

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

**ASOCIACIÓN DE LOS PATRONES DE METILACIÓN DE GENES *FTO* Y *BDNF*
CON FACTORES DE RIESGO PARA TRASTORNOS ALIMENTARIOS EN UNA
MUESTRA DE ESTUDIANTES UNIVERSITARIOS**

Que para obtener el título de

MAESTRA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN

Presenta:

L.N. REBECA GABRIELA GARFIAS GUZMÁN

DIRECTORA DE TESIS:

Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez

COMITÉ REVISOR:

Dra. América Ivette Barrera Molina

Dra. Azucena Salazar Piña

Dra. María Araceli Ortiz Rodríguez

Dra. Delia Vanessa López Guerrero

Cuernavaca, Morelos

Noviembre 2019

Agradecimientos

Agradecimiento a la convocatoria de fortalecimiento de cuerpos académicos por el programa para el desarrollo profesional docente (PRODEP).

Agradezco infinitamente el apoyo de la Dra. Celeste, quien siempre ha estado al pendiente como tutora y amiga, siempre estuvo preocupada por mi trabajo de investigación y mi persona, le agradezco por creer en mí y darme la oportunidad de conocer lo hermoso de la investigación, dándome todo el apoyo material y el conocimiento para mi proyecto; gracias a usted he aprendido lo bonito de trabajar en un laboratorio, aportar conocimiento a la ciencia y a la sociedad con mi trabajo, usted me ayudó a crecer como profesional y he logrado encontrar mi vocación.

El siguiente trabajo está dedicado a mi esposo e hijos por el amor, la paciencia que me han dado en todo este tiempo, por confiar en mí y por darme ese soporte durante mi vida profesional; a mis hijos por ser la luz de mi vida y ser esa razón para luchar todos los días, a mi esposo gracias por creer en mi capacidad y darme el apoyo que necesito para lograr mis metas.

Agradezco a mis padres y hermanos, gracias por siempre estar ahí, los amo con todo mi corazón, a mi papá gracias por toda tu enseñanza, por darme valores que me ayudarán para toda mi vida, a mi mamita por darme la vida, por darme amor y enseñarme a luchar en la vida, a mi hermana que siempre me apoya y escucha, a mi hermanito por ser quien es conmigo y darme su amor.

Agradezco a mis suegros y padrinos de titulación, los mejores suegros que se puede desear, muchas gracias por todo su apoyo, por siempre estar al pendiente de mi desarrollo profesional, a mi suegra porque sin ella a lo mejor no hubiera iniciado en

el año 2017 la maestría, gracias suegra porque en ese momento me apoyo para iniciar mi proceso de ingreso a la maestría y gracias a eso estoy por culminar en este 2019 un objetivo más en mi carrera profesional.

Agradezco a mi comité tutorial, a la Dra. Azucena por su tiempo y conocimiento brindado, su amabilidad, empatía, así como sus tutorías y observaciones que siempre contribuyeron a mejorar mi trabajo; a la Dra. Ivette por su conocimiento y observaciones, su amabilidad y empatía, siempre al pendiente cuando me acerque a ella para alguna duda.

Agradezco a mis profesores de la maestría ya que con sus clases pude realizar mejor mi trabajo de investigación, pude mejorar como profesional y aprender mucho de la ciencia en nutrición.

A mis compañeros de clases quienes me brindaron su amistad estos 2 años, fue un honor haber compartido el salón de clase con ustedes, las horas en la facultad fueron más divertidas y agradables.

Agradezco a mi colega Julia, quien me ayudó a realizar las extracciones de DNA, sin su ayuda no hubiera terminado a tiempo.

Índice

Índice de Tablas	6
Índice de Figuras	6
1. Antecedentes	9
1.2 Prevalencia de los TCA	10
1.3 Factores de Riesgo para TCA	13
1.3.1 Factores predisponentes.....	13
1.3.2 Factores precipitantes o desencadenantes.....	13
1.3.3 Factores de mantenimiento o perpetuantes.....	15
1.4 Afecciones relacionadas al riesgo de TCA.....	16
1.4.1 Conductas alimentarias de riesgo (CAR)	16
1.4.2 Trastorno por Ansiedad	17
1.4.3 Trastorno por Depresión.....	18
1.4.4 Índice de Masa corporal (IMC)	19
1.5 Vulnerabilidad genética y TCA	20
1.6 Prevalencia del riesgo de TCA en los estudiantes universitarios	22
1.7 Factores de riesgo para TCA que pueden estar presentes en universitarios.....	24
1.8 Epigenética y riesgo de TCA.....	25
1.8.1 Metilación de genes en trastornos alimentarios	26
1.9 Genes relacionados con el riesgo de TCA	30
1.9.1 Gen <i>FTO</i>	30
1.9.2 Gen <i>BDNF</i>	31
2. Justificación	33
3. Hipótesis	35
4. Objetivos	35
4.1 Objetivo general.....	35
4.2 Objetivos específicos	35
5. Metodología	35
5.1 Diseño de estudio.....	35
5.2 Población.....	36

5.3	5.3 Criterios de inclusión	36
5.4	5.4 Criterios de exclusión	36
5.5	5.5 Criterios de eliminación.....	36
5.6	5.6 Desarrollo del Proyecto.....	36
5.6.1	5.6.1 Extracción de sangre	36
5.6.2	5.6.2 Extracción de DNA	37
5.6.3	5.6.3 Determinación de los patrones de metilación	37
5.7	5.7 Herramientas para detectar factores de riesgo de TCA	41
5.7.1	5.7.1 Detección de conductas alimentarias de Riesgo (CAR)	41
5.7.2	5.7.2 Detección de ansiedad	41
5.7.3	5.7.3 Detección de depresión	42
5.8	5.8 Determinación del IMC.....	42
5.9	5.9 Análisis Estadístico.....	42
6.	6. Resultados	44
7.	7. Discusión	55
8.	8. Conclusiones	63
9.	9. Referencias	64
10	10 Anexos	75
10.1	10.1 Anexo 1 carta de consentimiento informado.....	75
10.2	10.2 Anexo 2 resultados Nanodrop.....	76
10.3	10.3 Anexo 3 Cuestionario EAT-40.....	77
10.4	10.4 Anexo 4 Cuestionario de ansiedad de Beck	78
10.5	10.5 Anexo 5 Cuestionario de depresión de Beck	78

Índice de Tablas

Tabla 1 Primers de <i>BDNF</i> y <i>FTO</i>	38
Tabla 2 Características de la población.....	45
Tabla 3 Correlaciones entre metilación y factores de riesgo.....	49
Tabla 4 Asociación de riesgo de <i>FTO</i> y <i>BDNF</i> para factores de riesgo de TCA	50
Tabla 5 Estimación de OR-multivariada de las interacciones genéticas de los genes asociados al riesgo de TCA.....	51
Tabla 6 Nivel de no metilación de <i>FTO</i> de acuerdo con el riesgo de TCA	52
Tabla 7 Nivel de no metilación de <i>BDNF</i> de acuerdo con el riesgo de TCA	53

Índice de Figuras

Figura 1 Gel de agarosa 3% de PCR, estandarización.....	38
Figura 2. Gel de agarosa al 3% muestras amplificadas.....	40
Figura 3 Comparación de las variables con el patrón de no metilación de <i>FTO</i>	46
Figura 4 Comparación de las variables con el patrón de no metilación de <i>BDNF</i>	47
Figura 5 Comparación del patrón de no metilación de <i>BDNF</i> con la suma de factores de riesgo (0= sin factores, 3= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo, 4= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo+ IMC) ANOVA 95% intervalo de confianza D.O patrón de metilación.....	47
Figura 6 comparación del patrón de no metilación y la suma de los factores de riesgo (0= sin factores, 3= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo, 4= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo+ IMC) ANOVA 95% intervalo de confianza D.O patrón de metilación	48
Figura 7 Redundancia de Ansiedad	54
Figura 8 Redundancia depresión.....	54
Figura 9 Sinergia CAR.....	54
Figura 10 Sinergia IMC.....	55

Abreviaturas

BDNF Brain derived neurotrophic factor gene

CAR conductas alimentarias de riesgo

DSM-VTR Manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales

ENSANUT Encuesta nacional de salud y nutrición

FTO Fat mass and Obesity gene

IMC índice de masa Corporal

MS-PCR Methylation specific PCR

PCR reacción en cadena de la polimerasa

TCA trastornos de la conducta alimentaria

Resumen

Introducción: Actualmente se ha reportado a los estudiantes universitarios como un grupo afectado por trastornos de la alimentación (TCA), porque en el entorno universitario hay factores que aumentan la posibilidad de que los estudiantes generen estados de ansiedad y depresión. Varios estudios reportan patrones de metilación en genes responsables de la regulación del apetito y la homeostasis energética se encuentran fuertemente asociados con la etiología de los trastornos de la conducta alimentaria y principales factores de riesgo. **Objetivo:** Asociar los patrones de metilación de los genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para TCA en una muestra de estudiantes universitarios. **Metodología:** Se realizó un estudio transversal analítico con 103 estudiantes de ambos sexos entre 18 y 35 años ($\bar{x} = 23$ años $\pm 5,39$ años). Los patrones de metilación de los genes *FTO* y *BDNF* se obtuvieron por MS-PCR. Se aplicó la Prueba Eating Attitudes -40 para la detección de conductas alimentarias de riesgo (CAR). El inventario de ansiedad de Beck y el cuestionario de depresión de Beck se aplicaron para detectar la ansiedad y la depresión, respectivamente. **Resultados:** El 11% de los estudiantes presentaron conductas alimentarias de riesgo, 18% ansiedad moderada, 9% ansiedad severa y 13,6% depresión moderada. 96 estudiantes presentaron no metilación y 3 metilación de *FTO*. Por otro lado 99 sujetos presentaron no metilación y 2 metilación para *BDNF*. Obtuvimos una correlación positiva ($p=0.02$) con el patrón de metilación de *BDNF* y la edad, también *FTO* con las CAR ($p=0.03$) e IMC ($p=0.004$); así mismo se reportó asociación de riesgo aditivo del patrón de no metilación de los genes *BDNF* y *FTO* con ansiedad, depresión y CAR.

1. Antecedentes

Los Trastornos de la Conducta Alimentaria (TCA) son enfermedades psiquiátricas que se caracterizan por alteraciones específicas en la ingesta y el comportamiento alimentario, estas alteraciones van de la mano con comportamientos dirigidos para compensar los efectos de la ingestión de los alimentos, las personas con estas psicopatologías presentan en su mayoría una obsesión por la apariencia física y una distorsión de la imagen corporal (1-2).

De acuerdo con el manual diagnóstico y estadístico de trastornos mentales (DSM-V-TR) los TCA se clasifican en: anorexia nerviosa, bulimia nerviosa, trastornos por atracón, trastorno de evitación/restricción de la ingestión de alimentos (3).

La anorexia nerviosa se caracteriza principalmente por el mantenimiento de un peso muy bajo o un Índice de masa corporal menor de $>18 \text{ kg/m}^2$, el miedo intenso de aumentar el peso corporal es otra de sus características principales; la edad de inicio comúnmente es entre los 15 a 19 años, sin embargo, estudios recientes reportan un aumento en la incidencia en adultos, la anorexia nerviosa se reporta entre las diez principales causas de discapacidad y tiene una de las tasas de mortalidad más altas de cualquier otro trastorno psiquiátrico en Europa (4-6).

La bulimia nerviosa se caracteriza por presentar episodios recurrentes de atracones seguidos de comportamientos compensatorios como vómitos autoinducidos, abuso de laxantes o diuréticos, ayuno fuera de episodios de atracones y ejercicio excesivo, las personas con bulimia nerviosa pueden presentar un peso normal, sobrepeso u obesidad, la edad promedio de inicio es de 15 a 24 años, Fédérique reportó una

tasa de mortalidad estimada para bulimia de 1,74 por 1000 personas-años, lo que significa que por año mueren 0.17% de los pacientes con bulimia nerviosa (5-7).

El trastorno por atracón aparece por primera vez con entidad propia en el DSM-5 en el año 2013, se caracteriza por episodios de ingesta de una cantidad excesiva de comida en poco tiempo, acompañado de una sensación de pérdida de control sobre la alimentación, este trastorno está asociado con la presencia de obesidad y en consecuencia a las afecciones crónicas de salud asociadas a la obesidad. El trastorno por atracón difiere de la bulimia nerviosa en la falta de comportamientos compensatorios y tiene mayor prevalencia en adolescentes y adultos (4,6).

El trastorno evitación/restricción de ingesta de alimentos sustituye y amplía el diagnóstico del trastorno de alimentación en la infancia y la primera niñez, la principal característica diagnóstica del trastorno es la evitación o restricción de la toma de alimentos o una ingesta energética insuficiente mediante la ingesta oral de alimentos.

Son muchos los factores de riesgo asociados con la aparición y desarrollo de los TCA, entre los más asociados están las conductas alimentarias de riesgo, el índice de masa corporal, los factores genéticos y los factores sociales como la influencia en el aspecto físico y la imagen corporal (7- 9).

1.2 Prevalencia de los TCA

Los TCA son subdiagnosticados en la población en general ya que los pacientes tienden a negar o disimular la enfermedad y evitar ayuda profesional, esto hace que los estudios sean muy complicados, costosos e ineficaces, por lo que muchos

estudios epidemiológicos son tomados de los registros médicos de hospitales y casos de atención psiquiátrica en ciudades específicas (10).

En Latinoamérica el metanálisis realizado en el 2015 de prevalencia de TCA en países de habla hispana, reportó que en la población latinoamericana en general se observa una prevalencia de 0.1% en anorexia nerviosa, 1.16% para bulimia nerviosa y 3.5 % para trastorno por atracón, a su vez el estudio reporta una prevalencia para México de bulimia nerviosa del 0.8%, 0.4% en Colombia y 2% en Brasil ; para el trastorno por atracón se encontró una prevalencia de 1.6% para México, 0.9% para Colombia y 4.7% para Brasil. Así mismo reportó que en México los adolescentes de 12 a 17 años presentan una prevalencia de 0.5% para anorexia nerviosa. 1% para bulimia nerviosa y 1.4% para trastorno por atracón (11).

En México, distintos estudios de prevalencia de acuerdo al diagnóstico han determinado que entre el 0.5% y el 1% de las mujeres adultas presentan anorexia nerviosa y entre el 1% y el 3% bulimia nerviosa, sin embargo, estos porcentajes podrían estar subestimados debido a la falta de datos epidemiológicos de los TCA en nuestro país (12).

De acuerdo a la prevalencia de riesgo de trastornos de la conducta alimentaria en México, la Encuesta Nacional de Epidemiología Psiquiátrica en el 2005, reportó que 0.9% de los hombres y 2.8% de las mujeres en edad estudiantil (12 a 19 años) presentan alto riesgo de padecer un TCA; en la población mayor de 18 años se reportó una prevalencia de bulimia de 0.6% en hombres y 1.8% en mujeres , siendo este un grupo de riesgo (13).

Por otro lado, en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT) 2012, se menciona a los trastornos de la conducta alimentaria como un problema de nutrición en la población de 10 a 19 años, reportando que el 1.3% presentó conductas alimentarias de riesgo; esta proporción fue más alta que la registrada en ENSANUT 2006 donde se encontró que la prevalencia de conductas alimentarias de riesgo fue de 0.7% (14-15).

Las conductas alimentarias de riesgo más frecuentes en adolescentes mexicanos reportadas por ENSANUT 2012 fueron: preocupación por engordar, comer demasiado y perder el control sobre lo que se come, pero dentro de estas, la principal conducta de riesgo fue la preocupación por engordar con un 19.7%. Con respecto a la comparación entre grupos de edad, los varones de 14 a 19 años tuvieron una mayor prevalencia de conductas de riesgo a comparación de los adolescentes de 10 a 13 años (15).

La búsqueda de la delgadez entre los adolescentes y adultos provoca que algunos de ellos pongan en riesgo su bienestar físico y psicológico; un estudio realizado en mujeres mexicanas adultas residentes del Estado de México, publicado en la revista de psicología y salud por Álvarez y cols. 2007, reportó sintomatología de trastornos en una de cada tres mujeres adultas de la muestra, la insatisfacción corporal estuvo presente en 17% de estas, y la sobreestimación del peso corporal fue prácticamente inexistente, se halló además que la sintomatología bulímica se asoció con la mayor influencia de la publicidad (16).

1.3 Factores de Riesgo para TCA

Para su comprensión y estudio sobre la influencia de factores de riesgo en los trastornos alimentarios, Martínez M. en el 2015 los clasificó de acuerdo al origen y desarrollo de los TCA en 3 categorías: Factores predisponentes, Factores desencadenantes o precipitantes y Factores de mantenimiento o perpetuantes (17-18).

1.3.1 Factores predisponentes

Los factores predisponentes se refieren a variables que hacen más vulnerable a la persona de padecer un TCA, dentro de estos factores encontramos:

1. Factores individuales: En estos encontramos distintas variables que predisponen con riesgo a la persona, pueden ser rasgos temperamentales, personalidad, autoestima, edad, sexo, otros trastornos de personalidad como el trastorno obsesivo compulsivo y destacando por su importancia el factor genético y epigenético.

2. Factores familiares: La estructura familiar desintegrada contribuye con el desarrollo de un TCA.

3. Factores socioculturales: La presión social al aspecto físico, el ideal de delgadez impuesto por la sociedad y la insatisfacción de la imagen corporal (17).

1.3.2 Factores precipitantes o desencadenantes

Los factores desencadenantes o precipitantes se refieren a aquellas situaciones que llevan a la persona a presentar sintomatología del trastorno en cierto momento, dentro de los factores precipitantes o desencadenantes están:

1. Eventos o dificultades: Pueden ser factores desencadenantes los antecedentes de sobrepeso, cambios físicos en la pubertad, padecer una enfermedad, cambio de lugar de residencia, haber sufrido un acontecimiento que haya cambiado por completo la vida de la persona, abuso sexual y/o físico, separación de los padres, entre otros (17).

2. Insatisfacción de la imagen corporal: Este es uno de los factores más consistentes que contribuye al desarrollo y mantenimiento de estos trastornos, esta percepción negativa de la imagen corporal en la persona lleva a la realización constante de dietas como método de control de peso; de acuerdo a un estudio publicado por Franco K. y cols. en el año 2013 , realizado en una Universidad pública del sur de Jalisco, se reportó que el riesgo de presentar anorexia nerviosa y bulimia nerviosa podría explicarse con factores como la composición corporal, la insatisfacción de la imagen corporal y el modelo de delgadez; los resultados de dicho estudio reportaron que la insatisfacción corporal predijo en un 44% el riesgo de anorexia nerviosa, mientras que la interacción entre insatisfacción corporal, la influencia de la publicidad y el IMC predijo en un 42% el riesgo de bulimia nerviosa, siendo mayor la aportación de la insatisfacción corporal en ambos modelos (7).

3. Realización constante de dietas. Este factor favorece el trastorno alimentario debido a que se lleva una restricción alimentaria y calórica compensando esto con episodios de atracón (17).

1.3.3 Factores de mantenimiento o perpetuantes

Una vez que el problema ya está desarrollado encontramos los factores perpetuantes o de mantenimiento estos son los que prolongan la duración de la enfermedad o interfieren en el tratamiento de recuperación; estos pueden ser:

1. Síntomas derivados de la inanición: El estado de desnutrición de la persona que padece un trastorno puede determinar la sintomatología de estas patologías, se sugiere que los cambios fisiológicos derivados de la inanición junto a la susceptibilidad de sufrir trastorno obsesivo-compulsivo o depresión pueden dar lugar a la expresión de un TCA.

2. Realización de actividad física excesiva: Martínez Ma. en el año 2016 menciona que una de las características de las personas con algún tipo de TCA es la realización de actividad física excesiva; esto puede ser por la combinación entre la preocupación por el peso y la tendencia de un trastorno obsesivo lo que puede aumentar la frecuencia e intensidad de la actividad física en personas con TCA (17).

De acuerdo con la literatura revisada el grupo con mayor vulnerabilidad reportada son la población adolescente, de lo contrario, la revisión sistemática publicada por Galmiche M. y cols. (2019) reportó una prevalencia de TCA del 8.8% en la población adulta y un 5.7% en los adolescentes; estos datos sugieren que el grupo más vulnerable es la población adulta, así mismo de acuerdo al sexo, Galmiche M. y cols. reportaron a las mujeres como el grupo más vulnerable con una prevalencia de 8.6% y 2.2% en hombres; de acuerdo por continente el mismo autor antes

mencionado reportó al continente americano con mayor prevalencia en comparación con Europa y Asia reportando una prevalencia de TCA de 4.2% (19).

Los estudiantes universitarios mexicanos se encuentran con mayor vulnerabilidad dentro de la población adulta y del continente americano, además la etapa universitaria es una etapa en la que se presenta la mayor competencia y se enfrentan a mayor número de factores sociales que pueden aumentar el riesgo significativo para desarrollar TCA.

1.4 Aficciones relacionadas al riesgo de TCA

Los factores que se analizan en este protocolo son considerados dentro de los factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento ya que se consideran características de los TCA y comorbilidades de estos.

1.4.1 Conductas alimentarias de riesgo (CAR)

La conducta alimentaria debe ser entendida como el conjunto de acciones que lleva a cabo un individuo, en respuesta a un estímulo biológico, psicológico y sociocultural y asociado con la ingestión de alimentos. Dichas conductas se ven influenciadas por distintos factores que rebasan por mucho las necesidades dietéticas del individuo, la alteración y distorsión de los patrones de ingestión de alimentos y de las conductas alimentarias se conoce como conductas alimentarias de riesgo (CAR) y estas son un factor de riesgo y característica de los TCA, en los cuales los patrones de ingestión de alimentos se ven distorsionados. Las CAR incluyen: atracones, la sensación de pérdida de control al comer, seguimiento de dietas restrictivas, ayunos, vómito autoinducido, abuso de laxantes, diuréticos y

anfetaminas, ejercicio físico en exceso, conductas realizadas con la finalidad de perder peso y mejorar la figura corporal (20-21).

1.4.2 Trastorno por Ansiedad

El trastorno por ansiedad se define como un estado emocional que se acompaña de cambios somáticos y psíquicos que pueden presentarse por una reacción adaptativa o un síndrome acompañando a otros padecimientos psiquiátricos (22).

De acuerdo con la literatura el trastorno por ansiedad se ha considerado una comorbilidad de la anorexia nerviosa, otros estudios han descrito al trastorno por ansiedad como una característica de los TCA y parte de la sintomatología. El trastorno por ansiedad es causa de la preocupación excesiva por la imagen física y la fobia por el aumento del peso corporal (23).

Pineda G. y cols. en el 2017 reportó que mujeres universitarias incluidas en el estudio de Ensenada, Baja California; manifestaron mayor riesgo de anorexia nerviosa , así mismo se reportó que dicho riesgo aumentaba en medida que también incrementaba la ansiedad, en el mismo estudio, respecto al riesgo de bulimia nerviosa se identificó mayor riesgo en el grupo que manifestaba ansiedad grave (24).

Martín J. y cols. 2019 reportaron en pacientes con TCA de un hospital psiquiátrico en España, una relación positiva entre la sintomatología de ansiedad y depresión con los TCA, también reportan que existe una similitud entre la sintomatología de los TCA con ansiedad y depresión, se reportó que el grupo que presentaba anorexia

restrictiva tenía mayor nivel de ansiedad y esta se asociaba con el subtipo de TCA restrictivo en comparación con el subtipo purgativo y de atracones (25).

La etapa universitaria forma parte de un periodo en el cual la mayoría de los jóvenes están en proceso de cambio de la adolescencia a la adultez, en esta etapa se consolidan proyectos para la vida, se asumen nuevas responsabilidades y aumentan las presiones psicosociales, lo que puede llevar a los estudiantes universitarios una mayor vulnerabilidad de presentar síntomas de ansiedad en cualquier momento de esta etapa (26).

1.4.3 Trastorno por Depresión

Otro trastorno asociado con el riesgo de TCA es el trastorno por depresión, este mismo se ha visto asociado con un aumento en el consumo de alimento, se ha reportado en estudios anteriores que las mujeres obesas que llegan a experimentar una mayor preocupación por la imagen corporal presentan también episodios de atracón con más frecuencia que aquellas que no se encuentran preocupadas, lo que puede indicar que la dificultad en el control de las emociones puede reflejarse en el acto de comer en exceso (26-27).

La depresión es un trastorno mental que se caracteriza por sentimientos persistentes de tristeza, ansiedad, fatiga, falta de energía, dormir más de 9 horas al día, pensamientos suicidas, dificultad para concentrarse, comer demasiado o no comer nada, otros signos y síntomas (20, 28).

Hernández L. y Londoño C. 2013 reportaron en universitarios colombianos un modelo predictivo en cual analizaron la asociación entre factores de riesgo TCA por

medio de un modelo predictivo , dentro de los factores de riesgo que incluyeron en su estudio fue el trastorno por depresión, Hernández L. y Londoño C. reportaron que la suma de factores como antecedentes psicológicos familiares, género, deseo de disminución del peso, insatisfacción con la imagen corporal y depresión aumentan el riesgo de padecer un TCA; así mismo dichos autores sugieren que la depresión es un factor que puede agudizar algunos síntomas de TCA como: baja autoestima, aislamiento social, distorsión de la imagen corporal; y a su vez, los TCA pueden tener un efecto similar sobre la depresión en los mismos síntomas, se desconoce aún si la depresión es antes o después del desarrollo de los TCA por lo tanto se ha considerado como una comorbilidad que está presente desde el riesgo y el desarrollo de la enfermedad (18).

1.4.4 Índice de Masa corporal (IMC)

El sobrepeso y obesidad ha sido considerado un factor que condiciona alto riesgo para TCA ya puede causar insatisfacción de la imagen corporal en ambos sexos, siendo esta una característica de los TCA (29).

Díaz M. y cols. 2019, reportaron una asociación significativa positiva entre el IMC y la insatisfacción de la imagen corporal en estudiantes de ciencias de la salud en la Ciudad de México, Díaz observó que la tendencia fue positiva en ambas características , lo que quiere decir que , a medida que aumentó el IMC, el riesgo de presentar CAR fue también mayor, también reportaron que 36.7% de los estudiantes presentaban CAR (30).

Díaz de León C. y cols. 2017, realizó un estudio en estudiantes universitarios mexicanos, en el que se reportó que los estudiantes con un IMC mayor mostraron mayor frecuencia de CAR (31).

1.5 Vulnerabilidad genética y TCA

Actualmente no se conoce la etiología completa de los TCA, son enfermedades muy complejas en las que influyen componentes biológicos, psicológicos y sociales. Entre los componentes biológicos se encuentran la vulnerabilidad genética definiendo a esta como la cualidad que posee un individuo a nivel genético para estar en riesgo de desarrollar alguna enfermedad. Desde un punto de vista puramente biológico, además de factores de riesgo como ansiedad, depresión y conductas alimentarias de riesgo, los TCA se pueden derivar por la alteración en la genética y la epigenética de genes que participen en la regulación de la ingesta y saciedad (32).

De igual manera estudios de genética molecular aportan evidencia sobre genes vinculados a factores como el estado de ánimo, ansiedad, control de impulsos, apetito y peso corporal; existe evidencia que la modulación genética y epigenética puede silenciar los genes y esta modulación puede darse por factores ambientales, dentro de estos factores la evidencia menciona que la vulnerabilidad inicia desde la gestación, el estado nutricional de la madre y los estresores a los que está expuesta, la exposición en edad temprana a dietas y restricción alimentaria así como maltrato infantil; el segundo factor que podría ser un marcador epigenético en el desarrollo y mantenimiento de los TCA, es el estado nutricional de la persona, la deficiencia

de micronutrientes implicados en varias reacciones, como el consumo de folatos y vitamina B12 que afectan a la metilación del ADN y la función neuronal (33).

Con respecto a los marcadores o marca genéticos, estudios realizado en gemelos monocigóticos y dicigóticos estiman que el porcentaje de heredabilidad para anorexia es de 48-88% y para bulimia del 28-83%; se han realizado una gran cantidad de estudios de genes candidatos para trastornos alimentarios, sin embargo, los hallazgos reportados mencionan que se requiere mayor investigación para sustentar con certeza los resultados. Los principales genes que se han asociado con la etiología de los TCA son los relacionados en sistemas serotoninérgicos y dopaminérgicos (*DRD,DRD2,5HT,COMT*), a su vez se ha reportado que el sistema de recompensa endógeno parece tener un papel destacado en la etiología de los TCA, por lo cual estudios actuales han analizado genes del sistema cannabinoide endógeno (*SREBP*). Otros genes candidatos para asociación en la etiología son aquellos que están implicados en la regulación del peso, de los cuales destaca el sistema de neurotransmisores como dopamina y serotonina ya que particularmente se encuentra implicado en la regulación del peso corporal, el comportamiento alimentario y en la regulación del apetito (34, 4).

Respecto con prevalencia de TCA, se refiere al número de individuos en la población diagnosticados con algún tipo de TCA, a diferencia con prevalencia de riesgo la cual refiere la probabilidad que tiene un individuo a desarrollar TCA, la prevalencia de riesgo relaciona los factores de riesgo presentes en el individuo para definir la vulnerabilidad de riesgo. El objetivo de este estudio se enfoca en analizar

la prevalencia de riesgo de una muestra de estudiantes universitarios y asociar la suma de factores con el riesgo a TCA.

1.6 Prevalencia del riesgo de TCA en los estudiantes universitarios

La etapa universitaria representa para muchos jóvenes una experiencia compleja, en esta etapa se ponen en juego competencias y habilidades necesarias para alcanzar los objetivos establecidos por la sociedad, como, por ejemplo, los universitarios se enfrentan a múltiples estresores que pueden llevarlos a padecer enfermedades mentales y de alimentación, aumentando las posibilidades de padecerlo si existe alguna vulnerabilidad genética (35).

Los TCA constituyen uno de los múltiples problemas mentales graves, vinculados a insatisfacción corporal, preocupación excesiva por la comida, el peso, la imagen corporal, y estos trastornos pueden estar presentes en los estudiantes universitarios (9,20).

Un estudio realizado en China en población universitaria de la provincia de Anhui en el año 2015, evaluó el grado de educación de los padres y el ingreso económico mensual de las familias, dentro de sus resultados reportaron que los estudiantes con mayor sintomatología de riesgo de TCA eran los que tenían padres con educación superior, lo que sugiere que entre mayor grado académico tengan los padres de los estudiantes, mayor es el riesgo de desarrollar alguna sintomatología de TCA (36).

En España un estudio realizado en población universitaria reportó en el 2016 que el 59.1% de la población investigada muestran insatisfacción de la imagen corporal. Asimismo, se reportó que el 6.82% confirman haber tenido conductas alimentarias de riesgo, dentro de las cuales se reportaron con mayor frecuencia vómitos, empleo de laxantes, atracones y práctica de ejercicio físico para el control del peso (37).

El metaanálisis realizado Jahrami H. y cols en el 2017 y publicado en 2018, reportó que los estudiantes de medicina presentaron una tasa de prevalencia de riesgo de TCA del 10.4%, este metaanálisis solo se basa en la búsqueda de estudios reportados en estudiantes de medicina del año 1982 al 2017 (38).

Otro estudio publicado por Montenegro E. y cols. en el año 2009, realizado en estudiantes universitarios de Costa Rica, reportó que las mujeres tienen mayor tendencia en presentar trastornos de anorexia y bulimia; así mismo dicho estudio reportó mayor prevalencia de sintomatología de TCA en mujeres. Cabe resaltar que, en este estudio al comparar ansiedad y depresión entre sexos, reportó que los hombres obtuvieron un puntaje mayor en los cuestionarios de depresión que en los de ansiedad; en cambio las mujeres presentaron mayor puntaje para ansiedad (39).

Otro estudio fue el realizado en población universitaria mexicana publicado por Morán I. y cols. en el año 2009, en el cual se incluyeron estudiantes de la Facultad de Medicina de la UNAM; se reportó una prevalencia de conductas de riesgo para TCA de 5.8%; entre las conductas de riesgo asociadas a TCA se encontró que el 9.7% de los estudiantes presentaron eventos de atracones el 5.6% vómitos y el 5.6% uso de laxantes (40).

En Jalisco un estudio realizado en mujeres estudiantes de una universidad pública donde el objetivo fue evaluar variables predictores de riesgo en TCA , reportó que el 9.69% de las mujeres presentaron riesgo de TCA, siendo mayor el porcentaje entre las mujeres que tenían peso normal pero con cantidades excesivas de grasa corporal, relacionando así el porcentaje grasa corporal alto con mayor riesgo, en este estudio concluyen que la insatisfacción de la imagen corporal juega un papel crucial como factor de riesgo en el desarrollo de algún TCA (7).

1.7 Factores de riesgo para TCA que pueden estar presentes en universitarios

En el ámbito universitario se encuentran ciertos factores de riesgo que podrían ser precipitantes para desarrollar un TCA, estos factores pueden ser, los horarios apretados e inestables de las clases, la falta de tiempo libre, la ansiedad y estrés durante fechas de exámenes, el posible ambiente competitivo e independencia alimentaria, lo cual incrementaría la posibilidad de que los estudiantes generen estados de ansiedad y depresión. Otro factor de riesgo es el sobrepeso y la obesidad, los estudiantes universitarios son un grupo vulnerable para padecer sobrepeso u obesidad, debido al cambio de los hábitos alimentarios y las practicas poco saludables en relación a la alimentación; diferentes estudios reportan que las personas con sobrepeso son más propensas a realizar dietas restrictivas, así como presentar mayor insatisfacción de su imagen corporal y obsesión por la delgadez, esto influye negativamente en su autoestima llevándolos a realizar conductas alteradas en relación con la alimentación que pueden derivar en TCA; cabe mencionar que existe otro factor de riesgo importante estudiado en la actualidad,

siendo el factor genético y la heredabilidad genética de estos trastornos, Klump y cols. reportan que las conductas alimentarias se establecen con mayor importancia durante la adolescencia tardía y estas serán llevadas a la adultez, por lo que Klump y cols. sugieren que los genes de susceptibilidad se activan desde la pubertad implicando un riesgo mayor al llegar a la adultez, así mismo los genes asociados a TCA también han sido asociados con obesidad, ansiedad y depresión lo cual podría aumentar la asociación entre factores de riesgo en la población universitaria (8-10, 41).

1.8 Epigenética y riesgo de TCA

La epigenética es uno de los factores de riesgo más importantes de los TCA ya que se encuentra asociado con los factores predisponentes, precipitantes y de mantenimiento de la enfermedad y se podría sugerir que influyen en toda la etiología de la enfermedad.

De acuerdo con la regulación en la expresión genética, esta es influenciada por mecanismos epigenéticos, como, la metilación de ADN, modificación de histonas y la reestructuración de cromatina que contiene memoria de genes pasados (33).

A diferencia de la secuencia del genoma, las marcas epigenéticas son dinámicas y pueden variar según los tipos de células y tejidos, la edad y el desarrollo, dichas marcas pueden estar sujetas a estímulos ambientales que incluyen medicamentos, estrés, alimentación, estilo de vida, contaminación, entre otros y pueden heredarse generación tras generación, sin embargo las marcas epigenéticas como la metilación del DNA son modificables y reversibles, por lo cual es importante

establecer los patrones de metilación en las distintas enfermedades que afectan en la actualidad, en específico en los TCA para mejorar su diagnóstico y tratamiento, pero lo más importante es mejorar las estrategias de prevención (42).

En estos últimos años se ha incrementado el interés por conocer las bases genéticas de los trastornos alimentarios con el objetivo de llegar a establecer biomarcadores biológicos y ambientales de estos desordenes y uno de los más prometedores en el estudio de los TCA es la metilación del DNA (12,33).

1.8.1 Metilación de genes en trastornos alimentarios

La metilación del ADN es una modificación química que afecta a los dinucleótidos CpG, y el ADN presenta este tipo de regiones de 1000–1500 pb llamadas “islas CpG”, estas islas son reconocidas por las enzimas ADN–metiltransferasas, las cuales, durante la replicación del ADN metilan el carbono 5 de las citosinas de la cadena recién sintetizada, manteniéndose así la memoria del estado metilado en la molécula hija de ADN, este proceso es catalizado por distintas enzimas DNA metiltransferasas (DNMT) e involucra la transferencia del grupo metilo de la S adenosil- L-metionina al carbono 5 de la citosina, las DNMT3a y DNMTb realizan una metilación de *novo* principalmente durante la gestación, por otro lado la DNMT1 mantiene las marcas de metilación durante la replicación del DNA mediante un reconocimiento de pegado y copiado de los patrones de metilación preexistentes, esta metiltransferasas también reconocen y metilan los sitios CpG hemimetilados. Por lo general las islas CpG se localizan entre la región central del promotor y el sitio de inicio de la transcripción, cuando se encuentran hipermetiladas las islas CpG

ocurre una represión en la expresión del gen; los grupos metilo pueden derivar de la dieta, con fuentes comunes de ácido fólico y vitamina B12 (42- 44).

La metilación del DNA cambia en diferentes etapas de la vida, es un proceso altamente dinámico durante la embriogénesis y se asocia con la represión transcripcional a largo plazo como sucede en la inactivación del cromosoma x, durante la etapa fetal y postnatal se presenta mayor regulación epigenética cualquier alteración en los patrones de metilación por factores ambientales lleva al desarrollo de enfermedades congénitas o aumenta el riesgo de padecerlas en la adultez (43-45).

Aproximadamente 60 a 90% de todas las secuencias CpG dispersas en el genoma están metiladas, mientras que las correspondientes a las islas CpG localizadas en la mayoría de los genes de mantenimiento celular no lo están. Los patrones de metilación del ADN son importantes para regular de manera adecuada la expresión de los genes y asegurar un desarrollo normal del ser humano, por lo que su alteración se relaciona con diferentes enfermedades (46).

En la actualidad se ha estudiado la metilación de genes de baja penetrancia en la anorexia y la bulimia nerviosas para establecer mejor los criterios de diagnóstico, así como los marcadores de riesgo para los trastornos alimentarios.

Frieling y cols. en el 2010 realizaron un estudio en pacientes mayor de 18 años con diagnóstico de anorexia nerviosa y bulimia nerviosa con el objetivo de evaluar si la expresión de genes dopaminérgicos esta alterada en pacientes que sufren un trastorno alimentario y si estas alteraciones pueden ser explicadas por metilaciones

en el promotor específico del ADN de los receptores de dopamina (*DRD2*, *DRD4*) y el transportador de dopamina (*DAT*), los autores del estudio reportaron que los pacientes mostraron una expresión alta en el *DAT* y baja regulación en la expresión de *DRD2* en comparación con el grupo control, la regulación positiva de *DAT* está acompañada de una hipermetilación en el promotor, en el grupo de los pacientes con anorexia también se mostró una hipermetilación en el promotor de *DRD2* (47).

Booij L. y cols en el 2015 publicó un estudio realizado en pacientes con anorexia nerviosa, el cual reportó resultados relevantes en cuanto a expresión de genes asociados con el desarrollo neuronal, el sistema inmunológico y la función cognitiva (*GDF7*, *NRXN1*, *OXT*, *TNC*, *TLBP4*, *ADAMTS6*, *COL1A1*, *COL4A2*); el primer hallazgo reporta que el inicio de la enfermedad a una edad temprana está asociado con alteraciones pronunciadas en los niveles de metilación en genes relacionados al desarrollo embrionario de la médula espinal y el cerebro (*GDF7*, *WASF2*); también se reportó que la cronicidad de la enfermedad se asocia con la alteración en la metilación de genes involucrados en la función inmunológica de órganos viscerales, la regulación de ansiedad y la función neurocognitiva (*GDF7*, *NRXN1*, *OXT*, *TNC*, *TLBP4*, *ADAMTS6*, *COL1A1*, *COL4A2*); por último se reportó en pacientes con anorexia, que se identificaron hipermetilaciones en 2 sitios CpG del gen *NR1H3* y 3 sitios CpG asociados con el gen *PXDNL*, dichos genes están asociados con la acetilación de histonas, modificación del RNA, almacenamiento de colesterol, transporte de lípidos, la señalización de dopamina y glutamato (48).

Kesselmeier M. y cols. en el 2016 reportó hipermetilación en múltiples sitios del gen *TNXB* en pacientes con anorexia nerviosa comparado con un grupo control, dicho

gen codifica una glicoproteína de la matriz extracelular, con efectos anti-adhesivo la ausencia de esta proteína se asocia con el síndrome Endler-Danlos, un desorden del tejido conectivo; otro hallazgo que se reporta es un sitio CpG metilado que se localiza en el gen *NR1H3*, este gen es un regulador de la función de los macrófagos y en el control transcripcional involucrado en el metabolismo de lípidos y la inflamación (49).

Se ha reportado una variedad estudios de asociación genética en pacientes con TCA, en genes involucrados en las vías centrales de la regulación de la conducta alimentaria, las alteraciones genéticas en estas vías podrían conducir a la obesidad o podría ayudar a desarrollar patrones de conductas de riesgo que favorecen el desarrollo de TCA, si estuvieran presentes otros factores de susceptibilidad o trastornos de la personalidad como el trastorno por ansiedad y depresión.

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) es uno de los genes más asociados a la obesidad y en el que se han realizado mayor número de estudios en relación a TCA, el *BDNF* es esencial para el control del peso corporal y la homeostasis energética, se ha reportado en pacientes con anorexia y bulimia los niveles séricos de *BDNF* disminuidos, cabe mencionar que la hipermetilación de *BDNF* se ha reportado como un biomarcador para el trastorno por depresión (42).

Otros genes asociados a obesidad y con participación en la regulación del apetito y peso corporal es el gen *FTO* la variante rs9939609 y *COMT* la variante rs4680 Val158Met, de este último se reporta asociación en la regulación del apetito, la restricción de los alimentos y la recompensa (32,50).

1.9 Genes relacionados con el riesgo de TCA

1.9.1 Gen *FTO*

El gen *FTO* (Fat mass and obesity gene) se localiza en el locus 16q12.2, este gen ha sido asociado positivamente con la composición corporal, distintos estudios han relacionado ampliamente la variante rs9939609, esta variante se localiza en intrón lo que podría modular la expresión del gen, con la existencia de sobrepeso grave y algunas de sus comorbilidades en poblaciones europeas, Las funciones del gen *FTO* parecen relacionarse con el control hipotalámico de la saciedad, la hiperfagia y la ansiedad en respuesta ante la restricción de comida. En los individuos que presentan la variante alélica AA está asociada con una mayor resistencia a la insulina, así como la preferencia por ingestas hipercalóricas (51); así mismo evidencia sugiere que *FTO* no afecta el índice de masa corporal (IMC) de forma independiente, sino que modera el efecto del gasto de energía que a su vez puede modificar el IMC (52).

Un estudio de casos y controles realizado por Castellini G. y cols. en el 2017, evaluó la distribución de un polimorfismo localizado en intrón del gen *FTO* (rs9939609 T>A), reportó que el alelo A estaba asociado con un incremento de riesgo a trastornos alimentarios, la presencia del alelo A estuvo asociado con conductas de atracón y la alimentación emocional. El polimorfismo de *FTO* se encontró asociado con la distorsión de la imagen corporal. Al final del estudio se concluye el alelo A parece representar un factor de riesgo para desarrollar conductas de atracón y una alimentación emocional en personas con trastornos alimentarios con distorsión de

la imagen corporal; cabe señalar que el gen *FTO* ha sido potencialmente asociado a la obesidad y Diabetes Mellitus 2, esto podría sugerir que las personas con obesidad o con riesgo de tenerla podría también ser vulnerables a un trastorno de la conducta alimentaria (53).

Respecto a la metilación de *FTO*, actualmente se han realizado estudios sobre la hipermetilación del gen y su asociación con obesidad mórbida; los resultados del estudio realizado por Bell C.y cols. 2010, del cual el objetivo fue analizar las interacciones de los haplotipos sobre la metilación del DNA con pacientes que padecían Diabetes mellitus 2, reportaron que los homocigotos con el alelo de riesgo A del SNP rs8050136 de *FTO* tienen disminuida la actividad de la enzima y presentaron niveles de metilación más altos (54).

Hasta el momento no se encuentran datos acerca del polimorfismo rs9939609 (asociado a TCA) respecto con su influencia en la metilación del gen y la actividad de la proteína, se puede sugerir el polimorfismo modifica la expresión de *FTO* ya que se encuentra en intrón y podría tener participación en la metilación del gen y a su vez podría asociarse al riesgo de TCA.

1.9.2 Gen BDNF

El gen *BDNF* (Brain-derived neurotrophic factor) se localiza en el locus 11p14.1 y codifica una proteína llamada factor neurotrófico derivado del cerebro, es la neurotrofina que tiene mayor expresión en el cerebro, de manera particular en la corteza cerebral y el hipocampo. *BDNF* desempeña un papel crucial en el desarrollo, mantenimiento y plasticidad de los sistemas nerviosos central y periférico, promueve

la diferenciación de las neuronas, aumenta el crecimiento de neuritas y la sinaptogénesis, y puede prevenir la muerte celular programada (55).

El factor neurotrófico derivado del cerebro (*BDNF*) desempeña un papel importante en el desarrollo de circuitos neuronales que regulan las conductas cognitivas, de ansiedad y relacionadas con la alimentación, *BDNF* presenta una variante común Val66Met alelo G, la variante de alelo A/G actualmente se asocia con una mayor probabilidad y gravedad de anorexia, además el alelo A Val66Met ha sido implicado en las conductas de riesgo que promueven una restricción calórica severa, el polimorfismo -270C/T de *BDNF* ha sido asociado con bulimia nerviosa (56).

Madra M. y Zeltser L. 2016 realizaron un estudio con modelos de ratones para estudiar la interacción de gen y entorno; los resultados del estudio reportaron que el genotipo Val66Met aumenta de forma importante la probabilidad y la gravedad de las conductas de riesgo desencadenada por la restricción calórica, pero solo cuando se impone esta restricción en el período peri-puberal. La incidencia del comportamiento anoréxico en el modelo animal depende de la exposición juvenil al estrés social (56).

Respecto al polimorfismo antes mencionado, asociado con los factores de riesgo de TCA, hasta el momento no se ha encontrado información sobre el polimorfismo y su influencia en la actividad o expresión de la proteína, pero si se reporta un cambio de aminoácidos en la formación de la proteína.

Thaler L. y cols. 2014, realizaron un estudio en el cual se exploró la posibilidad de que las mujeres con bulimia nerviosa pueden mostrar hipermetilación del gen *BDNF*

en comparación con mujeres sin la enfermedad, los resultados reportaron que las personas que padecían bulimia nerviosa y sufrieron un evento traumático de niños presentaron una hipermetilación en sitios específicos de unión del factor de transcripción del promotor, esto podría llevar al silenciamiento del gen y disminuir su expresión, provocando una disminución de la sinapsis, sinaptogénesis y plasticidad neuronal (57).

Cómo se menciona en los párrafos anteriores la hipermetilación de *BDNF* se encuentra asociado en pacientes con anorexia y bulimia, cabe mencionar que hasta el momento no se encuentran reportes acerca de su asociación en personas que solo presentan el riesgo de TCA y que aún no han presentado criterios de diagnóstica de la enfermedad.

2. Justificación

La ideología de la delgadez, la realización de distintas dietas de moda y la restricción en la ingesta de alimentos podrían estar llevando a los estudiantes universitarios a una obsesión por la apariencia física y evitar el sobrepeso u obesidad a toda costa poniendo en riesgo su salud y su vida.

Los estudiantes universitarios son un grupo vulnerable para sufrir TCA ya que la constante presión social por mantener la imagen corporal adecuada, la ideología de la delgadez y su relación con éxito laboral podría poner a los estudiantes en riesgo de presentar factores predisponentes de TCA como alteración en las conductas alimentarias, ansiedad y depresión; aunado a esto, existe evidencia que demuestra que patrones de metilación alterado de diversos genes pueden predisponer a un

mayor riesgo de TCA, lo que daría como resultado un aumento significativo en el riesgo.

Cabe señalar que en el año 2016 se llevó a cabo un estudio para detección de riesgo de TCA en estudiantes de la Licenciatura en Nutrición de la UAEM, este estudio se presentó como trabajo de tesis de licenciatura, el cual reportó una prevalencia de riesgo del 7% en el total de la población, así mismo el estudio reportó el 11% con insatisfacción de la imagen corporal y el 6.8% con ansiedad grave, esta prevalencia es mayor a la reportada en estudiantes universitarios en México por lo tanto ponen de manifiesto la importancia de determinar si existe vulnerabilidad genética con el fin de tomar medidas que puedan disminuir o controlar la incidencia de este riesgo en universitarios.

El estudio de los patrones de metilación como factores de riesgo para TCA podría aportar mayor conocimiento acerca de las características etiológicas a nivel molecular de los TCA y mejorar la prevención, el diagnóstico y el tratamiento; cabe mencionar que los patrones de metilación son modificables a factores externos por lo cual el conocer mejor dichos patrones y establecerlos dentro de las características de los TCA podría ayudar a mejorar la prevención y tratamiento de dichas enfermedades desde una edad temprana.

Es importante también mencionar que existen pocos estudios sobre factores de riesgo de TCA y su asociación con epigenética realizados en México, por lo que es necesario continuar realizando investigaciones que aporten más conocimientos sobre la etiología de los TCA.

3. Hipótesis

Existirá asociación entre los patrones de metilación alterados de los genes *FTO* y *BDNF* con los factores de riesgo a TCA en estudiantes universitarios

4. Objetivos

4.1 Objetivo general

Determinar si existe asociación entre los patrones de metilación de los genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para TCA en una muestra de estudiantes universitarios

4.2 Objetivos específicos

1. Determinar la presencia de conductas alimentarias de riesgo TCA en los participantes
2. Determinar la presencia de ansiedad de los participantes
3. Determinar la presencia de depresión en los participantes
4. Determinar los patrones de metilación del gen *FTO* y *BDNF* en estudiantes.

5. Metodología

5.1 Diseño de estudio

Se realizó un estudio transversal analítico; el protocolo de investigación fue ingresado y aceptado por el comité de ética del Hospital Henry Dunant de Cuernavaca en diciembre del año 2017 (anexo 1).

5.2 Población

La población de estudio se conformó con 103 estudiantes universitarios de diferentes licenciaturas de las cuales el 83% fueron de nutrición, 12 % de otras y 4% no dieron el dato, la edad fue de 18 a 35 años, ambos sexos, la muestra fue seleccionada de forma no probabilística a conveniencia.

5.3 Criterios de inclusión

- Ser estudiante universitario
- Aceptar participar en el estudio
- Cualquier sexo

5.4 Criterios de exclusión

- Embarazo
- Ser menor de edad

5.5 Criterios de eliminación

- No contar con muestra sanguínea
- No tener firmada la carta de consentimiento informado

5.6 Desarrollo del Proyecto

5.6.1 Extracción de sangre

Se extrajeron 5 mL de sangre periférica por punción venosa con S-Monovette (Sarstedt), se refrigeró la muestra a -20°C hasta su uso, no fue necesario especificar condiciones a los sujetos previo a la extracción de sangre, ya que las condiciones del paciente respecto al ayuno, consumo inmediato anterior de grasas, azúcares, medicamentos o drogas, no afectan los patrones de metilación, ya que las marcas epigenéticas “de novo” son producto de exposiciones crónicas a agentes

ambientales, por lo que en nuestro estudio no es relevante especificar dichas condiciones (55,37).

5.6.2 Extracción de DNA

La extracción de DNA se realizó por gradiente de sacarosa con el método de Lahiri y colaboradores 1991 con 1.5ml de sangre de cada muestra; para realizar este método se utilizaron los siguientes reactivos y buffer: buffer de lisis (sacarosa, MgCl₂, tris-HCl, tritón), buffer de suspensión (NaCl, EDTA, SDS, tris-HCl), perclorato de sodio 5M, cloroformo y etanol 100%. Después de la extracción del DNA, se cuantificaron los ácidos nucleicos por medio de espectrofotometría, con ayuda de Nanodrop, el cual determina la pureza y cantidad de DNA en la muestra (anexo 2), para este procedimiento se utilizaron 4ul de DNA de cada una de las muestras; al término de la medición con nanodrop, las muestras se corrieron en gel de agarosa al 1% para determinar la integridad del DNA (59).

5.6.3 Determinación de los patrones de metilación

Se diseñaron los primers específicos para las secuencias de DNA metiladas y no metiladas de los genes FTO y BDNF (tabla1) mediante la base de datos Genome Browser on Human y el software Methyl Primer Express v1.0 (60).

Las características de los primers para MS-PCR deben ser: Tamaño ideal: 70-150 pb nucleótidos de longitud, la temperatura de fusión de 50-65°C, contenido de CG 40-60%, los primers necesitan ser diseñados con menos de 3 pares de bases de homología para evitar secuencias complementarias que interfieran con el alineamiento.

Las condiciones para el PCR de los dos genes fueron estandarizadas a diferentes temperaturas de elongación partiendo con las temperaturas sugeridas por el fabricante utilizando DNA comercial metilado y no metilado marca EpiTect, ejemplo en la figura 1.

Tabla 1 Primers de *BDNF* y *FTO*

Gen	Oligo	Secuencia
<i>BDNF</i> Gene ID: 627	Metilado Forward Metilado Reverse	5' CGAGTGAGAATCGTACGTTTC 3' 5' TATCTATAACCCGAAAAACGCA 3'
	No metilado Forward No metilado Reverse	5' GAGTGAGTGAGAATTGTATGTTTT 3' 5' TATATCTATAACCCAAAAACACAC 3'
<i>FTO</i> GeneID: 79068	Metilado Forward Metilado Reverse	5' TTATCGTTGTTATAGCGTCGATAGC 3' 5' CCGCGAACAAACAACTAAAA 3'
	No metilado Forward No metilado Reverse	5' TAGTTATTGTTGTTATAGTGTGATAGT 3' 5' ACCCCACAAACAAACAACTAAAA 3'

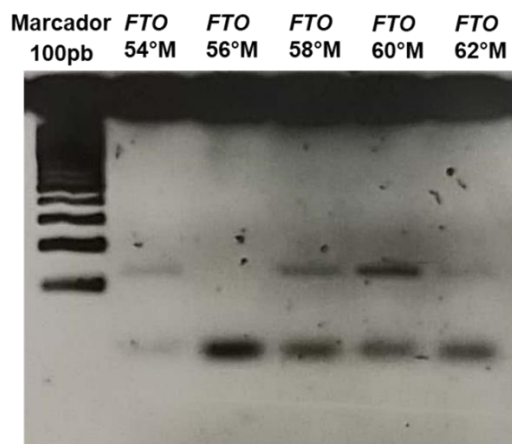


Figura 1 Gel de agarosa 3% de PCR, estandarización de temperatura de primer metilado del gen *FTO*. M= metilado; pb= pares de bases; PCR=reacción en Cadena polimerasa.

5.6.3.1 Tratamiento con bisulfito

Una vez que se evaluó el tamaño, la integridad, la concentración y la pureza del DNA de estudio, se continuó con el tratamiento de bisulfito de sodio con ayuda del kit EZ DNA Methylation-gold kit 5001 (ZIMO), el cual se realizó siguiendo el protocolo del fabricante (buffer de dilución, reactivo de conversión CT, buffer de lavado, buffer astringente y buffer de elución). Este método se basa en la conversión química selectiva de las citosinas no metiladas a uracilo en presencia de bisulfito de sodio, mientras que las bases de 5-metilcitosina no cambian permitiendo retener estas marcas en la secuencia del gen. La reacción con bisulfito comprende una etapa de desaminación y una etapa de sulfonación que pueden llevarse a cabo por separado o simultáneamente.

5.6.3.2 Methylation-specific-PCR (MSPCR)

Para medir la metilación del promotor de los 2 genes se utilizó la técnica MS-PCR (methylation specific-PCR); Después de tratar el DNA con bisulfito, se realizó el método de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) con el ADN modificado para amplificar la secuencia de interés, para el procedimiento se utilizó un termociclador multigene optimax thermal cycler de Labnet, con las temperaturas estandarizadas previamente por cada gen. Antes de ingresar la muestra en el termociclador se preparó con reactivos para PCR en diferentes concentraciones por muestra (1ul Buffer 10x, 1ul dNTPs, 0.3ul 50mM MgCl₂, 4.6ul H₂O inyectable, 1ul oligo forward y reverse metilado y no metilado, 1ul DNA, 0.1ul Taq polimerasa platinum). Las condiciones utilizadas en el PCR fueron, para desnaturalización 94°C 5 min, para alineación 94°C 30 segundos, temperatura por cada gen (FTO 60°C,

BDNF 58°C Metilado y 60°C No metilado) 30 segundos y 72°C 30 segundos, estas tres temperaturas por 30 ciclos, por último, la extensión fue a 72°C por 10 minutos. Se corrieron los productos del PCR en gel de agarosa al 3% a 100 voltios durante 30 min en una cámara de electroforesis, después se expuso con bromuro de etidio durante 20 minutos y se reveló la foto del gel en el fotodocumentador, en la figura 2 se muestra un ejemplo de la amplificación de muestras metilado y no metilado del gen *FTO*.

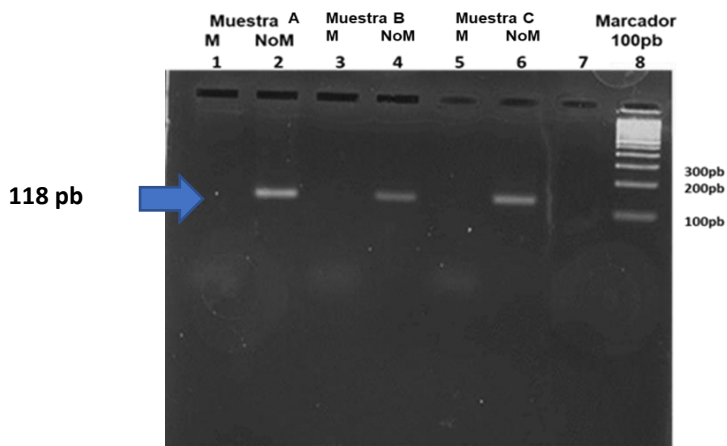


Figura 2. Gel de agarosa al 3% muestras amplificadas por PCR con primer metilado y no metilado del gen *FTO*. M: muestra metilada, NoM: muestra no metilada. Muestras A,B,C: muestra de DNA con primer metilado y no metilado

Al término del proceso, las imágenes de los geles se analizaron para obtener las medias de metilación por muestra con ayuda del programa Image J, el programa determina la intensidad y tamaño de saturación de la banda dando una media de porcentaje de metilación o no metilación.

5.6.3.3 Secuenciación y corte de geles

Los amplicones resultantes de la técnica de PCR de los genes *FTO* y *BDNF* fueron extraídos utilizando el Kit QIAquick Gel Extraction (QIAGEN) y se secuenciaron con ABI BigDye (Applied Biosystems), utilizando un secuenciador capilar ABI 310. Las secuencias obtenidas se compararon con la base de datos del NCBI usando el programa BLAST (<https://blast.ncbi.nlm.nih.gov/Blast.cgi>) para corroborar la identidad de los fragmentos amplificados.

5.7 Herramientas para detectar factores de riesgo de TCA

5.7.1 Detección de conductas alimentarias de Riesgo (CAR)

El Instrumento de cribado que se aplicó para detección de conductas alimentarias de riesgo fue el EAT-40 (anexo 3), este instrumento fue validado para población mexicana por Álvarez y cols. en el 2004, el EAT-40 consta de 40 ítems en los que se evalúa la dieta, la preocupación por la comida y conductas bulímicas, así como el control oral, las preguntas se contestan en una escala tipo Likert con seis categorías de frecuencia: siempre, casi siempre, frecuentemente, a veces, rara vez y nunca; el punto de corte de dicho cuestionario fue de 28 puntos (61).

5.7.2 Detección de ansiedad

El inventario de Ansiedad de Beck (BAI) (anexo 4) es un cuestionario auto evaluable se utiliza para el diagnóstico de trastorno por ansiedad y consta de 21 preguntas que describen diversos síntomas de ansiedad; este cuestionario fue validado para población mexicana por Tafoya A. y cols. en el año 2006 (62).

5.7.3 Detección de depresión

El inventario de depresión de Beck (anexo 5) es un cuestionario auto evaluable se utiliza para el diagnóstico de trastorno por depresión y consta por 21 preguntas que describen diversas características de la depresión. Este cuestionario esta validado para población mexicana por Moral J. en el año 2013 (63).

5.8 Determinación del IMC

Se evaluó por peso y talla para determinar el IMC de los estudiantes. Se utilizó una báscula marca Omron para medir el peso, se pidió a los estudiantes que se quitaran los zapatos y la chamarra antes de subir a la báscula; para medir la talla se utilizó un estadiómetro portátil marca seca, se utilizó la técnica de altura con extensión máxima, se colocó al individuo con la cabeza en plano de Frankfort (64), los pies y las rodillas juntas, talones, cara posterior de glúteos y cabeza bien adheridos al plano posterior del estadímetro.

5.9 Análisis Estadístico

Para el análisis de los datos se utilizaron los programas SPSS.23, STATA versión 13 y Graphpad prism versión 8.

Se determinó la frecuencia absoluta expresada en porcentajes de todas las variables para describir las características de la población y obtener la prevalencia de riesgo de TCA, ansiedad y depresión de los estudiantes.

Se dividió el patrón de metilación en terciles para determinar el grado de hipermetilación o hipometilación de cada gen y ubicar a la población estudiada por cada variable en el tercil de metilación correspondiente.

Se realizó la prueba chi cuadrada (χ^2) para comparar las frecuencias observadas de las variables independientes, se aplicó la correlación de spearman para analizar la relación entre variables independientes, análisis de varianza de un factor ANOVA con 95% de intervalo de confianza para comparar las varianzas entre todos grupos de las variables de riesgo de TCA, con los patrones de metilación, así mismo se realizó una regresión logística con corrección de yates para obtener odds ratio del patrón de metilación en correlación con las variables de riesgo de TCA , ansiedad, depresión e IMC, así mismo se realizó la prueba antes mencionada para odds ratio de la suma de factores de riesgo.

Por último, se utilizó el método de reducción dimensional multifactorial (MDR) realizado con el programa MDR 3.0.2, los TCA son enfermedades de compleja etiología que comprende la interacción de factores ambientales, genéticos y sociales, lo cual provoca que se exprese variabilidad fenotípica y que las distintas interacciones disminuyan la utilidad de las pruebas estadísticas paramétricas. Este método no paramétrico está diseñado para muestras pequeñas, considerando que a medida que aumenta el número de factores de riesgo aumenta exponencialmente el número de posibles interacciones, por lo que los valores de la tabla de contingencia pueden ser menores a 5. El método MDR determina las interacciones gen-gen y variable de riesgo permitiendo construir un modelo de riesgo aditivo que reduce la dimensión multifactorial clasificando los genotipos en dos grupos de alto

y de bajo riesgo. Con este método se determinó el riesgo aditivo por las interacciones entre patrones de metilación del DNA de los genes FTO Y BDNF. Las variables de los genes fueron codificadas según su patrón de metilación, por ejemplo, en el caso de FTO el patrón de alta no metilación en ansiedad moderada y grave se codificó con 1 como caso y 0 para sin ansiedad y el patrón de baja no metilación como control, este método realiza una validación cruzada, la cual consiste en dividir inicialmente el conjunto de datos en 10 partes iguales y aplica la fórmula $n-1$ partes, a fin de establecer el modelo de clasificación en cada uno de los modelos interacción entre los patrones de metilación de los genes. El mejor modelo de cada orden será el que tenga mayor precisión y un valor de significación ($p \leq 0.05$). El análisis por MDR también reporta la entropía de la interacción de los genes mediante un dendograma o diagrama de datos en forma de árbol que organiza los datos en subcategorías de interacción con el que visualizamos los efectos principales y las interacciones simultáneamente.

6. Resultados

La población total estudiada se conformó por 103 estudiantes universitarios, el 57% fueron mujeres y 43% hombres, la media de edad fue de 23 años con una DS de 5.39 años. De acuerdo con el IMC que reportan los estudiantes el 44% se encuentra con normo peso, el 27% se encuentra con sobrepeso y el 7.8% reporta obesidad, el 19% no presenta datos debido a la negación de participar en el registro de peso y talla. El 11% de los universitarios presentó conductas alimentarias de riesgo, el 18% reportó ansiedad moderada y el 9% ansiedad grave, respecto con depresión el 13%

reportó depresión moderada y el 1% depresión grave. La comparación de frecuencias de CAR y ansiedad, así como la comparación de frecuencia CAR con la presencia de depresión, se reportó una p estadísticamente significativa ($p=0.005^{**}$, $p<0.0001^{***}$) (Tabla 2).

Tabla 2 Características de la población

Variable	$\bar{x} \pm DE$	n (%)	Riesgo	No riesgo	p
Edad (años)	23 ± 5.39				
IMC (kg/m ²)	30 ± 2.5	Bajo peso= 2 (1.9%)	0	2	0.86
		Normal=45 (44%)	7	38	
		Sobrepeso=28 (27.2%)	3	26	
		Obesidad=8 (7.8%)	1	6	
		Sin datos=20 (19.40%)	1	12	
CAR		Riesgo= 11 (10.7%)			---
		No riesgo= 92 (89.3%)			
Ansiedad		Leve= 28 (27.2%)	3	24	0.005**
		Moderada=19(18.4%)	3	16	
		Grave= 10 (9.70%)	4	6	
		Sin ansiedad=46 (44.7%)	2	45	
Depresión		Leve=16 (15.5%)	5	12	0.000***
		Moderada=14 (13.6%)	4	10	
		Grave=1 (1%)	1	0	
		sin depresión=72 (69.9%)	2	69	

\bar{X} Media, DE desviación estándar, IMC índice de masa corporal, CAR conductas alimentarias de riesgo
 χ^2 valor significativo * $p < 0.05$ ** $p < 0.01$ *** $p < 0.001$

El patrón de metilación del gen *FTO* se encontró no metilado en 96 individuos y metilado en 3 individuos. De acuerdo con la comparación entre grupos de las variables de riesgo con los patrones de no metilación, se reportó una *p* estadísticamente no significativa, la media de metilación fue muy similar entre grupos (Figura 2).

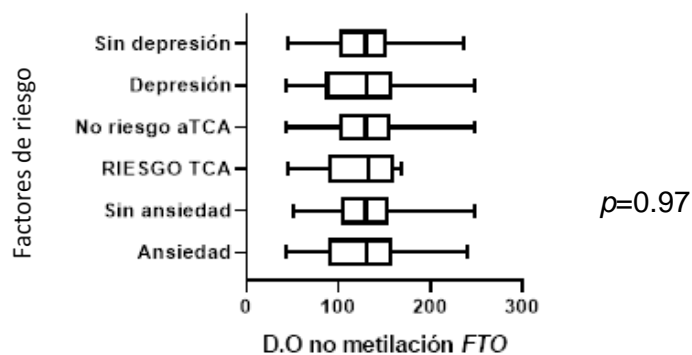


Figura 3 Comparación de las variables con el patrón de no metilación de *FTO*. ANOVA 95% intervalo de confianza D.O patrón de metilación

El patrón de metilación del gen *BDNF* se encontró no metilado en 99 estudiantes y metilado en 2 estudiantes. De acuerdo con la comparación entre grupos de las variables de riesgo con los patrones de no metilación, se reportó una *p* estadísticamente no significativa ($p=0.8$); esto quiere decir que las medias de metilación se comportan de forma homogénea entre grupos (Figura 3).

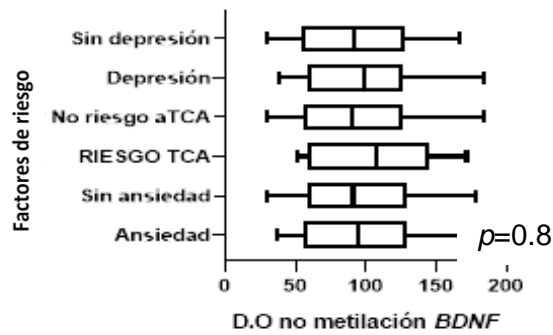


Figura 4 Comparación de las variables con el patrón de no metilación de *BDNF*
ANOVA 95% intervalo de confianza D.O patrón de metilación

Respecto con la comparación de factores de riesgo y el patrón de no metilación de *BDNF*, se reportó una *p* estadísticamente no significativa, se observa que la media del grupo con 3 factores de riesgo reporta una ligera diferencia en la media de metilación en comparación con los grupos sin factores de riesgo y con 4 factores de riesgo (Figura 4).

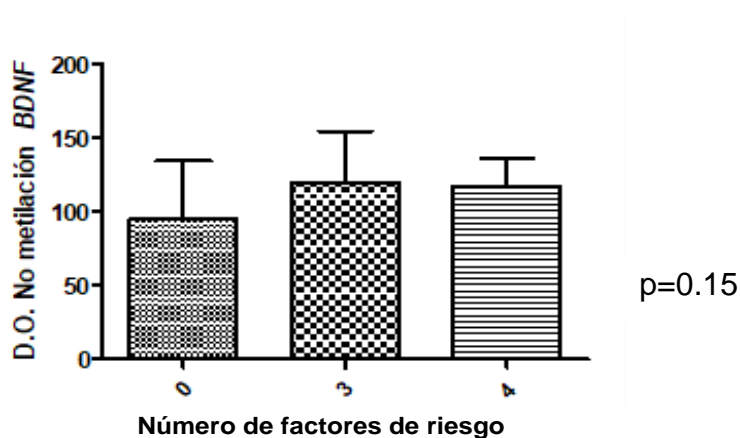


Figura 5 Comparación del patrón de no metilación de *BDNF* con la suma de factores de riesgo (0= sin factores, 3= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo, 4= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo+ IMC) ANOVA 95% intervalo de confianza D.O patrón de metilación

Por otro lado, la comparación de la suma de factores con el patrón de no metilación de *FTO*, reportó una *p* no significativa estadísticamente ($p= 0.79$), el comportamiento del patrón de metilación es similar, se observa que los estudiantes con suma de 4 factores de riesgo reportan una media de metilación similar al grupo que no presenta ninguno de los factores (figura 5).

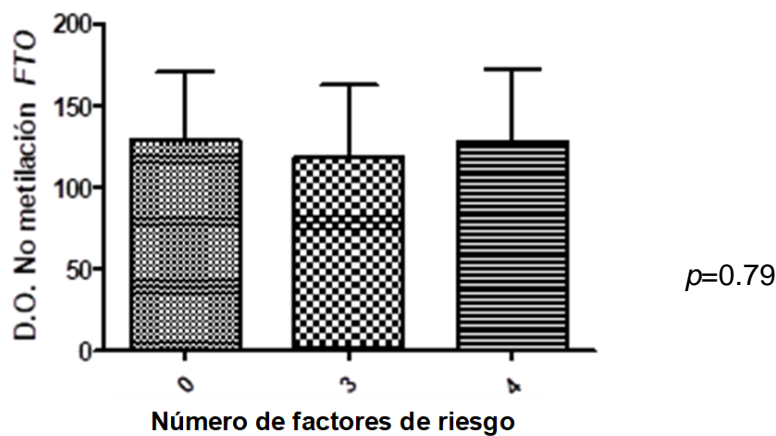


Figura 6 comparación del patrón de no metilación y la suma de los factores de riesgo (0= sin factores, 3= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo, 4= ansiedad + depresión+ conductas de riesgo+ IMC) ANOVA 95% intervalo de confianza D.O patrón de metilación

Por otro lado con los resultados de la correlación de ambos genes con las variables de riesgo, se reportó una correlación positiva en el patrón metilado de *BDNF* respecto con la edad (0.02*), lo que podría decir que a mayor edad mayor metilación; así mismo se reportó una correlación negativa ($p = 0.003^{**}$) entre el patrón de no metilación de *FTO* y la presencia de las conductas alimentarias de riesgo, lo que refiere que a menor presencia de CAR aumenta la no metilación en *FTO*; también se observó una

correlación positiva entre el patrón no metilado de *FTO* y el IMC (0.04*), respecto a dicho resultado, indica que conforme aumenta el IMC aumenta también la no metilación de *FTO*; respecto con la correlación entre depresión, ansiedad y conductas alimentarias de riesgo se reportaron correlacionadas positivamente entre sí, el aumento de depresión aumenta la presencia de ansiedad y CAR o viceversa (tabla 3).

Tabla 3 Correlaciones entre metilación y factores de riesgo

Característica	Edad		Género		IMC		Depresión		Ansiedad		CAR	
	c.c	p	c.c	p	c.c	p	c.c	p	c.c	p	c.c	p
Depresión	0.08	0.44	0.12	0.26	0.15	0.18	----	----	0.56	0.000***	0.36	0.001**
Ansiedad	0.2	0.07	-0.13	0.24	0.24	0.02*	0.54	0.56	----	----	0.11	0.33
CAR	0.18	0.1	-0.15	0.16	-0.03	0.73	0.36	0.001**	0.11	0.33	----	----
BDNFmet	-0.25	0.02*	-0.12	0.27	0.01	0.93	-0.12	0.27	-0.17	0.13	-0.06	0.56
BDNFno met	-0.015	0.88	-0.06	0.55	0.05	0.62	0	0.99	0.02	0.77	-0.03	0.74
FTO met	0.1	0.34	-0.01	0.89	-0.15	0.16	0.07	0.53	-0.06	0.54	0.11	0.33
FTO no met	0.04	0.65	-0.003	0.97	0.22	0.04*	-0.08	0.39	-0.16	0.11	-0.29	0.003**

Coeficiente de correlación de spearman, valores significativos $p < 0.05$, ** $p < 0.001$, *** $p < 0.0001$, IMC: índice de masa corporal, CAR: conductas alimentarias de riesgo, BDNF metilado, FTO metilado, BDNF no metilado, FTO no metilado, c.c: coeficiente de correlación.

Por otro lado, el resultado de la asociación de los factores de riesgo con respecto al patrón de no metilación de cada gen se reportó como un factor protector la no metilación de *BDNF* y para *FTO* no metilado una asociación de riesgo (tabla 4).

Tabla 4 Asociación de riesgo de *FTO* y *BDNF* para factores de riesgo de TCA

Gen	Variable	OR (95% IC)	Valor <i>p</i>
<i>FTO</i>	Ansiedad	1 (0.46-2.48)	>0.99
	Depresión	1.1 (0.46-2.86)	0.81
	Conductas de riesgo de TCA	1 (0.31-3.25)	0.74
<i>BDNF</i>	Ansiedad	0.53 (.22-1.26)	0.19
	Depresión	0.80 (0.31-2.02)	0.81
	Conductas de Riesgo	0.79 (0.19-3.20)	0.98

X² corrección de yates, *valores significativos p<0.05, **valores significativos p <0.001, *** valores significativos p<0.0001

La tabla 5 describe el resultado del modelo de riesgo aditivo el cual reporta que los individuos que presentan un patrón de baja no metilación en *FTO* y *BDNF* tendrán 3 veces más riesgo de presentar ansiedad en cualquiera de sus niveles (leve moderada y severa), así como 2 veces más riesgo de presentar depresión (leve, moderada y severa) y 4 veces más de presentar conductas alimentarias de riesgo, también se reportó el patrón de baja no metilación de los 2 genes con un aumento de 4 veces más en el riesgo de presentar sobrepeso.

Tabla 5 Estimación de OR-multivariada de las interacciones genéticas de los genes asociados al riesgo de TCA

Número de patrones de metilación de riesgo	Modelos	Prueba de Precisión	CVC	OR -MDR	95% IC	<i>p</i>
2	<i>FTO</i> - <i>BDNF</i> - Ansiedad	0.644	10/10	3.27	1.32-8.09	0.008**
2	<i>FTO</i> - <i>BDNF</i> + Depresión	0.61	10/10	2.47	0.95-6.38	0.05*
2	<i>FTO</i> + <i>BDNF</i> + conductas de riesgo de TCA	0.66	10/10	4.77	0.89-5.58	0.04*
2	<i>FTO</i> - <i>BDNF</i> -IMC	0.66	10/10	4	1.45-11.06	0.006**

CVC, constancia de validación cruzada; OR-MDR, odds ratio-reducción de dimensionalidad multifactorial; IC 95%, intervalo de confianza 95% *** valores significativos $p < 0.0001$

Respecto con el nivel de no metilación de *FTO* y el riesgo de TCA, en la característica de IMC se reportó una distribución homogénea entre grupos, no se observa diferencias en el nivel de metilación de acuerdo con el IMC de los estudiantes; para CAR se reportó al grupo de riesgo con mayor porcentaje en el nivel leve de no metilación y al grupo de no riesgo se encontró entre el nivel moderado y elevado de no metilación; por otro lado, se reportó a la mayoría de los grupos con ansiedad y depresión moderada y grave en el nivel leve y moderado de no metilación (tabla 6).

Tabla 6 Nivel de no metilación de *FTO* de acuerdo con el riesgo de TCA

Característica		Nivel de no metilación					
		Leve		Moderado		Elevado	
		f	%	F	%	F	%
IMC	Bajo peso	2	100	0	0	0	0
	Normal	14	32.5	16	37	13	30
	Sobrepeso	10	34.4	9	31	10	34
	Obesidad	1	14	4	57	2	28
CAR	Riesgo	5	41	4	33	3	25
	No riesgo	28	32	29	33	30	34
Depresión	Sin depresión	21	31	25	37	21	31
	Leve	4	23	2	11	11	64
	Moderada	8	57	5	35	1	7
	Grave	0	0	1	100	0	0
Ansiedad	Sin ansiedad	13	28	16	34	17	36
	Leve	8	32	9	36	8	32
	Moderada	6	33	7	38	5	27
	Grave	6	60	1	10	3	30

Leve: tercil1, Moderado: tercil 2, Elevado: tercil 3, IMC: índice de masa corporal, CAR: conductas alimentarias de riesgo, f: frecuencia.

De acuerdo con el nivel de no metilación de *BDNF*, para IMC, se reportó al grupo con sobrepeso y obesidad con mayor porcentaje en el nivel de no metilación moderado y elevado, para el grupo con normopeso se reportó a la mayoría en leve no metilación; respecto a CAR, se observó que la mayoría de los estudiantes con riesgo presentaron un nivel moderado de no metilación y el grupo de no riesgo la mayoría reportó un nivel elevado de no metilación; Para depresión y ansiedad se observó que los estudiantes del grupo con ansiedad y depresión de moderada a grave reportaron en su mayoría un nivel moderado de no metilación (tabla7).

Tabla 7 Nivel de no metilación de *BDNF* de acuerdo con el riesgo de TCA

Característica		Nivel de no metilación					
		Leve		Moderado		Elevado	
		F	%	F	%	F	%
IMC	Bajo peso	0	0	1	50	1	50
	Normal	19	45	12	28	11	26
	Sobrepeso	6	20	7	24	16	55
	Obesidad	2	28	5	71	0	0
CAR	Riesgo	4	33	5	41	3	25
	No riesgo	29	33	28	32	30	34
Depresión	Sin depresión	22	32	21	30	25	36
	Leve	7	43	5	31	4	25
	Moderada	4	28	6	42	4	28
	Grave	0	0	1	100	0	0
Ansiedad	Sin ansiedad	15	32	13	28	18	39
	Leve	14	53	5	19	7	26
	Moderada	3	16	9	50	6	33
	Grave	1	11	6	66	2	22

Leve: tercil 1, Moderado: tercil 2, Elevado: tercil 3, IMC: índice de masa corporal, CAR: conductas alimentarias de riesgo, f: frecuencia.

Con la finalidad de reportar la entropía de la interacción de los genes se reportan los dendogramas derivados del análisis MDR para observar los efectos e interacciones simultáneamente. Dichos dendogramas muestran una redundancia entre los dos genes respecto con ansiedad y depresión (figura 6 y figura 7), lo que significa que los dos genes realizan la misma función en presencia de ansiedad y depresión; respecto con IMC y conductas alimentarias de riesgo los genes reportan sinergia, quiere decir entre genes, uno activa al otro en función a su actividad (figura 8 y figura 9).

Figura 7 Redundancia de Ansiedad



La figura describe la redundancia entre *FTO* y *BDNF* no metilado en presencia de ansiedad

Figura 8 Redundancia depresión



La figura describe la redundancia entre *FTO* y *BDNF* no metilado en presencia de depresión

Figura 9 Sinergia CAR



La figura describe la sinergia entre *FTO* y *BDNF* no metilado en presencia de CAR

Figura 10 Sinergia IMC



La figura describe la sinergia entre *FTO* y *BDNF* no metilado en presencia de sobrepeso y obesidad.

7. Discusión

Diversos estudios han investigado una variedad de factores de riesgo en los TCA y algunos de los principales factores de riesgo son el sobrepeso y la obesidad estas características se han relacionado con factores desencadenantes y perpetuantes de los TCA llevando a la persona a tener una preocupación excesiva por la delgadez y como consecuencia se pueden desarrollar prácticas de conductas alimentarias de riesgo (CAR), y a su vez síntomas de ansiedad y depresión.

Por otro lado, aún no se ha establecido si la sintomatología de ansiedad y depresión son parte de la comorbilidad de los TCA o son factores de riesgo, ya que existen estudios los cuales reportan a la ansiedad y depresión como características que se encuentran en pacientes con diagnóstico y en estudiantes con riesgo, se puede mencionar que la ansiedad y la depresión son la causa de la insatisfacción de la imagen corporal y la obsesión por la delgadez y esto a su vez lleva a las prácticas

de conductas de riesgo tales como las dietas restrictivas, el uso de laxantes y la práctica de ejercicio físico excesivo; estos factores de riesgo antes mencionados podrían comportarse como un ciclo, esto quiere decir que entre mayor obsesión y prácticas de conductas de riesgo se presenta mayor ansiedad y depresión o viceversa (18,20).

Por otro lado distintos estudios han reportado que los sujetos cuyo índice de masa corporal (IMC) se clasifica en sobrepeso u obesidad manifiestan una mayor influencia de los modelos estéticos difundidos por la delgadez provocando sintomatología de CAR y mayor insatisfacción de la imagen corporal; a su vez se ha considerado la depresión y la ansiedad como un estado de ánimo de las personas que presentan sintomatología de ellos TCA (18).

De acuerdo con los resultados obtenidos en nuestra investigación, la mayoría de los factores de riesgo como son ansiedad y depresión en conjunto con las conductas alimentarias de riesgo están presentes en los estudiantes, esto quiere decir que los alumnos que reportaron ansiedad también presentan conductas alimentarias de riesgo y depresión; las CAR son una de las principales características de riesgo presente en pacientes con diagnóstico de algún TCA, nuestros resultados reportaron que el 11 % de los estudiantes presentó conductas alimentarias de riesgo, el 10% presenta ansiedad grave y el 14% depresión moderada.

De acuerdo con la literatura consultada, el riesgo de TCA representa un conjunto de características y factores que interactúan entre sí aumentando el riesgo significativamente, de acuerdo con nuestros resultados se observó que alguno de los estudiantes que se encontraron en el grupo de riesgo presentaba sobrepeso,

Saucedo T. y cols. en el año 2015 reporta que en población de universitarios hidalguenses, las mujeres que presentaban sobrepeso reportaban alta prevalencia de CAR e insatisfacción de la imagen corporal, así mismo los hombres con obesidad reportaron también la presencia de dichas conductas (20). Como lo hemos reportado anteriormente la población universitaria es un grupo con alta vulnerabilidad a presentar características de riesgo, ya que la obsesión por encontrar un modelo de figura corporal establecido por la sociedad y los estresores a los que se ven expuestos en esta etapa los llevan a las prácticas de conductas que ponen en riesgo su salud. Nuestros resultados de prevalencia de la presencia de CAR reportan una prevalencia mayor o similar a lo reportado en otros estudios en población universitaria de otros países, Berengüi R. y cols. reportaron una prevalencia de CAR del 6.8% en universitarios de Murcia, España , esta prevalencia es menor a la reportada en nuestra población (37). Respecto con el trastorno por ansiedad y depresión observamos que la prevalencia es similar entre los grupos de riesgo, eso quiere decir que el porcentaje que presento CAR, también presentó ansiedad y depresión en cualquiera de sus niveles, leve, moderado y grave. Pineda G. y cols. 2017, reportó en universitarios de diferentes licenciaturas una prevalencia de ansiedad en cualquiera de sus niveles leve, moderado y grave del 53%, así mismo, reportaron una correlación positiva con el riesgo para anorexia nerviosa, esto quiere decir que a medida que aumentaba el nivel de ansiedad , aumentaba el riesgo de padecer anorexia; estos resultados de prevalencia en ansiedad, son similares a lo reportado en nuestra población, la cual reporta un 54% de prevalencia de ansiedad en sus tres niveles (leve, moderada y grave) (24). Respecto con

depresión, como se ha mencionado en los antecedentes, ha sido mayormente asociado con el trastorno de atracón.

Respecto con nuestros resultados se reportó una prevalencia de depresión del 20% en el total de los estudiantes y el 13 % de los mismos presentó depresión moderada, esta prevalencia es mayor a lo reportado por NurajirahBt A. y cols. en una muestra de universitarios en Malasia, una prevalencia de riesgo de TCA del 6.8%, así mismo en sus resultados reportaron una relación positiva respecto a la susceptibilidad de riesgo de TCA en presencia de depresión con una prevalencia del 6.3%, cabe mencionar que el mismo estudio correlaciona el IMC con el riesgo de TCA y la presencia de depresión, de este último reportan mayor susceptibilidad de depresión con la presencia de un IMC en sobrepeso , ya que los estudiantes con esta características en el peso presentaron insatisfacción de la imagen corporal lo que podría relacionarse con la sintomatología de depresión (65). Respecto con población Latinoamérica Ocampo J. y cols reportaron una asociación estadísticamente significativa entre el sobrepeso y obesidad con depresión y un OR de 8, lo que concluye en un elevado riesgo de depresión en presencia de sobrepeso y obesidad en dicha población (27).

Por lo tanto, al comparar nuestros resultados, observamos una correlación positiva entre los factores de ansiedad, depresión y conductas alimentarias de riesgo, en específico se observó una correlación positiva entre el grado de ansiedad y el IMC, esto podría implicar que, al aumentar el IMC aumenta también la ansiedad ($p=0.02^*$), otra correlación que observo en los resultado es la presencia de depresión y CAR, se reportó que ambos tienen una correlación positiva, lo que

significa que, tanto a mayor depresión mayor presencia de CAR o viceversa, entre mayor presencia de CAR mayor de depresión ($p=0.001^{**}$).

Respecto con los patrones de metilación, el gen BDNF se observó en su mayoría el patrón de no metilación en los estudiantes; de acuerdo con los estudios realizados en poblaciones de Europa y Cánada y Asia, se ha reportado a BDNF hipermetilado en pacientes con anorexia nerviosa y bulimia nerviosa, así mismo se han observado niveles bajos en sangre del factor BDNF en anorexia nerviosa (4); Pjetri E. y cols. 2017 reportaron en población inglesa hipermetilación en el promotor de BDNF en pacientes con anorexia nerviosa, así mismo reportaron una correlación no significativa entre IMC y la hipermetilación del gen (64- 65).

Thaler L. y cols. 2014 reportaron en pacientes con bulimia nerviosa de Canadá, hipermetilación en el promotor de BDNF, se asoció mayor hipermetilación con las conductas bulímicas y la presencia de abuso físico y sexual en la infancia (57).

Nuestros resultados reportaron pocos casos con presencia del patrón metilado de BDNF en estudiantes universitario, pero cabe mencionar que ninguno de los casos metilados presentaba factores de riesgo de TCA, el patrón metilado de BDNF reportó una correlación positiva respecto con la edad ($p=0.02^*$), lo que refiere que al aumentar la edad se presenta un aumento en la metilación de BDNF.

Por otro lado, el patrón de no metilación puede ser asociado con bajos niveles de expresión de BDNF, por lo tanto podríamos sugerir con los antecedentes y los resultados obtenidos que el patrón de hipermetilación de BDNF puede presentarse en los TCA después de un largo período, ya que pueden influir distintos factores y

conductas que durante la enfermedad modulen la metilación del gen y se presente la hipermetilación, hasta el momento no reportado al patrón de metilación como un factor de riesgo de TCA, cabe mencionar que la metilación de BDNF se han reportado en pacientes con anorexia nerviosa por la tanto puede

El patrón de metilación de BDNF respecto con su relación con depresión y ansiedad, para nuestra población se mantiene el patrón no metilado y con un comportamiento homogéneo entre grupos; Philips K. y cols. 2016 reportaron un estudio de casos y controles en pacientes americanas de 18 a 29 años de edad con anorexia nerviosa en el cual se observó una disminución en plasma de los niveles de BDNF lo que sugiere que el gen se encontraba hipermetilado, de igual manera se correlacionaron los niveles bajos en plasma de BDNF con síntomas de ansiedad y depresión en las pacientes en comparación con el grupo control (68).

Por otro lado, el gen FTO se reportó en su mayoría de los estudiantes el patrón de no metilación, así mismo nuestros resultados muestran una relación significativa entre el nivel de no metilación respecto con el nivel de ansiedad y la presencia de CAR, la mayoría de los estudiantes que presentaban algún factor de riesgo reportaron un nivel más alto de no metilación del gen, esto podría sugerir de acuerdo con los OR obtenidos en nuestros resultados de asociación de factores, el riesgo de TCA aumenta con un nivel alto de no metilación de FTO.

FTO no metilado reporta una correlación positiva respecto con el IMC, es decir cuando aumenta el IMC aumenta la no metilación de FTO; de lo contrario respecto con CAR y FTO no metilado se observa una correlación negativa, es decir que al presentar CAR el nivel de no metilación de FTO disminuye; hasta la fecha no se han

reportado estudios en los que se describa del estado de metilación del gen FTO con los TCA , pero si se ha reportado asociación del polimorfismo de FTO rs9939609 con la vulnerabilidad de presentar CAR y depresión, dicho polimorfismo se encuentra localizado en intrón y se ha sugerido que juega un papel importante en la modulación de la expresión del gen y recordemos que la expresión genética además de ser modulada por las variantes alélicas también puede ser modulada por los patrones de metilación en las islas CpG, tal como es el caso de las islas detectadas en este estudio (69-70).

Respecto con los resultados que obtuvimos en relación de FTO no metilado y las CAR, es similar al resultado obtenido por Castellini G. y cols 2017 ; el cual realizó un estudio de casos y controles en población universitaria italiana, comparo la correlación de los genotipos del polimorfismo rs9939609 en pacientes con anorexia y bulimia con grupo control sin la enfermedad; Castellini reportó una asociación de riesgo significativa del modelo dominante (AA+ AT vs TT) en sujetos con TCA en comparación de los controles, este mismo modelo se asoció con la presencia de CAR específicamente con trastorno por atracón (53).

Respecto con el resultado de suma de factores de riesgo, es decir, patrón de metilación+ ansiedad+ depresión +CAR + IMC, se observó una asociación significativa de riesgo respecto con el patrón de no metilación de ambos genes (BDNF y FTO); el gen FTO se reportó asociado como un factor de riesgo para TCA si se encuentra en un nivel elevado de no metilación; por otro lado, el gen BDNF se reportó asociado como factor de riesgo si se encuentra con un nivel bajo de no metilación, lo que podría hacer más susceptible al gen de metilarse.

Ambos genes reportaron una interacción entre sí, ya que podrían compartir algunas funciones dentro del metabolismo; de acuerdo con los resultados obtenidos de riesgo aditivo se observó que la suma de factores con los patrones de no metilación de BDNF y FTO reportan de 2 a 4 veces más riesgo de padecer un TCA.

Hasta el momento no se ha explicado de manera exacta la participación de estos 2 genes respecto con el riesgo de TCA, y se desconoce su mecanismo de función a nivel molecular; de acuerdo con nuestros resultados de entropía genética podría proponerse que los genes FTO y BDNF en estado de no metilación y en presencia de persona que padecen ansiedad los genes actúan de forma sinérgica o redundante para llevar a cabo las funciones, esto quiere decir que dependiendo las condiciones de metilación y la presencia de los factores de riesgo de TCA que se presente, los genes FTO y BDNF pueden suplir la función uno de otro, o activarse entre sí. Los genes FTO y BDNF se conocen como genes que regulan el apetito y el balance energético, de acuerdo con los resultados de entropía obtenidos, podría sugerirse que siguen vías de señalización similares respecto con la alimentación y las emociones, por lo tanto, podrían tener una importante participación en el riesgo de TCA.

Dentro de las limitantes del estudio es importante mencionar la heterogeneidad de las licenciaturas de los estudiantes participantes, ya que nuestra muestra contiene mayor número de participantes de nutrición.

8. Conclusiones

Se puede concluir que, los estudiantes universitarios presentan conductas alimentarias de riesgo, en la misma proporción que presentaron ansiedad grave y depresión moderada, así mismo la mayoría reportó un patrón de no metilación en los genes *FTO* y *BDNF*, por otro lado la suma de factores de riesgo como ansiedad, depresión, CAR y sobrepeso y un patrón de no metilación de *FTO* y *BDNF* pueden aumentar la vulnerabilidad de desarrollar TCA, así mismo el gen *FTO* y *BDNF* no metilados reportan asociación de riesgo de acuerdo con el grado el patrón de metilación.

Como perspectivas del proyecto se podría continuar profundizando en el conocimiento acerca de la participación de ambos genes en el riesgo de los TCA, ya que, de acuerdo con la literatura citada, la expresión de los genes se modifica en la enfermedad, por lo tanto, podría llevar a complicar el tratamiento y recuperación de los pacientes.

Por lo tanto, cabe mencionar que es de suma importancia conocer la interacción exacta entre los genes *FTO* y *BDNF* con los factores de riesgo para establecer el desarrollo molecular de los TCA y las vías de señalización de los genes con el objetivo de mejorar la prevención de los TCA y su diagnóstico temprano.

9. Referencias

1. Alimentaria C. Modelo de imagen corporal y factores de riesgo en el desarrollo de trastornos alimentarios en una población universitaria. 2014;61–77.
2. A.1 RB, F.2 CV, V. y EC. Insatisfacción corporal en los trastornos de la conducta alimentaria: un estudio comparativo. 2011;49(1):191–208.
3. Serrano-troncoso E, Cañas L, Carbonell X, Carulla M, Palma C. Distribución diagnóstica de los trastornos de la conducta alimentaria : comparativa entre el DSM-IV-TR y el. 2017;45(1).
4. Zerwas S, Bulik CM. Genetics and Epigenetics of Eating Disorders. *Psychiatr Ann.* 2011;41(11):532–8.
5. Smink FRE, Hoeken D Van, Hoek HW. Epidemiology of Eating Disorders : Incidence , Prevalence and Mortality Rates. 2012;406–14.
6. García Palacios A. El trastorno por atracón en el DSM-5. *Cuad Med psicosomática y Psiquiatr enlace.* 2014;(110):70–4.
7. Franco K, Díaz F de J, López-Espinoza A, Escoto M del C, Camacho EJ. Variables predictoras de riesgo de trastorno del comportamiento alimentario en mujeres. *Ter Psicol.* 2013;31(2):219–25.
8. Chavez Hernandez IM, Saucedo-Molina Tde J, Pena Irecta A, Unikel Santoncini C. Eating disorders associated risk factors: trends from 2007 to 2010. *Rev Invest Clin.* 2015;67(1):54–63.

9. Burton AL, Abbott MJ. Processes and pathways to binge eating : development of an integrated cognitive and behavioural model of binge eating. 2019;0:1–9.
10. Alegria M, Woo M, Zhun C, Torres M, Xiao-li M, Striegel-moore R. Prevalence and Correlates of Eating Disorders in Latinos in the U.S. *Int J Eat Disord*. 2007;40:1
11. Kolar DR, Rodriguez DLM, Chams MM, Hoek HW. Epidemiology of eating disorders in Latin America. *Curr Opin Psychiatry*. 2016;29(6):363–71.
12. Cruz Bojórquez RM, Ávila Escalante ML, Velázquez López HJ, Estrella Castillo DF. Evaluation of risk factors for eating disorders in students of nutrition. *Rev Mex Trastor Aliment J Eat Disord*. 2013;4(1):37–44.
13. Rivera-Gallardo MT, Parra-Cabrera M del S, Barriguete-Meléendez JA. Trastornos de la conducta alimentaria como factor de riesgo para osteoporosis. *Salud Publica Mex*. 2005;47(4):308–18.
14. Olaiz-Fernández G, Rivera-Dommarco J, Shamah-Levy T, Rojas R, Villalpando-Hernández S, Hernández-Ávila M, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición, 2006. 2006.
15. Gutiérrez JP, Rivera-Dommarco JA, Shamah-Levy T, Villalpando-Hernández S, Franco A, Cuevas-Nasu L, et al. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Resultados Nacionales. 2a. ed. Instituto Nacional de Salud Publica. 2013.
16. Rayón GA, García MDLN, Díaz JMM, Arévalo RV, Téllez-Girón MTO. Interiorización del ideal de delgadez, imagen corporal y sintomatología de trastorno alimentario en mujeres adultas. *Psicol y Salud*. 2007;17(2):251–60.

17. Martínez MÁ y colaboradores. Todo sobre los Trastornos de la Conducta Alimentari: una visión multidisciplinar desde la experiencia y la evidencia científica. 1°. Alataria, editor. España: ALFAOMEGA GRUPO EDITOR; 2015. 594 p.
18. Hernández-Cortés L-M, Constanza L. Imagen corporal, IMC, afrontamiento, depresión y riesgo de TCA en jóvenes universitarios. Rev An Psicol. 2013;29(3):748–61.
19. Galmiche M, Déchelotte P, Lambert G, Tavolacci MP. Prevalence of eating disorders over the 2000 – 2018 period : a systematic literature review. 2019;
20. Saucedo Molina T de J, Zaragoza Cortés J, Villalón L, Peña Irecta A, León Hernández R. Prevalence of risk factors associated to eating disorders in university students. Psicol y Salud. 2015;25(2):243–51.
21. Saucedo-molina TDJ, Santoncini CU. Conductas alimentarias de riesgo, interiorización del ideal estético de delgadez e índice de masa corporal en estudiantes hidalguenses de preparatoria y licenciatura de una institución privada. 2010;33(1):11–9.
22. National Institute of Mental Health. Depresión Clínica. 2008.
23. Levinson CA, Brosos LC, Vanzhula I, Christian C, Jones P, Rodebaugh TL, et al. Social anxiety and eating disorder comorbidity and underlying vulnerabilities: Using network analysis to conceptualize comorbidity. Int J Eat Disord. 2018;51(7):693–709.
24. Pineda-García G, Gómez-Peresmitré G, Platas Acevedo S, Velasco Ariza V. Anxiety as a predictor of anorexia and bulimia risk: Comparison between

universities of Baja California and Mexico City. *Rev Mex Trastor Aliment.* 2017;8(1):49–55.

25. Martín J, Arostegui I, Loroño A, Padierna A, Najera-Zuloaga J, Quintana JM. Anxiety and depressive symptoms are related to core symptoms, general health outcome, and medical comorbidities in eating disorders. *Eur Eat Disord Rev* [Internet]. 2019;(March):1–11. Available from: <https://doi.org/10.1002/erv.2677>

26. Cardona-Arias JA, Pérez-Restrepo Stefania Rivera-Ocampo Jessica Gómez-Martínez Ángela Reyes D, Pérez-Restrepo D, Rivera-Ocampo S, Gómez-Martínez J, Reyes Á. Prevalencia de ansiedad en estudiantes universitarios * Prevalence of anxiety in students of a university. *Rev Divers -Perspectivas En Psicol.* 2015;11(1):1794–9998.

27. Ocampo J, Guerrero M, Espín L, Guerrero C, Aguirre R. Asociación entre Índice de Masa Corporal y Depresión en Mujeres Adolescentes. *Int J Morphol* [Internet]. 2017;35(4):1547–52. Available from: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022017000401547&lng=en&nrm=iso&tlng=en

28. Instituto Nacional de la Salud Mental. 2009;

29. Negrete, María America; Penelo, Eva; Espinoza, Paola; Raich R. Relación entre trastornos de conducta alimentaria , sobrepeso y obesidad en adolescentes Relationship between feeding behavior disturbances , overweight and obesity in adolescents. 2019;1(311):9–18.

30. Díaz Gutiérrez MC, Bilbao yMorcelle GM, Unikel Santoncini C, Muñoz Espinosa A, Escalante Izeta E, Parra Carrieta A. Relationship between nutritional status, body dissatisfaction and risky eating behaviors in Nutrition students. *Rev Mex Trastor Aliment* [Internet]. 2019;10. Available from: journals.iztacala.unam.mx/index.php/amta/pages/view/avancesenlinea
31. Díaz de León-Vázquez C, Rivera-Márquez JA, Bojorquez-Chapela I, Unikel-Santoncini C. Variables associated with disordered eating behaviors among freshman students from Mexico City Díaz Gutiérrez MC, Bilbao yMorcelle GM, Unikel Santoncini C, Muñoz Espinosa A, Escalante Izeta E, Parra Carrieta A. Relationship between nutritional status, bod. *Salud Publica Mex* [Internet]. 2017;59(3):258–65. Available from: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342017000300258
32. Alma. Mendoza.Tovilla y Nicolini. Genomic Advances in Eating Behavior Disorders. *Rev Colomb Psiquiatr*. 2013;42(4):350–5.
33. Steiger H, Thaler L. Eating disorders, gene-environment interactions and the epigenome: Roles of stress exposures and nutritional status. *Physiol Behav* [Internet]. 2016;162:181–5. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.01.041>
34. Li D, Chang X, Connolly JJ, Tian L, Liu Y, Bhoj EJ, et al. A genome-wide association study of anorexia nervosa suggests a risk locus implicated in dysregulated leptin signaling. *Sci Rep*. 2017;7(1):1–8.

35. Unikel Santoncini C, Díaz de León Vázquez C, Rivera Márquez JA. Conductas alimentarias de riesgo y correlatos psicosociales en estudiantes universitarios de primer ingreso con sobrepeso y obesidad. *Salud Ment.* 2016;39(3):141–8.
36. Yu J, Lu M, Tian L, Lu W, Meng F, Chen C, et al. Prevalence of disordered eating attitudes among University students in Wuhu, China. *Nutr Hosp.* 2015;32(4):1752–7.
37. Berengüí R, Castejón MÁ, Torregrosa MS. Body dissatisfaction, risk behaviors eating disorders in university students. *Rev Mex Trastor Aliment.* 2016;7(1):1–8.
38. Jahrami H, Sater M, Abdulla A, Faris MAI, AlAnsari A. Eating disorders risk among medical students: a global systematic review and meta-analysis. *Eat Weight Disord [Internet]*. 2018;0(0):1–14. Available from: <http://dx.doi.org/10.1007/s40519-018-0516-z>
39. Montenegro E, Blanco T, Almengor P, Pereira C. Trastornos alimenticios, ansiedad y depresión en una muestra de estudiantes de psicología de la Universidad de Costa Rica. *Rev Wímb Lu.* 2009;4(1):31–40.
40. Morán IC, Licea VC, Iñárritu M del C. Prevalencia de factores y conductas de riesgo asociados a tras. *Rev Médica del Hosp Gen México.* 2009;72(2):68–72.
41. Franco K, Díaz F de J, López-Espinoza A, Escoto M del C, Camacho EJ. Predictors of risk for eating disorders in women. *Ter Psicológica [Internet]*.

2013;31:219–25. Available from:
<https://scielo.conicyt.cl/pdf/terpsicol/v31n2/art08.pdf>

42. Hübel C, Marzi SJ, Breen G, Bulik CM. Epigenetics in eating disorders: a systematic review. *Mol Psychiatry* [Internet]. 2018; Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/s41380-018-0254-7>

43. Rodríguez-Dorantes M, Téllez-Ascencio N, Cerbón MA, López M, Cervantes A. [DNA methylation: an epigenetic process of medical importance]. *Rev Invest Clin* [Internet]. 2004;56(1):56–71. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15144044>

44. Hackett JA, Surani MA. DNA methylation dynamics during the mammalian life cycle.pdf. *Philos Trans R Soc B Biol Sci*. 2012;1–8.

45. Bogdanovic O. DNA methylation and the preservation of cell identity. 2017;9–14.

46. Reggie García Robles, PhD1, Paola Andrea Ayala Ramírez, Bac2, Sandra Paola Perdomo Velásquez B. Sc, PhD PD. Epigenética: definición, bases moleculares e implicaciones en la salud y en la evolución humana. *Rev ciencias en salud*. 2012;10.

47. Frieling H, Romer K, Sarah S, Mittelbach F, Wilhelm J, De Zwaan M, et al. Epigenetic Dysregulation of Dopaminergic Genes in Eating Disorders. *Int J Eat Disord*. 2010;43:577–83.

48. Booij L, Casey KF, Antunes JM, Szyf M, Joobor R, Israël M, et al. DNA methylation in individuals with anorexia nervosa and in matched normal-eater controls: A genome-wide study. *Int J Eat Disord*. 2015;48(7):874–82.
49. Kesselmeier M, Pütter C, Volckmar A, Grallert H, Illig T, Ismail K, et al. High-throughput DNA methylation analysis in anorexia nervosa confirms TNXB hypermethylation. 2016;2975(July).
50. Gervasini G, Gamero-Villarreal C. Discussing the putative role of obesity-associated genes in the etiopathogenesis of eating disorders. *Pharmacogenomics*. 2015;16(11):1287–305.
51. Rodríguez-López R, González-Carpio M, Serrano MV, Torres G, García de Cáceres MT, Herrera T, et al. Asociación de polimorfismos en el gen FTO con la obesidad mórbida en la población extremeña. *Endocrinol y Nutr*. 2010;57(5):203–9.
52. Jonassaint CR, Szatkiewicz JP, Bulik CM, Thornton M, Bloss C, Berrettini W, et al. FTO gene not associated with behavioral eating phenotypes. *Am J Med Genet Part B Neuropsychiatr Genet*. 2012;(919):1–13.
53. Castellini G, Franzago M, Bagnoli S, Lelli L, Mancini M, Nacmias B, et al. Fat mass and obesity-associated gene (FTO) is associated to eating disorders susceptibility and moderates the expression of psycho- pathological traits. 2017;1-14
54. Bell CG, Finer S, Lindgren CM, Wilson GA, Rakyan VK, Teschendorff AE, et al. Integrated genetic and epigenetic analysis identifies haplotype-specific

methylation in the FTO type 2 diabetes and obesity susceptibility locus. PLoS One. 2010;5(11).

55. Briana DD, Malamitsi-puchner A. Developmental origins of adult health and disease: The metabolic role of BDNF from early life to adulthood. 2017;

56. Madra M, Zeltser LM. BDNF-Val66Met variant and adolescent stress interact to promote susceptibility to anorexic behavior in mice. *Transl Psychiatry* [Internet]. 2016;6(4):e776-9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/tp.2016.35>

57. Thaler L, Gauvin L, Joober R, Groleau P, Guzman R De, Ambalavanan A, et al. Methylation of BDNF in women with bulimic eating syndromes: Associations with childhood abuse and borderline personality disorder. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2014;

58. Argentieri MA, Nagarajan S, Seddighzadeh B, Baccarelli AA, Shields AE. EBioMedicine Epigenetic Pathways in Human Disease: The Impact of DNA Methylation on Stress-Related Pathogenesis and Current Challenges in Biomarker Development. *EBioMedicine*. 2017;18:327–50.

59. Lahiri DK, Numberger JI. A rapid non-enzymatic method for the preparation of HMW DNA from blood for RFLP studies. *Nucleic Acids Res*. 1991;19(19):5444.

60. Genome Browser on Human [Internet]. 2017. Available from: <https://genome.ucsc.edu/>

61. Gayou-Esteva U, Ribeiro-Toral R. Eating disorders identification of risk cases among students from Querétaro. *Rev Mex Trastor Aliment*. 2014;5:115–23.

62. Tafoya A, Gómez G, Ortega H, Ortiz S. Inventario de Ansiedad de Beck (BAI): validez y confiabilidad en estudiantes que solicitan atención psiquiátrica en la UNAM. *Imbiomed*. 2006;3.
63. Moral J. Validación de un formato simplificado del Inventario de Depresión de Beck (BDI-2). 2013; *Psicología Iberoamericana* vol. 21. Num. 1. Pag:42-52.
64. Suberza A, Haua K. Antropometría y composición corporal. In: *El ABCD de la Evaluación del estado de Nutrición*. primera. McGraw-Hill; 2010. p. 332.
65. Article O, Manaf NA, Saravanan C, Zuhrah B. The Prevalence and Inter-Relationship of Negative Body Image Perception , Depression and Susceptibility to Eating Disorders among Female Medical Undergraduate Students. 2016;2–5.
66. Pjetri E, Dempster E, Collier DA, Treasure J, Kas MJ, Mill J, et al. Quantitative promoter DNA methylation analysis of four candidate genes in anorexia nervosa: A pilot study. *J Psychiatr Res*. 2013;47(2):280–2.
67. Dalton B, Campbell IC, Chung R, Breen G, Schmidt U, Himmerich H. Inflammatory markers in anorexia nervosa: An exploratory study. *Nutrients*. 2018;10(11):1–16.
68. Phillips KE, Jimerson DC, Pillai A, Wolfe BE. Plasma BDNF levels following weight recovery in anorexia nervosa. *Physiol Behav* [Internet]. 2016;165:300–3. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.physbeh.2016.08.014>
69. Müller TD, Greene BH, Bellodi L, Cavallini MC, Cellini E, Di Bella D, et al. 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(3):408–19.

70. Zhou Y, Simmons D, Lai D, Hambly BD, McLachlan CS. Rs9939609 FTO genotype associations with FTO methylation level influences body mass and telomere length in an Australian rural population. *Int J Obes* [Internet]. 2017;41(9):1427–33. Available from: <http://dx.doi.org/10.1038/ijo.2017.127>

10 Anexos

Se anexa cuestionarios, carta de consentimiento informado, resultados del análisis de Nanodrop.

10.1 Anexo 1 Carta de consentimiento informado

UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL ESTADO DE MORELOS

FACULTAD DE NUTRICIÓN

Carta de consentimiento informado
Formato de aceptación para participar en el protocolo de investigación
"Detección del riesgo epigenético de trastornos de la conducta alimentaria en una muestra de estudiantes universitarios"

Los Trastornos de la conducta alimentaria son enfermedades psiquiátricas que afectan a los universitarios y adolescentes, las prevalencias en México de estas enfermedades han aumentado, recientemente en distintos estudios se ha relacionado la obesidad con la etiología de los trastornos. Este estudio tiene como objetivo determinar si los patrones de metilación alterados de genes se encuentran relacionados con obesidad y Trastornos de la conducta alimentaria.

Acepto voluntariamente participar en el estudio de "Asociación de los patrones de metilación de genes con el riesgo a TCA y obesidad"; este protocolo se llevará a cabo en la Facultad de Nutrición y la Facultad de Medicina de la UAEM. Acepto que como parte del estudio se me realice la toma de peso y talla, la aplicación de 4 cuestionarios y toma de una muestra de sangre periférica de 5ml la cual será utilizada únicamente para este protocolo.

Esta investigación no pone en riesgo la integridad de los participantes ya que se utilizará material sellado y esterilizado; sin embargo, en algunos casos pudiera formarse un hematoma en el lugar de la punción, ocasionalmente se puede presentar mareo, punción múltiple para la localización de la vena o infección si no se toman los cuidados necesarios. Aunque cabe señalar que estos casos son muy raros. Los resultados obtenidos no se darán a conocer de manera particular a cada uno de los participantes, estos serán presentados en lo general como parte de los resultados finales. Se le informa que el uso de sus datos será para uso Académico y estos serán Confidenciales.

Estoy enterado(a) de todos los procedimientos que se realizaran y acepto participar en la generación de nuevos conocimientos con la realización de esta investigación.

Fecha _____ Facultad: _____ Semestre: ____ Grupo: ____ Sexo: ____

Firma de aceptación del participante: _____

Testigo 1: _____ Testigo 2: _____

Responsable del proyecto: Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez (celeste.martinez@uaem.mx)
L.N Rebeca G. Garfias Guzmán (rebeca.garfiasg@uaem.mx) Estudiante de 1^o semestre

HOSPITAL Herminio Dunant

Comité de Ética en Investigación

Scanned with

10.2 Anexo 2 Resultados Nanodrop

Report Test Type Date/time Page #

Sample ID	User ID	Date	Time	ng/ul	A260	A280	260/280	260/230	Constant	Cursor Pos.	Cursor abs.	340 raw
B-14_ABAJO	Default	04/06/2018	11:29 a.m.	542.33	10.947	6.639	1.63	1.41	50.00	230	7.687	0.680
B-14_ABAJO	Default	04/06/2018	11:30 a.m.	187.93	3.759	2.087	1.80	2.22	50.00	230	1.696	0.031
B-14_MEDIO	Default	04/06/2018	11:31 a.m.	180.87	3.617	2.022	1.79	2.20	50.00	230	1.643	0.034
B-14_ARRIBA	Default	04/06/2018	11:32 a.m.	177.68	3.554	1.970	1.80	2.22	50.00	230	1.604	0.037
B-15_ABAJO	Default	04/06/2018	11:35 a.m.	55.10	1.102	0.698	1.58	0.71	50.00	230	1.561	0.125
B-15_MEDIO	Default	04/06/2018	11:36 a.m.	30.40	0.608	0.372	1.63	0.56	50.00	230	1.085	0.038
B-15_ARRIBA	Default	04/06/2018	11:39 a.m.	31.21	0.624	0.370	1.69	0.57	50.00	230	1.094	0.050
B-15_ABAJO2	Default	04/06/2018	11:40 a.m.	94.95	1.899	1.079	1.76	0.62	50.00	230	3.060	0.058
B-15_MEDIO2	Default	04/06/2018	11:41 a.m.	94.94	1.899	1.086	1.75	0.62	50.00	230	3.068	0.073
B-15_ARRIBA2	Default	04/06/2018	11:43 a.m.	95.37	1.907	1.088	1.75	0.61	50.00	230	3.141	0.070
B-16_ABAJO	Default	04/06/2018	11:45 a.m.	236.55	4.771	2.609	1.83	2.29	50.00	230	2.084	0.074
B-17_ABAJO	Default	04/06/2018	11:47 a.m.	140.35	2.807	1.568	1.79	2.08	50.00	230	1.349	0.080
B-22_ABAJO	Default	04/06/2018	11:49 a.m.	1575.74	31.515	17.994	1.75	1.45	50.00	230	21.722	1.668
B-23_ABAJO	Default	04/06/2018	11:51 a.m.	118.99	2.380	1.427	1.67	1.05	50.00	230	2.274	0.181
B-23_MEDIO	Default	04/06/2018	11:53 a.m.	86.12	1.722	0.994	1.73	1.20	50.00	230	1.440	0.132
B-23_ARRIBA	Default	04/06/2018	11:54 a.m.	71.22	1.424	0.843	1.69	1.22	50.00	230	1.171	0.072
B-24_ABAJO	Default	04/06/2018	11:56 a.m.	322.18	6.444	3.479	1.85	1.94	50.00	230	3.330	0.068
B-24_MEDIO	Default	04/06/2018	11:57 a.m.	149.27	2.985	1.662	1.80	1.99	50.00	230	1.500	0.022
B-24_ARRIBA	Default	04/06/2018	11:58 a.m.	152.03	3.041	1.663	1.83	2.05	50.00	230	1.484	0.059
B-25_ABAJO	Default	04/06/2018	11:59 a.m.	202.73	4.055	2.249	1.80	1.80	50.00	230	2.253	0.053
B-25_MEDIO	Default	04/06/2018	12:01 p.m.	108.78	2.176	1.241	1.75	1.80	50.00	230	1.209	0.043
B-25_ARRIBA	Default	04/06/2018	12:02 p.m.	100.83	2.017	1.134	1.78	1.81	50.00	230	1.116	0.050
D-1_ABAJO	Default	04/06/2018	12:04 p.m.	89.77	1.795	1.060	1.89	1.84	50.00	230	0.973	0.168
D-1_MEDIO	Default	04/06/2018	12:05 p.m.	86.50	1.730	0.980	1.77	2.10	50.00	230	0.926	0.050
D-1_ARRIBA	Default	04/06/2018	12:06 p.m.	86.47	1.729	0.990	1.75	2.06	50.00	230	0.839	0.051
D-1_ABAJO2	Default	04/06/2018	12:08 p.m.	249.62	4.992	3.491	1.43	0.58	50.00	230	8.583	2.706
D-2_ABAJO	Default	04/06/2018	12:09 p.m.	245.44	4.909	2.981	1.65	2.20	50.00	230	2.228	0.061
D-2_MEDIO	Default	04/06/2018	12:11 p.m.	96.84	1.937	1.193	1.62	1.92	50.00	230	1.008	0.051
D-2_ARRIBA	Default	04/06/2018	12:12 p.m.	97.23	1.945	1.198	1.62	1.91	50.00	230	1.020	0.041
D-3_ABAJO	Default	04/06/2018	12:13 p.m.	463.50	9.270	5.162	1.80	2.09	50.00	230	4.429	0.10

10.3 Anexo 3 Cuestionario EAT-40

Cuestionario de Actitudes hacia la Comida (EAI-40)

Identificación Fecha

Ponga una marca en la casilla que mejor refleje su caso. Por favor, conteste cuidadosamente cada pregunta.

A: Nunca B: Casi nunca C: Algunas veces D: Bastantes veces E: Casi siempre F: Siempre

	A	B	C	D	E	F
1.- Me gusta comer con otras personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2.- Preparo comidas para otros, pero yo no me las como.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3.- Me pongo nervioso/a cuando se acerca la hora de las comidas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4.- Me da mucho miedo pesar demasiado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5.- Procuro no comer aunque tenga hambre.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6.- Me preocupo mucho por la comida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7.- A veces me he "atracaado" de comida, sintiendo que era incapaz de parar de comer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8.- Corto mis alimentos en trozos pequeños.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9.- Tengo en cuenta las calorías que tienen los alimentos que como.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10.- Evito, especialmente, comer alimentos con muchos hidratos de carbono (por ejemplo: Pan, arroz, patatas, etc).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
11.- Me siento lleno/a después de las comidas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12.- Noto que los demás preferirían que yo comiese más.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13.- Vomito después de haber comido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14.- Me siento muy culpable después de comer.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15.- Me preocupa el deseo de estar más delgado/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16.- Hago mucho ejercicio para quemar calorías.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17.- Me peso varias veces al día.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18.- Me gusta que la ropa me quede ajustada.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19.- Disfruto comiendo carne.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20.- Me levanto pronto por las mañanas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
21.- Cada día como los mismos alimentos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
22.- Pienso en quemar calorías cuando hago ejercicio.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
23.- Tengo la menstruación regular.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
24.- Los demás piensan que estoy demasiado delgado/a.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
25.- Me preocupa la idea de tener grasa en el cuerpo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
26.- Tardo en comer más que las otras personas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
27.- Disfruto comiendo en restaurantes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
28.- Tomo laxantes (purgantes).	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
29.- Procuro no comer alimentos con azúcar.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
30.- Como alimentos de régimen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
31.- Siento que los alimentos controlan mi vida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
32.- Me controlo en las comidas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
33.- Noto que los demás me presionan para que coma.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
34.- Paso demasiado tiempo pensando y ocupándome de la comida.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
35.- Tengo estreñimiento.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
36.- Me siento incómodo/a después de comer dulces.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
37.- Me comprometo a hacer régimen.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
38.- Me gusta sentir el estómago vacío.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
39.- Disfruto probando comidas nuevas y sabrosas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
40.- Tengo ganas de vomitar después de las comidas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

TOTAL:

10.4 Anexo 4 Cuestionario de ansiedad de Beck

En el cuestionario hay una lista de síntomas comunes de la ansiedad. Lea cada uno de los ítems atentamente, e indique cuanto le ha afectado en la última semana incluyendo hoy:

Inventario de Ansiedad de Beck (BAI)				
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
1 Torpe o entumecido.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
2 Acalorado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
3 Con temblor en las piernas.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
4 Incapaz de relajarse	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
5 Con temor a que ocurra lo peor.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
6 Mareado, o que se le va la cabeza.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
7 Con latidos del corazón fuertes y acelerados.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
8 Inestable.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
9 Atemorizado o asustado.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
10 Nervioso.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
11 Con sensación de bloqueo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
12 Con temblores en las manos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
13 Inquieto, inseguro.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
14 Con miedo a perder el control.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
15 Con sensación de ahogo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
16 Con temor a morir.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
17 Con miedo.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
18 Con problemas digestivos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
19 Con desvanecimientos.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
20 Con rubor facial.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>
	En absoluto	Levemente	Moderadamente	Severamente
21 Con sudores, fríos o calientes.	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>	<input type="radio"/>

10.5 Anexo 5 Cuestionario de depresión de Beck

Inventario de Depresión de Beck.

En este cuestionario aparecen varios grupos de afirmaciones. Por favor, lea con atención cada una. A continuación, señale cuál de las afirmaciones de cada grupo describe mejor cómo se ha sentido durante esta última semana, incluido en el día de hoy. Si dentro de un mismo grupo, hay más de una afirmación que considere aplicable a su caso, márkela también. Asegúrese de leer todas las afirmaciones dentro de cada grupo antes de efectuar la elección, (se puntuará 0-1-2-3).

1) . No me siento triste

Me siento triste.

Me siento triste continuamente y no puedo dejar de estarlo.

Me siento tan triste o tan desgraciado que no puedo soportarlo.

2) . No me siento especialmente desanimado respecto al futuro.

Me siento desanimado respecto al futuro.

Siento que no tengo que esperar nada.

Siento que el futuro es desesperanzador y las cosas no mejorarán.

3) . No me siento fracasado.

Creo que he fracasado más que la mayoría de las personas.

Cuando miro hacia atrás, sólo veo fracaso tras fracaso.

Me siento una persona totalmente fracasada.

4) . Las cosas me satisfacen tanto como antes.

No disfruto de las cosas tanto como antes.

Ya no obtengo una satisfacción auténtica de las cosas.

Estoy insatisfecho o aburrido de todo.

5) . No me siento especialmente culpable.

Me siento culpable en bastantes ocasiones.

Me siento culpable en la mayoría de las ocasiones.

Me siento culpable constantemente.

6) . No creo que esté siendo castigado.

Me siento como si fuese a ser castigado.

Espero ser castigado.

Siento que estoy siendo castigado.

7) .No estoy decepcionado de mí mismo.

Estoy decepcionado de mí mismo.

Me da vergüenza de mí mismo.

Me detesto.

8) . No me considero peor que cualquier otro.

Me autocrítico por mis debilidades o por mis errores.

Continuamente me culpo por mis faltas.

Me culpo por todo lo malo que sucede.

9) . No tengo ningún pensamiento de suicidio.

A veces pienso en suicidarme, pero no lo cometería.

Desearía suicidarme.

Me suicidaría si tuviese la oportunidad.

10) No lloro más de lo que solía llorar.

Ahora lloro más que antes.

Lloro continuamente.

Antes era capaz de llorar, pero ahora no puedo, incluso aunque

quiera.

11) No estoy más irritado de lo normal en mí.

Me molesto o irrito más fácilmente que antes.

Me siento irritado continuamente.

No me irrito absolutamente nada por las cosas que antes solían

irritarme.

12) No he perdido el interés por los demás.

Estoy menos interesado en los demás que antes.

He perdido la mayor parte de mi interés por los demás.

He perdido todo el interés por los demás.

13) Tomo decisiones más o menos como siempre he hecho.

Evito tomar decisiones más que antes.

Tomar decisiones me resulta mucho más difícil que antes.

Ya me es imposible tomar decisiones.

14) No creo tener peor aspecto que antes.

Me temo que ahora parezco más viejo o poco atractivo.

Creo que se han producido cambios permanentes en mi aspecto que me hacen parecer poco atractivo.

Creo que tengo un aspecto horrible.

15) .Trabajo igual que antes.

Me cuesta un esfuerzo extra comenzar a hacer algo.

Tengo que obligarme mucho para hacer algo.

No puedo hacer nada en absoluto.

16) Duermo tan bien como siempre.

No duermo tan bien como antes.

Me despierto una o dos horas antes de lo habitual y me resulta difícil volver a dormir.

Me despierto varias horas antes de lo habitual y no puedo volverme a dormir.

17) .No me siento más cansado de lo normal.

Me canso más fácilmente que antes.

Me canso en cuanto hago cualquier cosa.

Estoy demasiado cansado para hacer nada.

18) Mi apetito no ha disminuido.

No tengo tan buen apetito como antes.

Ahora tengo mucho menos apetito.

He perdido completamente el apetito.

19) Últimamente he perdido poco peso o no he perdido nada.

He perdido más de 2 kilos y medio.

He perdido más de 4 kilos.

He perdido más de 7 kilos.

Estoy a dieta para adelgazar SI/NO.

20) No estoy preocupado por mi salud más de lo normal.

Estoy preocupado por problemas físicos como dolores, molestias, malestar de estómago o estreñimiento.

Estoy preocupado por mis problemas físicos y me resulta difícil pensar algo más.

Estoy tan preocupado por mis problemas físicos que soy incapaz de pensar en cualquier cosa.

21) No he observado ningún cambio reciente en mi interés.

Estoy menos interesado por el sexo que antes.

Estoy mucho menos interesado por el sexo.

He perdido totalmente mi interés por el sexo.



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la Lic. Rebeca Gabriela Garfias Guzmán, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10010405, y que lleva por título "Asociación de los patrones de metilación de genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para trastornos alimentarios en una muestra de estudiantes universitarios" ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.


A tentamente

Dra. María Araceli Ortiz Rodríguez

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 30 días del mes de Octubre de 2019.



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la Lic. Rebeca Gabriela Garfias Guzmán, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10010405, y que lleva por título "Asociación de los patrones de metilación de genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para trastornos alimentarios en una muestra de estudiantes universitarios" ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

- I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

Atentamente

Dra. América Ivette Barrera Molina

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 03 días del mes de Octubre de 2019.



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por la Lic. Rebeca Gabriela Garfías Guzmán, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10010405, y que lleva por título "Asociación de los patrones de metilación de genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para trastornos alimentarios en una muestra de estudiantes universitarios" ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

Atentamente

Dra. Ollin Celeste Martínez Ramírez

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 03 días del mes de Octubre de 2019.



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DEL
ESTADO DE MORELOS



FACULTAD DE NUTRICIÓN

**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el (la) Lic. Rebeca Gabriela Garfias Guzmán, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10010405, y que lleva por título "Asociación de los patrones de metilación de genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para trastornos alimentarios en una muestra de estudiantes universitarios" ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.

Atentamente

Dra. Delia Vanessa López Guerrero

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 02 días del mes de Octubre de 2019.



**MAESTRÍA EN CIENCIAS DE LA NUTRICIÓN.
Formato. Voto Sinodal.**

**COMISIÓN ACADÉMICA DE
LA MAESTRÍA EN CIENCIAS
DE LA NUTRICIÓN
PRESENTE**

Toda vez que el trabajo de Tesis realizado por el (la) Lic. Rebeca Gabriela Garfias Guzmán, estudiante de la Maestría en Ciencias de la Nutrición, con número de matrícula 10010405, y que lleva por título "Asociación de los patrones de metilación de genes *FTO* y *BDNF* con factores de riesgo para trastornos alimentarios en una muestra de estudiantes universitarios" ha sido revisado a satisfacción me permito en mi carácter como miembro de la Comisión Revisora comunicar lo siguiente:

I. La tesis se aprueba, dado que reúne los requisitos para ser presentada y defendida ante el examen correspondiente.

Sin otro particular, agradezco la atención que sirva prestar a la presente.


Acreditado
Dra. Angélica Solís Piza

Firmo para lo que resulte conducente, en la ciudad de Cuernavaca Morelos, a los 02 días del mes de Octubre de 2019.