

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



TESIS:

Asociación del gen *FTO* y sus polimorfismos con trastornos
de la conducta alimentaria en adolescentes del
Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México

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

América Catalán Nava

TUTORA:

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

CIUDAD DE MÉXICO, JUNIO 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

HOJA DE DATOS

Nombre del Alumno autor del trabajo de Tesis:

América Catalán Nava

Correo electrónico: americacn43@gmail.com

Nombre del Tutor (a):

Dra. Alma Delia Genis Mendoza

Correo electrónico: adgenis@inmegen.gob.mx

Institución donde labora: Instituto Nacional de Medicina Genómica

RESUMEN

Antecedentes. Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), anorexia nerviosa (AN), bulimia nerviosa (BN) y trastorno por atracón (TA), son trastornos mentales complejos. Se conocen múltiples factores implicados en su aparición. La obesidad premórbida y sobrepeso son frecuentemente asociados. Esta lógica proporciona una hipótesis para el estudio de la asociación entre los polimorfismos (SNPs) relacionados con la obesidad, el gen FTO y TCA.

Objetivo. Identificar la posible asociación entre los SNPs *s6499640*, *rs1558902* del gen FTO con los TCA en adolescentes mexicanos.

Material y método. Se incluyeron 25 pacientes, que cumplieron criterios diagnósticos de DSM-5. Se les aplicó cuestionario de actitudes hacia la comida. (EAT-26). Escala de Evaluación de Síntomas Depresivos en niños y adolescentes de Birlson (DSRS), Cuestionario de patrones de alimentación y peso versión revisada (QEWP-R) y Mini Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica para niños y adolescentes MINI-KID. Se obtuvieron frecuencias genotípicas y alélicas, así como análisis poblacional de Hardy-Weinberg. Mediante el programa FINNETI se realizó la asociación de los SNPs.

Resultados. En la EAT-26 el genotipo A/A del SNPs *rs6499640* tuvo un puntaje promedio de 41 contra el 31 del genotipo A/G. La variante polimórfica T/T del *rs1558902* tuvo un promedio de 37.9 respecto a los sujetos portadores del alelo A. La QEWP-R mostró predominio de trastornos no especificados y de BN.

Conclusiones. Los resultados muestran una asociación positiva significativa entre el alelo A del SNP *rs6499640* y la presentación de BN, AN y TA, así como para el alelo T del SNP *rs1558902* para los mismos trastornos.

Términos MeSH: TCA, FTO, Obesidad.

ÍNDICE

INTRODUCCIÓN.....	- 1 -
MARCO TEÓRICO	- 2 -
Anorexia.	- 2 -
Bulimia.	- 3 -
Trastorno por atracón.....	- 4 -
Epidemiología.....	- 4 -
Etiología.....	- 5 -
Neuropéptidos involucrados en la regulación del apetito y en los TCA.....	- 6 -
Trastornos de alimentación y su relación con FTO.	- 7 -
Clasificación y características clínicas de los TCA.....	- 9 -
Anorexia.	- 9 -
Bulimia.....	- 10 -
Trastorno por atracón:	- 11 -
OBJETIVOS	- 11 -
General:	- 11 -
Específicos:	- 11 -
JUSTIFICACIÓN.....	- 12 -
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.	- 12 -
HIPÓTESIS.....	- 13 -
MATERIAL Y MÉTODO	- 13 -

Diseño del estudio:	- 13 -
Muestra:	- 13 -
Procedimiento:	- 13 -
Criterios de selección:	- 14 -
Inclusión.	- 14 -
Exclusión.....	- 14 -
Eliminación.....	- 14 -
Variables:	- 15 -
Instrumentos de medición:	- 15 -
Cronograma de actividades.	- 18 -
Análisis estadístico:	- 18 -
Consideraciones éticas:	- 19 -
RESULTADOS.	- 20 -
Datos sociodemográficos.	- 20 -
Datos clínicos.	- 20 -
Análisis genético.	- 23 -
DISCUSIÓN.	- 24 -
CONCLUSIONES.	- 25 -
LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES	- 26 -
Limitaciones del estudio.	- 26 -
Recomendaciones.	- 26 -

REFERENCIAS	- 27 -
ANEXOS	- 32 -
Anexo 1	- 32 -
Anexo 2	- 33 -
Anexo: 3	¡Error! Marcador no definido.
Anexo 4	- 36 -
Anexo 5	- 39 -
Anexo 6	- 41 -
Anexo 7	- 44 -
Anexo 8	- 47 -
Anexo 9	- 47 -
Anexo 10	- 47 -

INTRODUCCIÓN

Los trastornos de la conducta alimentaria (TCA), es decir, la anorexia nerviosa (AN), la bulimia nerviosa (BN) y el trastorno por atracón, son trastornos mentales complejos y de gran importancia para las políticas de salud pública ya que están asociados con una alta carga de morbilidad y mortalidad debido a sus graves consecuencias médicas y psicológicas.

Los TCA se caracterizan por comportamientos alimenticios anormales con el objetivo de mantener un bajo peso corporal debido al miedo patológico del paciente a la ganancia ponderal asociado a alteraciones en la percepción de su propia forma corporal. Estos trastornos afectan principalmente a mujeres jóvenes y se constituyen en trastornos severos casi siempre crónicos, con alta mortalidad y disfuncionalidad.

Los pacientes con dicho trastorno esconden su comportamiento, y niegan que sus patrones de alimentación sean inadecuados. Este problema de salud es prevalente en la atención primaria y causa de elevada morbimortalidad en la población pasando la mayoría de las veces desapercibidos.

Actualmente se conocen múltiples factores implicados en su aparición, relacionándose los factores sociales, genéticos, culturales así como la desregulación en los sistemas neurobiológicos; estos mismos factores parecen estar implicados también en la presencia concurrente de síntomas de ansiedad y depresivos. Algunos factores específicos son los siguientes: en los pacientes con AN se ha asociado como factor predisponente al trastorno de personalidad obsesivo-compulsivo, fobia social, TOC, y Asperger; en el caso de la BN y la anorexia purgativa se relacionan con con trastornos con falta de control de los impulsos como TDAH, el abuso de sustancias y el trastorno límite de la personalidad. Si conocemos estos antecedentes tenemos mayores posibilidades de proporcionar un terreno sólido en tratamientos psicológicos y farmacológicos que mejoren la economía y calidad de vida de las personas con TCA.

El presente trabajo trata de describir la presencia de síntomas afectivos y de ansiedad en adolescentes con TCA del Hospital Psiquiátrico Infantil y evaluar la asociación de estos con dos variantes genotípicas del gen FTO.

MARCO TEÓRICO

Los trastornos de la conducta alimentaria son padecimientos mentales graves que se encuentran asociados a numerosos desenlaces negativos, incluyendo complicaciones médicas, disfunción cognitiva, emocional y de las funciones sociales^{1,18}.

Anorexia.

A lo largo de la historia podemos encontrar una serie de denominaciones utilizadas para describir fenómenos similares a lo que hoy conocemos como anorexia nerviosa, bulimia nerviosa y trastorno por atracón. Desde la antigüedad, es posible encontrar una serie de descripciones sobre alteraciones cuantitativas de la ingesta, entre ellas, las descripciones sobre ayunos continuos y exageradamente prolongados pueden encontrarse en textos bíblicos³.

La historia de la anorexia y la bulimia se remonta a la Edad Media donde los primeros relatos hablan de una enfermedad misteriosa que transformaba a las personas que la padecían y se caracterizaba por la gran pérdida de peso por una dieta de hambre autoimpuesta. Entre los siglos XIII y XVII, alrededor de 90 santas, de un total de 261 registradas en el Acta Sanctorum (santas benditas, veneradas y sirvientes de Dios), presentaban síntomas similares a los de la anorexia nerviosa moderna⁴.

Los primeros textos que describen cuadros similares, a los que ahora conocemos como anorexia datan del siglo XVII, siendo el médico inglés Richard Morton el primer autor que describe con gran detalle y un cuadro de Anorexia Nerviosa, en un texto titulado A Treatise of Comsumptions, en 1689. En la descripción hace referencia a la anorexia, pérdida de peso, amenorrea, estreñimiento e hiperactividad, sin encontrar alteraciones físicas que lo justifiquen, y atribuyéndolo a la tristeza y a las preocupaciones.

En 1873, casi simultáneamente, Gull en Londres y Lassegue en París, describen cuadros de AN, atribuyendo su causalidad a la entonces llamada histeria, y denominándolos respectivamente "apepsia histérica" y "anorexia histérica", descartando inicialmente la causalidad orgánica de la enfermedad.

En 1914, Simmonds, establece una nueva hipótesis causal de la AN, la disfunción hipofisaria, pero más adelante, Sheehan, en 1938, establece las diferencias entre AN y caquexia hipofisaria de origen isquémico.

Desde el punto de vista de la psiquiatría, el psicoanálisis fue la primera escuela que estableció interpretaciones causales. Freud, Abraham, Fenichel o M.Klein consideraron la AN como una

neurosis, relacionándola primero con la histeria y después con la melancolía. Ha sido considerada, como enfermedad relacionada al espectro depresivo, al histérico, al obsesivo-compulsivo, al psicótico, hasta que tomó una identidad propia, aún cuando todavía es frecuentemente asociada o comórbida con otros trastornos mentales.

En Gottingen, en 1965, se elaboraron tres conclusiones básicas:

- La enfermedad está en relación con las transformaciones de la pubertad.
- El conflicto es corporal y no estrictamente de la función alimentaria.
- La etiopatogenia y la clínica son diferentes de los conflictos neuróticos.

Los trabajos de Hilde Bruch en 1973, haciendo hincapié en la distorsión de la imagen corporal ya referido por Russell (1970, 1977), concertando las hipótesis biologicistas con las sociales y psicológicas, y últimamente de autores entre los que destacan Garfinkel y Garner (1982), han contribuido a un establecimiento del modelo vigente de la AN como enfermedad diferenciada, de patogénesis compleja, con manifestaciones clínicas que son el resultado de múltiples factores predisponentes y desencadenantes, dentro de un modelo etiopatogénico bio-psico-social.

Finalmente, aparecerán los criterios diagnósticos del CIE-9 (1977), DSM-III (1980), de la Organización Mundial de la Salud y de la Asociación Psiquiátrica Americana, respectivamente⁵.

Bulimia.

A lo largo de la historia han existido una serie de denominaciones a fenómenos de apariencia similar a lo que hoy conocemos como BN: boulimos, boulimia, boulimus, bolismos, bulimos.

El primer informe sobre el fenómeno clínico de hambre extrema o insoportable fue hecho por Diocles de Karystos, médico griego del siglo IV a.C.

Los informes sobre los pacientes que ininterrumpidamente se alimentan día y noche se encuentran en Asclepiades, otro médico griego que practicó en Roma en el siglo I a.C. Más tarde, Vander Linden (1656) enfatizó más precisamente el significado dual del verbo bulimio: hambre y desmayo⁶.

Sin embargo la BN es un trastorno menos conocido desde el punto de vista histórico, tal vez por su evolución natural menos dramática, por la menor “relevancia personal” de sus afectadas o también porque su ocultación ha sido siempre más fácil.

Las primeras referencias médicas datan de 1708, y en los últimos 50 años se han publicado múltiples trabajos sobre el tema. Sin embargo, las conductas de purga, y la ingesta alimentaria

abusiva y descontrolada se conoce bien desde tiempos remotos. Hoy en día también se sabe que la BN tiene una identidad propia, diferenciada, con claros criterios diagnósticos, establecidos, al igual que para la AN, apareciendo por primera vez en criterios diagnósticos del CIE-9 (1977), DSM-III (1980), de la Organización Mundial de la Salud y de la Asociación Psiquiátrica Americana, respectivamente ⁵.

Trastorno por atracón.

El trastorno por atracón se reconoció cuando Stunkard describió en una muestra de pacientes obesos un síndrome caracterizado por la presencia de ingesta compulsiva de alimentos (atracones)⁷.

En el DSM-IV, el trastorno por atracón solo apareció en el apéndice de criterios como criterios en investigación, con ejes propuestos para estudios posteriores. Así, el trastorno por atracón se diagnosticaba dentro de la amplia etiqueta de trastorno de la conducta alimentaria no especificado (TANE)

El trastorno por atracón supone uno de los nuevos trastornos del DSM 5, ya que aparece por primera vez como entidad propia en esta nueva edición⁸.

Epidemiología.

Los TCA son enfermedades psiquiátricas graves, que afectan entre 7 al 10% de la población femenina. En comparación con los hombres, hay más mujeres que están afectadas, con mayor incidencia en la adolescencia para la AN y en adolescentes tardíos para la BN. La AN tiene una de las tasas de mortalidad más altas de las enfermedades mentales, no solo por el riesgo elevado de suicidio, si no también por las complicaciones médicas atribuidas al bajo peso o la desnutrición. Se han convertido en la tercera enfermedad crónica en las mujeres jóvenes de las sociedades occidentales ^{9, 10, 11, 12}. y por ejemplo, la anorexia es la primera causa de muerte de adolescentes en Europa¹⁶.

La presencia de los TCA, ha sido asociada con una mala calidad de vida en aquellas personas que los portan, estados de obesidad o desnutrición y tasas altas de morbilidad psicosocial y mortalidad prematura. Además, el tratamiento de estos trastornos requiere de la acción de un equipo multidisciplinario, implicando a menudo a largo plazo hospitalización, lo que conduce a un gran consumo de recursos ².

Los TCA son poco frecuentes en la población general, pero muy comunes entre los adolescentes. Las tasas promedio de prevalencia reportadas en mujeres jóvenes son de 0,3%

en AN y de 1% para la BN¹³. Por su parte, el trastorno por atracón (TA) es el trastorno alimenticio más común en la población general, con una prevalencia de alrededor del 1,5% en adolescentes. En adultos se asocia con resultados físicos y psicológicos adversos^{14,15}.

En México, la proporción de adolescentes (10 a 19 años), en riesgo de tener un trastorno de la conducta alimentaria fue de 1.3% (1.9% en el sexo femenino y 0.8% en el sexo masculino). En la comparación entre grupos de edad, los varones de 14 a 19 años tuvieron una mayor prevalencia de conductas de riesgo, que los adolescentes de 10 a 13 años. Las adolescentes de 14 a 19 años tuvieron una mayor prevalencia de todos los trastornos de la conducta alimentaria que las adolescentes de 10 a 13 años¹⁷.

En el 2015, la morbilidad hospitalaria por sexo en TCA en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan. N. Navarro” fue en mujeres un total de 7 y 2 hombres, con un total 9, porcentaje 1%.

Etiología.

Muchas teorías han abordado la etiología de los TCA, mencionado que es multifactorial, tomando en cuenta a los que se centran en los aspectos físicos, sociales, estructura familiar y vínculos neurobiológicos.

La etiología de los trastornos de la alimentación implica una compleja interacción biopsicosocial^{18,19,20}.

Entre pacientes con TCA, los antecedentes heredo-familiares sugieren una predisposición genética, asimismo, ha habido asociación con otros factores de riesgo, como; a la personalidad perfeccionista, depresión y baja autoestima^{21,22,23}.

La endocrinología también ha señalado la importancia del sexo femenino, mencionado que existen factores hormonales que influyen en su etiología, que a la vez se encuentran muy ligados con el desarrollo de la pubertad.

Las principales vías de neurotransmisión implicadas en la conducta alimentaria son: la serotonina, la dopamina y, en menor medida, noradrenalina y el sistema endógeno cannabinoide^{21,22,23}.

El sistema neuronal serotoninérgico ha sido asociado con los TCA debido a que existe una disregulación con aumento y reducción de la concentración de los receptores en distintas áreas cerebrales. Algunas de estas alteraciones en el circuito neuronal serotoninérgico han sido relacionadas con otros trastornos como; el trastorno obsesivo-compulsivo, ansiedad, depresión, alteración en la saciedad, en donde existen las mismas disfunciones²⁴.

Los cambios serotoninérgicos probablemente contribuyen a la vulnerabilidad para la restricción alimentaria, encontrándose cambios en la concentración en los receptores 5-HT_{2A} en la corteza orbitofrontal lateral y medial, parte de la corteza cingulada y la corteza parietal. Estas alteraciones en la función de la serotonina cerebral podrían explicar parte de la ansiedad tan alta y conductas obsesivas en pacientes con AN. Es probable que la disfunción en el neurocircuito serotoninérgico conduzca a una reducción en la cantidad serotonina liberada en la sinapsis, por lo tanto, si consideramos que los ISRS ayudan a aumentar la concentración de este neurotransmisor en la sinapsis, podríamos explicar una parte de la eficacia en el tratamiento²⁵.

Diversas regiones cerebrales son las implicadas en los TCA. regiones prefrontales, ganglios basales, corteza parietal e insular. Los circuitos dorsales están asociados a pensamientos con inhibición excesiva del apetito, mientras que los circuitos ventrales y corteza parietal a la distorsión de la imagen corporal. La amígdala se ha asociada al miedo y la ansiedad aprendido hacia la comida. el hipocampo y el complejo de amígdala están implicados en la experiencia de recompensa y castigo, a través de densas redes de dopamina y serotonina que se liberan a las poblaciones neuronales y receptores; moduladas principalmente por serotonina ^{27,35}. En el caso de las personas con BN y trastorno por atracón, las alteraciones en la vía de la recompensa mesolímbica pueden subyacer al exceso en comer²⁶.

Neuropéptidos involucrados en la regulación del apetito y en los TCA.

La regulación del apetito está asistida por la secreción de neuropéptidos, como la leptina, la insulina, la grelina y la orexina, pero éstos están alterados en personas con AN y BN ²⁸.

La leptina se libera del tejido adiposo para señalar un aumento de las reservas de energía e iniciar con saciedad. En las personas con AN, los niveles de leptina se encuentran en niveles extremadamente bajos, debido al ayuno, pérdida de peso y disminución del tejido adiposo. En las personas con BN, los niveles de leptina son bajos a pesar del peso normal²⁹.

Por su parte, la grelina, una hormona gástrica, funciona de forma antagónica con la leptina, tiene efectos orexigenos, adipogénicos y somatotrópicos. Los niveles de grelina se reducen en la obesidad, y aumentan en las personas que restringen su consumo de calorías. Los niveles preprandiales de grelina son suprimidos por la oxintomodulina; por lo que es probable que los niveles de oxintomodulina se reduzcan en las personas con BN, pero elevados o normales en las personas con AN³⁰.

Otra de las hormonas que se ha visto implicada en los TCA es la colecistoquinina (CCK), esta hormona gastrointestinal induce saciedad y reduce la ingesta de alimentos. Las concentraciones basales de CCK plasmática son normales en personas con BN, pero se incrementan, tanto niveles basales y postprandial en personas con AN. En relación con estos trastornos encontramos al péptido pancreático YY (PYY), que es un regulador intestinal, algunos sugieren que PYY es un potente péptido anorexígeno que señala saciedad e inhibe la alimentación.

La transmisión dopaminérgica es inhibida por el ácido gamma-amino butírico (GABA) y excitada por el glutamato, y las acciones de estos sistemas neurotransmisores están mediadas por estas hormonas periféricas. Por lo tanto, es probable que la liberación de las hormonas periféricas en las personas con TCA conduzca a la activación de dopamina disfuncional y trastornos en el apetito normal²⁶.

Los individuos con trastorno por atracón comen impulsivamente y compulsivamente, compartiendo similitudes en la compulsión por no comer de pacientes con AN, sin embargo, aquellos con trastorno por atracón carecen del control del apetito³¹.

Trastornos de alimentación y su relación con FTO.

La obesidad premórbida y sobrepeso son frecuentemente asociados con anorexia nervosa, así como una carga genética familiar de obesidad³². En estudios de gemelos y familiares, se encontraron estimaciones de alta heredabilidad, lo que demuestra la contribución significativa de los factores genéticos en la anorexia nervosa³³.

Entre la gran cantidad de genes que se han propuesto como candidatos adecuados para estudios de asociación genética en trastornos de la conducta alimentaria, hay los que participan, directa o indirectamente, en los mecanismos moleculares de control de la ingesta de alimentos, el peso corporal y en el hipotálamo³⁴.

La hipótesis de esta asociación es que la modulación de comportamiento posiblemente relacionada con el efecto de los polimorfismos en estos genes puede conducir a cambios en el índice de masa corporal y la obesidad posterior. Esta lógica proporciona una hipótesis razonable para el estudio de la asociación entre los polimorfismos (SNPs) relacionados con la obesidad, el gen FTO y BN. Entre los SNPs que más se han estudiado y en los que más se ha observado esta asociación se encuentra el polimorfismo *rs9939609*, que se localiza 82,431kb abajo del

codón de inicio ATG de FTO^{14,20,37}. Éste fue encontrado en un estudio de asociación. El gen FTO está compuesto de nueve exones que abarcan más de 400 kb en el cromosoma 16.

Existen otros polimorfismos encontrados en este gen, los cuales también se han relacionado con cambios en el peso y un comportamiento alimentario anormal: *rs6499640*, *rs8050136*, *rs3751812*, *rs7190492*, *rs8044769*, *rs1558902*³⁶.

En la vía final del gen FTO éste codifica para una proteína con 2-oxoglutarato dependiente de ácido nucleico desmetilasa, cuya actividad está relacionada con la reparación del ADN, el metabolismo de los ácidos grasos, y con las modificaciones post-traduccionales.

Un dato importante es que el gen FTO se expresa predominantemente en células del cerebro, del tejido de los islotes pancreáticos, del tejido adiposo y de las glándulas suprarrenales³⁷.

Su alta expresión en el hipotálamo, la pituitaria y las glándulas suprarrenales indica un papel importante en el eje hipotálamo-hipófisis-adrenal, implicado en el peso corporal y regulación de la saciedad. Los estudios de heredabilidad han revelado que el apetito y el comportamiento alimenticio asociados con la susceptibilidad al aumento de peso están relacionados con un componente genético, haciendo relevante el estudio de las variantes del gen FTO como uno de los posibles factores genéticos de predisposición para los TCA.

En estudios de investigación básica, se ha observado que la privación de alimentos aumenta la expresión del gen FTO en el hipotálamo de ratón, consistente con la hipótesis de que los genes en el locus FTO desempeñan un papel en el comportamiento alimentario. Sin embargo, aún no se han identificado los fenotipos específicos de comportamiento alimenticio asociados con este polimorfismo genético³⁸. Sin embargo, varios SNPs en el primer intrón del gen FTO están fuertemente asociados con la obesidad en los jóvenes y en los adultos³⁹.

Considerando que la asociación de *rs9939609* con la obesidad es indiscutible, sigue habiendo incertidumbre acerca de la asociación potencial de esta variante con trastornos alimentarios como la AN y la BN⁴⁰.

Se ha encontrado que el sobrepeso y la obesidad premórbida son comunes en pacientes con bulimia, y una carga familiar con la obesidad. Por el contrario los IMC premórbidos en pacientes con AN tienden a ser bajos, así como tampoco se ha mostrado evidencia de predisposición familiar de obesidad⁴¹.

En un estudio en que compararon a 477 pacientes con AN y 984 controles, se observó una asociación significativa del polimorfismo del alelo A del *rs9939609*. Asimismo, también se

describió una asociación importante de este alelo de riesgo de obesidad FTO en 689 pacientes con AN.

Algo importante de mencionar es que los TCA suelen caracterizarse por la inestabilidad en el diagnóstico, con una alta migración entre los diferentes subtipos, e incluso entre diferentes trastornos de la alimentación. Por ejemplo, del 25 al 30% migran de AN a BN aunque la migración de BN a AN está menos frecuentemente descrita. Por lo tanto, es poco probable que la asociación observada de la rs9939609 (alelo A) con AN puede ser explicado por los pacientes de AN con una historia de BN⁴².

En el sentido opuesto, el factor genético más conocido que predispone a los seres humanos a la obesidad no monogénica son las variaciones en el gen de la masa grasa y la obesidad asociada, es decir, el gen FTO. Mientras que los polimorfismos en el gen de la FTO se han asociado de forma importante con el aumento del índice de masa corporal (IMC), así como la adiposidad a través de diferentes edades y poblaciones⁴³.

Se ha descrito que las personas portadores de los alelos de riesgo se sienten menos saciados, muestran más preferencias por los alimentos hipercalóricos y exhiben un mayor consumo de alimentos. No obstante lo anterior, la asociación de las variantes del gen FTO es compleja y los estudios recientes en modelos animales sugieren que el locus FTO no influye necesariamente en el comportamiento alimenticio sino en la proliferación de adipocitos⁴⁴.

En una dimensión de comportamiento no relacionado con la alimentación, los portadores de los alelos de riesgo del gen FTO son más impulsivos y tienen una tendencia a la búsqueda de excitación, así como al abuso de sustancias⁴⁵.

Clasificación y características clínicas de los TCA.

La quinta revisión del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales (DSM 5) dio lugar a cambios sustanciales con respecto a la clasificación de los TCA. En el DSM 5, los trastornos alimentarios y alimentarios se incluyen por primera vez en una sola categoría¹.

El trastorno por atracón (TA) se estableció como el tercer trastorno alimentario clásico, además de la anorexia nerviosa (AN) y la bulimia nerviosa (BN) ¹.

Anorexia.

La anorexia nerviosa es un trastorno multifactorial del neurodesarrollo, de etiología desconocida, que afecta a alrededor del 1% de la población⁵². Este complejo trastorno se observa principalmente en adolescentes y mujeres jóvenes entre 15 y 19 años de edad ⁵³.

La AN se caracteriza por una imagen corporal distorsionada y una restricción alimenticia hasta el punto de emaciación, probablemente como resultado de una respuesta altamente ansiogénica a la ingesta de alimentos apetecibles ⁵⁴.

A pesar del gran esfuerzo en investigación clínica y pre-clínica, aún no se conoce lo suficiente sobre la fisiopatología de AN en comparación con otros trastornos psiquiátricos y debido a lo anterior aún se sigue considerando como un problema derivado de la vanidad, la mala crianza de los hijos o la pertenencia a grupos específicos de individuos. Los genes contribuyen significativamente a las vulnerabilidades neurobiológicas, representando aproximadamente el 50-75% para riesgo de AN⁵⁵.

Se ha observado que los familiares de primer grado (i.e. padres) tienen un riesgo relativo de 11.3 veces más en comparación con la población general, así como que las madres muestran mayores tasas de trastornos afectivos, uso de sustancias y trastornos de ansiedad ⁵⁶.

Características descritas en el DSM 5.

Los criterios diagnósticos son los siguientes: A) Restricción del consumo energético en relación a los requerimientos, que conlleva a un peso corporal marcadamente bajo. Un peso marcadamente bajo definido como un peso inferior al mínimo normal o, para niños y adolescentes, inferior a lo que mínimamente se espera para su edad y estatura. B) Miedo intenso a ganar peso o a convertirse en obeso, o una conducta persistente para evitar ganar peso, incluso estando por debajo del peso normal. C) Alteración de la percepción del peso o la silueta corporales, exageración de su importancia en la autoevaluación o persistente negación del peligro que comporta el bajo peso corporal actual ¹.

Bulimia.

Características descritas en el DSM 5.

Los criterios diagnósticos son los siguientes: A. Presencia de atracones recurrentes. Un atracón se caracteriza por: 1) Ingesta de alimentos en un corto espacio de tiempo (e.g. dos horas) en cantidad superior a la que la mayoría de las personas ingerirían en un período de tiempo similar y en las mismas circunstancias, 2) Sensación de pérdida de control sobre la ingesta de alimentos (e.g. no poder parar de comer o no poder controlar el tipo o cantidad de comida que se está ingiriendo), B. Conductas compensatorias inapropiadas de manera repetida, con el fin de no ganar peso, como son provocación del vómito, uso excesivo de laxantes, diuréticos, enemas u otros fármacos, ayuno y ejercicio excesivo, C. Los atracones y las conductas

compensatorias inapropiadas tienen lugar como promedio al menos una vez por semana, y D. Auto-devaluación influida por el peso ¹.

Trastorno por atracón:

Características descritas en el DSM 5.

Los criterios diagnósticos son los siguientes: Sobreingesta frecuente (al menos una vez a la semana durante tres meses), con falta de control (no poder parar, no controlar la cantidad, etc.), acusados sentimientos de malestar psicológico y tres o más de los siguientes: A) Ingesta más rápida de lo normal, B) Ingesta hasta sentirse inconfortablemente lleno, C) Ingesta de grandes cantidades de alimento sin sentirse físicamente hambriento, D) Ingesta en soledad por sentimientos de vergüenza asociados a la cantidad ingerida. Así como sentimientos negativos sobre sí mismo (asco, depresión, culpa) posteriores a la ingesta ¹.

El presente trabajo trata de describir la presencia de síntomas afectivos y de ansiedad en adolescentes con TCA del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan. N. Navarro” y evaluar la asociación de estos con dos variantes genotípicas del gen FTO.

OBJETIVOS

General:

Identificar la posible asociación entre los *polimorfismos s6499640, rs1558902 del gen FTO* con los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes mexicanos.

Específicos:

- 1.- Identificar la presencia de polimorfismos del gen FTO asociados con cada uno de los TCA (AN, BN y TA).
2. Describir las frecuencias de los TCA (AN, BN y TA) en relación a los polimorfismos *s6499640, rs1558902 del gen FTO*.
3. Identificar otras comorbilidades psiquiátricas como ansiedad y depresión que se relacionen con estos trastornos.

JUSTIFICACIÓN

Los Trastornos de la conducta alimentaria (TCA) se han convertido en la tercera enfermedad más prevalente en las mujeres jóvenes en las sociedades occidentales. Se les ha relacionado con una mala calidad de vida, situaciones de obesidad o desnutrición y tasas altas de morbilidad psicosocial y mortalidad prematura².

En un inicio los TCA se habían ligado solo a países occidentales vinculándolos con estándares de belleza y delgadez, sin embargo, se ha podido observar que también se producen en los países no occidentales; existiendo factores etiológicos en común entre los TCA¹². Entre los factores que destacan se encuentran; los endocrinos, genéticos, rasgos psicológicos, biológicos, entorno familiar y sociocultural. Sin embargo cada día la evidencia ligada a una predisposición genética es mucho mayor; además de la obesidad ha sido sugerida para ser un factor de riesgo para bulimia nerviosa¹⁸. En consecuencia, se ha propuesto que los alelos riesgo para obesidad pueden ser más frecuentes en pacientes con bulimia nerviosa. Esta lógica proporciona una hipótesis razonable para el estudio de la asociación entre SNPs relacionados con la obesidad del gen *FTO*, *bulimia nerviosa*, *trastorno por atracón* y *anorexia nerviosa*, existiendo pocos estudios al respecto en la literatura internacional^{39,40,41,42}. Debido al impacto económico que estos trastornos conllevan, se necesita de un equipo multidisciplinario implicando, sobre todo por la hospitalización a largo plazo. Es conveniente realizar este estudio en nuestra población adolescente, ya que nuestro país cuenta con los primeros lugares de obesidad tanto en niños como en adultos; por lo que encontrar esta asociación, en un futuro podríamos desarrollar fármacos para incidir en síntomas de acuerdo a las características genéticas o alélicas para mejorar morbimortalidad en este tipo de población; además de poder hacer intervenciones sociales en población genéticamente vulnerable.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Los trastornos de conducta alimentaria tienen una etología multifactorial, entre los cuales el componente genético es de los más destacados. Hay estudios recientes que han encontrado relación entre genes de obesidad y trastornos de alimentación, sin embargo aún no hay la suficiente investigación y el reporte de estos trastornos, por lo que es necesario identificar este tipo de genotipos.

¿Existe asociación entre las variantes genéticas de los polimorfismos *s6499640* y *rs1558902* del gen *FTO* de la obesidad, en adolescentes mexicanos con trastornos de la conducta alimentaria como Anorexia, Bulimia y Trastorno por atracón?

HIPÓTESIS

Se observará una asociación de las variantes polimórficas del gen *FTO* (*s6499640* y *rs1558902*) con los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes, así como con la presencia de trastorno depresivo y de ansiedad.

MATERIAL Y MÉTODO

Diseño del estudio:

Según la clasificación de Alvan Feinstein; es un estudio transversal, descriptivo, prolectivo y homodemico.

Muestra:

Se realizó un estudio en adolescentes de 13 a 17 años valorados en el Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” procedentes del servicio de preconsulta, admisión continua y hospitalización.

Procedimiento:

Este proyecto de investigación es derivado de un proyecto de investigación general titulado “Asociación genética en trastornos de la conducta alimentaria y obesidad” registrado en la división de investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan. N. Navarro” con clave de investigación II3/01/0913, el cual se presenta en el anexo número 1.

El presente proyecto es una tesis derivada, denominada Asociación del gen *FTO* y sus polimorfismos con trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes del Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México con número de registro en la División de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan. N. Navarro” con número de registro II3/01/0913/Te, el cual se presenta en el anexo número 2.

El reclutamiento de pacientes se llevó a cabo de forma consecutiva en los servicios de admisión continua, preconsulta y hospitalización consulta externa, en la búsqueda de pacientes con un posible diagnóstico de Trastornos de la Conducta Alimentaria (Bulimia, Anorexia y/o Trastorno por Atracón) A los candidatos que cumplieron el escrutinio inicial se les contacto a través de

sus padres (o tutores) y se les explico el objetivo del estudio, proporcionándoles y explicándose el consentimiento y asentimiento informado. Posteriormente se procedió a la entrevista clínica para comprobar el diagnóstico mediante la aplicación de los instrumentos: Mini Entrevista Internacional Neuropsiquiátrica para niños y adolescentes (MINI-KID), Cuestionario de actitudes hacia la comida (EAT-26), cuestionario de patrones de alimentación y peso versión revisada. (QEWPR), escala de Evaluación de Síntomas Depresivos en niños y adolescentes de Birlson (DSRS).

Una vez finalizada la evaluación clínica se hizo la realización de la toma de muestra sanguínea periférica, para la extracción del ADN. El procesamiento, de la muestra se llevó a cabo en el Laboratorio de Genómica de las Enfermedades Psiquiátricas y Neurodegenerativas del Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN). Para la genotipificación de las frecuencias alélicas y genotípicas, se realizó la técnica de discriminación alélica por medio de sondas Taqman, previamente diseñadas mediante PCR tiempo real.

Criterios de selección:

Inclusión.

- > Pacientes hombres y mujeres admitidos en Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan. N. Navarro”, en edad de 13 a 17 años.
- > Que supieran leer y escribir.
- > Cumplir con criterios diagnósticos para trastornos de alimentación de acuerdo al DSM 5.
- > Mexicanos de nacimiento, con padres y abuelos mexicanos.
- > Los padres o tutores de los pacientes y los pacientes aceptaron voluntariamente su participación en el estudio y que firmaron el documento de consentimiento informado.

Exclusión.

- > Pacientes con síntomas psicóticos.
- > Pacientes con alguna enfermedad médica general descompensada y/o neurológica.

Eliminación.

- > A solicitud del paciente o tutores legales.
- > Pacientes que no concluyeron las evaluaciones clínicas.
- > Muestra insuficiente o de mala calidad para análisis genético.

Variables:

Tabla 1. Tipos de variable.

Variable	Definición conceptual	Definición operacional	Tipo	Medida
Sexo	Variable biológica y genética que divide a los seres humanos en mujeres y hombres	Femenino Masculino	Categórica Dicotómica Cualitativa Nominal	Femenino Masculino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contando desde su nacimiento	Número de años que tiene el individuo al momento de valoración	Cuantitativa Continua Numérica.	13-17 Años
Trastornos de la conducta alimentaria	Padecimientos psiquiátricos severos, que se encuentran asociados a numerosos resultados negativos, incluyendo complicaciones médicas, disfunción cognitiva, emocional y de las funciones sociales.	Patrones alterados en la ingesta de los alimentos.	Cuantitativa Continua Numérica	Escalas
Polimorfismos del gen <i>FTO</i>	Variación en la secuencia de un lugar determinado del ADN	Polimorfismo de nucleótido único	Nominal Categórica Independiente	GG/GT/TTA A/AG/GG

Instrumentos de medición:

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

Es una entrevista diagnóstica estructurada de breve duración que explora los principales trastornos psiquiátricos del Eje I del DSM-IV y la CIE-10. Está dividida en módulos identificados por letras, cada uno corresponde a una categoría diagnóstica. • Al comienzo de cada módulo (con excepción del módulo de los trastornos psicóticos), se presentan en un recuadro gris, una

o varias preguntas «filtro» correspondientes a los criterios diagnósticos principales del trastorno. Al final de cada módulo, una o varias casillas diagnósticas permiten al clínico indicar si se cumplen los criterios diagnósticos.

En octubre del 2004, en la Reunión de la Academia Americana de Psiquiatría Infantil y de la Adolescencia, se presentó el estudio de validez y confiabilidad en México de la versión en español del MINI-Kid. La confiabilidad interevaluador y la temporal fueron de 0.9 a 1 y de 0.60 a 0.75, respectivamente, y la validez concurrente con entrevista clínica abierta realizada por un experto en psicopatología infantil y de la adolescencia fue de 0.35 a 0.50³¹.

Se aplicará a los adolescentes participantes esta entrevista diagnóstica clínica estructurada, desarrollada en base a los criterios diagnósticos del DSM 5, dirigida a adolescentes de 13 años-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 los trastornos de conducta alimentaria. Preferentemente se debe administrar al niño o al adolescente menor de 13 años en presencia del padre o el tutor (Anexo 3)

Cuestionario de actitudes hacia la comida. Eating Attitudes Test. (EAT-26).

El objetivo es Medir síntomas y conductas características de la AN. El EAT fue elaborado por Garner y Garfinkel en el año de 1979, contiene 40 reactivos (EAT-40), agrupados en siete factores: conductas bulímicas, imagen corporal con tendencia a la delgadez, uso o abuso de laxantes, presencia de vómitos, restricción alimentaria, comer a escondidas y presión social percibida al aumentar de peso. Posteriormente, diseñaron una versión corta con 26 reactivos (EAT-26), en el que se suprimieron 14 reactivos, ya que se consideró que eran redundantes y no aumentaban la capacidad predictiva del instrumento. En 1988, Maloney y colaboradores, desarrollaron una versión para niños, CHEAT-26, la cual es similar al EAT-26 pero utilizando palabras más simples. El EAT en sus dos versiones, es tal vez, el cuestionario autoaplicado más utilizado y requiere de un nivel de lectura para contestarlo de quinto año de primaria.

Los reactivos del EAT se contestan a través de una escala de seis puntos tipo Likert. Los autores del EAT sugieren utilizar los siguientes puntos de corte para identificar a los individuos con algún TCA: más de 30 puntos para el EAT-40 y más de 20 puntos para el EAT-26 y CHEAT-26. La confiabilidad de prueba-postprueba en un periodo de dos a tres semanas es del 84%. La sensibilidad y especificidad de la prueba para ambas versiones es del 77% y 95%, respectivamente; el poder predictivo positivo es del 82% para EAT-40 y del 79% para EAT-26;

el poder predictivo negativo del 93% para EAT-40 y del 94% para EAT-26. El EAT-40 ha sido validado en mujeres mexicanas por Álvarez y colaboradores en el año 2002, sugiriendo un punto de corte de más de 28 puntos (Anexo 4).

El EAT puede utilizarse como un índice de la severidad de las preocupaciones típicas entre mujeres con TCA, particularmente en cuanto a la motivación para adelgazar, miedo a ganar peso y restricción alimentaria. Mintz y O'Hallaron, recomendaron el EAT como una herramienta de evaluación a gran escala, como prueba de filtro, para determinar la presencia de cualquier TCA pero advierten sobre la posibilidad de perder algunos individuos con trastornos de la conducta alimentaria no específico, también puede servir como una medida global de evaluación del resultado de un tratamiento⁶⁰.

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

Desarrollada por Spitzer y colaboradores en 1992. Se utiliza para identificar individuos con TCA, recurrentes, con un sentimiento de pérdida de control y de culpa, en ausencia de conductas compensatorias inapropiadas típicas de la BN y Trastorno por atracón de acuerdo al DSM-V. 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 TCA 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 TCA. También puede utilizarse para verificar la efectividad de las diversas formas de tratamiento de los trastornos por atracón⁵⁸.

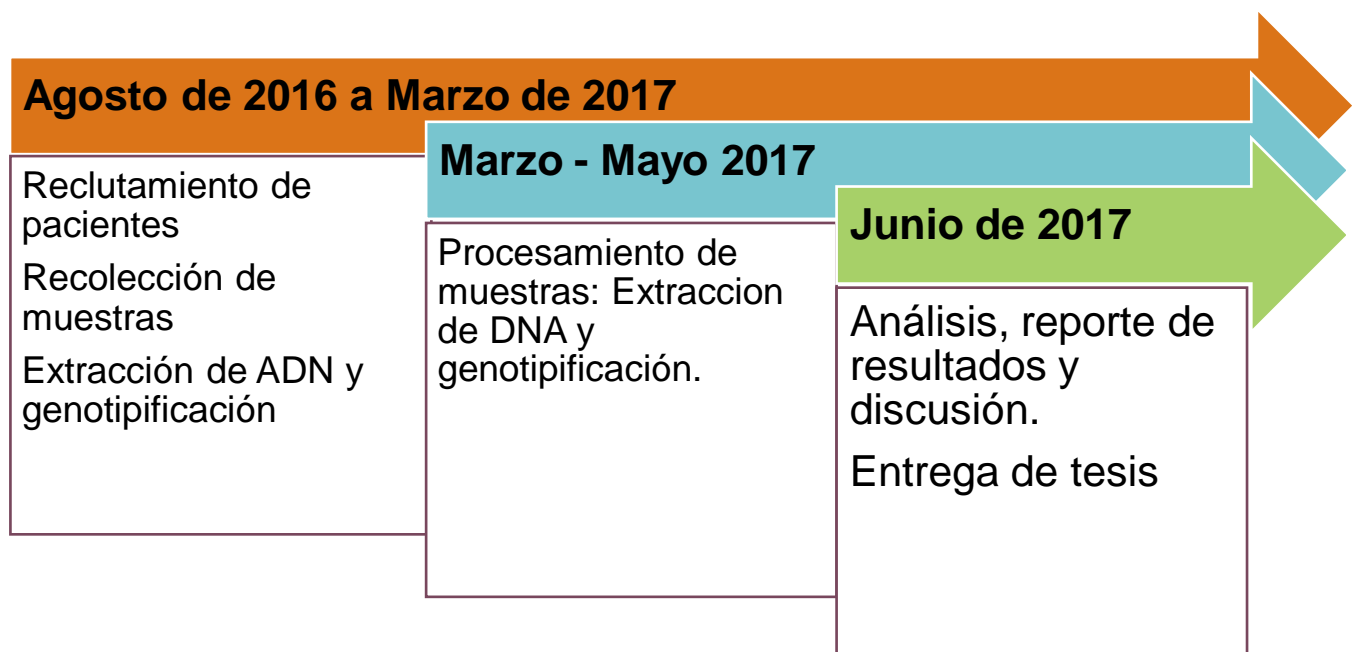
El QEWP-R fue traducido, adaptado y validado en México en el 2011 en una muestra de 448 mujeres que asistían a centros de ejercicio aeróbico-reductivo, a instituciones educativas, o a solicitar evaluación por un posible TCA (Anexo 5).

Escala de Evaluación de Síntomas Depresivos en niños y adolescentes de Birlson
Depresión Self Rating Scale, (**DSRS**)

La escala de Birlson fue diseñada para cuantificar la severidad de sintomatología depresiva en niños y adolescentes, y puede utilizarse para supervisar la respuesta al tratamiento. La Escala de Birlson es unidimensional, ya que solo mide el constructo teórico depresivo, es un instrumento sencillo y autoaplicable tipo Lickert, que tiene tres alternativas de respuesta, siempre, algunas veces y nunca, consta de dieciocho reactivos, cada uno de los cuales puede obtener una puntuación de 0-2, siendo la máxima calificación de treinta y seis. Diez de los dieciocho reactivos se califican de 0-2 (reactivos 1,2, 4, 7, 8, 9, 11, 12, 13, 15) y los ocho reactivos restantes se califican de 2-0. El tiempo de respuesta del instrumento depende de cada sujeto y es de 5 a 10 minutos. Su validación en México fue en 1996⁵⁹ (Anexo 6).

Cronograma:

Figura 1. Cronograma de actividades.



Análisis estadístico:

Inicialmente se realizó un análisis descriptivo para comparar la frecuencia y los porcentajes de las variables categóricas entre las variables polimórficas del gen FTO (rs 6499640 y rs1558902) de los pacientes, es decir: el sexo, la ocupación y la escolaridad, así como la frecuencia de trastornos mentales, y frecuencia de trastornos de la conducta alimentaria específicos. Asimismo, se realizó un análisis descriptivo para comparar los promedios y las desviaciones estándar de las variables dimensionales entre las variables polimórficas del gen FTO (rs

6499640 y rs1558902) de los pacientes, es decir: la edad, los puntajes de los instrumentos FAT-26, DSRS y QEWP-R que evalúan la severidad de la psicopatología, así como para el IMC y la percentila que evalúan el peso.

Para probar si existía una asociación entre las variantes polimórficas del gen FTO (rs 6499640 y rs1558902) entre los pacientes reclutados y una muestra de sujetos controles sanos (obtenida en un estudio independiente) se usó la prueba de Chi². Previo a este análisis se verificó si las frecuencias genotípicas y alélicas tanto del grupo de casos, como de controles, se encontraba en equilibrio de Hardy-Weinberg. El análisis estadístico tuvo un nivel de significancia $\alpha = 95\%$ ($P = 0.05$).

Consideraciones éticas:

El proyecto actual fue aprobado por el Comité de Ética e Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan. N. Navarro” (anexo 7), para la autorización de la investigación por parte de los tutores, se utilizaron los consentimientos y asentimientos informados que se encuentran en la parte de los anexos 8 y 9 respectivamente.

Durante toda la investigación se omitieron los nombres de los pacientes asignándoseles un código numérico secuencial para los análisis estadísticos.

El material genético de aquellos pacientes que por cualquier razón fueran excluidos del protocolo fue destruido. Los pacientes tuvieron la oportunidad de retirarse en cualquier momento del transcurso de la investigación sin que esto causara un perjuicio en su atención médica psiquiátrica subsecuente.

En cuanto al bajo riesgo de la investigación, de acuerdo al artículo 17 que existe del Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de investigación, este estudio se considera como:

I.- Investigación de bajo riesgo: Son estudios que emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectivos y aquéllos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas y sociales de los individuos que participan en el estudio, entre los que se consideran: cuestionarios y entrevistas. Adicionalmente la autora de la presente realizó el Curso en línea de capacitación del National Institute of Health, de los EUA: “Protección de los participantes humanos de la investigación” el cual se presenta en el anexo número 10.

RESULTADOS

Datos sociodemográficos.

Se obtuvo una muestra final de 25 pacientes incluidos. Respecto a estos, como puede verse en la Tabla 2, el promedio de edad fue 15.08 (DE 1.32), con un predominio de mujeres 21 (84%), en comparación a 4 hombres (16%) y con predominio de escolaridad bachillerato 14 (56%).

Tabla 2. Datos Sociodemográficos por Genotipos.

Variable	Genotipos FTO							
	rs6499640				rs1558902			
	A/A		A/G		T/T		A's	
	n= 13		n= 9		n= 14		n= 8	
	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
Edad	14.9	0.36	15.4	0.5	15.6	1.2	14.3	1.2
Variable	n	%	n	%	n	%	n	%
Mujeres	11	84.6	7	77.7	10	71.4	7	87.5
Ocupación	13	100	9	100	14	100	8	100
Bachillerato	7	53.8	5	55.5	9	64.3	2	25

Datos clínicos.

En la muestra clínica de los sujetos todos tuvieron al menos un diagnóstico, con promedio de 4.24 diagnósticos en el grupo completo. En la tabla 3 pueden observarse las frecuencias de diagnósticos de acuerdo a los genotipos rs6499640 y rs1558902 del gen FTO, puede notarse una amplia dispersión de acuerdo a los polimorfismos mencionados, presentándose con mayor frecuencia los episodios depresivos, riesgo suicida y trastorno de ansiedad, generalizada excepto los diagnósticos de trastorno ansiedad por separación, episodio de manía, episodio de psicosis y trastorno adaptativo que no se presentaron en los pacientes que fueron evaluados.

Tabla 3. Frecuencia de Diagnósticos por genotipos.

Variables	Genotipos FTO							
	<i>rs6499640</i>				<i>rs1558902</i>			
	A/A		A/G		T/T		A`S	
	13		9		14		8	
	M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
Edad	14.9	0.36	15.4	0.5	15.6	1.2	14.3	1.2
Mujeres	11	84.6	7	77.7	10	71.4	7	87.5
Bachillerato	7	53.8	5	55.5	9	64.3	2	25
E. depresivo	7	53.8	2	22.2	7	50.0	2	25
Riesgo suicida	11	84.6	7	77.7	11	78.6	7	87.5
Distimia	4	30.7	1	11.1	4	28.6	1	12.5
E. manía	0	0	0	0	0	0.0	0	0
T. angustia	3	23.0	4	44.4	5	35.7	2	25
Agorafobia	1	7.6	0	0	1	7.1	0	0
T. separación	0	0	0	0	0	0	0	0
Fobia social	3	23.0	2	22.2	4	28.6	1	12.5
Fobia específica	1	7.6	1	11.1	1	7.1	1	12.5
TOC	0	0	1	11.1	1	7.1	0	0
TEPT	2	15.3	1	11.1	3	21.4	0	0
Tics	0	0	1	11.1	1	7.1	0	0
TDAH	1	7.6	2	22.2	2	14.3	1	12.5
T. conducta	2	15.3	4	44.4	4	28.6	2	25
TND	3	23.0	3	33.3	5	35.7	1	12.5
T. psicótico	0	0	0	0	0	0	0	0
Anorexia	4	30.7	1	11.1	4	28.6	1	12.5
Bulimia	9	69.2	6	66.6	9	64.3	6	75
T. ansiedad	6	46.1	5	55.5	5	35.7	6	75
T. adaptativo	0	0	0	0	0	0	0	0

Respecto a la clinimetría específica para los trastornos de alimentación, en la Tabla 5 puede observarse que en el Cuestionario de Actitudes hacia la Comida (EAT-26) el genotipo A/A del

polimorfismo rs6499640 tuvo un puntaje promedio de 41 (DE 24) contra el 31 (DE 12) del genotipo A/G, asimismo, la variante polimórfica T/T del rs1558902 tuvo un promedio de 37.9 (DE 21.1) respecto a los sujetos portadores del alelo A (34 (DE18)).

En resumen, puede decirse que los promedios fueron altos si se considera que el punto de corte para el instrumento es de 20 puntos, con la consecuente interpretación de una frecuencia alta de conductas alimentarias anormales.

En el instrumento Cuestionario de Patrones de Alimentación y Peso, versión revisada (QEWP-R), que evalúa la presencia de los subtipos de bulimia, así como los trastornos de atracón, podemos observar en la misma Tabla 4 que hay un predominio de trastornos no especificados de la alimentación y de bulimia tipo purgativa en la población estudiada, presentándose con menor frecuencia la bulimia restrictiva y en trastorno por atracón.

Para la intensidad de los síntomas depresivos se usó la escala de Evaluación de Síntomas Depresivos en niños y adolescentes de Birmaher (DSRS), de la cual puede observarse que existe una amplia sospecha de trastorno depresivo puesto que en todos los subgrupos hay un puntaje mayor a 14, siendo éste el punto de corte para este fin.

Tabla 4. Puntaje de Escalas de Alimentación y Depresión por Genotipos.

ESCALAS		Genotipos FTO							
		rs6499640				rs1558902			
		A/A		A/G		T/T		A`s	
		13		9		14		8	
		M	DE	M	DE	M	DE	M	DE
EAT-26		41	24	31	12	37.9	21.1	34.1	17.8
DSRS		21.1	3.6	16	3.3	19.5	4.2	17.6	5.9
IMC		21.4	5.1	25.2	6.7	22.6	5.6	22.6	3.6
PERCENTILA		2	1	2.7	1.2	2.2	1.1	2.5	0.8
QEWP-R	BR	2	15.38461538	2	22.22222222	3	21.42857143	2	25
	BP	6	46.15384615	3	33.33333333	6	42.85714286	3	37.5
	At	0	0	1	11.11111111	0	0	1	12.5
	TANE	5	38.46153846	2	22.22222222	4	28.57142857	3	37.5

Análisis genético.

Para este análisis inicialmente se obtuvieron las frecuencias genotípicas y alélicas, se realizó el análisis poblacional de Hardy-Weinberg para ver si la población estaba en equilibrio y si la selección de los pacientes y controles fue al azar. Se vio que las frecuencias alélicas del polimorfismo rs6499640 si se encuentra dentro del equilibrio Hardy-Weinberg, sin embargo, el polimorfismo 1558902 no se encuentra dentro del equilibrio.

Mediante el programa FINNETI (genetic-analysis-software/pages/FINETTI.md) se realizó el análisis de asociación de los polimorfismos rs6499640 y rs1558902. En las Tabla 5 y 6 se observan las frecuencias de genotipos y alelos, donde se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los genotipos A/A, A/G y G/G ($X^2= 12.95$, $p= 0.00032$) y entre los alelos A y G ($X^2= 023.25$, $p= 1.4 \times 10^{-06}$) del gen rs6499640, así como entre los alelos T y A por separado ($X^2= 9.60$, $p= 0.001$) pero no así entre los genotipos T/T, A/T y AA ($X^2= 0.24$, $p= 0.62$) del polimorfismo rs1558902. Esta información hace pensar los polimorfismos tienen asociación con los trastornos de la conducta alimentaria y el gen FTO

Tabla 5. Distribución de rs6499640 genotipos y alelos del entre casos y controles

Pacientes	A/A	A/G	G/G	A	G
Casos (n=22)	13 (0.59)	7 (0.31)	0	33 (0.75)	7 (0.15)
Controles (n=70)	9 (0.12)	37 (0.52)	24 (0.34)	55 (0.39)	85 (0.60)

Nota: Genotipos: $X^2= 12.95$, $p= 0.00032$
Alelos: $X^2= 023.25$, $p= 1.4 \times 10^{-06}$

Tabla 6. Distribución de rs1558902 genotipos y alelos del entre casos y controles

Pacientes	T/T	A/T	A/A	A	T
Casos (n=22)	13 (0.59)	8 (0.36)	1 (0.04)	10 (0.22)	34 (0.77)
Controles (n=69)	8 (0.13)	37 (0.53)	24 (0.34)	85 (0.34)	53 (0.37)

Nota: Genotipos: $X^2= 0.24$, $p= 0.62$
Alelos: $X^2= 9.60$, $p= 0.001$

DISCUSIÓN

En el presente estudio se incluyeron un total de 25 pacientes, de los cuales solo se pudieron analizar 22 individuos debido a fallas en el procesamiento y conservación de las muestras.

Nosotros evaluamos el gen FTO y dos de sus polimorfismos (el rs6499640 y el rs1558902) como factores de riesgo para los trastornos de la conducta alimentaria debido al papel bien conocido de este gen en el control de la homeostasis energética y el comportamiento alimentario^{37, 38}.

La obesidad es un factor de riesgo para el desarrollo de BN y al parecer las variantes genéticas de riesgo en la obesidad también son frecuentes en los pacientes con BN. Por lo tanto, la variación genética en FTO podría estar implicado en la etiología de BN y AN⁴⁶.

Inicialmente, este es uno de los pocos estudios que consideran el posible papel de estos polimorfismos, para la expresión de los TCA, ya que no hemos encontrado suficiente bibliografía que describa esta asociación.

Encontramos un artículo en el que observó una asociación entre el trastorno por atracón y la presencia de este polimorfismo rs1558902 (FTO)³². Así como la asociación de este polimorfismo para el desarrollo de obesidad en todos los grupos etarios, riesgo de diabetes mellitus tipo 2, fibrilación auricular y síndrome de ovario poliquístico^{48, 49, 50}.

Respecto al SNP rs6499640, de igual manera se ha encontrado una asociación estadística en obesidad en niños, así como para el desarrollo de cáncer y enfermedad de Alzheimer⁵¹.

Existen otros estudios en los cuales se ha encontrado asociación entre rs9939609 y los TCA. Esta asociación se relacionó con el comportamiento de atracones, presente tanto en los pacientes con AN y BN⁴⁶.

En segundo lugar, de acuerdo a nuestros hallazgos, el alelo A se asoció con un aumento de la gravedad de las características psicopatológicas específicas de los trastornos de alimentación, ya que mostraron mayores puntajes en las escalas EAT-26 Y QEWP-R, mismo comportamiento mostro la variante polimórfica T/T⁴⁶.

Un estudio reciente encontró que el genotipo A/A y T/T se observaba asociado con el procesamiento neural para diferenciar las imágenes alimentarias de los distintos contenidos calóricos: de hecho, el genotipo A/A había incrementado la actividad cerebral en áreas específicas de la emoción (el giro del cíngulo) la memoria, autoimagen (cuña y pre-cuña) y la recompensa (putamen) en comparación con el genotipo T/T⁴⁷.

En este estudio, encontramos una asociación significativa entre patrones de alimentación anormales con la presentación de los polimorfismos analizados; pudiéndose ver que estos polimorfismos podrían ser considerados como un factor moderador entre la alimentación emocional y así favorecer los fenómenos de atracones. En general, los resultados confirman la importancia de una caracterización más precisa de la psicopatología de los TCA basada en medidas cualitativas y subjetivas, cuantitativas y objetivas, así como a la posible asociación con variantes genéticas.

La principal limitación de este estudio es el tamaño de la muestra, dado que es pequeño se requieren estudios futuros con un tamaño de muestra mayor para validar el poder estadístico de los hallazgos y formular hipótesis más amplias respecto a las múltiples variables clínicas que podrías asociarse.

No olvidemos que el objetivo principal de la investigación en genética humana y genómica es lograr una mayor comprensión de la fisiopatología de las enfermedades para mejorar el diagnóstico médico, la evaluación de riesgos, y el tratamiento, pudiendo orientar el desarrollando biomarcadores para mejorar las evaluaciones diagnósticas y el pronóstico de las enfermedades, así como poder dar lugar a las intervenciones dietéticas personalizadas, tratamientos nutraceuticos y farmacológicos eficaces para los TCA, involucrando conocimientos basados genética, proteomica, lipodomica, metabolomica y marcadores epigenómicos, por lo que este es un inicio para el avance en la población mexicana.

CONCLUSIONES

- 1.- Los resultados muestran una asociación positiva y significativa (que confiere riesgo) entre el alelo A del SNP rs6499640 y la presentación de BN, AN y TA.
- 2.- Existe asociación positiva para el alelo T del SNP rs1558902 para los mismos trastornos. Por lo tanto, las variantes polimórficas del gen FTO puede representar un factor de estudio para la evaluación del riesgo en sobrepeso, a su vez considerado un antecedente frecuente de trastorno por atracón, bulimia y anorexia.
- 3.- Las variantes polimórficas del gen FTO representan un factor de riesgo de riesgo en sobrepeso, a su vez considerado un antecedente frecuente de trastorno por atracón, bulimia y anorexia.

4.- Encontramos que los trastornos de conducta alimentaria estudiados se asocian con mayor frecuencia a trastornos de ansiedad.

LIMITACIONES Y RECOMENDACIONES

Limitaciones del estudio.

Entre las limitaciones de nuestro estudio, encontramos el tamaño pequeño de la muestra para la evaluación de estudios genéticos de tipificación de otros genes y sus polimorfismos; ya que pueden estar imbricados con otros trastornos psiquiátricos. Otra limitante fue que se realizó en un área de concentración de trastornos psiquiátricos la Ciudad de México y los resultados obtenidos no se pueden generalizar ya que representan una muestra clínica de un centro de tratamiento subespecializado.

Recomendaciones.

Sería conveniente continuar con la investigación y aumentar el tamaño de la muestra, así como incluir más alelos de genes candidatos para TCA. Sería fundamental poder investigar otras variables clínicas de padecimientos psiquiátricos, como ansiedad, depresión, autolesiones con fines no suicidas e intentos suicidas.

REFERENCIAS

1. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Press, Washington, DC, USA (2013).
2. Herpertz-Dahlmann B. Adolescent eating disorders: definitions, symptomatology, epidemiology and comorbidity. *Child Adolesc. Psychiatr. Clin. N. Am.* 18(1), 31–47 (2009).
3. Bemporad, J. R. Self-Starvation through the ages: reflections on the pre-history of anorexia nervosa. *International Journal of Eating Disorders*, (1996). 19(03), 217-237.
4. Cordás, T. A., & Weinberg, C. Clorose: a efêmera doença das virgens. *Revista de Psiquiatria Clinica*, (2002). 29(04), 204-206.
5. Moreno, A. "Revisión histórica de la Anorexia y Bulimia Nerviosas". En: *Anorexia y Bulimia Nerviosas*. Pags 13-29. Ed Ergon S. A. Madrid, 1994.
6. H, Ziolk, Bulimia: A historical outline. *International Journal of Eating Disorders*, (1996). 20(04), 345-358.
7. A. Stunkard AJ. Eating patterns and obesity. *Psychiatry Q.* (1959); 33: 284-95.
8. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. American Psychiatric Press, Washington, DC, USA (2013).
9. Gustavsson A. Cost of disorders of the brain in Europe 2010. *Eur Neuropsychopharmacol* 2011;21: 718–779.
10. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr Opin Psychiatry* 2006;19:389–394.
11. Agras WS. *The Oxford handbook of eating disorders*. New York: Oxford University Press, 2010: pp 25–32.
12. Mond JM, Arrighi A. Gender differences in perceptions of the severity and prevalence of eating disorders. *Early Interv Psychiatry* 2011;5:41–49.
13. Hoek HW. Incidence, prevalence and mortality of anorexia nervosa and other eating disorders. *Curr. Opin. Psychiatry* 19(4), 389–394 (2006).
14. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the world health organization world mental health surveys. *Biol Psychiatry* 2013;73:904-914.

15. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:714-723.
16. Papadopoulos FC, Ekblom A, Brandt L, Ekselius L (2009) Excess mortality, causes of death and prognostic factors in anorexia nervosa. *Br J Psychiatry* 194:10 –17
17. ENSANUT-Instituto Nacional de salud Pública 2012.
18. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:714-723.
19. Scherag S, Hebebrand J, Hinney A. Eating disorders: the current status of molecular genetic research. *Eur Child Adolesc Psychiatry* (2010) 19:211–226.
20. Guido K.W. Frank. What Causes Eating Disorders, and What Do They Cause? *Biological Psychiatry* April 1, (2015); 77:602–603.
21. Stefano GB, Ptacek R. Convergent dysregulation of frontal cortical cognitive and reward systems in eating disorders. *Med Sci Monit* 2013;10:353–358.
22. Kessler RC, Berglund PA, Chiu WT, et al. The prevalence and correlates of binge eating disorder in the world health organization world mental health surveys. *Biol Psychiatry* 2013;73:904-914.
23. Swanson SA, Crow SJ, Le Grange D, Swendsen J, Merikangas KR. Prevalence and correlates of eating disorders in adolescents. Results from the national comorbidity survey replication adolescent supplement. *Arch Gen Psychiatry* 2011;68:714-723.
24. Galusca B. Organic background of restrictive-type anorexia nervosa suggested by increased serotonin 1A receptor binding in right frontotemporal cortex of both lean and recovered patients: [18F]MPPF PET scan study. *Biol Psychiatry* 2008;64:1009–1013.
25. Gestel M, Kostrzewa E, Adan R, Janhunen S. Pharmacological manipulations in animal models of anorexia and binge eating in relation to humans. *British Journal of Pharmacology* (2014) 171 4767–4784.
26. Hausswolff-Juhlin, V. Brooks, S. Larsson, M. The neurobiology of eating disorders—a clinical perspective. *Acta Psychiatr Scand* (2015): 131: 244–255
27. Macovenau J. Serotonergic modulation of reward and punishment: evidence from pharmacological MRI studies. *Brain Res* 2014;27:19–27.

28. Prince J. Systematic review and meta-analysis of the baseline concentrations and physiologic responses of gut hormones to food in eating disorders. *Am J Clin Nutr* 2009;89:755–765.
29. Palmiter RD. Is dopamine a physiologically relevant mediator of feeding behavior? *Trends Neurosci* 2007;30:375–381.
30. Solomou, S. Korbonits, M. The role of ghrelin in weight-regulation disorders: Implications in clinical practice. *HORMONES* 2014, 13(4):458-475
31. Wang GJ. Enhanced striatal dopamine release during food stimulation in binge eating disorder. *Obesity (Silver Spring)* 2011;19:1601–1608.
32. Micali, N. Alison, E. Janet L. Treasure. Evans. Are Obesity Risk Genes Associated with Binge Eating in Adolescence? *Epidemiology-Genetics* (2015) 23, 1729–1736. doi:10.1002/oby.21147.
33. Peian- Shih, B. Woodside, B.. Contemporary views on the genetics of anorexia nervosa. *European Neuropsychopharmacology* (2016) 26, 663–673.
34. Rask-Andersen M, Olszewski PK, Levine AS, Schiöth HB. Molecular mechanisms underlying anorexia nervosa: focus on human gene association studies and systems controlling food intake. *Brain Res Rev* (2010) 62:147–164.
35. Costafreda SG. Modulation of amygdala response and connectivity in depression by serotonin transporter polymorphism and diagnoses. *J Affect Disord* 2013;150:96– 103.
36. Razquin, C., Marti, A., and Martinez, J. A. Evidences on three relevant obesogenes: MC4R, FTO and PPARc. Approaches for personalized nutrition. *Mol. Nutr. Food Res.* (2011) 55, 136–149.
37. Frayling, T.M., Timpson, N.J., Weedon, M.N., Zeggini, E., Freathy, R.M., et al. A common variant in the FTO gene is associated with body mass index and predisposes to childhood and adult obesity. *Science* (2007) 11: 316(5826), 889–894.
38. Tanofsky-Kraff, M., Han, J. C., Anandalingam, K., Shomaker, L. B., Columbo, K. M., et al. The FTO gene rs9939609 obesity-risk allele and loss of control over eating. *Am. J. Clin. Nutr.* (2009) 90, 1483–1488.
39. Hinney A, Nguyen TT, Scherag A, Friedel S, Brönner G, Müller TD. , et al. Genome wide association (GWA) study for early onset extreme obesity supports the role of fat mass and obesity associated gene (FTO) variants. *PLoS ONE* (2007);2:e1361.

40. Jonassaint CR, Szatkiewicz JP, Bulik CM, Thornton LM, Bloss C, Berrettini WH. Et al. Absence of association between specific common variants of the obesity-related *FTO* gene and psychological and behavioral eating disorder phenotypes. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* (2011);156:454–461.
41. H, Nishimura, G, Komaki, T, Ando, T, Nakahara, T, Oka. K, Kawai. et al. Japanese Genetic Research Group for Eating Disorders: Psychological and weight-related characteristics of patients with anorexia nervosa-restricting type who later develop bulimia nervosa. *Biopsychosoc Med* (2008);2:5.
42. Müller, T. Greene, H. Bellodi, L. Cavallini. Cellin, E. Di Bella, D. Fat Mass and Obesity-Associated Gene (*FTO*) in Eating Disorders: Evidence for Association of the rs9939609 Obesity Risk Allele with Bulimia nervosa and Anorexia nervosa. *Obes Facts* (2012);5:408–412419.
43. Hess, M.E., Brüning, J.C. The fat mass and obesity-associated (*FTO*) gene: obesity and beyond? *Biochim. Biophys. Acta* (2014) 1842, 2039–2047.
44. Merkestein, M., Laber, S., McMurray, F., Andrew, D., Sachse, G., Sanderson, J. Et Al. *FTO* influences adipogenesis by regulating mitotic clonal expansion. *Nat. Commun.* (2015). 6, 6792.
45. Chuang, Y.F., Tanaka, T. Beason-Held, L.L. Terracciano, A., Sutin, A.R. Kraut. et al. *FTO* genotype and aging: pleiotropic longitudinal effects on adiposity, brain function, impulsivity and diet. *Mol. Psychiatry* (2015) 20, 140–147.
46. Castellini, G. Franzago, M. Bagnoli, S. Lelli, L. Balsamo, Mancini, M. et al. Fat mass and obesity-associated gene (*FTO*) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psychopathological traits. *PloSe one* (2017); 12(3)
47. Wiemerslage L, Nilsson EK, Solstrand Dahlberg L, Ence-Eriksson F, Castillo S, Larsen AL, Bylund SB, et al. An obesity-associated risk allele within the *FTO* gene affects human brain activity for areas important for emotion, impulse control and reward in response to food images. *Eur J Neurosci.* (2016); 43:1173–80
48. Lindström, S. Germain, M. Crous-Bou M. Smith, EN. Morange, PE. Hylckama, A. et al. Assessing the causal relationship between obesity and venous thromboembolism through a Mendelian Randomization study. *Hum Genet.* (2017) May 20.

49. Chatterjee NA, Giulianini F, Geelhoed B, Lunetta KL, Misialek JR, Niemeijer MN. et al. Genetic Obesity and the Risk of Atrial Fibrillation: Causal Estimates from Mendelian Randomization. *Circulation*. (2017) Feb 21;135(8):741-754.
50. Kamura Y, Iwata M, Maeda S, Shinmura S, Koshimizu Y, Honoki H. et al. FTO Gene Polymorphism Is Associated with Type 2 Diabetes through Its Effect on Increasing the Maximum BMI in Japanese Men. *PLoS One*. (2016) Nov 7;11(11).
51. Reitz C, Tosto G, Mayeux R, Luchsinger JA. Genetic variants in the Fat and Obesity Associated (FTO) gene and risk of Alzheimer's disease. *PLoS One*. 2012;7(12):e50354.
52. Smink FRE, van Hoeken D, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders: incidence, prevalence and mortality rates. *Curr Psychiatry Rep* (2012); 14: 406–414.
53. Guarda AS, Schreyer CC, Boersma GJ, Tamashiro KL, Moran TH. Anorexia nervosa as a motivated behavior: Relevance of anxiety, stress, fear and learning. *Physiol Behav* (2015); 152: 466–472.
54. Sharan P, Sundar AS. Eating disorders in women. *Indian J Psychiatry* 2015; 57: S286–S295.
55. Brandys MK, de Kovel CG, Kas MJ, van Elburg AA, Adan RA. Overview of genetic research in anorexia nervosa: the past, the present and the future. *Int J Eat Disord* 2015; 48: 814–825.
56. Rost S, Kappel V, Salbach H, Schneider N, Pfeiffer E, Lehmkuhl U et al. Psychiatric disorders and personality styles in mothers of female adolescent patients with eating disorders. *Z Kinder Jugendpsychiatr Psychother* 2016; 1–9.
57. Hillipou A, Rossell SL, Castle DJ. The neurobiology of anorexia nervosa: a systematic review. *Aust N Z J Psychiatry* (2014); 48: 128–152.
58. López, X., Mancilla, J. M., Vázquez, R., Alvarez, G. & Franco, K. Un estudio exploratorio sobre propiedades psicométricas del Cuestionario de Patrones de Alimentación y Peso-Revisado (QEWP-R). *Revista Psicología.com*, (2011). 1-11
59. De la peña. F. Lara, M. Cortes, J. Nicolini, H. Paez, F. Almeida, L. Traducción al español y validez de la Escala de Birlson (DSRS) para el trastorno depresivo mayor en la adolescencia. *Salud Ment* 1996; Supl.(3) : 17-23
60. Alvarez-Rayón, G., Mancilla-Díaz, J. M., Vázquez-Arévalo, R., Unikel-Santoncini, C., Caballero-Romo, A. Mercado-Corona, D. Validity of the Eating Attitudes Test: A study of Mexican patients with eating disorders. *Eating and Weight Disorders*, (2004) 9, 243- 248.

ANEXOS

Anexo 1. Oficio de aprobación de Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro” del proyecto general.



SALUD
SECRETARÍA DE SALUD



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/869/1013

Dictamen: Aprobación

México, D.F., a 4 de Noviembre de 2013

Dr. Humberto Nicolini Sánchez
Presente

ACUSE

Por este medio le informamos que el proyecto de investigación titulado “*Asociación genética en trastornos de la conducta alimentaria y obesidad*”, registrado en esta División de Investigación con la clave II301/0913, ha sido dictaminado como: **Aprobado**, puede pasar al comité de ética para su evaluación.

Se notifican las siguientes obligaciones que adquiere:

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

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.


Atentamente

Mtra. Enf. Lucía Arciniega Buenrostro
Secretaria del Comité de Investigación

Recibi Original
26 Feb - 2015
[Signature]

Ccp. Alma Delia Genis Mendoza. INMEGEN. Presente
Registro de productividad, HPIDJNN. Presente
Archivo

Anexo 2. Oficio de Aprobación por el Comité de Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, para el proyecto derivado.



Comisión de Investigación Científica y Tecnológica
del Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro
Servicio de Neuropsiquiatría
Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro

Oficio: DI/CI/978/1216
Asunto: Registro de tesis derivada
México, D.F., a 5 Diciembre de 2016

Dra. Alma Delia Genis Mendoza
Investigador responsable
Presente

Relacionado con el proyecto a su cargo y que se especifica a continuación:

Proyecto: Trastornos de la conducta alimentaria y obesidad
No. de registro: I1301/0913
Aprobación CI: 4 noviembre 2013

Se informa que el proyecto que se especifica se registró en esta división como: proyecto de tesis **DERIVADO**


Título: Asociación del gen FTO y sus polimorfismos con los trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes del hospital psiquiátrico infantil Dr. Juan N. Navarro
No. Registro: I1301/0913/7e
Tesis de: Especialidad en Psiquiatría infantil y del adolescente.
Tesisista: América Catalán Nava

Se notifican las siguientes obligaciones que adquieren el investigador y el tesisista:

- Deberá entregar cada 6 meses (mayo y noviembre) a través del tesisista asignado, un informe de los avances del proyecto derivado durante la primera semana del mes de Mayo en la página <https://sites.google.com/site/hpicomisioninvestigacion> del año en curso, así como envío de pdf's de los productos generados (presentaciones en congresos, etc.).
- En este informe deberá identificar el número de expediente clínico del paciente (si es nueva recolección por enmienda o por proyecto nuevo) y asegurarse de la existencia en el expediente del IPI de la copia del consentimiento informado y la nota de investigación respectiva.

Sin más por el momento, reciba un cordial saludo.

Atentamente


Dra. Ma. Elena Márquez Caraveo
Jefa de la División de Investigación

Cop. Registro de productividad
Archivo

*Reciba copia
23/12/16
GA*

Se Notifican los datos de contacto de la División de Investigación y el Hospital Psiquiátrico Infantil Dr. Juan N. Navarro

Anexo 3. Entrevista internacional neuropsiquiátrica para niños y adolescentes, MINI-KID.

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 tratamieto

M.I.N.I. **KID** (1.1) 1 de enero del 2000.

-1-

Anexo 4. Cuestionario de actitudes hacia la comida EAT-26.

Eating attitudes test (EAT-26)

	Siempre	Muy a menudo	A menudo	Algunas veces	Raramente	Nunca
1	Me da mucho miedo pesar demasiado					
2	Procura no comer aunque no tenga hambre					
3	Me preocupo mucho por la comida					
4	A veces me he "atracado" de comida, sintiendo que era incapaz de parar de comer					
5	Corto mis alimentos en trozos pequeños					
6	Tengo en cuenta las calorías que tienen los alimentos que como					
7	Evito, especialmente, comer alimentos con muchos hidratos de carbono (por ejemplo, pan, arroz, patatas, etc.)					
8	Noto que los demás preferirían que yo comiese más					
9	Vomito después de haber comido					
10	Me siento muy culpable después de comer					
11	Me preocupa el deseo de estar más delgado/a					
12	Hago mucho ejercicio para quemar calorías					
13	Los demás piensan que estoy demasiado delgado/a					
14	Me preocupa la idea de tener grasa en el cuerpo					
15	Tardo en comer más que las otras personas					
16	Procuro no comer alimentos con azúcar					
17	Como alimentos de régimen					
18	Siento que los alimentos controlan mi vida					
19	Me controlo en las comidas					
20	Noto que los demás me presionan para que coma					
21	Paso demasiado tiempo pensando y ocupándome de la comida					
22	Me siento incómodo/a después de comer dulces					
23	Me comprometo a hacer régimen					
24	Me gusta sentir el estómago vacío					
25	Disfruto probando comidas nuevas y sabrosas					
26	Tengo ganas de vomitar después de las comidas					

Anexo 5. QEWP-R.

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 _____

- Cuando comiste una cantidad realmente grande de alimento ¿alguna vez sentiste que no podías parar de comer? o ¿Sentiste que no podías controlar que o cuanto estabas comiendo? SI _____ NO _____
- 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 _____ Comiste cantidades realmente grandes de alimento, aun cuando no sentías hambre SI _____ NO _____ Comiste realmente grandes cantidades de alimento durante el día, fuera de las comidas regulares, como el desayuno, comida y cena SI _____ NO _____ Comiste a solas porque no querías que nadie te viera cuanto comías SI _____ NO _____ Te sentiste realmente mal contigo mismo(a) después de comer una gran cantidad de alimento SI _____ NO _____

5. Durante los pasados 6 meses, ¿qué tan mal te sentiste cuando comiste demasiado o más alimento del que crees que sería óptimo para ti? De ninguna manera mal _____

Sólo un poco mal Moderadamente mal Muy mal Totalmente mal

No comí demasiado

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

De ninguna manera mal _____

Sólo un poco mal Moderadamente mal Muy mal Totalmente mal

No comí demasiado

7. Durante los pasados 6 meses ¿ha importado tu peso o la forma de tu cuerpo en cómo te sientes contigo mismo (a)?

No fueron en absoluto importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____ Fueron algo importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____ Fueron moderadamente importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____ Fueron totalmente importantes en cómo me sentía conmigo mismo (a) _____

NO _____

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 6. Cuestionario de Detección de Depresión Infantil de Birluson.

Instrucciones: Por favor contesta tan honestamente como puedas; las frases se refieren a como tó te has sentido la semana pasada.

No hay respuestas correctas, es importante que cuentes cómo te has sentido.

Nº		Siempre	A veces	Nunca
1	Pienso que los días que vienen serán agradables	0	1	2
2	Siento ganas de llorar	2	1	0
3	Tengo ganas de arrancar o escapar	2	1	0
4	Tengo dolores de estómago	2	1	0
5	Quiero salir a jugar fuera de casa	0	1	2
6	Duelmo muy bien	0	1	2
7	Tengo mucha energía	0	1	2
8	Disfruto mis comidas	0	1	2
9	Puedo arreglármelas solo, valerme por mi mismo	0	1	2
10	Creo que no vale la pena vivir	2	1	0
11	Me resultan bien las cosas que hago	0	1	2
12	Disfruto lo que hago igual que antes	0	1	2
13	Me gusta hablar con mi familia	0	1	2
14	Tengo sueños horribles	2	1	0
15	Me siento muy solo	2	1	0
16	Me animo fácilmente, me entusiasmo con mucha facilidad	0	1	2
17	Me siento tan triste que difícilmente lo soporto	2	1	0
18	Me siento muy aburrido lateado o creado	2	1	0

Asignación de puntaje:

Nº	orden	Nº	orden	Nº	orden	Nº	orden	Nº	orden	Nº	orden
1	0-1-2	4	2-1-0	7	0-1-2	10	2-1-0	13	0-1-2	16	0-1-2
2	2-1-0	5	0-1-2	8	0-1-2	11	0-1-2	14	2-1-0	17	2-1-0
3	2-1-0	6	0-1-2	9	0-1-2	12	0-1-2	15	2-1-0	18	2-1-0

Anexo 7. Aprobación de comité de Ética en Investigación del Hospital Psiquiátrico Infantil “Dr. Juan N. Navarro”, del proyecto actual.



11/08/2017
Oficio no. 40


Dra. América Catalán Nava.
Tesisista

Por medio de la presente hago constar que he recibido la carta compromiso para el manejo ético de los datos derivados del proyecto de tesis: **“Asociación del gen FTO y sus polimorfismos con trastorno de la conducta alimentaria en adolescentes del Hospital Psiquiátrico Infantil de la Ciudad de México”.**

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

Atte.




Psic. Cynthia Esperón Vargas.
Secretaria Técnica del Comité de Ética en Investigación

Anexo 8. Consentimiento informado.

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL JUAN N. NAVARRO (HPIJNN)

Asociación del gen FTO y sus polimorfismos con trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes del hospital psiquiátrico infantil de la ciudad de México.

Nombre del Paciente:

Estamos invitando a sus hijo (a) a participar en un estudio de investigación en el cual colaborará el Hospital Psiquiátrico Infantil Juan N. Navarro (HPIJNN), y el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN), instituciones que requieren 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 trastornos de la conducta alimentaria.

Los trastornos de la conducta alimentaria están en crecimiento por estereotipos de belleza implicando un alto riesgo para la salud. 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

Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán con propósitos de investigación. Si usted acepta que su hijo (a) participe, se le pedirá que complete los siguientes procedimientos de en dos visitas:

PASO 1:

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. La información recabada será resguardada confidencialmente.

PASO 2:

Les pediremos a su hijo (a) que done una muestra de sangre de aproximadamente diez ml (2 cucharaditas soperas), que se tomará por medio de una punción en su brazo, por personal entrenado en ello. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. La muestra de sangre será utilizada para extraer el ADN para un análisis genético. Se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil, J. N. Navarro al terminar la entrevista o en una segunda visita si así lo deciden, las

muestras serán analizadas y en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN) para formar un reservorio de ADN para futuros estudios.

RIESGOS Y MOLESTIAS

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 los trastornos de la conducta alimentaria.

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 su hijo participe 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. 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 Dra. Alma Delia Genis Mendoza y las personas que trabajan con él en este proyecto 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.

PARTICIPACIÓN VOLUNTARIA

Su hijo (a), 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 al Dr. 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 del Dr. Julio Flores Lázaro.

Carta de Consentimiento

Acepto que se tomen las muestras de mi hijo (a).

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**: _____

Anexo 9. Asentimiento informado.

CONSENTIMIENTO INFORMADO PARA PACIENTES

VERSIÓN PARA MENORES DE EDAD

(ASENTIMIENTO)

HOSPITAL PSIQUIATRICO INFANTIL "JUAN N. NAVARRO"

TÍTULO DEL ESTUDIO: Asociación del gen FTO y sus polimorfismos con trastornos de la conducta alimentaria en adolescentes del hospital psiquiátrico infantil de la ciudad de México.

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

Los trastornos de la conducta alimentaria han ido en aumento de forma alarmante. 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

Los procedimientos mencionados a continuación, se realizarán con propósitos de investigación. Si aceptas participar, se te pedirá que completes los siguientes procedimientos en dos visitas:

VISITA 1:

Se te hará una entrevista (de aproximadamente 60 minutos) durante la cual se te realizaran 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 solicitara 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:

Te pediremos que dones una muestra de sangre de aproximadamente diez ml (2 cucharaditas soperas), que se tomarán por medio de una punción en tu brazo, por personal entrenado para ello. El equipo que se utilizará para la toma de muestras vendrá empacado, cerrado y cumplirá con las normas sanitarias requeridas. Se tomará en el Hospital Psiquiátrico Infantil, J. N. Navarro al terminar la entrevista o en una segunda visita, si así lo deciden, para ser analizada y formar un banco de ADN en el Instituto Nacional de Medicina Genómica (INMEGEN).

RIESGOS Y MOLESTIAS

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 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.

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. Si decides salir del estudio, debes informar tu decisión al Dr. Humberto Nicolini y 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 que se te tomaron para el estudio y toda la información que se haya recabado para el estudio.

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 el Dr. Humberto Nicolini Sánchez y las personas que trabajan con él en este proyecto 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 anexará un breve resumen a tu expediente con la finalidad de que te den el tratamiento y seguimiento adecuados para mejorar tu pronóstico.

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 hazla con confianza. Si tuvieras preguntas adicionales después o quisieras reportar algún problema médico relacionado con este estudio, puedes dirigirte con el Dr. Humberto Nicolini Sánchez al teléfono 53 50 19 00 ext. 1197.

o al CEI que revisa las investigaciones en sujetos humanos podrá responder en caso necesario dudas acerca de tus derechos como sujeto de investigación. Comité de Ética a cargo del Dr. Julio Flórez Lázaro. Te daremos una copia firmada de este formulario para que la conserves.

FIRMA ESTA FORMA SÓLO SI ESTAS DE ACUERDO CON LO SIGUIENTE:

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: _____

Anexo 10. Certificado de finalización curso NIH.

