%). En el grupo de adolescentes se reportó que la mayoría eran solteros y estudiantes, identificando que el 75% tuvo sobrepeso con un IMC mayor a 25-29.9. Con respecto al Cuestionario de patrones de alimentación y peso, versión revisada (QEWPR), se encontró sintomatología de trastorno de alimentación en el 47.9% de los casos, predominando la sintomatología de TPA en esta población. Se identificó una frecuencia de 31.3% (15) para TPA. Dingemans y cols., reportan una frecuencia similar del TPA en sujetos obesos vs no obesos, sugiriendo que la detección temprana, seguimiento y tratamiento de estos casos puede prevenir la presencia de complicaciones futuras ⁴⁷.

Con respecto a las variantes genotípicas del BDNF se encontró una mayor frecuencia del genotipo Val/Val en los tres grupos analizados, no se encontró asociación del alelo Met con sobrepeso u obesidad, así como tampoco con TPA, a diferencia de lo reportado en otras investigaciones, como es el caso de Akerman, Skelar, Zhao y cols., quienes identificaron una asociación del alelo Met con mayor IMC ^{9, 26, 27}, cabe mencionar que la mayoría de estas investigaciones se han realizado en sujetos sanos, a diferencia de Akerman y cols., que identificaron en mujeres portadoras de Met alteraciones en la restricción de alimento, que disminuía los niveles séricos de BDNF y favorecía la hiperfagia, además de altos índices de dependencia a la recompensa a diferencia de los sujetos Val/Val ^{40, 42}. Con respecto a los casos identificados con síntomas de Bulimia, no se encontró asociación con el alelo Met como lo describió Gratacos y cols., en su metaanálisis de estudios caso-control, donde concluyeron que los portadores del alelo Met tenían 36% más riesgo de desarrollar un trastorno de alimentación que los individuos con el genotipo Val/Val ²⁴.

Se identificó una asociación significativa con la presencia del alelo Met (heterocigoto) en el grupo de adolescentes vs grupo control con IMC > 25, lo que podría indicar que la presencia del alelo Met pudiera estar implicado como un factor riesgo de psicopatología en el grupo de adolescentes con sobrepeso u obesidad, pero no en el grupo de individuos con sobrepeso u obesidad sin psicopatología ²⁴. Se considera interesante, la propuesta de realizar estudios de diseño longitudinal en una población de mayor tamaño que podría dar una visión más amplia al respecto.

Hasta el momento la obesidad sigue siendo considerada una condición cuya etiología es multifactorial y poligenica.

Los hallazgos de este estudio son similares a otros ya reportados, como el de Kilpeläinen y cols., quienes publicaron un metaanálisis que incluyó individuos de descendencia europea en busca de un loci cercano al *bdnf* para la susceptibilidad a la obesidad o su influencia en el peso al nacimiento ³⁶.

CONCLUSIONES Y RECOMENDACIONES.

Los resultados mostrados en esta investigación son preliminares. Se evaluó la asociación de las variantes genéticas del polimorfismo Val66Met del gen *bdnf* y sobrepeso/obesidad en adolescentes que buscaron atención psiquiátrica vs controles sanos, con IMC > y < a 25, sin encontrar relación.

Se identificó una asociación significativa con respecto a la presencia del alelo Met en los adolescentes vs el grupo control con IMC > 25, lo que podría sugerir como alelo de riesgo para la presencia de psicopatología en población joven con sobrepeso u obesidad.

En población adolescente con sobrepeso u obesidad no es raro identificar conductas alimentarias de riesgo, identificando que poco menos la mitad de ellos presentan síntomas de trastornos de alimentación no diagnosticado ya que el motivo de consulta principal no fue este. Dado que se trata de una población de riesgo, se sugiere investigar intencionadamente estos síntomas con la consiguiente intervención oportuna y reducción de complicaciones futuras.

Dentro de las limitaciones de este trabajo tenemos el diseño trasversal y la heterogeneidad de los grupos control, sin embargo se tuvo en cuenta que el genotipo no varía con el tiempo. Otra limitación fue el bajo poder estadístico por las muestras pequeñas, por lo que es necesario ampliar el número para el estudio futuro.

Tomando en cuenta que el genotipo del polimorfismo no es una variable que se modifique, los resultados no fueron los esperados. Sin embargo no se descarta que la diferencia étnica y

genética en la población pudiera explicar el conflicto asociado con los resultados.

Es interesante cómo la evidencia colectiva es consistente con respecto a que estos alelos (Val o Met) confieren riesgo genético a trastornos particulares, sin solapamiento entre los diferentes trastornos mentales, ya que un trastorno psiquiátrico o rasgo puede estar asociado con el alelo Met, mientras una condición distinta puede estar asociada con el alelo Val.

Es importante puntualizar que la obesidad y los trastornos de la conducta alimentaria son condiciones cuya etiología se considera multifactorial y multigénica; sin embargo, a pesar de la alta carga genética asociada, no logramos obtener asociación con el grupo de estudio y el gen *bdnf*, por lo que se recomienda realizar estudios similares considerando otros genes que pudieran estar implicados.

REFERENCIAS.

1. Lama Morea RA, Franchb AA, Gil-Camposc M, Trabazod RL, Martínez Suáreze V, Moráis López A, Moreno Villaresf JM, Pedrón Ginerg MC, Comité de Nutrición de la AEP. Obesidad Infantil. Recomendaciones del Comité de Nutrición de Asociación Española de Pediatría Parte I. Prevención. Detección precoz. Papel del pediatra. *An Pediatr (Barc)*. 2006; 65 (6):607-15.
2. Una mirada a la salud de México. El sobrepeso y la obesidad.
http://www.issste.gob.mx/www/programas/influenza/documents/miradasaludmex_boletin_mayo2010.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
4. 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.
5. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Avila M, Sepúlveda-Amor J. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2006. Cuernavaca, México: Instituto Nacional de Salud Pública, 2006; 94-97.
6. Organización Mundial de la Salud: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs311/es/>
7. Cebolla A, Perpiñá C, Lurbe E, Alvarez-Pitti J, Botella C. Prevalencia del trastorno por atracón en una muestra clínica de obesos. *An Pediatr (Barc)*. 2012. doi:10.1016/j.anpedi.2011.11.027
8. Krebs NF, Himes JH, Jacobson D, Nicklas TA. Assessment of Child and Adolescent Overweight and Obesity. *Pediatrics* 2007; 120:S193.
9. 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; 36:136–140.
10. Rubio MA, Salas-Salvadó J, Barbany M, Moreno B, Aranceta J, Bellido D, Blay V, Carraro R, Formiguera X, Foz M, De Pablos PL, García-Luna PP, Grieria JL, López de la Torre M, Martínez JA, Remesar X, Tebar J, Vidal J. Consenso SEEDO 2007 para la evaluación del sobrepeso y la obesidad y el establecimiento de criterios de intervención terapéutica. *Rev Esp Obes* 2007; 5 (3): 135-175.
11. Chaput JP, Doucet E and Tremblay A. Obesity: a disease or a biological adaptation? An update. *Obesity reviews*, International Association for the Study of Obesity. 2012. doi: 10.1111/j.1467-789X.2012.00992.x
12. Organización para la Cooperación y Desarrollo Económico:
<http://www.oecd.org/els/healthpoliciesanddata/49716427.pdf>

13. Elks CE, Loos RJJ, 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.
14. Barker DJP. Fetal origins of coronary heart disease. *BMJ* 1995; 311(15): 171-174.
15. Eriksson JG, Forsen T, Tuomilehto J, Osmond C, Barker DJP. *Diabetologia*, 2003; 46:190-194.
16. Ranadive SA, Vaisse Ch. Lessons from Extreme Human Obesity: Monogenic Disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008; 37: 733–751.
17. 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.
18. 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, 30-37.
19. Noble EE, Billington JCh, Kotz CM, Wang Ch. The lighter side of BDNF. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 2011; 300:R1053–R1069.
20. Rosas-Vargas H, Martínez-Ezquerro JD, Bienvenu T. Brain-Derived Neurotrophic Factor, Food Intake Regulation, and Obesity. *Archives of Medical Research.* 2011; 42:482-494.
21. 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; 95:110–112.
22. 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; 314:140–143.
23. 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; 126:122–123.
24. Gratacos, M., Gonzalez, J.R., Mercader, J.M., 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: 911–922.
25. Ranadive SA, Vaisse Ch. Lessons from Extreme Human Obesity: Monogenic Disorders. *Endocrinol Metab Clin N Am.* 2008; 37: 733–751.
26. 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; 17:2254–2257.
27. 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; 19:2436–2439.
 28. 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.
 29. Cordeira J, Rios M. Weighing in the Role of BDNF in the Central Control of Eating Behavior. *Mol Neurobiol*. 2011; 44:441–448.
 30. 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; 33:300–304.
 31. Karczewska-Kupczewska M, Strączkowski M, Adamska A, Nikołajuk A, Otziomek E, Górka M, et al. Decreased serum brain-derived neurotrophic factor concentration in young nonobese subjects with low insulin sensitivity. *Clinical Biochemistry*. 2011; 44: 817–820.
 32. Sandholt CH, Vestmar MA, Bille DS, Borglykke A, Almind K, Hansen L, et al. Studies of Metabolic Phenotypic Correlates of 15 Obesity Associated Gene Variants. *PLoS ONE*. 2011; 6(9): e23531. doi:10.1371/journal.pone.0023531
 33. Han JC, Liu QR, Jones MP, Levinn RL, Menzie CM, Jefferson-George QS, et al. Brain-Derived Neurotrophic Factor and Obesity in the WAGR Syndrome. *N Engl J Med*. 2008; 359:918-927.
 34. Arijia V, Ferrer-Barcala 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.
 35. Friedel S, Horro FF, Wermter AK, Geller F, Dempfle A, Reichwald K, et al. Mutation screen of the brain derived neurotrophic factor gene (BDNF): identification of several genetic variants and association studies in patients with obesity, eating disorders, and attention-deficit/hyperactivity disorder. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet*, 2005; 132B:96–99.
 36. Kilpeläinen TO, Hoed M, Ong KK, Grøntved A, Brage S, Jameson K. Obesity-susceptibility loci have a limited influence on birth weight: a meta-analysis of up to 28,219 individuals. *Am J Clin Nutr*. 2011; 93:851–60.
 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: S2–S18.
 38. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders. American Psychiatric Association, Fifth Edition, 2013; 350-353.

39. Arias Horcajadas F, Sánchez Romero S, Gorgojo Martínez Jj, Almódovar Ruiz F, Fernández Rojo S, Llorente Martín F. Diferencias clínicas entre pacientes obesos mórbidos con y sin atracones. *Endocrinol Nutr.* 2006;53 (7):440-7
40. 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; 185:39–43.
41. 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; 42:1554–1559.
42. 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.
43. Mercader JM, Ribasés M, Gratacó M, González JR, Baye M, De Cid R et al. Altered brain-derived neurotrophic factor blood levels and gene variability are associated with anorexia and bulimia. *Genes, Brain and Behavior.* 2007; 6: 706–716.
44. Kaplan AS, Levitan RD, Yilmaz Z, Davis C, Tharmalingam S, Kennedy JL. A DRD4/BDNF Gene–Gene Interaction Associated with Maximum BMI in Women with Bulimia Nervosa. *Int J Eat Disord* 2008; 41:22–28.
45. Genis AM, Tovilla-Zárate CA, Camarena B, Aguilar A, Flores-Lázaro JC, Lanzagorta N, Santana-Vargas D, Fresán A, Campillo C, Escamilla M, Nicolini H. Evidencia de identidad alélica para el gene del receptor DRD4 a dopamina en pacientes con esquizofrenia familiar de origen mexicano. *Rev Latinoam Psiquiatría* 2012;11(2):33-37
46. Bulik CM, Sullivan PF, Kendler KS. Genetic and Environmental Contributions to Obesity and Binge Eating. *Int J Eat Disord.* 2003; 33: 293–298.
47. Dingemans AE, Van Furth EF. Binge Eating Disorder Psychopathology in Normal Weight and Obese Individuals. *Int J Eat Disord* 2012; 45:135–138.
48. Sheehan DV, Sheehan KH, Shytle RD, Janavs J, Bannon Y, Rogers JE. Reliability and validity of the Mini International Neuropsychiatric Interview for Children and Adolescents (MINI-KID). *J Clin Psychiatry.* 2010;71 (3):313-326
49. López Aguilar X, Mancilla Díaz JM, Vázquez Arévalo R, Álvarez Rayón GL, Franco Paredes K. Un estudio exploratorio sobre propiedades psicométricas del cuestionario de patrones de alimentación y pesorevistado (QEWP-R). *Psicologia.com.* 2011; 15:19. <http://hdl.handle.net/10401/4090>.

50. Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud.
<http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/compi/rlgsmis.html>.
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

ABREVIATURAS.

AN: Anorexia Nerviosa.

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

***bdnf*:** Gen del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (por sus siglas en inglés).

BN: Bulimia Nerviosa.

DM2: Diabetes Mellitus tipo 2.

ENN: Encuesta Nacional de Nutrición.

ENSANUT: Encuesta Nacional en Salud y Nutrición.

GWAS: Estudios de Asociación de Genoma Ampliado (por sus siglas en inglés).

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

IMC: Índice de masa corporal.

OECD: Organización de Cooperación y Desarrollo Económico (por sus siglas en inglés).

OMS: Organización Mundial de la Salud.

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

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

TDA: Trastorno de Alimentación.

TPA: Trastorno por Atracón.

Trk: receptor de la familia tropomiosina quinasa.

ANEXOS. Anexo 1.

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

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE OBESIDAD Y SOBREPESO, TRASTORNO POR ATRACÓN Y VARIANTES GENÉTICAS DEL POLIMORFISMO VAL66MET DE *bdnf* EN ADOLESCENTES

Nombre del Paciente:

Estamos invitando a su 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 ciertos genes en niños y adolescentes que se ha observado en otros países pueden favorecer la presencia de sobrepeso u obesidad.

En la actualidad la obesidad es un importante problema de salud ya que aumenta el riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades que afectan el corazón, las arterias, el páncreas, 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 no se han realizado 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 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, años de escolaridad, vivienda, 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 tomara 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, las cuales de resultar positivas 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 identificarles) 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. Gabriela M. Cortés Meda residente de psiquiatría infantil y de la adolescencia con dirección en el Hospital Psiquiátrico Infantil “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. Gabriela M. Cortés Meda 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 algún otro trastorno o conducta alimentaria 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. Gabriela María Cortés Meda y/o el Dr. Humberto Nicolini Sánchez dentro de las instalaciones del HPIJNN en horario matutino, al teléfono 5558183178 o vía mail nisha_gcm@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 de sus hijos (as) si así lo desea podrá ser utilizada para crear un banco de DNA, es decir su muestra será almacenada por tiempo indefinido para futuros estudios genéticos que por sus características técnicas aún no están disponibles en nuestro laboratorio.

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

En el caso de que no acepte que las muestras de sus hijos 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 firme 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

Testigo 2

NOMBRE Y FIRMA 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 de obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de *bdnf* en adolescentes.

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.

En la actualidad la obesidad es un importante problema de salud ya que aumenta el riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades que afectan el corazón, las arterias, el páncreas, 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 no se han realizado 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 dos visitas:

VISITA 1:

c. 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, años de escolaridad, vivienda, 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:

a. 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 emplearas 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, 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. Gabriela M. Cortés Meda 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. Gabriela M. Cortés Meda 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. Gabriela María Cortés Meda y/o el Dr. Humberto Nicolini Sánchez dentro de las instalaciones del HPIJNN en horario matutino, al teléfono 5558183178 o vía mail nisha_gcm@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
NOMBRE Y FIRMA

Testigo 2
NOMBRE Y FIRMA

Nombre del **Investigador**: _____

Firma: _____

Fecha: _____

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO
(HPIJNN)

ESTUDIO DE ASOCIACIÓN DE OBESIDAD Y SOBREPESO, TRASTORNO POR ATRACÓN Y VARIANTES GENÉTICAS DEL POLIMORFISMO VAL66MET DE *bdnf* EN ADOLESCENTES

Nombre del Participante:

Lo estamos invitando 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 participar en un proyecto de investigación para determinar la existencia de ciertos genes en niños, adolescentes y adultos. Los cuales se ha observado en otros países pueden favorecer la presencia de sobrepeso u obesidad.

En la actualidad la obesidad es un importante problema de salud ya que aumenta el riesgo para el desarrollo de algunas enfermedades que afectan el corazón, las arterias, el páncreas, 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 no se han realizado 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 participe porque tienen las características de la población que estamos buscando. Para el estudio, queremos 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 se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de la investigación en dos visitas:

PASO 1:

a. Se le realizara 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, años de escolaridad, vivienda, nivel socioeconómico. Se les solicitara que respondan un breve cuestionario por escrito. Si decide participar en esta investigación, estará dando permiso o "autorizando" a los investigadores para que recolecten y utilicen su información personal de salud.

PASO 2:

b. Le pediremos que done una muestra de sangre de aproximadamente cuatro mililitros (4 ml.), que se tomara 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 en este estudio le traerá como beneficio la posibilidad de identificar la presencia de conductas alimentarias de riesgo, las cuales de resultar positivas 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 que se pudieran identificar. Y en caso de identificar algún factor de riesgo se les informara en ese momento cual es la recomendación.

DERECHO A RETIRARTE DEL ESTUDIO

La participación en este estudio es voluntaria. Si decide participar en el estudio, estará autorizando el uso y divulgación de la información recolectada (NO los datos personales que puedan identificarles) al firmar esta forma. Puede cancelar en cualquier momento su autorización para que los investigadores recaben, usen y compartan su información personal de salud. La solicitud para cancelar esa autorización debe hacerse por escrito con la Dra. Gabriela M. Cortés Meda residente de psiquiatría infantil y de la adolescencia con dirección en el Hospital Psiquiátrico Infantil “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, destruyendo las muestras de sangre y toda la información que se haya recabado hasta ese momento.

CONFIDENCIALIDAD

Su identidad y cualquier otra información que nosotros obtengamos acerca de usted 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. Gabriela M. Cortés Meda y las personas que trabajan con ella en este proyecto en este centro tendrán acceso a ella. Esto significa que su nombre, dirección, fecha de nacimiento y cualquier otra información que pudiera identificarlo no será proporcionado a nadie sin su consentimiento escrito. Ninguna información de este estudio 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 algún otro trastorno o conducta alimentaria de riesgo que no se encuentre en su expediente del Hospital que se anexara un breve resumen a su expediente con la finalidad de que se brinde tratamiento y seguimiento adecuado para mejorar el pronóstico.

Su 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.

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 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. Gabriela María Cortés Meda y/o el Dr. Humberto Nicolini Sánchez dentro de las instalaciones del HPIJNN en horario matutino, al teléfono 5558183178 o vía mail nisha_gcm@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**: _____

Firma: _____

Testigo 1
NOMBRE Y FIRMA

Testigo 2
NOMBRE Y FIRMA

Nombre del **Investigador**: _____

Firma: _____

Fecha: _____

Anexo 2.

M.I.N.I. KID

MINI INTERNATIONAL NEUROPSYCHIATRIC INTERVIEW para Niños y Adolescentes

Versión en Español

USA: D. Sheehan, D. Shytle, K. Milo
University of South Florida - Tampa

FRANCE: Y. Lecrubier, T Hergueta.
Hôpital de la Salpêtrière - Paris

Versión en Español:

USA: M. Colón-Soto, V. Díaz, O. Soto
University of South Florida - Tampa

© Copyright 1998, 2000, Sheehan DV

Todos los derechos están reservados. Ninguna parte de este documento puede ser reproducida o transmitida en forma alguna, ni por cualquier medio electrónico o mecánico, incluyendo fotocopias y sistemas informáticos, sin previa autorización escrita de los autores. Investigadores y clínicos que trabajen en instituciones públicas o lugares no lucrativos (incluyendo universidades, hospitales no lucrativos e instituciones gubernamentales) pueden hacer copias de la M.I.N.I. para su uso personal.

La MINI para adultos está disponible:

En un programa para la computadora en el "Medical Outcome Systems, Inc" en www.medical-outcomes.com

También está disponible gratuito a través del "Medical Outcome Systems, Inc" en www.medical-outcomes.com

- MINI cambios, adelantos & revisiones
- Traducciones de la MINI en mas de 30 idiomas
- La MINI Selección de pacientes para especialidades primarias
- La MINI Plus para la investigación
- La MINI Kid para niños y adolescentes
- La MINI Seguimiento de pacientes para seguir la respuesta al tratamineto

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

NOMBRE: _____ EDAD: _____ FECHA _____

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

1. Durante los pasados 6 meses, alguna vez comiste más que la mayoría de la gente, (por ejemplo: más que tus amigos), y pensarías que ¿fue realmente una gran cantidad de alimento?
SI _____ NO _____
- ¿Alguna vez comiste una cantidad realmente grande de alimento en un período de tiempo (más o menos 2hrs)?
SI _____ NO _____
2. Cuando comiste una cantidad realmente grande de alimento ¿alguna vez sentiste que no podías parar de comer? o ¿Sentiste qué no podías controlar que o cuanto estabas comiendo?
SI _____ NO _____
3. Durante los pasados 6 meses ¿Qué tan a menudo comiste una cantidad realmente grade 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 tí?
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 6 meses, ¿alguna vez tomaste pastillas para impedir la ganancia de peso después de comer mucho?

SI _____ NO _____

¿Qué tan a menudo, en promedio, hiciste esto?

- a). Menos de una vez a la semana _____
- b). Una vez a la semana _____
- c). 2-3 veces a la semana _____
- d). 4-5 veces a la semana _____
- e). Más de 5 veces a la semana _____

13. Estoy tratando intencionadamente de perder peso, comiendo menos:

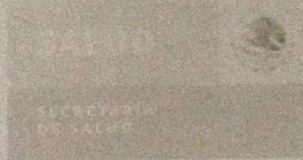
SI _____ NO _____

Anexo 3.



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

Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"



Oficio: DI/CI/810/0912
Asunto: Aprobación
México, D.F., a 25 septiembre de 2012.

DRA. GABRIELA M. CORTÉS MEDA
PRESENTE

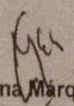
Por este medio le informamos que el proyecto de investigación titulado "**Asociación de obesidad y sobrepeso con variantes genéticas de polimorfismo Val66met de BDNF en adolescentes.**" registrado en esta División de Investigación la clave **IT2/17/0812**, para obtener la diplomación en la Especialidad de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, ha sido **Aprobado**.

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

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

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

ATENTAMENTE


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

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



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



Hospital Psiquiátrico Infantil "Dr. Juan N. Navarro"

No. de oficio: CEI/167

Asunto: Dictamen de Aprobación

México D.F., a 20 de diciembre del 2012

DRA. GABRIELA M. CORTÉS MEDA
RESIDENTE DE LA ESPECIALIDAD EN
PSIQUIATRÍA INFANTIL Y DE LA ADOLESCENCIA

Comunico a usted que el Comité de Ética en Investigación, ha evaluado el protocolo titulado "Estudio de asociación de obesidad y sobrepeso, trastorno por atracón y variantes genéticas del polimorfismo Val66Met de *bdnf* en adolescentes", proyecto de tesis para obtener el diploma de la Especialidad en Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, con clave en el hospital IT2/17/0812, apareciendo como tutor el Dr. Humberto Nicolini Sánchez.

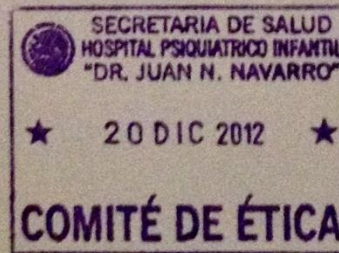
El Comité de Ética en Investigación decide dar al protocolo el carácter de **aprobado**.

La aprobación se realiza bajo el requisito indispensable del establecimiento de las Bases de Colaboración para la elaboración de este protocolo, entre el Hospital y el Instituto Nacional de Medicina Genómica.

Tengo a bien recordarle que debe cumplir con la obligación de notificar a este comité sobre todo evento que reestructure las condiciones éticas del proyecto, de comunicar el inicio del reclutamiento y la finalización del estudio, y de entregar por escrito un informe final. Debe tener presente que los compromisos que usted ha adquirido con el hospital incluyen la imprescindible devolución de los resultados a los sujetos de estudio participantes en el protocolo.

Atentamente

PSIC. VERÓNICA PÉREZ BARRÓN
PRESIDENTE DEL COMITÉ
DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN



C.c.p. Dra. Dora María Pérez Ordaz.- Directora del Hospital
Dra. Araceli Gerardo Rojas.- Jefe de la División de Enseñanza y Capacitación
L. E. O. Lucio Arcadio Rosencrans.- Secretario del Comité de Investigación