



UNIVERSIDAD AUTÓNOMA DE QUERÉTARO
FACULTAD DE MEDICINA
MAESTRÍA EN CIENCIAS EN NEUROMETABOLISMO



“Evaluación del papel modulador del polimorfismo Val66Met BDNF sobre el efecto inductor que ejercen los eventos adversos en la infancia, en la manifestación de trastornos psiquiátricos de tipo internalizado en la adolescencia”.

Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de

Maestro en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta:

Lic. Xavier Anaya Reza

Dirigido por:

D. en C. Ricardo Francisco Mercado Curiel

Co dirigido por:

Dr. Carlos Sabás Cruz Fuentes



Dirección General de Bibliotecas y Servicios Digitales
de Información



Evaluación del papel modulador del polimorfismo Val66Met BDNF sobre el efecto inductor que ejercen los eventos adversos en la infancia, en la manifestación de trastornos psiquiátricos de tipo internalizado en la adolescencia

por

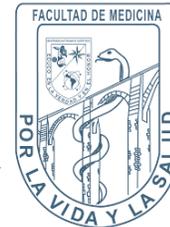
Xavier Anaya Reza

se distribuye bajo una [Licencia Creative Commons Atribución-NoComercial-SinDerivadas 4.0 Internacional](#).

Clave RI: MEMAC-300560



Universidad Autónoma de Querétaro
Facultad de Medicina
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo



“Evaluación del papel modulador del polimorfismo Val66Met BDNF sobre el efecto inductor que ejercen los eventos adversos en la infancia, en la manifestación de trastornos psiquiátricos de tipo internalizado en la adolescencia”.

Opción de titulación
Tesis

Que como parte de los requisitos para obtener el Grado de
Maestría en Ciencias en Neurometabolismo

Presenta:

Lic. Xavier Anaya Reza

Dirigido por:

D. en C. Ricardo Francisco Mercado Curiel

Co dirigido por:

Dr. Carlos S. Cruz Fuentes

SINODALES

D. en C. Ricardo Francisco Mercado Curiel
Presidente

Firma

Dr. Carlos S. Cruz Fuentes
Secretario

Firma

Dra. María Elena Villagrán Herrera
Vocal

Firma

Dra. Mónica Leticia Martínez Pacheco
Suplente 1

Firma

Dr. Feliciano Milián Suazo
Suplente 2

Firma

Dra. Guadalupe Zaldívar Lelo de Larrea
Directora de la Facultad de Medicina

Dra. Ma. Guadalupe Flavia Loarca Piña
Directora de Investigación y Posgrado

RESUMEN

La interacción entre las adversidades de la vida y el bagaje genético en seres humanos se ha examinado previamente en relación con diversos trastornos psiquiátricos, sin embargo, existen muy pocos estudios relacionados con los trastornos internalizados (TI) durante la adolescencia. **Métodos:** Se realizó un análisis secundario con información clínica y de muestras de ADN provenientes de un estudio epidemiológico sobre la prevalencia de trastornos mentales en adolescentes. Empleando un modelo de regresión logística, se probó la relación estadística entre un conjunto de adversidades infantiles (CAs, por sus siglas en inglés) y el polimorfismo en el gen del Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF) (Val66Met) para estimar la probabilidad de sufrir algún trastorno internalizante en la adolescencia. **Resultados:** Las CAs, como el abuso sexual, violencia familiar, otras pérdidas de padres, enfermedad mental de los padres, uso de sustancias en los padres, abuso físico, y la muerte de alguno de los padres fueron predictores para pertenencia a la categoría de los TI. En relación al género, la muerte de alguno de los padres y el abuso sexual fueron variables con mayor peso estadístico en el sexo femenino, mientras que el abuso de sustancias en los padres lo fue para el sexo masculino. Las frecuencias alélicas del polimorfismo fueron análogas entre los grupos de comparación (TI $N= 252$ y grupo control $N= 295$), siendo no predictores de los TI. El número acumulado de CAs se relacionó con un incremento en la prevalencia de los TI, pero solo en individuos con el genotipo BDNF Val/Val. La posesión de al menos una copia del alelo BDNF Met (es decir, Met +) se relacionó con un efecto “modulador”, amortiguando la influencia de las CAs. **Conclusión:** Las CAs, independientemente de si son individuales o acumuladas, contribuyen al desarrollo de los TI, aunque existen algunas variables, como el género, que hacen diferencia en los resultados. El polimorfismo en el gen BDNF parece contribuir como un factor “resiliente” ante el desarrollo de algún TI. Por lo tanto, el desarrollo de un TI en la adolescencia depende de una relación entre diversas exposiciones ambientales específicas y factores genéticos (gen BDNF).

Palabras clave: Adolescencia, polimorfismo, BDNF, adversidades infantiles, trastornos internalizados.

SUMMARY

The interaction between human adversities of life and genetic background has been previously related to various psychiatric disorders. However, there are not enough studies on the so-called internalized disorders (ID) during adolescence.

Methods: A secondary analysis was performed on clinical data and DNA samples collected from an epidemiological study on the prevalence of mental disorders in adolescents. Using a logistic regression model, statistical interaction between a set of childhood adversities and the polymorphism in the BDNF gene (Val66Met) on the probability of suffering from an internalizing disorder in adolescence was tested. **Results:** The childhood adversities (CAs) such as sexual abuse, domestic violence, other parental losses, parental mental illness, parental substance use, physical illness, and death of one of the parents were predictors for ID development. Regarding the gender, the death of one of the parents and sexual abuse were variables with greater statistical power in females, whereas substance abuse of the parents was more important in males. The allelic frequencies of the polymorphism were similar between groups (ID N= 252 and control group N= 295), being not predictors of ID development. Accumulated number of CAs was related to an increase in the prevalence of IDs only for individuals with the BDNF Val/Val genotype, meanwhile, the possession of at least one copy of the BDNF Met allele (i.e, Met +) was related to a “modulating” effect, softening the influence of CAs. **Conclusion:** The CAs, regardless of whether they are individual or accumulated, contribute to the development of ID, although there are some variables regarding gender that make a difference in the results. The polymorphism in the BDNF gene seems to contribute as a “modulator” in the development of some ID. Therefore, the development of such disorders in adolescence depends on a complex relationship between various specific environmental exposures and genetic factors (BDNF).

Keywords: Adolescence, polymorphism, BDNF, childhood adversities, internalized disorders.

DEDICATORIA

El siguiente trabajo de tesis está dedicado especialmente a mis padres por haberme forjado como la persona que soy en la actualidad; mucho de mis logros se los debo a ellos, incluyendo este trabajo. De igual manera, a mi familia en general, en especial a mi hermano Isahel (y a su novia Mónica) por permitirme quedarme en su casa hasta que concluyera este trámite de la titulación.

AGRADECIMIENTOS

Quiero agradecer al Consejo Nacional de Ciencia y Tecnología (CONACyT) por el financiamiento de este proyecto de investigación durante los dos años de maestría. Así mismo y en especialmente a mis padres por apoyarme siempre en mis proyectos académicos y de vida, así como a mis hermanos y familia en general por siempre estar presentes en mis logros y derrotas.

En especial un agradecimiento al Dr. Carlos S. Cruz Fuentes por acompañarme durante toda la maestría y por su paciencia, pasión y dedicación en enseñarme los aspectos relacionados con mi tesis. Asimismo, a mi director de tesis él Dr en C. Ricardo Francisco Mercado Curiel por compartir sus conocimientos y apoyarme para desarrollar un mejor proyecto de tesis.

Por último, a la Dra. María Elena Villagrán Herrera, a la Dra. Mónica Martínez Pacheco y al Dr. Feliciano Milián Suazo por apoyarme, instruirme y confiar en mi persona.

TABLA DE CONTENIDOS

Contenido

1.- INTRODUCCIÓN	1
2. MARCO TEÓRICO	3
2.1 Antecedentes.....	3
2.1.1 Adolescencia y adversidades psicosociales infantiles.....	8
2.1.2 Trastornos internalizados	11
2.1.3 <i>BDNF</i> – Polimorfismo	13
2.2 Justificación	15
2.3 Objetivo general.....	16
2.4 Objetivos específicos.....	16
3. METODOLOGÍA	16
3.1 Diseño.....	16
3.2 Definición del universo	17
3.3 Tamaño de la muestra	17
3.4 Definición de las unidades de observación	17
MATERIAL Y MÉTODO.....	17
3.5 Criterios de selección	17
3.6 Grupo control.....	18
3.7 Criterios de inclusión	18
3.8 Criterios de exclusión	19
3.9 Criterios de eliminación.....	19
3.10 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.....	19
3.11 Valoración clínica de los síntomas.....	19
3.12 Análisis de resultados	20
4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN.....	20
4.1 Análisis de las adversidades infantiles y <i>BDNF</i>	21
5. CONCLUSIONES	29
6. REFERENCIAS	30
7. ANEXOS	53

ÍNDICE DE TABLAS

Tabla 1 Prevalencia de trastornos psiquiátricos en el último año por sexo.	4
Tabla 2 Prevalencia de las adversidades infantiles crónicas por género.....	6
Tabla 3 Prevalencia de las adversidades infantiles crónicas por edad	7
Tabla 4 Promedios, porcentajes y comparación de las variables edad y género y frecuencias genotípicas del polimorfismo BDNF Val66Met en los grupos de casos y controles	21
Tabla 5 Razón de momios cruda de las diferentes las 12 adversidades infantiles y la probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI.....	21
Tabla 6 Razones de momios ajustadas utilizando análisis de regresión logística en grupos de variables de las adversidades infantiles y la probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI.....	24
Tabla 7 Razones de momios por género relacionado al número acumulado de adversidades infantiles (CAs) y BDNF sobre el riesgo de pertenecer a la categoría TI.....	25
Tabla 8 Criterios de selección y agrupamiento para su análisis en función del genotipo BDNF.	¡Error! Marcador no definido.

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Densidad de la materia gris (GM) expresada en cm ³ de diversas zonas cerebrales en individuos de diferentes edades.	9
Figura 2. Edad en años de inicio de los trastornos psiquiátricos más comunes en la infancia y adolescencia.	10
Figura 3. Estructura del gen BDNF y localización del SNP Val66met.	13
Figura 4. Esquema del SNP Val66 Met del gen BDNF.	14
Figura 5. Criterios de selección de los datos.	18
Figura 6. Porcentaje de sujetos afectados (TI) y su interacción con el número acumulado de AC.....	26

1.- INTRODUCCIÓN

Dentro de la psicología de los trastornos mentales ya sean en la infancia y/o adolescencia se pueden clasificar en dos grupos: los trastornos externalizantes (TE, i.e Trastorno por déficit de Atención e Hiperactividad, TDAH) y los trastornos internalizados (TI) (De Young y Krueger., 2018; Krueger, McGue y Iacono., 2001; Slade y Watson., 2006). Los TI se caracterizan por la manifestación de elementos de tipo introspectivo con síntomas psicósomáticos (American Psychiatric Association., 2013).

En cuanto a la etiología de este tipo de trastornos, se considera que es multifactorial, producto de la interacción entre factores ambientales y genéticos. Dentro de los diversos tipos de factores ambientales se incluyen las experiencias adversas en etapas tempranas del desarrollo humano, como lo es el maltrato infantil, ocasionándole al sujeto que los experimenta problemas de índole psicológico y alteraciones biológicas (Cicchetti y Toth., 2015), cuyas secuelas pueden tener impacto en la adolescencia y durante toda la vida (Masten y Cicchetti., 2010).

La pobreza, la pauperización y la malnutrición son elementos asociados al maltrato en la infancia que pueden potenciar el desarrollo de algún trastorno psiquiátrico como la depresión y la ansiedad, generando alteraciones en el sistema nervioso y endócrino (Slopen, Koenen y Kubzansky., 2014; Turecki y Meaney., 2016).

Como consecuencia de lo anterior, se puede concluir que las experiencias de vida de los infantes pueden desempeñar un rol importante en el desarrollo físico y emocional, y que, en los casos donde estas sean negativas, podrían afectar su comportamiento (Cicchetti et al., 2016), alterando así el proceso natural del desarrollo del cerebro. Por ejemplo, se ha descrito que el haber experimentado eventos adversos en la infancia se asocia a una reducción en el volumen de la

materia gris (neuronas) y un coeficiente intelectual disminuido (Van Os et al., 2017; Tyborowska et al., 2018), lo cual puede estar relacionado con factores genéticos.

Una de las moléculas que se han relacionado con la manifestación de diversos trastornos psiquiátricos es el Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro (BDNF). Existe evidencia sustantiva de que esta neurotrofina participa en múltiples eventos asociados a la plasticidad cerebral de los mamíferos y que sus funciones se pueden evidenciar en el ser humano en la cognición, emoción y conducta (Tongiorgi, 2008; Cunha, Brambilla y Thomas., 2010). Por lo tanto, este gen guarda relación con trastornos asociados a síntomas depresivos y ansiosos, que caracterizan a muchos de los trastornos internalizados (Castrén y Monteggia., 2021; Suliman et al., 2013).

Cabe señalar que en la secuencia de nucleótidos del gen que codifica a la proteína BDNF del ser humano se presenta un Polimorfismo de un solo Nucleótido (SNP) (rs6265) cuyo cambio de C/T (citosina a timina) genera un cambio en el codón correspondiente, llevando a la sustitución de valina por metionina en la posición 66 de la región pro-dominio de la proteína BDNF (BDNF Val66Met) (Ieraci et al., 2016). Se ha planteado que este cambio en la secuencia del gen/proteína puede generar alteraciones funcionales que, a su vez, podrían estar asociadas a manifestaciones fenotípicas diversas incluyendo algunas de tipo psicopatológico.

En particular, en un estudio previo enfocado en el caso específico de la depresión mayor, se hizo evidente que los adolescentes que se vieron afligidos en su infancia por múltiples adversidades infantiles (i.e. más de 3), y que fueron homocigotos, es decir, que presentan dos alelos idénticos de Valina (Val/Val BDNF), mostraron un riesgo mayor de manifestar esta condición psiquiátrica que aquellos individuos con al menos una copia del alelo met (Met+), es decir, estos últimos parecieron resistir (ser resilientes) a los embates de las experiencias de vida adversa (Cruz-Fuentes et al., 2014).

Si bien este resultado fue interesante, lleva a la siguiente pregunta: ¿El efecto del polimorfismo Val66Met es específico de la depresión o se puede generalizar a la categoría amplia de los trastornos internalizados?

Por tal motivo, en este trabajo y empleando la base de datos previamente generada, se evaluó la hipótesis de que el riesgo de desarrollar algún trastorno internalizado sería dependiente del efecto individual y/o acumulativo de factores de adversidad psicosocial, pero moderado por variantes genéticas. Este resultado debería ser particularmente evidente para aquellos individuos que portan el alelo BDNF Met, es decir, Met/Met y Met/Val.

2. MARCO TEÓRICO

2.1 Antecedentes

En esta tesis se realizó un análisis secundario de una base de datos generada de un estudio epidemiológico-genético realizado en 2014 por investigadores del Instituto de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, en una muestra representativa de adolescentes (rango 12 a 17 años) habitantes de la zona metropolitana de la Ciudad de México.

Se determinó la prevalencia de los trastornos más comunes en adolescentes, información que posteriormente se contrastó con datos sobre sus antecedentes de vida en la infancia, así como con los datos de variabilidad genética. De esta manera, este trabajo se puede comprender como una investigación que utilizó la información o datos de un protocolo primario (Welti., 1997) para reevaluarlos, así como para ampliar y profundizar en el tema, esperando generar conclusiones relevantes.

Se reanalizaron los datos clínicos, sociodemográficos, de antecedentes de vida adversos y de muestras de ADN obtenidas de células del epitelio bucal. Los datos clínico-psiquiátricos se obtuvieron aplicando a 3005 adolescentes la

Entrevista de Diagnóstico Internacional Compuesta de Salud Mental Mundial Asistida por Computadora para Adolescentes (WMH-CIDI-A, por sus siglas en inglés), la cual fue diseñada para generar diagnósticos de los problemas psiquiátricos más ordinarios manifestados durante la adolescencia. Dicha entrevista utiliza algoritmos clínico- diagnósticos de acuerdo con los criterios del Manual de Estadística Diagnóstica IV-R (DSM-IV R, por sus siglas en inglés) y la Clasificación Internacional de las Enfermedades (CIE-10).

El objetivo fue determinar la prevalencia de 20 trastornos psiquiátricos más comunes en los adolescentes. La **tabla 1**, tomada del artículo publicado por Benjet et al., 2009, muestra las prevalencias en los últimos 12 meses de los trastornos psiquiátricos evaluados de manera individual, divididos por categorías y sexo. Se puede observar que los trastornos individuales más frecuentes en ambos sexos están relacionados con los TI como las fobias específicas y la fobia social. Con base en el género, en las mujeres es seguido por el TDM, el trastorno negativista desafiante, la agorafobia sin pánico y la ansiedad por separación. En contraste, en los hombres es seguido por el trastorno negativista desafiante, el abuso de alcohol y el trastorno disocial.

Tabla 1

Prevalencia de trastornos psiquiátricos en el último año por sexo.

	Hombres		Mujeres		Wald X ²	p
	%	ES	%	ES		
I. Trastornos de ansiedad						
Trastorno de pánico	1.3	0.3	1.9	0.4	1.9	0.1
Trastorno de ansiedad generalizada	0.3	0.2	0.7	0.3	1.0	0.3
Fobia social	10.0	0.8	12.4	1.0	4.1	0.0*
Fobia específica	15.6	1.0	26.1	0.9	54.5	0.0*
Agorafobia sin trastorno de pánico	2.5	0.5	4.7	0.6	7.9	0.0*
Trastorno por estrés posttraumático	0.3	0.2	1.7	0.3	15.9	0.0*
Trastorno de ansiedad por separación	1.7	0.3	3.6	0.5	11.9	0.0*
Cualquier trastorno de ansiedad	24.6	1.2	35.0	1.0	49.4	0.0*
II. Trastornos afectivos						
Depresión mayor	2.0	0.5	7.6	0.8	32.8	0.0*
Distimia	0.2	0.1	0.9	0.3	4.0	0.0*
Bipolar I y II	2.4	0.5	2.5	0.3	0.1	0.8
Cualquier trastorno afectivo	4.4	0.6	10.1	0.9	23.3	0.0*

III. Trastornos impulsivos						
Trastorno negativista desafiante	3.7	0.4	6.9	0.8	18.8	0.0*
Trastorno disocial	3.3	0.4	2.6	0.5	1.5	0.2
Déficit de atención/ hiperactividad	1.4	0.3	1.8	0.5	0.6	0.4
Cualquier trastorno impulsivo	7.0	0.6	10.3	0.9	10.1	0.0*
IV. Trastornos por uso de sustancia						
Abuso de alcohol	3.4	0.6	2.0	0.5	3.3	0.0*
Dependencia al alcohol	0.7	0.2	0.3	0.1	3.7	0.0*
Abuso de drogas	1.4	0.4	0.7	0.3	2.1	0.1
Dependencia de drogas	0.3	0.2	0.1	0.1	1.4	0.2
Cualquier trastorno por sustancias	4.2	0.7	2.5	0.6	3.7	0.0*
V. Cualquier Trastorno						
Uno o más trastornos	35.7	1.2	43.2	1.1	16.1	0.0*
Dos o más trastornos	14.5	1.4	21.4	1.0	16.7	0.0*
Tres o más trastornos	5.9	0.7	10.9	1.0	15.6	0.0*

*p<0.05

Así mismo, y adaptando las secciones del WMH-CIDI-A sobre trastornos por estrés postraumático infantil, en esta misma encuesta se integró una sección con la que se recopiló información sobre 12 adversidades psicosociales ocurridas en la infancia. En la **tabla 2** (tomada de Benjet et al., 2009) se muestran las prevalencias de las CAs con base en el género (a lo largo de la vida), en la cual se puede observar que el 67.7% de la población adolescente ha experimentado al menos una vez una adversidad, la más común es económica, seguidas de otras como la violencia intrafamiliar, el maltrato físico, el divorcio de los padres y otras pérdidas importantes de los padres (Benjet et al., 2009).

Algunas diferencias importantes con base en el género es el abandono, en la cual el 7.2% de los niños lo reportaron en comparación con el 4.3% de las niñas y el abuso sexual, en la cual el 3.0% de las niñas reportaron abuso sexual crónico en comparación con .4% de niños (Benjet et al., 2009).

Tabla 1

Prevalencia de las adversidades infantiles crónicas por género.

	Total			Hombres			Mujeres		
	n	%	SE	n	%	SE	n	%	SE
Negligencia y abuso									
Negligencia	173	5.7	0.4	107	7.2	0.7	65	4.3	0.6
Abuso físico	413	13.8	0.6	194	12.9	1.0	219	14.6	1.0
Abuso sexual	50	1.7	0.2	5	0.4	0.2	45	3.0	0.4
Pérdidas									
Muerte de algún padre	169	5.6	0.4	85	5.7	0.6	84	5.6	0.5
Divorcio de los padres	413	13.8	0.6	200	13.3	0.9	214	14.2	0.9
Otra pérdida importante	413	13.8	0.6	207	13.8	1.2	206	13.7	0.8
Psicopatología de los padres									
Enfermedad mental	352	11.7	0.6	179	11.9	1.1	173	11.5	1.2
Trastorno de sustancias	162	5.4	0.4	83	5.5	0.7	79	5.3	0.5
Violencia	582	19.4	0.9	258	17.2	1.4	325	21.6	1.0
Conducta criminal	188	6.3	0.5	102	6.8	0.8	86	5.7	0.6
Otras adversidades									
Adversidad económica de los padres	738	24.5	0.7	354	23.6	0.9	384	25.5	1.3
Enfermedad física grave	205	6.8	0.5	121	8.0	0.8	85	5.6	0.7
Número de adversidades									
0	969	32.3	0.7	483	32.2	1.1	486	32.3	1.1
1	1008	33.6	1.1	513	34.2	1.2	495	32.9	1.5
2	556	18.5	1.0	289	19.2	1.5	267	17.8	1.2
3	266	8.9	0.6	111	7.4	0.9	155	10.3	1.1
4+	205	6.8	0.8	104	6.9	1.0	101	6.7	0.7

SE: error estándar

En la **tabla 3** (modificada de Benjet et al., 2009) se muestran las CAs por edad (a lo largo de la vida). Se puede observar que la adversidad económica es la única que se mantiene a lo largo de los rangos de edad, ya que las otras CAs aumentan con la edad. Cabe mencionar, que el abuso sexual es el principal factor de aumentos con la edad, de 0.3 % y 0.5 % de los niños de 12 y 13 años a 3.2 % a los 17 años.

Tabla 2*Prevalencia de las adversidades infantiles crónicas por edad.*

	12 Años		13 Años		14 Años		15 Años		16 Años		17 Años	
	%	SE										
Negligencia y abuso												
Negligencia	3.8	0.8	5.3	1.2	5.0	0.8	6.4	1.1	5.4	1.1	8.5	1.3
Abuso físico	11.7	1.2	11.2	1.2	12.3	1.2	15.1	1.9	17.8	1.9	14.2	2.3
Abuso sexual	0.3	0.2	0.5	0.3	1.3	0.4	1.9	0.7	2.7	0.7	3.2	0.6
Pérdidas												
Muerte de algún padre	4.6	0.9	5.0	1.3	4.1	0.8	6.4	0.9	7.8	1.4	5.8	1.2
Divorcio de los padres	11.2	1.1	13.7	1.0	15.7	2.1	15.3	1.9	13.4	1.9	13.3	2.2
Otra pérdida importante	13.8	1.6	12.1	1.6	14.3	1.3	17.2	2.1	9.3	1.3	15.7	1.8
Psicopatología de los padres												
Enfermedad mental	9.2	1.2	9.2	1.0	14.2	1.6	10.1	1.2	15.2	2.3	12.5	2.4
Trastorno de sustancias	3.9	1.0	4.5	1.0	6.0	1.2	6.5	1.0	6.4	1.1	5.0	1.2
Violencia	14.2	1.3	16.5	1.7	20.2	1.8	22.5	2.0	21.0	2.8	21.8	2.0
Conducta criminal	4.5	0.8	4.9	0.8	8.9	1.4	6.1	0.8	7.2	1.5	6.0	1.4
Otras adversidades												
Adversidad económica de los padres	24.6	1.7	25.7	2.7	23.6	1.7	25.3	2.1	25.2	1.9	22.8	2.3
Enfermedad física grave	6.4	1.1	5.2	0.8	6.7	0.9	5.0	1.1	8.4	1.2	9.3	1.5
Número de adversidades												
0	37.9	1.9	38.3	2.4	32.3	2.0	29.6	2.6	28.5	2.6	27.1	2.4
1	31.8	1.7	31.2	2.4	31.8	2.0	34.1	3.0	35.5	2.4	36.8	2.6
2	20.3	1.4	17.1	1.8	18.2	1.5	19.8	1.9	17.5	1.9	18.2	2.7
3	6.1	0.9	8.5	1.3	10.1	1.2	8.8	1.7	9.9	1.1	9.7	1.2
4+	3.9	0.7	4.8	1.2	7.6	1.3	7.6	1.3	8.6	1.4	8.2	1.7

SE: error estándar

Utilizando toda esta información, se determinó el riesgo estadístico de haber vivido una o más de las diversas CAs y su asociación con la manifestación o el desarrollo de algún TI (i.e. no enfocándose en un trastorno específico).

Posteriormente, se comparó esta información con la variabilidad en el polimorfismo Val66Met del gen BDNF, para ver si existía un efecto resiliente.

2.1.1 Adolescencia y adversidades psicosociales infantiles.

De acuerdo con la Organización Mental de la Salud (OMS), los trastornos mentales o psiquiátricos son una de las principales causas de discapacidad a nivel mundial (OMS., 2021). Según la OMS, uno de cada siete jóvenes en el mundo experimenta algún trastorno psiquiátrico a lo largo de su vida (OMS., 2021), cifra que no es muy distante al contexto nacional mexicano, en el cual, según los últimos datos mencionados por el Instituto de Psiquiatría Ramón de la Fuente Muñiz, 1 de cada 5 adolescentes de la CDMX experimenta un trastorno psiquiátrico (Benjet et al., 2009).

Está ampliamente documentado que la mayoría de los trastornos psiquiátricos en la adultez tienen su inicio en la infancia o adolescencia, y que, en el 50% de los casos, es en esta última etapa donde se manifiestan los primeros cuadros (Kessler et al., 2007). Todo esto indica que la adolescencia es una etapa fértil para el desarrollo de trastornos psiquiátricos.

Durante la adolescencia, pueden ocurrir diversos cambios físicos, emocionales y sociales, en los que el sujeto puede experimentar adversidades económicas, violencia o abusos, lo cual puede contribuir a que sean más vulnerables o proclives al desarrollo de un trastorno psiquiátrico (OMS., 2021). Además, múltiples investigaciones han demostrado que algunas áreas cerebrales involucradas con las funciones ejecutivas, como la corteza prefrontal dorsolateral media o el surco temporal superior posterior de la corteza temporal, se encuentran reducidas en cuanto a la densidad de la materia gris (**figura 1**) (Paus et al., 2008).

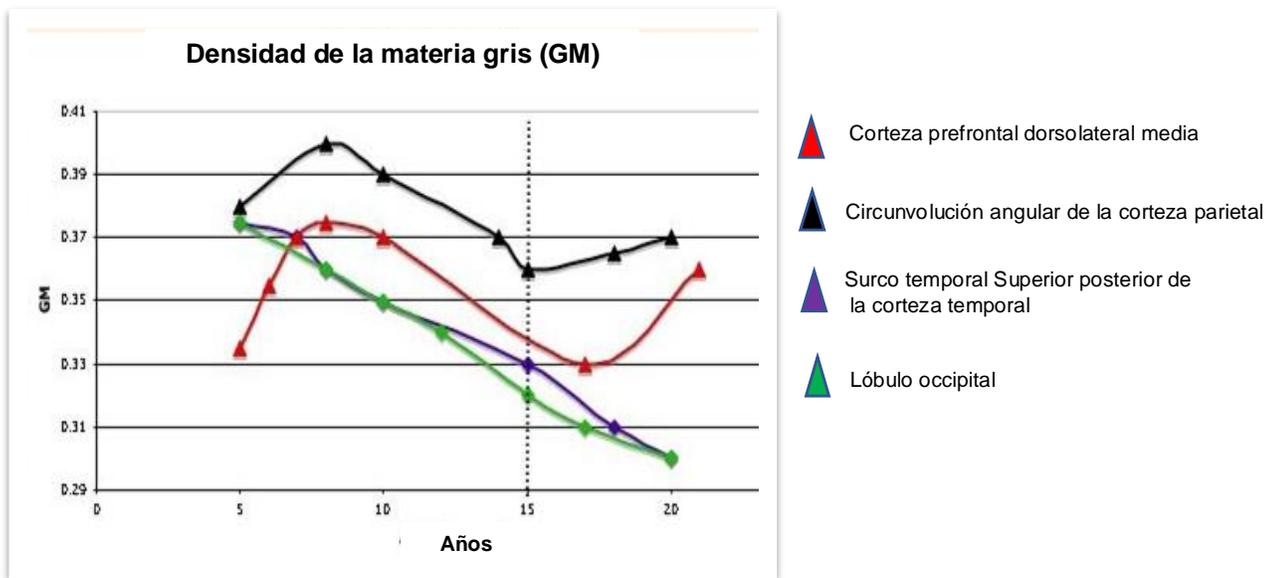


Figura 1. Densidad de la materia gris (GM) expresada en cm^3 de diversas zonas cerebrales en individuos de diferentes edades (Modificado de Paus et al., 2008).

Asimismo, se ha visto que esta reducción de materia gris, que se genera normalmente con la edad, puede derivar en cierta vulnerabilidad con la psicopatología de los sujetos (**figura 2**), la cual se refiere a los trastornos psiquiátricos más comunes, como depresión, ansiedad, y trastorno bipolar, entre otros, que tienen su inicio en la infancia o adolescencia (Paus et al., 2008). Cabe destacar que la edad máxima de inicio para cualquier trastorno psiquiátrico es entre 14.5 y 18 años (Kessler et al., 2005; Solmi et al., 2022). Debido a lo anterior, es importante resaltar la importancia del diagnóstico temprano, ya que este tipo de trastornos con inicio en la infancia o adolescencia, pueden cursar con una mayor gravedad en la sintomatología, una mayor comorbilidad y empeorar la calidad de vida de los sujetos.

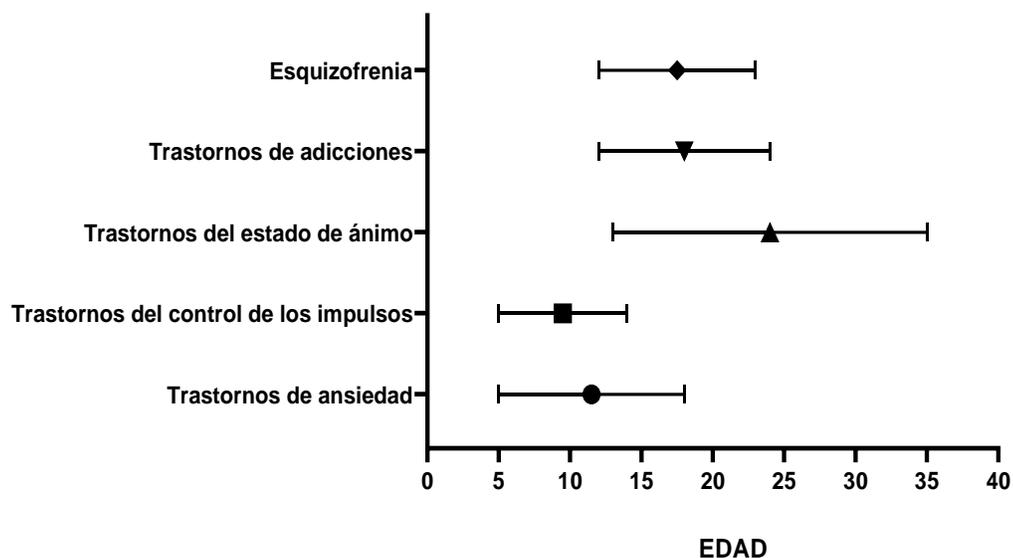


Figura 2. Edad en años de inicio de los trastornos psiquiátricos más comunes en la infancia y adolescencia (Modificada de Paus et al., 2008).

Algunas de las experiencias adversas infantiles, como la negligencia y abuso físico, emocional y sexual, en el cual el infante se desarrolla en un entorno violento y patógeno causante de una desadaptación medio ambiental, se consideran traumas que pueden desencadenar problemas psicológicos (Cicchetti y Toth, 2015; Jaffee., 2017). Así mismo, las consecuencias o secuelas que se desarrollaron en el impúber pueden tener un impacto en la adolescencia (Masten y Cicchetti., 2010), tendiendo estos trastornos a perpetuarse hasta la adultez (Collishaw., 2015).

El impacto de las experiencias adversas en etapas sensibles del desarrollo humano se puede ilustrar por reportes como el de Brown et al., (2009) el cual muestra que los individuos que experimentaron CAs murieron casi 20 años antes que aquellos que no lo experimentaron. Por lo tanto, es importante destacar que las primeras experiencias de cuidados en la vida de los infantes pueden desempeñar un rol crucial en el comportamiento y desarrollo del cerebro de los individuos (Cicchetti, D et al, 2016).

A nivel neurobiológico se ha evidenciado que las adversidades infantiles pueden desencadenar alteraciones en diversas áreas cerebrales como lo es el hipocampo, la amígdala, la ínsula, la circunvolución cingulada y la corteza prefrontal (Klaming et al., 2019; Opel et al., 2019). Así mismo, en algunos circuitos cerebrales como la red de modo predeterminado (Bluhm et al., 2009), la red límbica (Souza-Queiroz et al., 2016; Cisler, 2017) y la red conectómica (Puetz et al., 2017). Estas áreas cerebrales y neurocircuitos están relacionadas con la capacidad de afrontamiento y regulación emocional de los individuos, lo cual está ligado a la posibilidad de padecer algún trastorno psiquiátrico.

2.1.2 Trastornos internalizados

Los trastornos mentales de inicio en la infancia y/o adolescencia se pueden clasificar en dos grandes categorías: los que se incluyen en la categoría de externalizantes (e.g el Trastorno por déficit de atención/hiperactividad, TDAH) y aquellos que cumplen criterios que los caracterizan como internalizados (DeYoung y Krueger, 2018; Krueger, McGue y Iacono, 2001; Slade y Watson, 2006). Los TI comprenden: Trastorno de Ansiedad Generalizada (TAG), Trastorno de Ansiedad Social (TAS), Trastorno Depresivo Mayor (TDM), Trastorno de Pánico (TP), Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), Fobia Social (FS) y Fobia Simple (FS).

Los trastornos de TI se presentan más comúnmente en la etapa de la infancia, en la adolescencia y en las niñas (Chaplin & Aldao., 2013; Herpertz-Dahlmann et al., 2013). Se caracterizan por tener síntomas psicossomáticos con una aflicción o angustia de difícil expresión, estas alteraciones cognitivas y emocionales afectan la calidad de vida de los individuos, lo que puede incrementar la automutilación y la conducta suicida (Schulte-Körne., 2016). Por lo cual, esta forma de manifestación intra-punitiva es lo que los diferencia de los externalizantes, los cuales tienen un comportamiento desinhibitorio, disruptivo ante la sociedad y de fácil visualización (Tandon et al., 2009; American Psychiatric Association., 2013).

Algunos otros elementos distintivos están relacionados con la capacidad del niño frente a la dificultad del control ante ciertas respuestas. Por consiguiente, los niños que tienen los niveles más altos de esfuerzo para suprimir (controlar) conductas preponderantes o impulsivas presentan mayormente síntomas de tipo internalizado a diferencia de los niños que presentan una baja capacidad para controlar el esfuerzo impulsivo ante ciertas conductas, los cuales manifiestan síntomas de tipo externalizantes (Eisenberg et al., 2001).

Cabe mencionar, que los síntomas de los TI que se enuncian durante la infancia, pueden persistir hasta etapas posteriores. Lo anterior se observó en niños de 2 a 3 años de edad con dicha sintomatología, los cuales estuvieron bajo observación durante 8 años. Posteriormente, a sus 10-11 años por medio de entrevistas a sus padres se les diagnóstico con base en los criterios del DSM-IV, teniendo como resultado la perseverancia de los síntomas de TI en los sujetos durante el tiempo transcurrido (Mesman y Koot., 2001).

Aunado a lo anterior, en un estudio más reciente basaron su información en entrevistas a los padres y, además, a los maestros, teniendo esta evaluación una mejor determinación ante los síntomas de internalización en la infancia en comparación con lo de la adolescencia (Navarro et al., 2020). Por tanto, se ha suscitado un mejor constructo en términos de la internalización y un mejor tratamiento que en trastornos independientes (Andrews., 2018).

Los TI dependen de una fuerte concomitancia ambiental (adversidades infantiles) en cuanto a su etiología, así como de varios factores genéticos que contribuyen a su acrecentamiento. Dentro de los numerosos genes candidatos relacionados con diversos trastornos psiquiátricos, aquel que codifica al denominado BDNF ha sido particularmente importante en estudios de asociación genética, ya que parece jugar un papel clave en la fisiopatología de diversos trastornos psiquiátricos (Lin y Huang., 2020). De la misma manera, su polimorfismo de un sólo nucleótido (SNP) Val66Met (rs6265) es ampliamente estudiado en enfermedades psiquiátricas (Tsai., 2018).

2.1.3 *BDNF* – Polimorfismo

BDNF es una neurotrofina involucrada en diferentes procesos neuronales, sobre todo en los relacionados con la supervivencia, mantenimiento, diferenciación celular, y el trofismo neuronal (Alsina, Vu y Cohen-Cory., 2001; Tongiorgi., 2008; Lee y Son., 2009). Así mismo, participa en procesos cognitivos como la memoria y el aprendizaje (Cunha, Brambilla y Thomas., 2010), y está relacionado con algunos trastornos internalizados, como la depresión (Castrén, y Monteggia., 2021) y ansiedad (Suliman et al., 2013).

El gen del *BDNF* humano se encuentra localizado en la banda p13 del cromosoma 11 (**figura 3**) y está compuesto de 11 exones y 9 promotores independientes (Pruunsild et al., 2007; Pruunsild et al., 2011). Para la producción de la proteína madura del *BDNF*, los ARN mensajeros primeramente se deben traducir en la proteína pro-*BDNF* para posteriormente modificarse en la traducción (Morales-Marín et al., 2016).

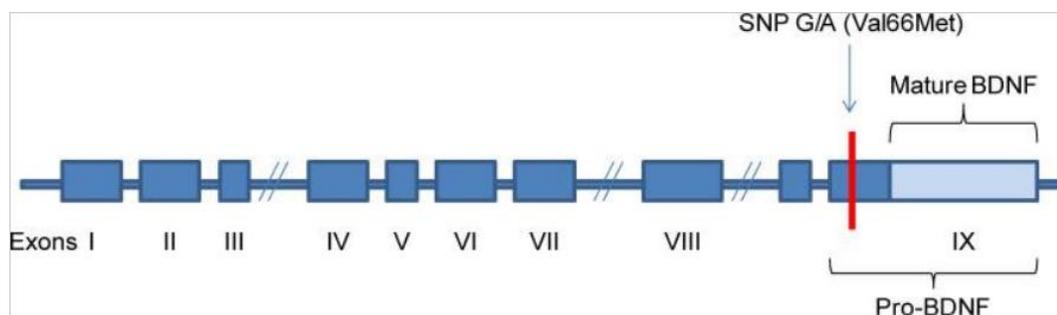


Figura 3. Estructura del gen *BDNF* y localización del SNP *Val66met* (tomado de Morales-Marín et al., 2016).

Aunque en los seres humanos existen diversos SNPs del gen del *BDNF*, el más estudiado es el *Val66Met*, el cual se ha visto involucrado en algunos trastornos psiquiátricos como la depresión (Zhao et al., 2018) y la ansiedad (Montag et al., 2010). Este polimorfismo consiste en la sustitución de valina (Val) por metionina (Met) en la posición 66, de la región pro-dominio de la proteína *BDNF* (**figura 4**), esta sustitución hace partícipe a la proteína sortilina, la cual tiene como función la de controlar el transporte del *BDNF* de las vesículas pre-

sinápticas hacia el espacio intersináptico de las neuronas (vías secretoras). Así mismo, existe un cambio de guanina a adenina en el nucleótido 196, el cual interrumpe la intercomunicación de la transлина con el ARNm del BDNF, ocasionando estos dos mecanismos una disminución en la liberación del BDNF en las neuronas corticales del hipocampo (Ieraci et al., 2016).

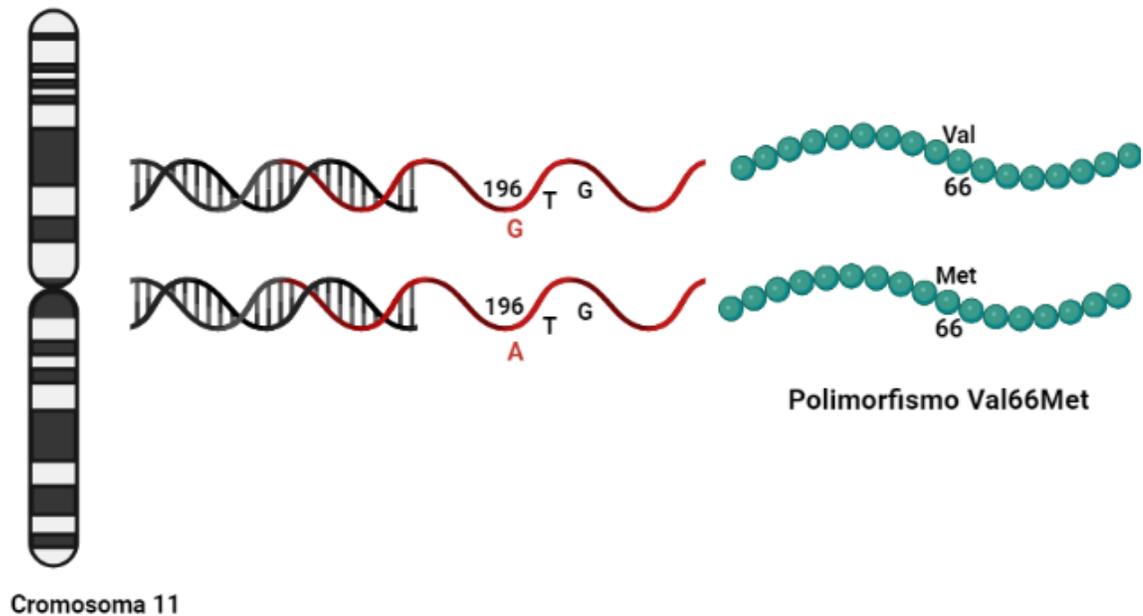


Figura 4. Esquema del SNP Val66 Met del gen BDNF.

Se ha descrito con anterioridad que sujetos sanos portadores del alelo Met tienen diferentes dimensiones en la estructura de áreas cerebrales (i.e hipocampo disminuido) en comparación con los sujetos portadores del alelo Val (Pezawas et al., 2004; Bueller et al., 2006). Lo anterior no sólo se encontró en sujetos sanos, sino en pacientes con Trastorno Depresivo Mayor (TDM) respecto a los sujetos del grupo control (Frodl et al., 2007). En contraste, algunos estudios mencionan que no es tan notorio el efecto del alelo Met en los sujetos como se describió anteriormente y se necesita un número mayor de población para corroborar dichos efectos del polimorfismo (Molendijk et al., 2012).

En un estudio previo enfocado al caso específico de la depresión mayor, se hizo evidente que los adolescentes que sufrieron en su infancia múltiples

adversidades infantiles (más de 3) y que fueron homocigotos para el alelo Val (Val/Val BDNF) mostraron un riesgo incrementado a manifestar esta condición psiquiátrica respecto a aquellos individuos con al menos una copia del alelo met (Met+), es decir, estos últimos parecieron resistir (ser resilientes) a los embates de las experiencias de vida adversa (Cruz-Fuentes et al., 2014).

Una investigación independiente, hecha en sujetos adultos, llegó a una conclusión similar (Grabe et al., 2012). Sin embargo, otros estudios han descrito que la posesión del alelo *met* está relacionada por el contrario con un mayor riesgo a manifestar trastornos internalizados (Brunoni, Lopes, y Fregni., 2008; Suliman et al., 2013), poniendo de manifiesto que no se ha llegado a una conclusión definitiva y que hace falta más investigación al respecto.

2.2 Justificación

Etiológicamente, los TI están relacionados con las adversidades experimentadas durante la infancia y adolescencia, estos a su vez se han visto involucrados en un declive de aspectos cognitivos y de regulación emocional. Por lo tanto, estos trastornos de origen multifactorial, también tienen un componente relacionado con la parte genética, destacando el gen BDNF.

Se ha propuesto que modificaciones en la estructura y función de la proteína BDNF podrían incidir perjudicialmente en la remodelación de circuitos cerebrales relevantes a diversos elementos que sustentan funciones neurobiológicas como las emociones, la ansiedad o la cognición, las cuales muy frecuentemente se ven afectadas en el marco de los TI. Por ello resulta de interés evaluar la posible relación entre variantes genéticas del gen *BDNF* con este tipo de trastornos.

De igual manera, se ha reportado que el SNP Val66Met del gen *BDNF* puede estar involucrado en el desarrollo de estos trastornos, ya que puede modificar la función de este gen y de la maduración de su proteína, provocando una mayor susceptibilidad a la enfermedad. Sin embargo, los resultados no han sido concluyentes debido a que se han reportado datos discrepantes o

inconsistentes. Por una parte, el SNP BDNF *Val66Met* parece contribuir al desarrollo de este tipo de trastornos y por otra parte parece tener un efecto modulador.

Por consiguiente, aunque el polimorfismo BDNF *Val66Met* parece ser fundamental para comprender la vulnerabilidad y se han encontrado resultados sustanciales en el TDM, se pretende ampliar la perspectiva con todo el espectro de los TI. Debido a lo anterior, este trabajo analizará la posible asociación entre la frecuencia alélica y el diagnóstico de TI en los adolescentes, de la cual, en este rango de edades, existe poca o nula información al respecto a nivel nacional.

2.3 Objetivo general

Analizar, estadísticamente, la relación del polimorfismo *Val66Met* y la modulación de la manifestación de trastornos internalizados en adolescencia, la cual es función de la carga de adversidades experimentadas durante la infancia.

2.4 Objetivos específicos

1. Analizar la relación entre el tipo y/ o número de adversidades en la infancia y el diagnóstico de las diferentes categorías nosológicas incluidas en el grupo de los trastornos internalizados.
2. Evaluar si el poseer un tipo de variante alélica del sistema polimórfico *Val66Met* modifica esta relación.

3. METODOLOGÍA

3.1 Diseño.

En la presente investigación se realizó un análisis secundario de una base de datos clínicos y de variabilidad genética generados de una encuesta sobre salud mental en los adolescentes de la zona metropolitana de la CDMX.

3.2 Definición del universo

Datos recabados de sujetos entre 12 y 17 años habitantes del área metropolitana de la Ciudad de México.

3.3 Tamaño de la muestra

Para este análisis se definió el número de la muestra con base en los adolescentes que cumplan los criterios clínicos para trastornos internalizados.

3.4 Definición de las unidades de observación

Hombres y mujeres entre 12 y 17 años de la zona metropolitana de la CDMX, que fueron entrevistados en sus hogares para conocer la prevalencia de trastornos mentales en jóvenes entre 12 y 17 años de la CDMX. A los sujetos se les realizó una entrevista con el uso de la “Entrevista de diagnóstico internacional compuesta de salud mental mundial asistida por computadora para adolescentes” (WMH-CIDI-A). En este trabajo, usaremos dichos datos para estudiar aspectos relacionados con la edad, sexo, nivel socioeconómico, adversidades infantiles y los trastornos internalizados, y su relación con el polimorfismo del gen BDNF.

MATERIAL Y MÉTODO.

3.5 Criterios de selección

Como se mencionó anteriormente, esta tesis partió de la base de datos anteriormente mencionada para el estudio de la prevalencia de trastornos mentales en jóvenes entre 12 y 17 años en la CDMX, en la cual, de los 3005 sujetos entrevistados, 2200 aceptaron dar una muestra de ADN para los análisis genéticos. Partiendo de ese número, se seleccionaron los datos de los adolescentes que cumplieran con el diagnóstico de trastorno internalizante y que dieron una muestra de ADN.

3.6 Grupo control

Para el grupo control se seleccionaron los datos aleatoriamente de los individuos que no dieron positivo al diagnóstico psiquiátrico, los cuales fueron pareados por edad y sexo (**Figura 5**).

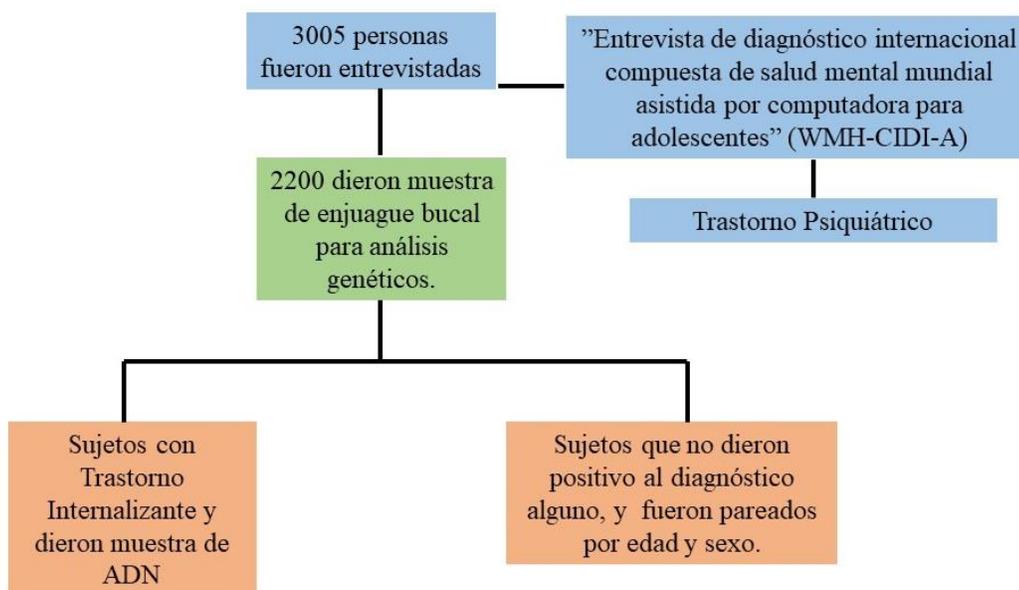


Figura 5. Criterios de selección de los datos.

3.7 Criterios de inclusión

- Datos que se obtuvieron con la información de los adolescentes con adversidades infantiles con un rango de edad entre 12-17 años y que habiten en la CDMX.
- Datos que se obtuvieron con la información de los adolescentes con trastorno internalizado (con un rango de edad entre 12-17 años y que habiten en la CDMX.
- Datos que se obtuvieron con la información de los adolescentes con adversidades infantiles y trastorno internalizado con un rango de edad entre 12-17 años y que habiten en la CDMX.

- Datos que se obtuvieron con la información de los adolescentes que no tengan adversidades infantiles ni trastorno internalizado con un rango de edad entre 12-17 años) y que habiten en la CDMX.

3.8 Criterios de exclusión

- Datos que se obtuvieron con la información de los adolescentes con algún otro trastorno, especialmente a los denominados trastornos externalizantes.

3.9 Criterios de eliminación

- Dato perdido con relación al protocolo de investigación.

3.10 Selección de las fuentes, métodos, técnicas y procedimientos de recolección de la información.

El presente estudio partió de la base de datos anteriormente mencionada (datos clínicos y muestras de ADN de enjuagues bucales) sobre la prevalencia de trastornos mentales en jóvenes entre 12 y 17 años en la CDMX. Para este análisis de base datos secundario, se realizó previamente el reclutamiento, se les dio una carta de consentimiento informado y se les proporcionó toda la información necesaria acerca del proyecto y el protocolo de operación.

3.11 Valoración clínica de los síntomas

El diagnóstico de los trastornos mentales se llevó a cabo con la Entrevista Internacional Psiquiátrica Compuesta versión computarizada (WMH-CIDI-A versión adolescente) (Merikangas, et al. 2009). Esta es una entrevista completamente estructurada que contiene en su primera sección un tamizaje y módulos de seguimiento que proporcionan diagnósticos bajo los criterios de la CIE-10 y del Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales, cuarta edición (DSM-IV) para 17 diagnósticos principales.

Este protocolo se centrará en los siguientes diagnósticos:

- **Adversidades infantiles:** se recopiló información de la base de datos acerca de los eventos adversos en años previos. Los eventos se evaluaron

de las secciones de trastornos por estrés infantil y postraumático del WMH-CIDI-A.

- **Trastornos internalizados:** se hizo una recopilación con la información de la base de datos acerca de los eventos relacionados con los trastornos internalizados, los cuales se evaluaron con la WMH-CIDI-A.

3.12 Análisis de resultados

Los análisis estadísticos se realizaron usando el software del Paquete Estadístico para las Ciencias Sociales (SPSS) (versión 23, SPSS, Inc.; USA) y en los gráficos se utilizó el programa GraphPad Prism 8.4.3. Los resultados de las variables categóricas y continuas son mostrados con el promedio \pm desviación estándar (DE). La comparación de las variables categóricas se realizó mediante pruebas de chi-cuadrada. Los valores de $p < 0.05$ se consideraron estadísticamente significativos.

4. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Los valores descriptivos y comparaciones estadísticas para las variables de edad y género de la muestra analizada dividida por casos (i.e. diagnóstico de al menos algún TI) al compararse con los controles (no cumplieron criterios para algún tipo de TI) se detallan en la **tabla 4**. Se identificó que, comparados con los controles, el grupo TI fue constituido por sujetos un poco más jóvenes y una mayor proporción de mujeres. Por otra parte, las frecuencias de los genotipos del polimorfismo BDNF Val66Met fueron muy similares.

Tabla 3

Promedios, porcentajes y comparación de las variables edad, género y frecuencias genotípicas del polimorfismo BDNF Val66Met en los grupos de casos y controles.

		Trastorno internalizado= 252 Promedio y porcentaje	Control= 295 Promedio y porcentaje	Estadístico t y χ^2
Años		14.1+1.5	14.7+1.6	-4.2, $p= 0,00^*$
Genero	Hombres	30.2 (76)	59.6 (176)	47.6, $p= 0.00^*$
	Mujeres	69.8 (176)	40.3 (119)	
BDNF	Met/Met	1.6 (4)	2.01 (6)	.428, $p= .513$
	Met/Val	21.4 (54)	23.3 (69)	
	Val/Val	79.6 (194)	74.6 (220)	

BDNF, Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro; TI, Trastorno Internalizado; * $p<0.05$

4.1 Análisis de las adversidades infantiles y BDNF

Se analizó, mediante regresión logística, el influjo de 12 adversidades infantiles sobre la probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI, en el cual más de la mitad de las adversidades fueron predictores independientes de estos como se muestra en la tabla 5.

Tabla 4

Razón de momios cruda de las diferentes 12 adversidades infantiles y la probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI.

	TOTAL		MASCULINO		FEMENINO	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%	OR	CI 95%
Abuso sexual	5.2*	1.7 – 15.8	***	***	4.14*	1.1 – 14.4
Violencia familiar	2.0*	1.3 – 3.1	2.10*	1.10 – 4.03	1.95*	1.10 – 3.46
Otras pérdidas de padres	2.1*	1.3 -3.4	2.20*	1.06 – 4.56	2.09*	1.06 – 4.14
Enfermedad mental padres	3.2*	1.9 – 5.4	2.45*	1.14 – 5.27	4.55*	1.96 – 10.57
Uso de sustancias en los padres	2.7*	1.3 – 5.6	3.24*	1.16 – 9.06	2.67	.86 – 8.2
Abuso físico	4.4*	2.6 – 7.2	4.09*	1.97 – 8.50	4.57*	2.2 – 9.4
Negligencia en la crianza	1.6	.857 – 3.1	1.76	.68 – 4.57	1.75	.661 – 4.6
Muerte de alguno de los padres	2.1*	.993 – 4.8	1.16	.34 – 3.99	5.05*	1.12 – 22.67
Conducta criminal de los padres	1.58	.80 – 3.10	2.18	.80 – 5.89	1.27	4.94 – 3.29
Divorcio en los padres	1.2	.765 – 2.0	1.18	.54 – 2.28	1.21	.62 – 2.36
Enfermedad física del adolescente	1.6	.859 – 2.9	1.69	.74 – 3.84	3.34	.93 – 11.89
Adversidad económica	1.3	.876 – 1.9	1.15	.59 – 2.25	1.21	.712 – 2.08

IC, Intervalo de confianza; TI, Trastorno Internalizado; OR, Razón de momios; * $p<0.05$

Los factores como el abuso sexual, físico, la violencia familiar, otras pérdidas de los padres (hace referencia al abandono por parte de los padres por diferentes circunstancias), la enfermedad mental en los padres, el uso de sustancias en los padres y la muerte de alguno de los padres, fueron predictores generales para competir en la categoría de los TI en adolescentes. En cuanto al análisis por género, el uso de sustancias en los padres se detectó sólo en los hombres a diferencia con la muerte de alguno de los padres, donde la relevancia fue mayoritaria en las mujeres.

Nuestros resultados relacionados con el abuso de sustancias en los padres han sido concordantes con otros estudios, pues se han constatado síntomas de internalización en niños con padres y problemas de alcoholismo, destacando que a mayor aumento de alcoholismo mayor agravamiento en la sintomatología de tipo internalizado (Andreas y O'Farrell., 2007). Lo mismo en la condición de tener ambos padres alcohólicos (Chassin., 1991), probablemente a la posible escasez o ausencia de los padres durante la crianza del infante.

En cuanto al análisis por género, en un estudio se demostró que cuando los sujetos entre 2 y 7 años tenían una madre alcohólica, los síntomas de internalización aumentaban de manera semejante en ambos géneros. Sin embargo, a la edad de 7 y 17 años los síntomas de internalización en los niños aumentaban a diferencia de las niñas, los cuales se mantenían con el paso del tiempo, discrepando con nuestros resultados (Lewis et al., 2016).

Por otra parte, referente a la pérdida de alguno de los padres, los resultados obtenidos en esta tesis respaldan hallazgos previos que acentuaron que el fallecimiento de alguno de los padres era un predictor contingente para la sintomatología depresiva en infantes y adolescentes (Gray et al., 2011).

En otro estudio se evidenció que las mujeres adolescentes incrementaron la sintomatología internalizante (posterior a la pérdida) en analogía con bajos niveles de autoestima y sintomatología de Trastorno de Estrés Postraumático (TEPT), a

diferencia con los hombres que incrementaron la sintomatología de tipo externalizante en similitud con bajos niveles de autoestima (menor puntaje que las mujeres) y altos niveles en la centralidad de un evento de pérdida (Ionio et al., 2017), ocasionando este evento traumático una perseverancia de la agonía emocional antedicha pérdida (Boelen., 2021). Teniendo incluso las niñas una recuperación más débil que la de los niños (Schmiege et al., 2006).

Cabe mencionar que, en el abuso sexual, sólo se presentó resultados estadísticos en las mujeres, debido a que, de los 20 individuos que presentaron esa adversidad, sólo 1 era hombre. Sin embargo, existen datos mayores en la sintomatología internalizante en adolescentes del género femenino en comparación con el masculino (Moussavi et al., 2022). En contraste, otra investigación indica que los niños manifestaban un alza en la problematización de internalización vs las niñas. Sin embargo, en las niñas con abuso sexual, la sintomatología internalizada a diferencia de la externalizante fue acrecentando a mayor edad vs los niños (Lewis et al., 2016).

En paralelo al análisis individual de las CAs y con base en un análisis factorial previamente realizado en el ejercicio que dio origen a este protocolo (Ver en anexos), se realizaron los estadísticos mediante regresión logística de las CAs y la probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI (**tabla 6**). Dentro de los componentes: el desajuste de los padres, el abuso, negligencia y disfunción familiar y la muerte de alguno de los padres fueron predictores de los TI en los sujetos. En relación con el género, se derivaron resultados casi análogos a discrepancia de la muerte de alguno de los padres, el cual ya se discutió con anterioridad.

Tabla 5

Razones de momios ajustadas utilizando análisis de regresión logística en grupos de variables de las adversidades infantiles y la probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI.

Adversidades	Total		Hombres		Mujeres	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%	OR	CI 95%
Desajuste de los padres	2.65*	1.75-4.02	2.48*	1.33-4.63	3.15*	1.68-5.90
Abuso, negligencia y disfunción familiar	3.09*	2.16-4.41	2.76*	1.57-4.85	2.91*	1.78-4.75
Muerte de alguno de los padres	2.19*	.99-4.84	1.16	.34-3.99	5.05*	1.12-22.67
Divorcio de los padres/adversidad económica	1.33	.93-1.90	1.27	.71-2.27	1.21	.74-1.97
Enfermedad física in-habilitante	1.6	.85-1.9	1.69	.74-3.84	3.34	.93-11.89

IC, Intervalo de confianza; OR, Razón de momios; *p<0.05

Después, se determinó si las CAs no independientes tenían la probabilidad para el desarrollo de los TI. Para esto se hicieron dos grupos, los que tenían de 0-1 adversidad infantil, debido a que los adolescentes que presentaron 1 adversidad tenían muy baja probabilidad de pertenecer a la categoría de los TI, y los de 2 o más adversidades infantiles.

Mediante el análisis de regresión logística (**tabla 7**), se observó que estar expuesto a ≥ 2 AC durante la infancia es un predictor para el desarrollo de algún TI, en comparación del grupo de 0 a 1 CAs. Referente al genotipo entre los sujetos homocigotos para el alelo Val del BDNF y los que presentaron la posesión de al menos un alelo Met del BDNF (Met+), no existió una asociación en cuanto algún factor “modulatorio” o resiliente ante dichas CA.

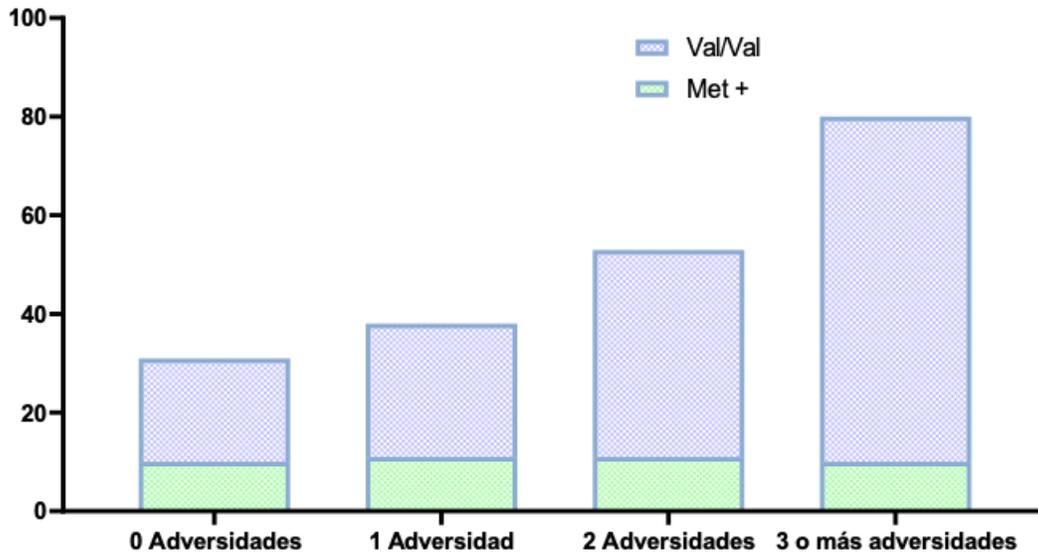
Tabla 6

Razones de momios por género relacionado al número acumulado de adversidades infantiles (CAs) y BDNF sobre el riesgo de pertenecer a la categoría TI.

	TOTAL		MASCULINO		FEMENINO	
	OR	CI 95%	OR	CI 95%	OR	CI 95%
< 1 vs ≥ 2 ACs	3.4*	2.4 – 4.9	3.14*	1.79 – 5.50	3.81*	2.27 - 6.39
BDNF Met + vs no BDNF Met +	1.14	.769 – 1.69	.98	.53 – 1.79	1.10	.62 – 1.93
< o 1 vs ≥ 2 CAs x BDNF Met +	3.44*	2.4 – 4.9	3.14*	1.79 – 5.51	3.85*	2.28 – 6.49

CAs, Adversidades infantiles; OR, Razón de Momios; *P<0.05

Adicionalmente, el número agregado de CAs se relacionó en un aumento en la prevalencia de pertenecer a la categoría de los TI. En otras palabras, a mayor número de CAs, mayor el porcentaje de los sujetos afectados. Aunque este efecto no se observó en los sujetos Met+, los cuales aparentan un fenotipo de tipo “resiliente” ante el número de adversidades en contraste con los sujetos homocigotos para Val/Val, que tuvieron un comportamiento de aumento como se puede apreciar en la **figura 6**.



Val/Val	20.83	27.05	42.26	69.64
Met +	10.11	11.17	11.34	9.82

Figura 6. Porcentaje de sujetos afectados (TI) y su interacción con el número acumulado de AC. El color verde claro representa a los sujetos con el genotipo Met+ y el color azul claro representa a los sujetos con el genotipo Val/Val. Además de que los valores numéricos de ambos genotipos se muestran en las tablas respectivas.

Para una mejor comprensión de la gráfica 6, en la **tabla 8** se resumen los datos que comprenden al número de CAs con base en el genotipo y en total por categoría, es decir, por los grupos en el número de adversidades.

Tabla 8

Criterios de selección y agrupamiento para su análisis en función del genotipo BDNF.

Número de Adversidades Infantiles	CASOS		CONTROLES		TOTAL
	Con base en el genotipo Val/Val (Diagnosticados)	Con base en el genotipo Met+ (Diagnosticados)	Con base en el genotipo Val/Val (No Diagnosticados)	Con base en el genotipo Met+ (No Diagnosticados)	
0 adversidades	35	17	86	30	168
1 adversidad	46	19	82	23	170
2 adversidades	41	11	34	11	97
3 o + adversidades	72	11	18	11	112

BDNF, Factor Neurotrófico Derivado del cerebro

Posteriormente, se indagó si existe una interacción entre las 12 CAs, en relación con el gen candidato BDNF sobre su probabilidad de competir en la categoría de los TI durante la adolescencia. Como estaba previsto, se encontró una relación entre las CAs y el desarrollo de los TI, sin importar si se analizaron individualmente o como variables grupales.

Se encontró un fenotipo de tipo “resiliente” ante el influjo de las CAs en los adolescentes que portaban el alelo Met+ y el desarrollo de algún TI, ajustándose a la hipótesis propuesta, la cual fue basada en un estudio previo sobre TDM y el BDNF (Cruz-Fuentes et al., 2014) con resultados similares. Estos hallazgos están relacionados con los resultados de Strauss (Strauss et al., 2005), en el cual encontraron que los individuos con el alelo Val tenían una asociación con trastornos del estado de ánimo infantil.

En otro estudio transversal con 243 médicos y enfermeras del hospital de Neijing en China (He et al., 2018), a los cuales se les midieron los niveles de estrés (bajo, medio y alto) y depresión (Escala de depresión de autoevaluación, SDS), se encontró una asociación positiva del estrés laboral y la depresión. En cuanto al genotipo, se encontró que los sujetos Val/Val obtuvieron una puntuación del SDS mayor que los portadores del alelo Met, aunque solo fue en el grupo de estrés bajo, concluyendo que la alteración del polimorfismo del BDNF Val66Met, así como el estrés crónico, pueden tener una relación en el desarrollo de síntomas en la depresión.

En contraparte, se encontró que en sujetos post-mortem con el alelo Met, hay un mayor riesgo de desarrollar depresión. Además, se encontraron disminuidos los niveles de la proteína BDNF en algunas áreas cerebrales, como la corteza cingulada anterior (ACC) y el tronco encefálico caudal (puente), en contraste con los individuos que no padecieron depresión, aunque no se encontró asociación entre el polimorfismo BDNF Val66Met y los niveles de proteína BDNF en el cerebro en general (Youssef et al., 2018).

Aunque se ha planteado que el alelo BDNF Met se relaciona con una menor actividad del hipocampo (Hariri et al., 2003; Frey et al., 2007), así como con una disminución en su tamaño (Frodl et al., 2007; Gonul et al., 2011), existen estudios de imagenología que difieren en los resultados (Tsai et al., 2003; Surtees et al., 2007).

A causa de lo anterior, han surgido algunos modelos biológicos que tratan de explicar fisiológicamente la relación que tiene el polimorfismo con la sintomatología psiquiátrica. Por ejemplo, se ha visto, en ratones con el genotipo Val/Val vs los Met/Met, que los primeros han disminuido hasta un 50% de los niveles de BDNF en el núcleo Accumbens (NAc, por sus siglas en inglés) (Krishnan et al., 2007).

Así mismo, se observó en los ratones Val/Val una disminución en el tiempo en la zona de interacción (socialización), conducta que se relaciona con estados depresivos, puesto que se ha visto en pacientes que un aumento de los niveles de BDNF están relacionados con la depresión. Lo anterior es debido a un aumento en la actividad de las neuronas dopaminérgicas en el área tegmental ventral (VTA, por sus siglas en inglés) que da como resultado una mayor afluencia en la comunicación del BDNF en el NAc, proponiendo los autores que dichos efectos pueden ser regulados por la participación en el incremento de los canales de potasio (K⁺) en el VTA.

Por todo lo anterior, se debe considerar que el BDNF está involucrado en el desarrollo de los TI, el cual, según los resultados presentados en esta tesis, tiene la capacidad de hacer frente ante las CAs con un efecto de tipo “refractario”.

5. CONCLUSIONES

- Las adversidades infantiles, independientemente de si son individuales o acumuladas, contribuyen al desarrollo de los TI, aunque existen algunas covariables como el género que se deben considerar en los resultados.
- El SNP Val66Met en el gen BDNF contribuye como un factor “modulador” ante el desarrollo de algún TI.
- Por esta razón, el SNP Val66Met no tiene un efecto específico en el desarrollo de trastornos psiquiátricos, sino generalizado.
- De igual manera, el SNP Val66Met del BDNF y sus niveles en áreas como el NAc parecen estar involucrados en comportamientos similares a los de algún TI.
- Por lo tanto, el desarrollo de algún TI en la adolescencia depende de una compleja relación entre diversas exposiciones ambientales y factores genéticos como el polimorfismo del gen BDNF.

6. REFERENCIAS

Alsina, B., Vu, T., & Cohen-Cory, S. (2001). Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nature neuroscience*, 4(11), 1093–1101. <https://doi.org/10.1038/nn735>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.

Andreas, J. B., & O'Farrell, T. J. (2007). Longitudinal associations between fathers' heavy drinking patterns and children's psychosocial adjustment. *Journal of abnormal child psychology*, 35(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9067-2>

Andrews G. (2018). Internalizing disorders: the whole is greater than the sum of the parts. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(3), 302–303. <https://doi.org/10.1002/wps.20564>

Benjet C, Borges G, Blanco J, Rojas E, Fleiz E, Méndez E. et al. La Encuesta de Salud Mental en adolescentes de México. En: Rodríguez J, Kohn R, Aguilar-Gaxiola S, eds. *Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe*. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2009;90-100.

Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., Neufeld, R. W., Théberge, J., & Lanius, R. A. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 34(3), 187–194.

Boelen P. A. (2021). The centrality of a loss-event: Patterns, correlates, and predictive value. *Anxiety, stress, and coping*, 34(3), 258–265. <https://doi.org/10.1080/10615806.2021.1876226>

Brown, D. W., Anda, R. F., Tiemeier, H., Felitti, V. J., Edwards, V. J., Croft, J. B., & Giles, W. H. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature

mortality. *American journal of preventive medicine*, 37(5), 389–396.
<https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.06.021>

Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169–1180.
<https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>

Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological psychiatry*, 59(9), 812–815.
<https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.022>

Castrén, E., & Monteggia, L. M. (2021). Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological psychiatry*, 90(2), 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>

Chaplin, T. M., & Aldao, A. (2013). Gender differences in emotion expression in children: a meta-analytic review. *Psychological bulletin*, 139(4), 735–765.
<https://doi.org/10.1037/a0030737>

Chassin, L., Rogosch, F., & Barrera, M. (1991). Substance use and symptomatology among adolescent children of alcoholics. *Journal of abnormal psychology*, 100(4), 449–463. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.100.4.449>

Cicchetti D, Toth SL (2015). *Handbook of child psychology and developmental science*. Vol. 3. Wiley; New York: Child Maltreatment.

Cicchetti, D., Hetzel, S., Rogosch, F. A., Handley, E. D., & Toth, S. L. (2016). An investigation of child maltreatment and epigenetic mechanisms of mental and physical health risk. *Development and psychopathology*, 28(4pt2), 1305–1317.
<https://doi.org/10.1017/S0954579416000869>

Cisler J. M. (2017). Childhood Trauma and Functional Connectivity between Amygdala and Medial Prefrontal Cortex: A Dynamic Functional Connectivity and Large-Scale Network Perspective. *Frontiers in systems neuroscience*, 11, 29. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00029>

Collishaw S. (2015). Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56(3), 370–393. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12372>

Cruz-Fuentes, C. S., Benjet, C., Martínez-Levy, G. A., Pérez-Molina, A., Briones-Velasco, M., & Suárez-González, J. (2014). BDNF Met66 modulates the cumulative effect of psychosocial childhood adversities on major depression in adolescents. *Brain and behavior*, 4(2), 290–297. <https://doi.org/10.1002/brb3.220>

Cunha, C., Brambilla, R., & Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory?. *Frontiers in molecular neuroscience*, 3, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.02.001.2010>

DeYoung, C. G., & Krueger, R. F. (2018). A cybernetic theory of psychopathology. *Psychological Inquiry*, 29(3), 117-138.

Eisenberg, N., Cumberland, A., Spinrad, T. L., Fabes, R. A., Shepard, S. A., Reiser, M., Murphy, B. C., Losoya, S. H., & Guthrie, I. K. (2001). The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child development*, 72(4), 1112–1134. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00337>

Frey BN, Walss-Bass C, Stanley JA, Nery FG, Matsuo K, Nicoletti MA, Hatch JP, Bowden CL, Escamilla MA, Soares JC (2007). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects prefrontal energy metabolism in bipolar disorder. *Neuroreport* 18:1567–1570.

Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., Bottlender, R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2007).

Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of general psychiatry*, 64(4), 410–416. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>

Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K (2011). Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 12:110–118.

Grabe, H. J., Schwahn, C., Mahler, J., Appel, K., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., Barnow, S., Freyberger, H. J., Teumer, A., Petersmann, A., Biffar, R., Roskopf, D., John, U., & Völzke, H. (2012). Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 36(2), 264–270. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.010>

Gray, L. B., Weller, R. A., Fristad, M., & Weller, E. B. (2011). Depression in children and adolescents two months after the death of a parent. *Journal of affective disorders*, 135(1-3), 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.009>

Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 23:6690–6694.

He, S. C., Wu, S., Wang, C., Du, X. D., Yin, G., Jia, Q., ... & Zhang, X. Y. (2018). Interaction between job stress and the BDNF Val66Met polymorphism affects depressive symptoms in Chinese healthcare workers. *Journal of affective disorders*, 236, 157-163.

Herpertz-Dahlmann, B., Bühren, K., & Remschmidt, H. (2013). Growing up is hard: mental disorders in adolescence. *Deutsches Arzteblatt international*, 110(25), 432–440. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0432>

Hussong, A. M., Flora, D. B., Curran, P. J., Chassin, L. A., & Zucker, R. A. (2008). Defining risk heterogeneity for internalizing symptoms among children of alcoholic parents. *Development and psychopathology*, 20(1), 165–193. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000084>

Ieraci, A., Madaio, A. I., Mallei, A., Lee, F. S., & Popoli, M. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Human Polymorphism Impairs the Beneficial Exercise-Induced Neurobiological Changes in Mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(13), 3070–3079. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.120>

Ionio, C., Camisasca, E., Milani, L., Miragoli, S., & Di Blasio, P. (2017). Facing Death in Adolescence: What Leads to Internalization and Externalization Problems?. *Journal of child & adolescent trauma*, 11(3), 367–373. <https://doi.org/10.1007/s40653-017-0166-8>

Jaffee S. R. (2017). Child Maltreatment and Risk for Psychopathology in Childhood and Adulthood. *Annual review of clinical psychology*, 13, 525–551. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045005>

Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., & Ustün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current opinion in psychiatry*, 20(4), 359–364. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c>

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>

Klaming, R., Spadoni, A. D., Veltman, D. J., & Simmons, A. N. (2019). Expansion of hippocampal and amygdala shape in posttraumatic stress and early life stress. *NeuroImage. Clinical*, 24, 101982. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101982>

Krishnan, V., Han, M. H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., Laplant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D. C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T. A., Neve, R. L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A. J., Self, D. W., Lee, F. S., ... Nestler, E. J. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131(2), 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>

Krueger, R. F., McGue, M., & Iacono, W. G. (2001). The higher-order structure of common DSM mental disorders: Internalization, externalization, and their connections to personality. *Personality and Individual Differences*, 30(7), 1245-1259.

Lee, E., & Son, H. (2009). Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB reports*, 42(5), 239–244. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2009.42.5.239>

Leraci, A., Madaio, A. I., Mallei, A., Lee, F. S., & Popoli, M. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Human Polymorphism Impairs the Beneficial Exercise-Induced Neurobiological Changes in Mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(13), 3070–3079. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.120>

Lewin, G. R., & Barde, Y. A. (1996). Physiology of the neurotrophins. *Annual review of neuroscience*, 19, 289–317. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>

Lewis, T., McElroy, E., Harlaar, N., & Runyan, D. (2016). Does the impact of child sexual abuse differ from maltreated but non-sexually abused children? A prospective examination of the impact of child sexual abuse on internalizing and externalizing behavior problems. *Child abuse & neglect*, 51, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2015.11.016>

Lin, C. C., & Huang, T. L. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomedical journal*, 43(2), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.01.001>

Masten, A. S., & Cicchetti, D. (2010). Developmental cascades. *Development and psychopathology*, 22(3), 491–495. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000222>

Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(1), 7–20. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.1/krmerikangas>

Mesman, J., & Koot, H. M. (2001). Early preschool predictors of preadolescent internalizing and externalizing DSM-IV diagnoses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(9), 1029–1036. <https://doi.org/10.1097/00004583-200109000-00011>

Molendijk, M. L., Bus, B. A., Spinhoven, P., Kaimatzoglou, A., Oude Voshaar, R. C., Penninx, B. W., van IJzendoorn, M. H., & Elzinga, B. M. (2012). A systematic review and meta-analysis on the association between BDNF val (66) met and hippocampal volume--a genuine effect or a winners curse?. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B (6), 731–740. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32078>

Montag, C., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C. J., & Reuter, M. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism and anxiety: support for animal knock-in studies from a genetic association study in humans. *Psychiatry research*, 179(1), 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.08.005>

Morales-Marín, M. E., Genis-Mendoza, A. D., Tovilla-Zarate, C. A., Lanzagorta, N., Escamilla, M., & Nicolini, H. (2016). Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 1843–1848. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104654>

Moussavi, Y., Wergeland, G. J., Bøe, T., Haugland, B., Larsen, M., & Lehmann, S. (2022). Internalizing Symptoms Among Youth in Foster Care: Prevalence and Associations with Exposure to Maltreatment. *Child psychiatry and human development*, 53(2), 375–388. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01118-x>

Navarro, M. C., Orri, M., Nagin, D., Tremblay, R. E., Oncioiu, S. I., Ahun, M. N., Melchior, M., van der Waerden, J., Galéra, C., & Côté, S. M. (2020). Adolescent internalizing symptoms: The importance of multi-informant assessments in childhood. *Journal of affective disorders*, 266, 702–709. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.106>

Opel, N., Redlich, R., Dohm, K., Zaremba, D., Goltermann, J., Repple, J., Kaehler, C., Grotegerd, D., Leehr, E. J., Böhnlein, J., Förster, K., Meinert, S., Enneking, V., Sindermann, L., Dzvonyar, F., Emden, D., Leenings, R., Winter, N., Hahn, T., Kugel, H., ... Dannlowski, U. (2019). Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study. *The lancet. Psychiatry*, 6(4), 318–326. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30044-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30044-6)

Organización Mundial de la Salud. (17 de noviembre del 2021). Salud mental de adolescente. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(12), 947–957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>

Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(45), 10099–10102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004>

Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, *90*(3), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004>

Pruunsild, P., Sepp, M., Orav, E., Koppel, I., & Timmusk, T. (2011). Identification of cis-elements and transcription factors regulating neuronal activity-dependent transcription of human BDNF gene. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(9), 3295–3308. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-10.2011>

Puetz, V. B., Parker, D., Kohn, N., Dahmen, B., Verma, R., & Konrad, K. (2017). Altered brain network integrity after childhood maltreatment: A structural connectomic DTI-study. *Human brain mapping*, *38*(2), 855–868. <https://doi.org/10.1002/hbm.23423>

Schmiege, S. J., Khoo, S. T., Sandler, I. N., Ayers, T. S., & Wolchik, S. A. (2006). Symptoms of internalizing and externalizing problems: modeling recovery curves after the death of a parent. *American journal of preventive medicine*, *31*(6 Suppl 1), S152–S160. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.07.004>

Schulte-Körne G. (2016). Mental Health Problems in a School Setting in Children and Adolescents. *Deutsches Arzteblatt international*, *113*(11), 183–190. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0183>

Slade, T., & Watson, D. (2006). The structure of common DSM-IV and ICD-10 mental disorders in the Australian general population. *Psychological medicine*, *36*(11), 1593–1600. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008452>

Slopen, N., Koenen, K. C., & Kubzansky, L. D. (2014). Cumulative adversity in childhood and emergent risk factors for long-term health. *The Journal of pediatrics*, *164*(3), 631–8.e82. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.003>

Souza-Queiroz, J., Boisgontier, J., Etain, B., Poupon, C., Duclap, D., d'Albis, M. A., Daban, C., Hamdani, N., Le Corvoisier, P., Delavest, M., Bellivier, F., Guevara, P.,

Leboyer, M., Henry, C., & Houenou, J. (2016). Childhood trauma and the limbic network: a multimodal MRI study in patients with bipolar disorder and controls. *Journal of affective disorders*, 200, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.038>

Strauss J, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetró A, Kiss E, Baji I, King N, Shaikh S, Lanktree M, Kovacs M, Kennedy JL (2005). Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a hungarian sample. *Mol Psychiatry* 10:861–867.

Suliman, S., Hemmings, S. M., & Seedat, S. (2013). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in integrative neuroscience*, 7, 55. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00055>

Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Sandhu MS, Luben R, Day NE, Flint J (2007). No association between the BDNF val66met polymorphism and mood status in a non-clinical community sample of 7389 older adults. *J Psychiatr Res* 41:404–409.

Tandon, M., Cardeli, E., & Luby, J. (2009). Internalizing disorders in early childhood: a review of depressive and anxiety disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, 18(3), 593–610. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2009.03.004>

Tongiorgi E. (2008). Activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor in dendrites: facts and open questions. *Neuroscience research*, 61(4), 335–346. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.04.013>

Tsai S. J. (2018). Critical Issues in *BDNF* Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>

Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ (2003). Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 123B:19–22.

Turecki G, Meaney MJ (2014). Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(2):87-96. doi:10.1016/j.biopsych..11.022

Tyborowska A, Volman I, Niermann HCM, et al. Early-life and pubertal stress differentially modulate grey matter development in human adolescents. *Sci Rep*. 2018;8(1):9201. Published 2018 Jun 15. doi:10.1038/s41598-018-27439-5

Van Os, J., Marsman, A., van Dam, D., Simons, C. J., & GROUP Investigators (2017). Evidence That the Impact of Childhood Trauma on IQ Is Substantial in Controls, Moderate in Siblings, and Absent in Patients With Psychotic Disorder. *Schizophrenia bulletin*, 43(2), 316–324. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw177>

Welti, C. (1997). Demografía I. México: PROLAP-UNAM.

Youssef, M. M., Underwood, M. D., Huang, Y. Y., Hsiung, S. C., Liu, Y., Simpson, N. R., Bakalian, M. J., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Arango, V., & Mann, J. J. (2018). Association of BDNF Val66Met Polymorphism and Brain BDNF Levels with Major Depression and Suicide. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 21(6), 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>

Zhao, M., Chen, L., Yang, J., Han, D., Fang, D., Qiu, X., Yang, X., Qiao, Z., Ma, J., Wang, L., Jiang, S., Song, X., Zhou, J., Zhang, J., Chen, M., Qi, D., Yang, Y., & Pan, H. (2018). BDNF Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-analysis of gene-environment interaction. *Journal of affective disorders*, 227, 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.024>

Alsina, B., Vu, T., & Cohen-Cory, S. (2001). Visualizing synapse formation in arborizing optic axons in vivo: dynamics and modulation by BDNF. *Nature neuroscience*, 4(11), 1093–1101. <https://doi.org/10.1038/nn735>

American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders* (5th ed.). Arlington, VA: American Psychiatric Association.

Andreas, J. B., & O'Farrell, T. J. (2007). Longitudinal associations between fathers' heavy drinking patterns and children's psychosocial adjustment. *Journal of abnormal child psychology*, 35(1), 1–16. <https://doi.org/10.1007/s10802-006-9067-2>

Andrews G. (2018). Internalizing disorders: the whole is greater than the sum of the parts. *World psychiatry: official journal of the World Psychiatric Association (WPA)*, 17(3), 302–303. <https://doi.org/10.1002/wps.20564>

Benjet C, Borges G, Blanco J, Rojas E, Fleiz E, Méndez E. et al. La Encuesta de Salud Mental en adolescentes de México. En: Rodríguez J, Kohn R, Aguilar-Gaxiola S, eds. *Epidemiología de los trastornos mentales en América Latina y el Caribe*. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 2009;90-100.

Bluhm, R. L., Williamson, P. C., Osuch, E. A., Frewen, P. A., Stevens, T. K., Boksman, K., Neufeld, R. W., Théberge, J., & Lanius, R. A. (2009). Alterations in default network connectivity in posttraumatic stress disorder related to early-life trauma. *Journal of psychiatry & neuroscience : JPN*, 34(3), 187–194.

Boelen P. A. (2021). The centrality of a loss-event: Patterns, correlates, and predictive value. *Anxiety, stress, and coping*, 34(3), 258–265. <https://doi.org/10.1080/10615806.2021.1876226>

Brown, D. W., Anda, R. F., Tiemeier, H., Felitti, V. J., Edwards, V. J., Croft, J. B., & Giles, W. H. (2009). Adverse childhood experiences and the risk of premature mortality. *American journal of preventive medicine*, 37(5), 389–396. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2009.06.021>

Brunoni, A. R., Lopes, M., & Fregni, F. (2008). A systematic review and meta-analysis of clinical studies on major depression and BDNF levels: implications for the role of neuroplasticity in depression. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 11(8), 1169–1180. <https://doi.org/10.1017/S1461145708009309>

Bueller, J. A., Aftab, M., Sen, S., Gomez-Hassan, D., Burmeister, M., & Zubieta, J. K. (2006). BDNF Val66Met allele is associated with reduced hippocampal volume in healthy subjects. *Biological psychiatry*, 59(9), 812–815. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2005.09.022>

Castrén, E., & Monteggia, L. M. (2021). Brain-Derived Neurotrophic Factor Signaling in Depression and Antidepressant Action. *Biological psychiatry*, 90(2), 128–136. <https://doi.org/10.1016/j.biopsych.2021.05.008>

Chaplin, T. M., & Aldao, A. (2013). Gender differences in emotion expression in children: a meta-analytic review. *Psychological bulletin*, 139(4), 735–765. <https://doi.org/10.1037/a0030737>

Chassin, L., Rogosch, F., & Barrera, M. (1991). Substance use and symptomatology among adolescent children of alcoholics. *Journal of abnormal psychology*, 100(4), 449–463. <https://doi.org/10.1037//0021-843x.100.4.449>

Cicchetti D, Toth SL (2015). *Handbook of child psychology and developmental science*. Vol. 3. Wiley; New York: Child Maltreatment.

Cicchetti, D., Hetzel, S., Rogosch, F. A., Handley, E. D., & Toth, S. L. (2016). An investigation of child maltreatment and epigenetic mechanisms of mental and physical health risk. *Development and psychopathology*, 28(4pt2), 1305–1317. <https://doi.org/10.1017/S0954579416000869>

Cisler J. M. (2017). Childhood Trauma and Functional Connectivity between Amygdala and Medial Prefrontal Cortex: A Dynamic Functional Connectivity and

Large-Scale Network Perspective. *Frontiers in systems neuroscience*, 11, 29. <https://doi.org/10.3389/fnsys.2017.00029>

Collishaw S. (2015). Annual research review: Secular trends in child and adolescent mental health. *Journal of child psychology and psychiatry, and allied disciplines*, 56(3), 370–393. <https://doi.org/10.1111/jcpp.12372>

Cruz-Fuentes, C. S., Benjet, C., Martínez-Levy, G. A., Pérez-Molina, A., Briones-Velasco, M., & Suárez-González, J. (2014). BDNF Met66 modulates the cumulative effect of psychosocial childhood adversities on major depression in adolescents. *Brain and behavior*, 4(2), 290–297. <https://doi.org/10.1002/brb3.220>

Cunha, C., Brambilla, R., & Thomas, K. L. (2010). A simple role for BDNF in learning and memory?. *Frontiers in molecular neuroscience*, 3, 1. <https://doi.org/10.3389/neuro.02.001.2010>

DeYoung, C. G., & Krueger, R. F. (2018). A cybernetic theory of psychopathology. *Psychological Inquiry*, 29(3), 117-138.

Eisenberg, N., Cumberland, A., Spinrad, T. L., Fabes, R. A., Shepard, S. A., Reiser, M., Murphy, B. C., Losoya, S. H., & Guthrie, I. K. (2001). The relations of regulation and emotionality to children's externalizing and internalizing problem behavior. *Child development*, 72(4), 1112–1134. <https://doi.org/10.1111/1467-8624.00337>

Frey BN, Walss-Bass C, Stanley JA, Nery FG, Matsuo K, Nicoletti MA, Hatch JP, Bowden CL, Escamilla MA, Soares JC (2007). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects prefrontal energy metabolism in bipolar disorder. *Neuroreport* 18:1567–1570.

Frodl, T., Schüle, C., Schmitt, G., Born, C., Baghai, T., Zill, P., Bottlender, R., Rupprecht, R., Bondy, B., Reiser, M., Möller, H. J., & Meisenzahl, E. M. (2007). Association of the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism with

reduced hippocampal volumes in major depression. *Archives of general psychiatry*, 64(4), 410–416. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.64.4.410>

Gonul AS, Kitis O, Eker MC, Eker OD, Ozan E, Coburn K (2011). Association of the brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism with hippocampus volumes in drug-free depressed patients. *World J Biol Psychiatry* 12:110–118.

Grabe, H. J., Schwahn, C., Mahler, J., Appel, K., Schulz, A., Spitzer, C., Fenske, K., Barnow, S., Freyberger, H. J., Teumer, A., Petersmann, A., Biffar, R., Roskopf, D., John, U., & Völzke, H. (2012). Genetic epistasis between the brain-derived neurotrophic factor Val66Met polymorphism and the 5-HTT promoter polymorphism moderates the susceptibility to depressive disorders after childhood abuse. *Progress in neuro-psychopharmacology & biological psychiatry*, 36(2), 264–270. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2011.09.010>

Gray, L. B., Weller, R. A., Fristad, M., & Weller, E. B. (2011). Depression in children and adolescents two months after the death of a parent. *Journal of affective disorders*, 135(1-3), 277–283. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2011.08.009>

Hariri AR, Goldberg TE, Mattay VS, Kolachana BS, Callicott JH, Egan MF, Weinberger DR (2003). Brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism affects human memory-related hippocampal activity and predicts memory performance. *J Neurosci* 23:6690–6694.

He, S. C., Wu, S., Wang, C., Du, X. D., Yin, G., Jia, Q., ... & Zhang, X. Y. (2018). Interaction between job stress and the BDNF Val66Met polymorphism affects depressive symptoms in Chinese healthcare workers. *Journal of affective disorders*, 236, 157-163.

Herpertz-Dahlmann, B., Bühren, K., & Renschmidt, H. (2013). Growing up is hard: mental disorders in adolescence. *Deutsches Arzteblatt international*, 110(25), 432–440. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2013.0432>

Hussong, A. M., Flora, D. B., Curran, P. J., Chassin, L. A., & Zucker, R. A. (2008). Defining risk heterogeneity for internalizing symptoms among children of alcoholic parents. *Development and psychopathology*, 20(1), 165–193. <https://doi.org/10.1017/S0954579408000084>

Ieraci, A., Madaio, A. I., Mallei, A., Lee, F. S., & Popoli, M. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Human Polymorphism Impairs the Beneficial Exercise-Induced Neurobiological Changes in Mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(13), 3070–3079. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.120>

Ionio, C., Camisasca, E., Milani, L., Miragoli, S., & Di Blasio, P. (2017). Facing Death in Adolescence: What Leads to Internalization and Externalization Problems?. *Journal of child & adolescent trauma*, 11(3), 367–373. <https://doi.org/10.1007/s40653-017-0166-8>

Jaffee S. R. (2017). Child Maltreatment and Risk for Psychopathology in Childhood and Adulthood. *Annual review of clinical psychology*, 13, 525–551. <https://doi.org/10.1146/annurev-clinpsy-032816-045005>

Kessler, R. C., Amminger, G. P., Aguilar-Gaxiola, S., Alonso, J., Lee, S., & Ustün, T. B. (2007). Age of onset of mental disorders: a review of recent literature. *Current opinion in psychiatry*, 20(4), 359–364. <https://doi.org/10.1097/YCO.0b013e32816ebc8c>

Kessler, R. C., Berglund, P., Demler, O., Jin, R., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of general psychiatry*, 62(6), 593–602. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.593>

Klaming, R., Spadoni, A. D., Veltman, D. J., & Simmons, A. N. (2019). Expansion of hippocampal and amygdala shape in posttraumatic stress and early life stress. *NeuroImage. Clinical*, 24, 101982. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2019.101982>

Krishnan, V., Han, M. H., Graham, D. L., Berton, O., Renthal, W., Russo, S. J., Laplant, Q., Graham, A., Lutter, M., Lagace, D. C., Ghose, S., Reister, R., Tannous, P., Green, T. A., Neve, R. L., Chakravarty, S., Kumar, A., Eisch, A. J., Self, D. W., Lee, F. S., ... Nestler, E. J. (2007). Molecular adaptations underlying susceptibility and resistance to social defeat in brain reward regions. *Cell*, 131(2), 391–404. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2007.09.018>

Krueger, R. F., McGue, M., & Iacono, W. G. (2001). The higher-order structure of common DSM mental disorders: Internalization, externalization, and their connections to personality. *Personality and Individual Differences*, 30(7), 1245-1259.

Lee, E., & Son, H. (2009). Adult hippocampal neurogenesis and related neurotrophic factors. *BMB reports*, 42(5), 239–244. <https://doi.org/10.5483/bmbrep.2009.42.5.239>

Leraci, A., Madaio, A. I., Mallei, A., Lee, F. S., & Popoli, M. (2016). Brain-Derived Neurotrophic Factor Val66Met Human Polymorphism Impairs the Beneficial Exercise-Induced Neurobiological Changes in Mice. *Neuropsychopharmacology : official publication of the American College of Neuropsychopharmacology*, 41(13), 3070–3079. <https://doi.org/10.1038/npp.2016.120>

Lewin, G. R., & Barde, Y. A. (1996). Physiology of the neurotrophins. *Annual review of neuroscience*, 19, 289–317. <https://doi.org/10.1146/annurev.ne.19.030196.001445>

Lewis, T., McElroy, E., Harlaar, N., & Runyan, D. (2016). Does the impact of child sexual abuse differ from maltreated but non-sexually abused children? A prospective examination of the impact of child sexual abuse on internalizing and externalizing behavior problems. *Child abuse & neglect*, 51, 31–40. <https://doi.org/10.1016/j.chiabu.2015.11.016>

Lin, C. C., & Huang, T. L. (2020). Brain-derived neurotrophic factor and mental disorders. *Biomedical journal*, 43(2), 134–142. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.01.001>

Masten, A. S., & Cicchetti, D. (2010). Developmental cascades. *Development and psychopathology*, 22(3), 491–495. <https://doi.org/10.1017/S0954579410000222>

Merikangas, K. R., Nakamura, E. F., & Kessler, R. C. (2009). Epidemiology of mental disorders in children and adolescents. *Dialogues in clinical neuroscience*, 11(1), 7–20. <https://doi.org/10.31887/DCNS.2009.11.1/krmerikangas>

Mesman, J., & Koot, H. M. (2001). Early preschool predictors of preadolescent internalizing and externalizing DSM-IV diagnoses. *Journal of the American Academy of Child and Adolescent Psychiatry*, 40(9), 1029–1036. <https://doi.org/10.1097/00004583-200109000-00011>

Molendijk, M. L., Bus, B. A., Spinhoven, P., Kaimatzoglou, A., Oude Voshaar, R. C., Penninx, B. W., van IJzendoorn, M. H., & Elzinga, B. M. (2012). A systematic review and meta-analysis on the association between BDNF val (66) met and hippocampal volume--a genuine effect or a winners curse?. *American journal of medical genetics. Part B, Neuropsychiatric genetics: the official publication of the International Society of Psychiatric Genetics*, 159B (6), 731–740. <https://doi.org/10.1002/ajmg.b.32078>

Montag, C., Basten, U., Stelzel, C., Fiebach, C. J., & Reuter, M. (2010). The BDNF Val66Met polymorphism and anxiety: support for animal knock-in studies from a genetic association study in humans. *Psychiatry research*, 179(1), 86–90. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2008.08.005>

Morales-Marín, M. E., Genis-Mendoza, A. D., Tovilla-Zarate, C. A., Lanzagorta, N., Escamilla, M., & Nicolini, H. (2016). Association between obesity and the brain-derived neurotrophic factor gene polymorphism Val66Met in individuals with bipolar disorder in Mexican population. *Neuropsychiatric disease and treatment*, 12, 1843–1848. <https://doi.org/10.2147/NDT.S104654>

Moussavi, Y., Wergeland, G. J., Bøe, T., Haugland, B., Larsen, M., & Lehmann, S. (2022). Internalizing Symptoms Among Youth in Foster Care: Prevalence and Associations with Exposure to Maltreatment. *Child psychiatry and human development*, 53(2), 375–388. <https://doi.org/10.1007/s10578-020-01118-x>

Navarro, M. C., Orri, M., Nagin, D., Tremblay, R. E., Oncioiu, S. I., Ahun, M. N., Melchior, M., van der Waerden, J., Galéra, C., & Côté, S. M. (2020). Adolescent internalizing symptoms: The importance of multi-informant assessments in childhood. *Journal of affective disorders*, 266, 702–709. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2020.01.106>

Opel, N., Redlich, R., Dohm, K., Zaremba, D., Goltermann, J., Repple, J., Kaehler, C., Grotegerd, D., Leehr, E. J., Böhnlein, J., Förster, K., Meinert, S., Enneking, V., Sindermann, L., Dzvonyar, F., Emden, D., Leenings, R., Winter, N., Hahn, T., Kugel, H., ... Dannlowski, U. (2019). Mediation of the influence of childhood maltreatment on depression relapse by cortical structure: a 2-year longitudinal observational study. *The lancet. Psychiatry*, 6(4), 318–326. [https://doi.org/10.1016/S2215-0366\(19\)30044-6](https://doi.org/10.1016/S2215-0366(19)30044-6)

Organización Mundial de la Salud. (17 de noviembre del 2021). Salud mental de adolescente. Recuperado de: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/adolescent-mental-health>

Paus, T., Keshavan, M., & Giedd, J. N. (2008). Why do many psychiatric disorders emerge during adolescence?. *Nature reviews. Neuroscience*, 9(12), 947–957. <https://doi.org/10.1038/nrn2513>

Pezawas, L., Verchinski, B. A., Mattay, V. S., Callicott, J. H., Kolachana, B. S., Straub, R. E., Egan, M. F., Meyer-Lindenberg, A., & Weinberger, D. R. (2004). The brain-derived neurotrophic factor val66met polymorphism and variation in human cortical morphology. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*, 24(45), 10099–10102. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2680-04.2004>

Pruunsild, P., Kazantseva, A., Aid, T., Palm, K., & Timmusk, T. (2007). Dissecting the human BDNF locus: bidirectional transcription, complex splicing, and multiple promoters. *Genomics*, *90*(3), 397–406. <https://doi.org/10.1016/j.ygeno.2007.05.004>

Pruunsild, P., Sepp, M., Orav, E., Koppel, I., & Timmusk, T. (2011). Identification of cis-elements and transcription factors regulating neuronal activity-dependent transcription of human BDNF gene. *The Journal of neuroscience: the official journal of the Society for Neuroscience*, *31*(9), 3295–3308. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4540-10.2011>

Puetz, V. B., Parker, D., Kohn, N., Dahmen, B., Verma, R., & Konrad, K. (2017). Altered brain network integrity after childhood maltreatment: A structural connectomic DTI-study. *Human brain mapping*, *38*(2), 855–868. <https://doi.org/10.1002/hbm.23423>

Schmiege, S. J., Khoo, S. T., Sandler, I. N., Ayers, T. S., & Wolchik, S. A. (2006). Symptoms of internalizing and externalizing problems: modeling recovery curves after the death of a parent. *American journal of preventive medicine*, *31*(6 Suppl 1), S152–S160. <https://doi.org/10.1016/j.amepre.2006.07.004>

Schulte-Körne G. (2016). Mental Health Problems in a School Setting in Children and Adolescents. *Deutsches Arzteblatt international*, *113*(11), 183–190. <https://doi.org/10.3238/arztebl.2016.0183>

Slade, T., & Watson, D. (2006). The structure of common DSM-IV and ICD-10 mental disorders in the Australian general population. *Psychological medicine*, *36*(11), 1593–1600. <https://doi.org/10.1017/S0033291706008452>

Slopen, N., Koenen, K. C., & Kubzansky, L. D. (2014). Cumulative adversity in childhood and emergent risk factors for long-term health. *The Journal of pediatrics*, *164*(3), 631–8.e82. <https://doi.org/10.1016/j.jpeds.2013.11.003>

Solmi, M., Radua, J., Olivola, M. *et al.* Age at onset of mental disorders worldwide: large-scale meta-analysis of 192 epidemiological studies. *Mol Psychiatry* **27**, 281–295 (2022). <https://doi.org/10.1038/s41380-021-01161-7>

Souza-Queiroz, J., Boisgontier, J., Etain, B., Poupon, C., Duclap, D., d'Albis, M. A., Daban, C., Hamdani, N., Le Corvoisier, P., Delavest, M., Bellivier, F., Guevara, P., Leboyer, M., Henry, C., & Houenou, J. (2016). Childhood trauma and the limbic network: a multimodal MRI study in patients with bipolar disorder and controls. *Journal of affective disorders*, *200*, 159–164. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2016.04.038>

Strauss J, Barr CL, George CJ, Devlin B, Vetró A, Kiss E, Baji I, King N, Shaikh S, Lanktree M, Kovacs M, Kennedy JL (2005). Brain-derived neurotrophic factor variants are associated with childhood-onset mood disorder: confirmation in a hungarian sample. *Mol Psychiatry* *10*:861–867.

Suliman, S., Hemmings, S. M., & Seedat, S. (2013). Brain-Derived Neurotrophic Factor (BDNF) protein levels in anxiety disorders: systematic review and meta-regression analysis. *Frontiers in integrative neuroscience*, *7*, 55. <https://doi.org/10.3389/fnint.2013.00055>

Surtees PG, Wainwright NW, Willis-Owen SA, Sandhu MS, Luben R, Day NE, Flint J (2007). No association between the BDNF val66met polymorphism and mood status in a non-clinical community sample of 7389 older adults. *J Psychiatr Res* *41*:404–409.

Tandon, M., Cardeli, E., & Luby, J. (2009). Internalizing disorders in early childhood: a review of depressive and anxiety disorders. *Child and adolescent psychiatric clinics of North America*, *18*(3), 593–610. <https://doi.org/10.1016/j.chc.2009.03.004>

Tongiorgi E. (2008). Activity-dependent expression of brain-derived neurotrophic factor in dendrites: facts and open questions. *Neuroscience research*, *61*(4), 335–346. <https://doi.org/10.1016/j.neures.2008.04.013>

Tsai S. J. (2018). Critical Issues in *BDNF* Val66Met Genetic Studies of Neuropsychiatric Disorders. *Frontiers in molecular neuroscience*, 11, 156. <https://doi.org/10.3389/fnmol.2018.00156>

Tsai SJ, Cheng CY, Yu YW, Chen TJ, Hong CJ (2003). Association study of a brain-derived neurotrophic-factor genetic polymorphism and major depressive disorders, symptomatology, and antidepressant response. *Am J Med Genet B Neuropsychiatr Genet* 123B:19–22.

Turecki G, Meaney MJ (2014). Effects of the Social Environment and Stress on Glucocorticoid Receptor Gene Methylation: A Systematic Review. *Biol Psychiatry*. 2016;79(2):87-96. doi:10.1016/j.biopsych..11.022

Tyborowska A, Volman I, Niermann HCM, et al. Early-life and pubertal stress differentially modulate grey matter development in human adolescents. *Sci Rep*. 2018;8(1):9201. Published 2018 Jun 15. doi:10.1038/s41598-018-27439-5

Van Os, J., Marsman, A., van Dam, D., Simons, C. J., & GROUP Investigators (2017). Evidence That the Impact of Childhood Trauma on IQ Is Substantial in Controls, Moderate in Siblings, and Absent in Patients With Psychotic Disorder. *Schizophrenia bulletin*, 43(2), 316–324. <https://doi.org/10.1093/schbul/sbw177>

Welti, C. (1997). Demografía I. México: PROLAP-UNAM.

Youssef, M. M., Underwood, M. D., Huang, Y. Y., Hsiung, S. C., Liu, Y., Simpson, N. R., Bakalian, M. J., Rosoklija, G. B., Dwork, A. J., Arango, V., & Mann, J. J. (2018). Association of *BDNF* Val66Met Polymorphism and Brain *BDNF* Levels with Major Depression and Suicide. *The international journal of neuropsychopharmacology*, 21(6), 528–538. <https://doi.org/10.1093/ijnp/pyy008>

Zhao, M., Chen, L., Yang, J., Han, D., Fang, D., Qiu, X., Yang, X., Qiao, Z., Ma, J., Wang, L., Jiang, S., Song, X., Zhou, J., Zhang, J., Chen, M., Qi, D., Yang, Y., & Pan, H. (2018). *BDNF* Val66Met polymorphism, life stress and depression: A meta-

analysis of gene-environment interaction. *Journal of affective disorders*, 227, 226–235. <https://doi.org/10.1016/j.jad.2017.10.024>

7. ANEXOS

Se anexa el análisis factorial previamente realizado por el Instituto de Psiquiatría Ramón y la Fuente Muñoz.

Adversidades infantiles	Componentes				
	1	2	3	4	5
Abuso físico	,675	,075	-,108	,165	-,014
Negligencia en la crianza	,442	,012	-,035	-,079	,006
Muerte de algún padre	-,115	,170	-,209	,655	,207
Divorcio de los padres	,239	-,091	,714	,051	,127
Otras pérdidas	,310	-,178	-,635	,032	,058
Enfermedad mental de los padres	,484	,123	,251	-,217	-,137
Uso de sustancias en los padres	,051	,814	-,033	,032	-,041
Conducta criminal de los padres	,218	,697	,083	-,006	,027
Violencia familiar	,566	,252	,111	,105	,127
Enfermedad física del adolescente	,223	,059	-,118	,008	-,679
Adversidades económicas	,128	-,120	,240	,749	-,202
Abuso sexual	,286	,050	-,064	,018	,672

ABREVIATURAS

TI: Trastornos Internalizados

TDAH: Trastorno por Déficit de Atención e Hiperactividad

BDNF: Factor Neurotrófico Derivado del Cerebro

SNP: Polimorfismo de un Solo Nucleótido

Val: Valina

Met: Metionina

OMS: Organización Mundial de la Salud

TAG: Trastorno de Ansiedad Generalizada

TAS: Trastorno de Ansiedad Social

TDM: Trastorno Depresivo Mayor

TP: Trastorno de Pánico

TEPT: Trastorno de Estrés Postraumático

FS: Fobia Social

CDMX: Ciudad de México

WMH-CIDI-A: Entrevista Internacional Psiquiátrica Compuesta versión computarizada

DSM-IV: Manual Diagnóstico y Estadístico de los Trastornos Mentales

IC: Intervalo de Confianza

OR: Razón de Momios